

(22) Data de pedido: **2008.12.01**

(30) Prioridade(s): **2007.12.03 US 991891 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.01.11**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.05.22**
164/2013

(73) Titular(es):

NOVARTIS AG

LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL

CH

(72) Inventor(es):

MUNETO MOGI

US

TOSHIO KAWANAMI

US

KEN YAMADA

US

KAYO YASOSHIMA

US

HIDETOMO IMASE

US

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 4-BENZILAMINO-PIRROLIDINA 1,2-DISSUBSTITUÍDOS COMO INIBIDORES DE CETP ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS TAIS COMO A HIPERLIPIDEMIA OU A ARTERIOSCLEROSE**

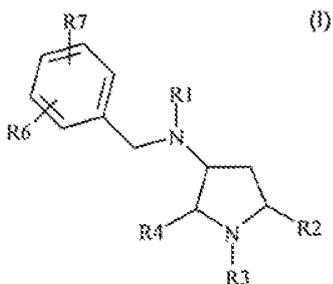
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I): EM QUE AS VARIANTES R1, R2, R3, R4, R6, R7 SÃO CONFORME AQUI DEFINIDAS, E EM QUE O REFERIDO COMPOSTO É UM INIBIDOR DE CETP, E POR CONSEQUENTE PODE SER EMPREGUE PARA O TRATAMENTO DE UMA DESORDEM OU DOENÇA MEDIADA POR CETP OU RESPONSIVA À INIBIÇÃO DE CETP.

RESUMO

**"DERIVADOS DE 4-BENZILAMINO-PIRROLIDINA 1,2-DISSUBSTITUÍDOS
COMO INIBIDORES DE CETP ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS
TAIS COMO A HIPERLIPIDEMIA OU A ARTERIOSCLEROSE"**

A presente invenção proporciona um composto de fórmula (I):



em que as variantes R1, R2, R3, R4, R6, R7 são conforme aqui definidas, e em que o referido composto é um inibidor de CETP, e por conseguinte pode ser empregue para o tratamento de uma desordem ou doença mediada por CETP ou responsiva à inibição de CETP.

DESCRIÇÃO**"DERIVADOS DE 4-BENZILAMINO-PIRROLIDINA 1,2-DISSUBSTITUÍDOS
COMO INIBIDORES DE CETP ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS
TAIS COMO A HIPERLIPIDEMIA OU A ARTERIOSCLEROSE"**

A presente invenção reivindica os compostos novos selecionados a partir do grupo constituído por

éster de 4-carboximetil-ciclo-hexilmetilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (Ex. 4-9);

éster de 3-metil-oxetan-3-ilmetilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (Ex. 9);

éster de 4-etoxicarbonilmetil-ciclo-hexilmetilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (Exemplo 7-12);

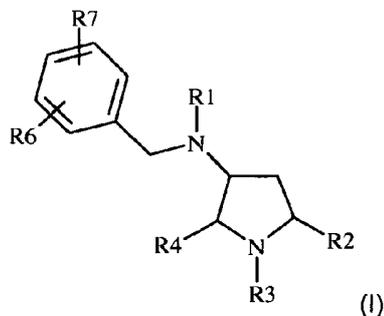
éster de 3-etil-oxetan-3-ilmetilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (Ex. 9-6);

éster de 2-metil-2-metilcarbamoil-propilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (Ex. 13-1); e

éster de 1-dimetilcarbamoil-1-metil-etilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (Ex. 13-2);

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

A presente invenção, por conseguinte, diz genericamente respeito a compostos de fórmula (I)



R1 é cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquil-O-C(O)-, alcanóilo ou alquilo, em que cada cicloalquilo, heterociclilo ou arilo está facultativamente substituído com um a três substituintes selecionados a partir de alquilo, arilo, haloalquilo, hidroxil, halogéneo, nitro, carboxil, tiol, ciano, HSO₃-, cicloalquilo, alcenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alceniloxil, alquil-O-C(O)-, alcanóilo, carbamoílo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, (alquil, cicloalquil, aril e/ou aril-alquil-)amino mono ou dissustituído, H₂N-SO₂-, ou heterociclilo, e em que cada alcanóilo, alquil-O-C(O), alquilo, alcoxi, ou heterociclilo é ainda facultativamente substituído com um a três substituintes selecionados a partir de hidroxil, alquilo, halogéneo,

nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO_3^- , cicloalquilo, alcenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alceniloxi, alquil-O-C(O), alcanóilo, carbamoílo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, (alquil, cicloalquil, aril e/ou aril-alquil-)amino mono ou dissustituído, $\text{H}_2\text{N-SO}_2^-$ ou heterociclilo;

R2 é hidrogénio, alquilo, cicloalquilo ou cicloalquil-alquil-, em que cada alquilo, cicloalquilo ou alcóxilo está facultativamente substituído com um a três substituintes selecionados a partir de alquilo, alcoxi ou halogéneo;

R3 é R8-O-C(O)-, (R8)(R9)N-C(O)-, R8-C(O)-, arilo, heterociclilo ou heteroarilo;

em que R8 e R9 são independentemente hidrogénio, alquilo, -C(O)O-alquilo, alquil-O(O)C-alquil-, amino-(O)C-alquil-, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, heterociclil-alquil-, cicloalquil-alquilo, alquil-O-C(O) ou carboxi, em que cada amino, alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquil-, cicloalquil-alquil- ou heteroarilo é facultativamente substituído com um a três substituintes selecionados a partir de alquilo, hidroxil, halogéneo, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO_3^- , cicloalquilo, alcenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alceniloxi, alquil-halogenoalquilo, alquil-O-C(O)-, alcanóilo, carbamimidoílo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, $\text{H}_2\text{N-SO}_2^-$, cicloalquilo, heterociclilo, alquil-O-C(O)-alquil-, e HO-C(O)-alquil-;

R8 e R9 podem ser tomados em conjunto para formar um heterociclilo de 5 ou 6 membros, ou heteroarilo, que pode ser substituído com substituintes selecionados a partir de alquilo, hidroxil, halogéneo, nitro, carboxi, tiol, ciano,

HSO₃⁻, cicloalquilo, alcenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alceniloxi, alquil-haloalquilo, alquil-O-C(O), alcanóilo, carbamimidoílo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂⁻, amino, H₂N-SO₂⁻, HO-C(O)-alquil-, acetilo e heterociclilo;

R4 é hidrogénio, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, cicloalquil-alquil- ou heteroaril-alquil-, em que cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, cicloalquil-alquil- ou heteroaril-alquil- é facultativamente substituído com um a três substituintes selecionados a partir de alquilo, hidroxil, halogéneo, haloalquilo, nitro, carboxil, tiol, ciano, HSO₃⁻, cicloalquilo, alcenilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi, alceniloxil, alquil-O-C(O)-, alcanóilo, carbamimidoílo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂⁻, amino, (alquil, cicloalquil, aril e/ou aril-alquil-)amino mono ou dissustituído, H₂N-SO₂⁻, heterociclilo;

R6 e R7 são independentemente hidrogénio, alquilo, haloalquilo, halogéneo, ciano, nitro, hidroxil, amino, dialquilamino ou alcoxi, haloalcoxi; ou

R6 é arilo, heteroarilo ou alquil-S(O)₂⁻, em que cada arilo ou heteroarilo é facultativamente substituído com um a três substituintes selecionados a partir de alquilo, hidroxil, halogéneo, nitro, carboxil, tiol, ciano, HSO₃⁻, cicloalquilo, alcenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alceniloxil, alquil-O-C(O), alcanóilo, carbamimidoílo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂⁻, amino, H₂N-SO₂-heterociclilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu isómero ótico, ou uma mistura de isómeros óticos.

A presente invenção também se refere a um processo para a preparação destes compostos, à utilização destes compostos e a preparações farmacêuticas contendo um tal composto sob a forma livre ou sob a forma de um sal farmacêuticamente aceitável.

Extensas investigações farmacológicas têm demonstrado que os compostos acima e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, têm seletividade pronunciada na inibição de CETP (proteína de transferência do éster de colesterol). A CETP está envolvida no metabolismo de qualquer lipoproteína em organismos vivos, e tem um papel importante no sistema de transferência de colesterol reverso. Nomeadamente, a CETP tem atraído a atenção como um mecanismo para a prevenção da acumulação de colesterol em células periféricas e prevenção da arteriosclerose. De facto, no que diz respeito à HDL tendo um papel importante neste sistema de transferência de colesterol reverso, uma série de pesquisas epidemiológicas tem demonstrado que uma diminuição no CE (éster de colesterol) de HDL no sangue constitui um dos fatores de risco de doenças da artéria coronária. Tem sido também clarificado que a atividade da CETP varia dependendo da espécie animal, em que a arteriosclerose devida à carga de colesterol é dificilmente induzida em animais com atividade mais baixa, e no sentido inverso, facilmente induzida em animais com atividade mais alta, e que a hiper-HDL-emia e a hipop-LDL (lipoproteína de baixa densidade)-emia são induzidas no caso de deficiência de CETP, tornando assim o desenvol-

vimento de arteriosclerose difícil, o que por sua vez conduz ao reconhecimento da importância da HDL no sangue, bem como a importância da CETP que medeia a transferência de CE na HDL para a LDL no sangue. Embora muitas tentativas tenham sido feitas nos últimos anos para o desenvolvimento de um fármaco que inibe tal atividade da CETP, um composto que possui uma atividade satisfatória não foi ainda desenvolvido.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Tal como aqui usado, o termo "isómeros" refere-se a compostos diferentes que têm a mesma fórmula molecular. Também conforme aqui usado, o termo "um isómero ótico" refere-se a qualquer uma das várias configurações estereoisoméricas que podem existir para um dado composto da presente invenção e inclui isómeros geométricos. Entende-se que um substituinte pode estar ligado a um centro quiral de um átomo de carbono. Por conseguinte, a invenção inclui enantiómeros, diastereómeros ou racematos do composto. "Enantiómeros" são um par de estereoisómeros que são imagens de espelho não sobreponíveis uma na outra. Uma mistura 1:1 de um par de enantiómeros é uma mistura "racêmica". O termo é usado para designar uma mistura racêmica quando apropriado. "Diastereoisómeros" são estereoisómeros que têm pelo menos dois átomos assimétricos, mas que não são imagens espelhadas uma da outra. A estereoquímica absoluta é especificada de acordo com o sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Quando um composto é um enantiómero

puro a estereoquímica em cada carbono quiral pode ser especificada por *R* ou por *S*. Os compostos resolvidos cuja configuração absoluta é desconhecida podem ser designados (+) ou (-) dependendo da direção (dextro ou levorrotatório) em que eles rodam o plano da luz polarizada no comprimento de onda da linha D do sódio. Alguns dos compostos aqui descritos contêm um ou mais centros assimétricos e podem assim dar origem a enantiómeros, diastereómeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- ou (*S*)-. A presente invenção pretende incluir todos estes isómeros possíveis, incluindo misturas racêmicas, formas opticamente puras e misturas de intermédias. Os isómeros (*R*)- e (*S*)- opticamente ativos podem ser preparados usando sínteses quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais. Se o composto contém uma ligação dupla, o substituinte pode ter a configuração *E* ou *Z*. Se o composto contém um grupo cicloalquilo dissubstituído, o substituinte cicloalquilo pode ter uma configuração *cis* ou *trans*. Todas as formas tautoméricas são também para ser incluídos.

Conforme aqui usado, o termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se aos sais que retêm a eficácia e as propriedades biológicas dos compostos desta invenção e que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Exemplos não limitantes dos sais incluem os sais de adição de base ou ácido inorgânicos e orgânicos de compostos da presente invenção. Em muitos casos, os compostos da presente invenção são capazes de formar sais de ácido e/ou

de base em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxilo ou grupos a eles semelhantes. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Os ácidos inorgânicos a partir dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e outros semelhantes. Os ácidos orgânicos a partir dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanosulfônico, ácido etanossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido salicílico e semelhantes.

Os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas. As bases inorgânicas a partir dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e semelhantes; são particularmente preferido os sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio. As bases orgânicas a partir das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que ocorrem naturalmente, aminas cíclicas, resinas de permuta iônica básicas, e semelhantes, especificamente tais como isopropilamina, trimetilamina,

dietilamina, trietilamina, tripropilamina e etanolamina. Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir de um composto progenitor, uma porção básica ou ácida, por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados fazendo reagir as formas de ácido livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base apropriada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg ou K ou semelhantes), ou fazendo reagir as formas de base livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica do ácido apropriado. Estas reações são tipicamente realizadas em água ou num solvente orgânico, ou numa mistura dos dois. Em geral, são preferidos meios não aquosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol ou acetonitrilo, quando praticável. Listas de sais adequados adicionais podem ser encontradas, por exemplo, em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985).

Conforme aqui utilizado, o termo "agente de suporte farmacologicamente aceitável" inclui qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes tensioativos, antioxidantes, conservantes (por exemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotônicos, agentes de retardamento da absorção, sais, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, ligantes, excipientes, agentes de desintegração, lubrificantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, corantes, tais como materiais e combinações dos mesmos,

como será conhecido do perito na técnica vulgar (ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Printing Company, 1990, pp 1289-1329. Exceto na medida em que qualquer agente de suporte convencional é incompatível com o ingrediente ativo, a sua utilização nas composições terapêuticas ou farmacêuticas é contemplada.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto da presente invenção refere-se a uma quantidade do composto da presente invenção que vai provocar a resposta biológica ou médica de um indivíduo, ou aliviar os sintomas, abrandar ou atrasar a progressão da doença, ou prevenir um doença, etc. Numa forma de realização preferida, a "quantidade eficaz" refere-se à quantidade que reduz ou inibe a expressão ou a atividade da CETP.

Conforme aqui utilizado, o termo "sujeito" ou "indivíduo" refere-se a um animal. Preferivelmente, o animal é um mamífero. Indivíduo também diz respeito a, por exemplo, primatas (por exemplo, seres humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, ratinhos, peixes, aves e semelhantes. Numa forma de realização preferida, o indivíduo é um ser humano.

Conforme aqui utilizado, o termo "uma desordem" ou "uma doença" refere-se a qualquer desarranjo ou anormalidade da função; um estado mórbido físico ou mental. Ver *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 27^a ed., W. B. Saunders Co., 1988).

Conforme aqui utilizado, o termo "inibição" ou "inibindo" refere-se à redução ou supressão de uma dada condição, sintoma ou desordem, ou doença, ou uma diminuição significativa da atividade de linha de base de uma atividade ou processo biológico. Preferivelmente, a condição ou sintoma ou desordem ou doença é mediada pela atividade da CETP ou é responsiva à inibição da CETP.

Conforme aqui utilizado, o termo "tratando" ou "tratamento" de qualquer doença ou desordem refere-se a uma forma de realização para melhoramento da doença ou desordem (isto é, paragem ou redução do desenvolvimento da doença ou pelo menos um dos seus sintomas clínicos). Numa outra forma de realização "tratando" ou "tratamento" refere-se ao melhoramento de pelo menos um parâmetro físico, o que pode não ser discernível pelo paciente. Ainda numa outra forma de realização, "tratando" ou "tratamento" refere-se à modulação da doença ou desordem, quer fisicamente (por exemplo, a estabilização de um sintoma percetível), fisiologicamente (por exemplo, a estabilização de um parâmetro físico) ou ambos. Ainda numa outra forma de realização, "tratando" ou "tratamento" refere-se a prevenção ou retardação do aparecimento ou desenvolvimento ou progressão da doença ou desordem.

Quaisquer misturas resultantes de isómeros podem ser separadas na base das diferenças físico-químicas dos constituintes, nos isómeros geométricos ou óticos puros,

diastereómeros, racematos, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracionada.

Quaisquer racematos de produtos finais ou intermediários resultantes podem ser resolvidos nos antípodas óticos por métodos conhecidos, por exemplo, por separação dos seus sais diastereoméricos, obtidos com um ácido ou base opticamente ativo, e libertando o composto ácido ou básico opticamente ativo. Em particular, a porção pirrolidina pode por conseguinte ser empregue para resolver os compostos da presente invenção nos seus antípodas óticos, por exemplo, por cristalização fracionada de um sal formado com um ácido opticamente ativo, por exemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico ou ácido camphor-10-sulfónico. Os produtos racémicos também podem ser resolvidos por cromatografia quiral, por exemplo cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) usando um adsorvente quiral. Finalmente, os compostos da presente invenção são obtidos na forma livre, na forma de um seu sal ou na forma de seus derivados pró-fármaco.

Quando um grupo básico está presente nos compostos da presente invenção, os compostos podem ser convertidos nos seus sais de adição de ácido, em particular, os sais de adição de ácido com a porção pirazole ou porção morfolina da estrutura, preferivelmente, seus sais farmacologicamente aceitáveis. Estes são formados com ácidos inorgânicos ou ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos ade-

quados incluem, mas sem constituir limitação, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, um ácido fosfórico ou halídrico. Os ácidos orgânicos adequados incluem, mas sem constituir limitação, ácidos carboxílicos, tais como ácidos (alcano C₁-C₄)carboxílicos que, por exemplo, são não substituídos ou substituídos por halogéneo, por exemplo, ácido acético, tais como ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácido oxálico, succínico, maleico ou fumárico, tais como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tais como aminoácidos, por exemplo, ácido aspártico ou glutâmico, ácidos sulfônicos orgânicos, tais como ácidos (alquil C₁-C₄)sulfônicos, por exemplo, ácido metanossulfônico; ou ácidos arilsulfônicos os quais são não substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogéneo. São preferidos os sais formados com ácido clorídrico, ácido metanossulfônico e ácido maleico.

Quando um grupo ácido está presente nos compostos da presente invenção, os compostos podem ser convertidos em sais com bases farmacologicamente aceitáveis. Tais sais incluem sais de metais alcalinos, como sais de sódio, lítio e potássio; sais de metais alcalino-terrosos, como sais de cálcio e de magnésio; sais de amônio com bases orgânicas, por exemplo, sais de trimetilamina, sais de dietilamina, sais de tris(hidroximetil)metilamina, sais de diciclohexilamina e sais de *N*-metil-*D*-glucamina; sais com aminoácidos como arginina, lisina e semelhantes. Os sais podem ser formados usando métodos convencionais, vantajosamente

na presença de um solvente etéreo ou alcoólico, tal como um alcanol inferior. A partir das soluções deste último, os sais podem ser precipitados com éteres, por exemplo, éter dietílico. Os sais resultantes podem ser convertidos nos compostos livres por tratamento com ácidos. Estes ou outros sais também podem ser usados para purificação dos compostos obtidos.

Quando ambos um grupo básico e um grupo ácido estão presentes na mesma molécula, os compostos da presente invenção também podem formar sais internos.

Além disso, os compostos da presente invenção, incluindo os seus sais, também podem ser obtidos na forma dos seus hidratos ou incluir outros solventes usados para a sua cristalização.

Os compostos da presente invenção possuem propriedades farmacológicas valiosas. Os compostos da presente invenção são úteis como inibidores da proteína de transferência do éster de colesterilo (CETP). CETP é um glicopéptido de 74 kD, é segregado pelo fígado e é um elemento-chave na facilitação da transferência de lipídios entre as várias lipoproteínas no plasma. A principal função da CETP é redistribuir ésteres de colesterilo (CE) e triglicéridos entre as lipoproteínas. Ver G. Assmann *et al.*, "HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis" *in Circulation*, **109** (2004) 1118-1114. Porque a maioria dos triglicéridos no plasma tem origem em VLDLs e a maioria dos

CEs são formados em partículas de HDL na reação catalisada por lecitina:colesterol-aciltransferase, a atividade da CETP resulta numa transferência de massa líquida de triglicéridos de VLDLs para LDLs e HDLs e numa transferência de massa líquida de CEs de HDLs para VLDLs e LDLs. Assim, a CETP potencialmente diminui os níveis de HDL-C, aumenta os níveis de LDL-colesterilo (LDL-C) e reduz os tamanhos de partícula de HDL e LDL, e a inibição de CETP poderá ser uma estratégia terapêutica para aumentar HDL-colesterilo (HDL-C), ter um impacto favorável sobre o perfil de lipoproteínas e reduzir o risco de doenças cardiovasculares. De acordo com isto, os compostos da presente invenção como inibidores de CETP são úteis para o retardamento da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou doença que é mediada por CETP ou responsiva à inibição da CETP. Desordens, condições e doenças que podem ser tratadas com os compostos da presente invenção incluem, mas sem constituir limitação, hiperlipidemia, arteriosclerose, aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, desordem cardiovascular, doença cardíaca coronária, doença da artéria coronária, doença vascular coronária, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombose, enfarte cardíaco tal como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, lesão de reperfusão, restenose de angioplastia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, tais como diabetes *mellitus* tipo II, complicações vasculares diabéticas, obesidade, infecção ou

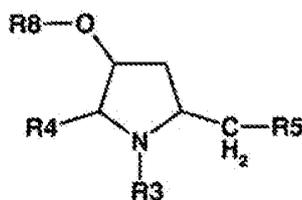
embrionamento do ovo de *Schistosoma* ou endotoxemia, etc.

Adicionalmente, a presente invenção proporciona:

- um composto da presente invenção, conforme aqui descrito acima para utilização como um medicamento;
- a utilização de um composto da presente invenção conforme aqui descrito anteriormente para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardamento da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou doença mediada por CETP ou responsiva à inibição da CETP;
- a utilização de um composto da presente invenção conforme aqui descrito anteriormente para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardamento da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou doença selecionada a partir de hiperlipidemia, arteriosclerose, aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, desordem cardiovascular, doença cardíaca da coronária, doença da artéria coronária, doença vascular coronária, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombose, enfarte cardíaco tal como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, lesão de reperfusão, restenose da angioplastia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes *mellitus* do tipo II, complicações vasculares diabéticas, obesidade ou endotoxemia, etc.

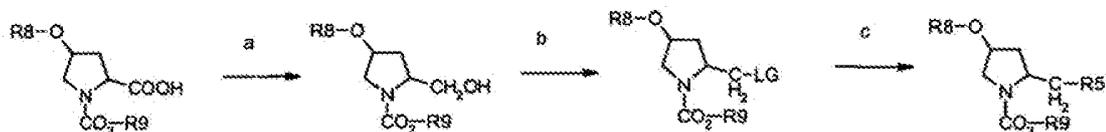
Geralmente, os compostos reivindicados na reivindicação 1 podem ser preparados de acordo com os procedimentos gerais e esquemas seguintes. Em todos estes Esquemas as variantes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 e R8 têm o significado conforme aqui estabelecidos, a menos que definido de outro modo.

1. PROCEDIMENTO GERAL A: USANDO ALCOXIPIRROLIDINA A1



(A1)

1.1. Caminho A1 quando R4 é hidrogênio:



a-1: reagente hidreto

a-2: esterificação; em seguida reagente hidreto

a-3: cloreto de ácido / anidrido misto; em seguida reagente hidreto

em que R8 é conforme aqui definido, por exemplo H, Me, metoximetilo, *t*-butildimetilsililo, tetra-hidrofuranilo, Bn, alilo. R9 é conforme aqui definido, por exemplo, Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo, 9-fluorenilmetilo.

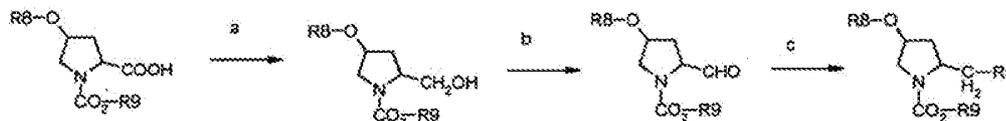
No passo a) são empregues métodos padrão para a redução do ácido carboxílico, tais como a utilização de um agente hidreto, por exemplo, BH₃ ou seus complexos tais

como picolina-borano e borano-piridina, LiAlH_4 , 9-BBN, Alpine borane[®], $\text{LiB}(s\text{-Bu})_3\text{H}$, $\text{LiB}(\text{Sia})_3\text{H}$, ou via ativação do ácido carboxílico como cloreto de ácido, anidrido misto ou éster, seguido por redução com um reagente hidreto tal como NaBH_4 .

No passo b), métodos padrão para a conversão do álcool num grupo separável (LG; por exemplo um mesilato, tosilato, ou brometo) são empregues. Os métodos incluem a utilização de MsCl/base ou TsCl/base ou SOCl_2 ou NBS/PPh_3 ou $\text{CBR}_4/\text{PPh}_3$ ou Tf_2O usando condições bem conhecidas na técnica.

No passo c), são empregues condições padrão para substituição nucleófila, como R_5Mx (Mx; por exemplo, Li, MgCl , MgBr ou MgI) na presença de CuI ($\text{R}_5 = \text{alquilo}$), ou um reagente hidreto ($\text{R}_5 = \text{H}$).

1.2. Caminho AII quando R4 é hidrogénio:



- a-1: reagente hidreto
 a-2: esterificação; em seguida reagente hidreto
 a-3: cloreto de ácido / anidrido misto: em seguida reagente hidreto

em que R8 é conforme aqui definido, por exemplo H, Me, metoximetilo, *t*-butildimetilsililo, tetra-hidrofuranilo, Bn, alilo;

R9 é conforme aqui definido, por exemplo, Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo, 9-fluorenilmetilo;

R10 é conforme aqui definido, por exemplo, H, Me, Et, *t*-Bu *i*-Bu, Ph, metoximetilo, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo.

No passo a) são empregues métodos padrão para a redução do grupo carboxilo, tais como a utilização de um agente hidreto, por exemplo, BH_3 ou seus complexos tais como complexo picolina-borano e borano-piridina, LiAlH_4 , 9 BBN, Alpine borano[®], $\text{LiB}(\text{s-Bu})_3\text{H}$, $\text{LiB}(\text{Sia})_3\text{H}$ ou através da ativação do ácido carboxílico como cloreto de ácido, anidrido misto ou éster, seguido por redução com um reagente hidreto, tal como NaBH_4 .

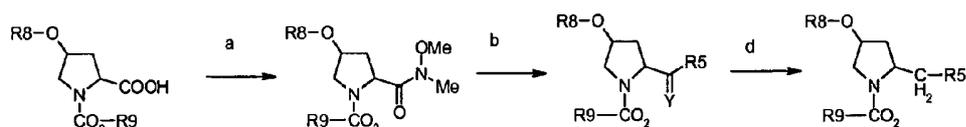
No passo b) são empregues métodos padrão para oxidar o álcool, tais como a utilização de um complexo de crómio (por exemplo, PDC, PCC ou $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$), Pr_4NRuO_4 , níquel de Raney, NCS/TEMPO, um reagente de iodo hipervalente (por exemplo periodinano de Dess-Martin, $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{TEMPO}$), NCS/DMS/base ou um reagente à base de DMSO (por exemplo DMSO/DCC/ H_3PO_4 , DMSO/cloreto de oxalilo/base ou DMSO/ SO_3 /piridina).

Alternativamente, os passos a) e b) podem ser substituídos por conversão ao cloreto de ácido seguido por redução, como com $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$ ou hidrogenólise com H_2 e Pd-BaSO_4 , por conversão a tioléster seguida por redução

Et₃SiH/Pd-C, por conversão em amida seguido por redução com um reagente hidreto, por exemplo LiAlH₄, DIBAL, LiAl(O-*t*Bu)₃, disiamilborano ou Ph₂SiH₂-Ti(O-*i*Pr)₄, por tratamento do ácido carboxílico com Li em MeNH₂ ou NH₃ seguido por hidrólise, ou por redução do éster carboxílico com um reagente de hidreto, por exemplo DIBAL ou LiAlH₄-Et₂NH.

No passo c) são empregues métodos padrão para a conversão de aldeídos, tais como o uso de reagente de Tebbe ou reagente de Wittig ou reagentes de Horner-Wadsworth-Emmons, e seguido pela hidrogenação da ligação dupla com um agente de redução adequado (por exemplo, Pd/C, Pd(OH)₂, PtO₂ ou níquel de Raney, usando condições bem conhecidas na técnica).

1.3. Caminho AIII quando R4 é hidrogénio:



em que R₈ é conforme aqui definido, por exemplo H, Me, MOM, TBS, tetra-hidrofuranilo, Bn, alilo. R₉ é conforme aqui definido, por exemplo, Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn, 2,2,2-tri-cloroetilo, alilo. Y = O ou S.

No passo a) são preparadas *N*-metoxi-*N*-metilamidas (chamadas amidas de Weinreb) empregando *N*,*O*-dimetil-hidroxilamina com o uso de reagente de ativação (por

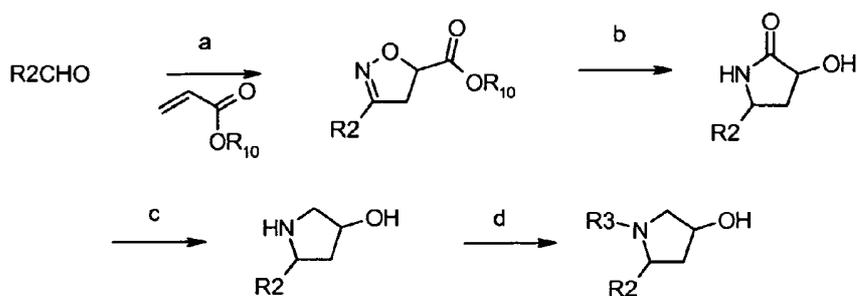
exemplo, DCC, cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo) de ácido carboxílico.

No passo b) são empregues métodos padrão para a alquilação, tais como R_5M_x (M_x ; por exemplo Li, MgCl, MgBr, MgI).

No passo c) são empregues métodos padrão para a desoxigenação de cetona, tais como:

- i) a utilização de níquel de Raney a seguir à preparação de um grupo tiocarbonilo ou tioacetal
- ii) condições de reação de Wolff-Kishner
- iii) condição de redução de Clemmensen

1.4. Caminho AIV quando R4 é hidrogénio:



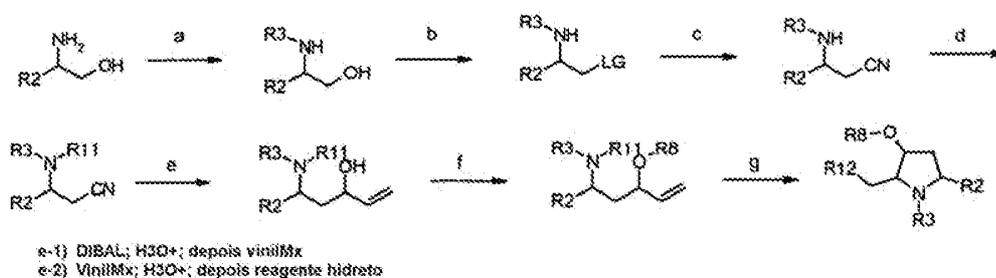
No passo a) são empregues métodos padrão para a cicloadição 1,3-dipolar de óxido de nitrilo, tais como a utilização de i) $HONH_2$ [formação de oxima] ii) ou tratamento simultâneo ou tratamento por passos via formação de nitrilo com cloramina T, éster alfa,beta-insaturado (ver acima), em que R_{10} é por exemplo Me, Et.

No passo b) são empregues métodos padrão para a hidrogenação de isoxazolina com um agente de redução adequado (por exemplo, Pd/C, Pd(OH)₂, PtO₂, níquel de Raney ou Mg, usando condições bem conhecidas na técnica), seguido pela ciclização para se obter a gama-lactama.

No passo c) são empregues métodos padrão para a redução do grupo amida para dar a amina correspondente, tal como a utilização dum agente hidreto, por exemplo BH₃ ou seus complexos tais como complexo picolina-borano e borano-piridina, LiAlH₄, 9-BBN, Alpine borano[®], LiB(s-Bu)₃H, LiB(Sia)₃H, NaBH(OAc)₃, NaBH₃CN, NaBH₄ ou LiBH₄.

No passo d) métodos padrão para a introdução de R3 que são definidos nas reivindicações são empregues para proteger a parte amina da reação indesejada.

1.5. Caminho AV:



em que R8 é conforme aqui definido, por exemplo H, Me, MOM, TBS, tetra-hidrofuranilo, Bn, alilo. R11 é conforme aqui

definido, por exemplo, H, MOM, Bn, TMS, TBS, alilo. Mx é por exemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, também combinação com espécies de Cu.

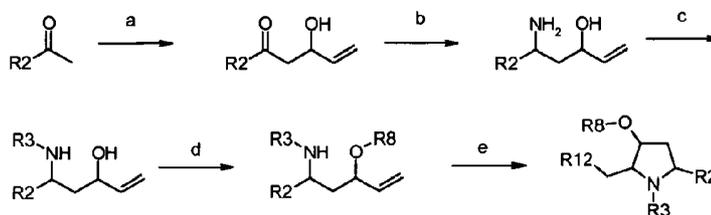
A conversão de R3, R8 e R11 pode ser efectuada através da manipulação do grupo funcional padrão, bem conhecida na técnica, ou conforme especificamente aqui descrito (exceto para H como R3, R8 ou R11).

No passo b) são empregues métodos padrão para a conversão do álcool a um grupo separável (LG; por exemplo mesilato, tosilato ou brometo). Os métodos incluem a utilização de MsCl/base ou TsCl/base ou SOCl₂ ou NBS/PPh₃ ou CBR₄/PPh₃ ou Tf₂O, usando condições bem conhecidas na técnica.

No passo c) foram empregues métodos padrão para a reação de substituição nucleofílica com a espécie aniónica CN (por exemplo NaCN, KCN).

No passo g), a reação de ciclização com R12X (R12 é arilo substituído ou não substituído, ou alquilo substituído ou não substituído, X = halogéneo ou OMs, OTs, OTf) foi realizada na presença de cat. de espécies de paládio, um ligando adicional e uma base. Um exemplo ilustrativo desta química é delineado em *Organic Letters*, **9** (2007) 457-460.

1.6. Caminho AVI:



em que R8 é conforme aqui definido, por exemplo H, Me, MOM, TBS, tetra-hidrofuranilo, Bn, alilo. A conversão de R3 e R8 pode ser efetuada por manipulação de grupos funcionais padrão, bem conhecida na técnica ou conforme especificamente aqui descrito (exceto para H como R4, R8).

No passo a) são empregues métodos padrão para a reação de aldol com acroleína na presença de uma base forte tal como NaH, KOtBu, LHMDS ou LDA.

No passo b) são empregues métodos padrão para a introdução da amina primária, tais como a utilização de:

um equivalente de NH_3 [por exemplo $NH_3/EtOH$, NH_4Cl , NH_4OH], um reagente hidreto [por exemplo, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ ou uma combinação de $Ti(OiPr)_4$ com agentes hidreto tais como $NaBH_4$]

i) ou tratamento simultâneo ou tratamento por passos via formação de imina com $BnNH_2$, um reagente hidreto (ver acima), ii) cat. de hidrogenação

um tratamento com $BnNH_2$ sob condição de cat. de hidrogenação

i) ou tratamento simultâneo ou tratamento por passos via

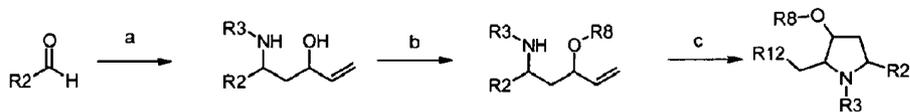
formação de imina com PMBNH₂, reagente hidreto (ver acima), ii) CAN ou DDQ (desbenzilação oxidativa) ou TFA i) ou tratamento simultâneo ou tratamento por passos via formação de imina com Ph₂CHNH₂ (benzidrilamina), reagente hidreto (ver acima), ii) desproteção com TFA/Et₃SiH ou cat. de hidrogenação

i) RONH₂ [formação de oxima], ii) Na ou BH₃ ou cat. de hidrogenação (por exemplo, Ra-Ni, Pd-C, Pt-C) [redução de oxima] em que R é por exemplo benzilo, *p*-metoxibenzilo ou alilo.

i) um reagente hidreto [redução a álcool], ii) condição de Mitsunobu usando PPh₃, DEAD, anião N₃ ou mesilação com MsCl e base, em seguida anião N₃ ou bromação com condições tais como NBS/PPh₃, PBr₃/PPh₃, CBr₄/PPh₃ em seguida anião N₃ ou PBr₃/PPh₃ em seguida anião N₃, iii) PR₃ ou cat. de hidrogenação [redução de azida] em que R é por exemplo etilo ou fenilo no passo c) são empregues métodos padrão para a reação de substituição nucleofílica com espécies de anião CN (por exemplo NaCN, KCN).

No passo e), a reação de ciclização com R12X (R12 é arilo substituído ou não substituído, ou alquilo substituído ou não substituído, X = halogéneo ou OMs, OTs, OTf) é realizada na presença de espécies de cat. de paládio, um ligando adicional e uma base. Um exemplo ilustrativo desta química é delineado em *Organic Letters*, **9** (2007) 457-460.

1.7. Caminho AVII:



em que R8 é conforme aqui definido, por exemplo H, Me, MOM, TBS, tetra-hidrofuranilo, Bn, alilo. Mx é por exemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, também combinação com ZnCl₂ ou espécies de Cu.

A conversão de R3 e R8 pode ser efetuada por manipulação padrão de grupos funcionais bem conhecida na técnica ou conforme especificamente aqui descrito (exceto para H como R3, R8).

No passo a) são empregues métodos padrão para a introdução do aminoálcool, tais como a utilização de:

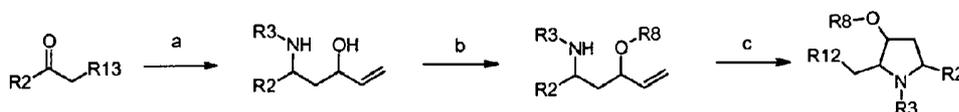
i) RNH₂ [formação de imina: por exemplo R = Boc, alquilsulfinilo, alcoxi]; ii) AlilMx (ver acima); iii) hidrólise ácida (por exemplo HCl aq°); iv) proteção com fonte de R3; v) oxidação por ozono seguido por redução (por exemplo, PPh₃ ou DMS); vi) VinilMx (Mx é por exemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, também combinação com espécies de Zn ou Cu).

i) RNH₂ [formação de imina: por exemplo, R = Boc, alquilsulfinilo, alcoxi]; ii) 3-ButenilMx (ver acima) iii) oxidação alílica (por exemplo SE02).

No passo c) a reação de ciclização com R12X (R12

é arilo substituído ou não substituído, ou alquilo substituído ou não substituído, X = halogéneo ou OMs, OTs, OTf) é realizada na presença de espécies de cat. de paládio, um ligando adicional e uma base. Um exemplo ilustrativo desta química é descrito em *Organic Letters*, **9** (2007) 457-460.

1.8. Caminho AVIII:



em que R8 é conforme aqui definido, por exemplo H, Me, MOM, TBS, tetra-hidrofuranilo, Bn, alilo. R13 é um grupo de remoção de eletrões (por exemplo, CHO, COOMe, COOEt, COOBn, CN).

A conversão de R3 e R8 pode ser efetuada por manipulação de grupos funcionais padrão bem conhecida na técnica ou conforme especificamente aqui descrito (exceto para H como R3, R8).

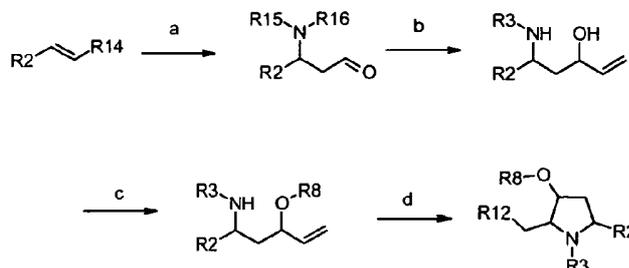
No passo a) são empregues métodos padrão para a introdução do aminoálcool, tais como a utilização de:

- i) RR'NH [formação de imina: por exemplo, R = H, Bn, Boc, alquilsulfinilo, alcoxi, sililoxi; R' = H, Bn, Boc, alquilsulfinilo, alcoxi, sililoxi] na presença de um ácido de Lewis;
- ii) Redução de R13 (exceto para R13 = CHO), para dar o aldeído correspondente;
- iii) VinylMx

(Mx é por exemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, também combinação com espécies de Zn ou Cu).

No passo c) a reação de ciclização com R12X (R12 é arilo substituído ou não substituído, ou alquilo substituído ou não substituído, X = halogéneo ou OMs, OTs, OTf) é realizada na presença de espécies de cat. de paládio, um ligando adicional e uma base. Um exemplo ilustrativo desta química é descrita em *Organic Letters*, **9** (2007) 457-460.

1.9. Caminho AIX:



em que R8 é conforme aqui definido, por exemplo H, Me, MOM, TBS, tetra-hidrofuranilo, Bn, alilo. R14 é um grupo de remoção de eletrões (por exemplo, COOMe, COOEt, COOBn, CN).

A conversão de R3, R8 pode ser efetuada através da manipulação do grupo funcional padrão, bem conhecido na técnica ou como especificamente aqui descrito (exceto para H como R3, R8).

No passo a) são empregues métodos padrão para a reação de aza-Michael, tais como usando:

- O método de MacMillan (ver: *Journal of the American Chemical Society*, **128 (29)** (2006) 9328-9329) quando R14 é CHO.
- O método de Badia (ver: *The Journal of Organic Chemistry*, **69 (7)** (2004) 2588-2590, e referências aí citadas), quando R14 é por exemplo dialquilo ou diarilamida ou éster de alquilo, seguido por redução para a preparação do aldeído correspondente.

No passo c) é empregue o método padrão para a adição de VinilMx (Mx é, por exemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, também combinação com espécies de Zn ou Cu).

No passo d) a reação de ciclização com R12X (R12 é arilo substituído ou não substituído ou alquilo substituído ou não substituído, X = halogéneo ou OMs, OTs, OTf) é realizada na presença de espécies de cat. de Pd, um ligando adicional e uma base. Um exemplo ilustrativo desta química é descrito em *Organic Letters*, **9** (2007) 457-460.

1.10. Caminho AX:

Os compostos de fórmula (A1) podem ser preparados seguindo o caminho de síntese delineado em WO2006002004 A1, quer diretamente quer de forma análoga.

1.11. Caminho AXI:

Os compostos de fórmula (A1) podem ser preparados seguindo a via de síntese delineada em *Synlett*, (2001) **10** pp. 1602-1604, quer diretamente quer de forma análoga.

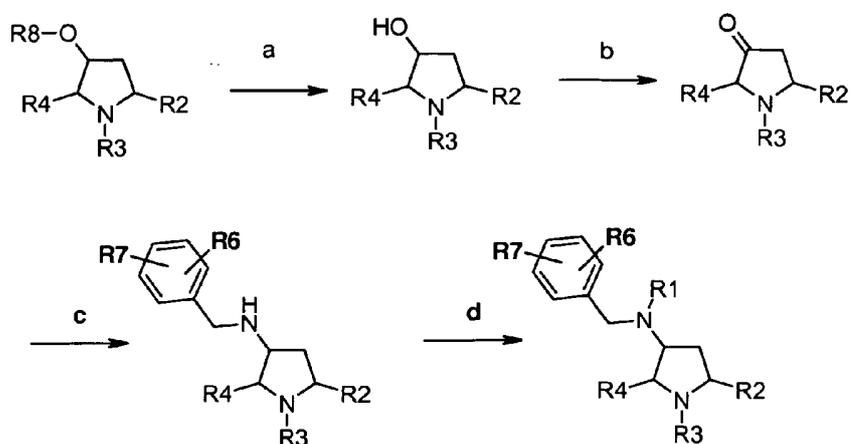
1.12. Caminho AXII:

Os compostos de fórmula (A1) podem ser preparados seguindo a via de síntese delineada em *The Journal of Organic Chemistry*, **59 (8)** (1194) 1958-1960, quer diretamente quer de forma análoga.

1.13. Caminho AXIII:

Os compostos de fórmula (A1) podem ser preparados seguindo a via de síntese delineada no *Journal of Medicinal Chemistry*, **49 (15)** (2006) 4745-4761, quer diretamente quer de forma análoga.

Usando qualquer uma das vias de AI a AXIII acima, a alcoxipirrolidina A1 pode ser convertida no composto de fórmula (I) utilizando um dos caminhos AXIV, AXV ou AXVI mostrados abaixo.

1.14. Caminho AXIV:

No passo a), a remoção de R8 pode ser efetuada por manipulação do grupo funcional padrão conforme bem conhecido na técnica ou como aqui especificamente descrito.

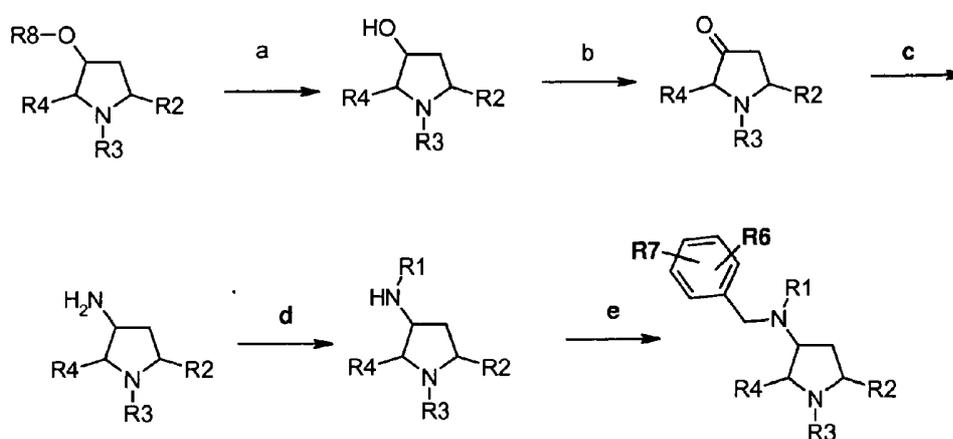
No passo b) são empregues métodos padrão para oxidar o álcool, tais como a utilização de um complexo de crómio (por exemplo, PDC, PCC ou $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$), Pr_4NRuO_4 , níquel de Raney, NCS/TEMPO, um reagente de iodo hipervalente (por exemplo periodinano de Dess-Martin, $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{TEMPO}$), NCS/DMS/base ou um reagente à base de DMSO (por exemplo DMSO/DCC/ H_3PO_4 , DMSO/cloreto de oxalilo/base ou DMSO/ SO_3 /piridina).

No passo c) os métodos padrão para a aaminação redutora são empregues, tais como ArCH_2NH_2 , reagente hidreto [ex. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN , NaBH_3CN , NaBH_4 , LiBH_4 , BH_3 , complexo picolina-borano, borano-piridina], ou $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$; em seguida o reagente hidreto tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN , NaBH_4 , LiBH_4 , borano, complexo picolina-borano, borano-piridina, LiAlH_4 , 9-BBN, Alpine borano[®], $\text{LiB}(s\text{-Bu})_3\text{H}$, $\text{LiB}(\text{Sia})_3\text{H}$, ou formação de imina catalisada ou não catalisada por ácido seguido por redução por agentes hidreto (ver acima).

No passo d) o grupo R1 é introduzido através de uma manipulação usual do grupo funcional na amina, tal como alquilação, formação de carbamato, formação de ureia, substituição $\text{S}_{\text{RN}}1$, aril-aminação e aaminação redutiva.

O grupo R3 pode ser modificado numa fase apropriada para ter a definição desejada conforme indicado nas reivindicações por química de grupo de proteção de azoto padrão conforme conhecido na técnica ou conforme aqui descrito.

1.15. Caminho AXV:



No passo a) a remoção de R8 pode ser efetuada por manipulação de grupo funcional padrão, bem conhecido na técnica ou conforme aqui especificamente descrito.

No passo b) são utilizados métodos padrão para oxidar o álcool, tais como a utilização de um complexo de crómio (por exemplo, PDC, PCC ou Na₂Cr₂O₇), Pr₄NRuO₄, níquel de Raney, NCS/TEMPO, um reagente de iodo hipervalente (por exemplo periodinano de Dess-Martin, PhI(OAc)₂/TEMPO), NCS/DMS/base ou um reagente à base de DMSO (por exemplo DMSO/DCC/H₃PO₄, DMSO/cloreto de oxalilo/base ou DMSO/SO₃/piridina).

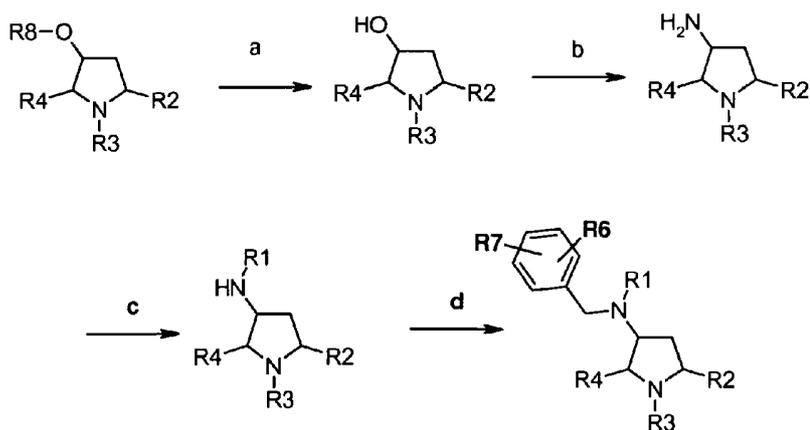
No passo c) são empregues métodos padrão para a introdução da amina primária, tais como a utilização de:

- um equivalente de NH_3 [por exemplo NH_3/EtOH , NH_4Cl , NH_4OH], um reagente hidreto [por exemplo $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN ou uma combinação de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ com agentes hidreto tais como NaBH_4]
- i) quer tratamento simultâneo quer tratamento por passos via formação de imina com BnNH_2 , um reagente hidreto (ver acima); ii) cat. de hidrogenação
- um tratamento com BnNH_2 sob condição de cat. de hidrogenação
- i) quer tratamento simultâneo quer tratamento por passos via formação de imina com PMBNH_2 , reagente hidreto (ver acima), ii) CAN ou DDQ (desbenzilação oxidativa) e TFA
- i) quer tratamento simultâneo quer tratamento por passos via formação de imina com Ph_2CHNH_2 (benzidrilamina), reagente hidreto (ver acima); ii) desproteção com TFA/ Et_3SiH ou cat. de hidrogenação
- i) RONH_2 [formação de oxima]; ii) Na ou BH_3 ou cat. de hidrogenação (por exemplo, Ni-Ra, Pd-C, Pt-C) [a redução de oxima] em que R é por exemplo benzilo, *p*-metoxibenzilo ou alilo.
- i) um reagente hidreto [redução a álcool]; ii) condição de Mitsunobu usando PPh_3 , DEAD, anião N_3 ou mesilação com MsCl e base, em seguida, anião N_3 ou bromação com condições tais como NBS/PPh_3 , $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$, $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ em seguida anião N_3 ou $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$ em seguida anião N_3 ; iii) PR_3 ou cat. de hidrogenação [redução de azida] em que R é, por exemplo, etilo ou fenilo.

Nos passos d) e e), o grupo R1 ou o anel benzilo substituído, respetivamente, são introduzidos por manipulação de grupo funcional usual na amina, tal como alquilação, formação de carbamato, formação de ureia, substituição $S_{RN}1$, aaminação arilo e aaminação redutiva para o passo d) e, preferivelmente, a alquilação e aaminação redutiva para o passo e).

O grupo R3 pode ser modificado numa fase apropriada para ter a definição desejada conforme estabelecido nas reivindicações, por química de grupo de proteção de azoto padrão conforme conhecido na técnica ou conforme aqui descrito.

1.16. Caminho AXVI:

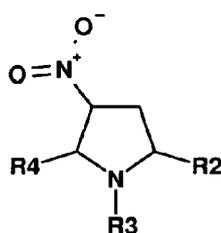


No passo a) a remoção de R8 pode ser efetuada por manipulação de grupos funcionais padrão, bem conhecido na técnica ou conforme aqui especificamente descrito.

No passo b) são empregues métodos padrão para a introdução da amina primária, tais como a utilização de: i) condição de Mitsunobu usando PPh_3 , DEAD, anião N_3 ou mesilação com MsCl e base, em seguida, anião N_3 ou bromação com condições como NBS/PPh_3 , $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$, $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ em seguida anião N_3 ou $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$ em seguida anião N_3 ; ii) PR_3 ou cat. de hidrogenação [redução da azida]

Nos passos c) e d), o grupo R1 ou o anel benzilo substituído, respetivamente, são introduzidas por manipulação habitual de grupo funcional na amina, tal como a alquilação, formação de carbamato, formação de ureia, substituição $\text{S}_{\text{RN}}1$, arilaminação e aminação redutiva para o passo c) e, preferivelmente, alquilação e aminação redutiva para o passo d).

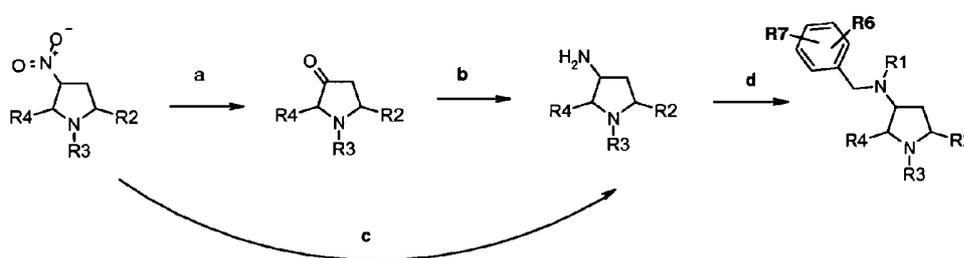
2. PROCEDIMENTO GERAL B: USANDO NITROPIRROLIDINA B1



Os compostos de fórmula (B1) podem ser preparados seguindo a via de síntese delineada em *Synlett*, (2007) 15 pp. 2355-2358, quer diretamente quer analogamente.

Usando o caminho acima, a nitropirrolidina B1 pode ser convertida no composto de fórmula (I), por exemplo usando o caminho BI mostrado abaixo.

2.1. Caminho BI:



No passo a) são empregues métodos padrão para a reação de Nef, tais como a utilização de um agente de oxidação (por exemplo, KMnO_4 , Oxone) e H_2O ou uma base seguida por um ácido prótico (por exemplo HCl , H_2SO_4 , AcOH) e H_2O .

No passo b) são empregues métodos padrão para a introdução da amina primária conforme descrito acima no procedimento A.

No passo c) são empregues métodos padrão para a redução do grupo nitro para se obter a amina primária correspondente, tal como usando Zn/HCl , SmI_2 , $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$, $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ou Pd/C .

No passo d), esta pirrolidina pode ainda também

ser feita reagir para formar um composto de fórmula (I) por métodos de alquilação e manipulações de grupos de proteção de azoto conforme descrito acima no procedimento A.

3. PROCEDIMENTO GERAL C: USANDO QUÍMICA DE YONATO

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados seguindo a via de síntese delineada em *Synlett*, (2004) **1** pp 119-121, *The Journal of Organic Chemistry*, **70 (5)** (2005) 1791-1795, ou *The Journal of Organic Chemistry*, **57 (5)** (1992) 1323-1324, quer diretamente quer de forma análoga.

4. PROCEDIMENTO GERAL D: USANDO QUÍMICA DE IÃO N-ACILIMÍNIO

Os compostos da presente invenção podem ser preparados seguindo a via de síntese delineada em *Chemistry Letters*, **20 (1)** (1991) 81-84, quer diretamente quer de forma análoga.

5. PROCEDIMENTO GERAL E: PREPARAÇÃO A PARTIR DE PIRROLE SUBSTITUÍDO

Os compostos da presente invenção podem ser preparados analogamente a partir de pirrolo substituído e convertendo a pirrolidina obtida por métodos delineados, por exemplo, nos caminhos AXIV, AXV, AXVI ou BI acima. Um exemplo ilustrativo de pirrolidina substituída a partir de pirrolo é delineada em *Journal of Organic Chemistry*, **67 (10)** (2002) 3479-3486.

6. PROCEDIMENTO GERAL F: USANDO QUÍMICA DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

Os compostos da presente invenção podem ser preparados a partir de iletos de azometina e uma enamina analogamente. Um exemplo ilustrativo desta química é delineado em *Tetrahedron*, **55 (31)** (1999) 9535-9558.

7. PROCEDIMENTO GERAL G: UTILIZANDO QUÍMICA DE γ -DIAMINOÁCIDO

Os compostos da presente invenção podem ser preparados a partir nitro-olefina e -amino-éster (ou -amino-amida) seguido de forma análoga por hidrogenólise e convertendo a pirrolidina obtida por métodos delineados, por exemplo, nos caminhos AXIV, AXV, AXVI ou BI acima. Um exemplo ilustrativo desta química é delineado em *Chemical Communications*, (2001) N° 2, pp 207-208.

Os racematos e misturas de diastereómeros obtidos podem ser separados nos isómeros puros ou racematos de uma maneira conhecida na base das diferenças físico-químicas dos componentes, por exemplo, por cristalização fracionada ou por separação por cromatografia quirais ou HPLC utilizando fases estacionárias quirais. Os racematos obtidos podem ainda ser mais resolvidos nos antípodas óticos por métodos conhecidos, por exemplo por recristalização a partir de um solvente oticamente ativo, cromatografia sobre adsorventes quirais, com a ajuda de micro-organismos adequados, por clivagem com enzimas imobilizadas específicas, através da formação de compostos de inclusão, por exemplo usando éte-

res coroa quirais, sendo apenas um enantiómero complexado, ou por conversão em sais diastereoméricos, por exemplo por reação de um racemato de substância final básica com um ácido opticamente ativo, tal como um ácido carboxílico, por exemplo ácido tartárico ou málico, ou ácido sulfónico, por exemplo ácido canforsulfónico, e separação da mistura de diastereómeros obtida deste modo, por exemplo na base das suas solubilidades diferentes, nos diastereómeros a partir dos quais o enantiómero desejado pode ser libertado pela ação de agentes adequados. O enantiómero mais ativo é vantajosamente isolado.

A presente invenção inclui todos os compostos farmacologicamente aceitáveis marcados isotopicamente reivindicados na reivindicação 1 em que um ou mais átomos são trocados por átomos que têm o mesmo número atómico, mas uma massa atómica ou um número de massa diferente da massa atómica ou número de massa usualmente encontrado na natureza.

Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção compreendem isótopos de hidrogénio, tais como ^2H e ^3H , carbono, tais como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, tais como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , iodo, tais como ^{123}I e ^{125}I , azoto, tal como ^{13}N e ^{15}N , oxigénio, tal como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , e enxofre, tal como ^{35}S .

A substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, isto é ^2H , pode produzir certas vantagens

terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, o aumento da semivida *in vivo* ou requisitos de dosagem reduzidos, e por conseguinte podem ser preferidos em algumas circunstâncias.

Os compostos marcados isotopicamente podem geralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecidas dos peritos na técnica ou por processos análogos aos descritos nas Secções Exemplos e Preparações anexas utilizando um reagente isotopicamente marcado apropriado no lugar do reagente não marcado previamente empregue.

Nos compostos de partida e intermediários que são convertidos nos compostos da invenção numa maneira aqui descrita, os grupos funcionais presentes, tais como os grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, são facultativamente protegidos por grupos de proteção convencionais que são comuns em química orgânica preparativa. Os grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos são aqueles que podem ser convertidos sob condições suaves em grupos tiol, carboxilo e hidroxil amino livres sem que a estrutura molecular seja destruída ou que outras reações secundárias indesejáveis ocorram.

A finalidade da introdução de grupos de proteção é a de proteger os grupos funcionais de reações indesejadas com componentes da reação sob as condições utilizadas para levar a cabo uma transformação química desejada. A necessidade e escolha de grupos de proteção para uma reação

particular é conhecida dos peritos na técnica e depende da natureza do grupo funcional a ser protegido (grupo hidróxi, grupo amino, etc.), da estrutura e estabilidade da molécula da qual o substituinte é uma parte e das condições de reação.

Grupos de proteção bem conhecidos que satisfazem estas condições e sua introdução e remoção são descritos, por exemplo, em McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, NY (1973), e Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

As reações acima referidas são realizadas de acordo com métodos padrão, na presença ou ausência de diluente, preferivelmente, tal como são inertes aos reagentes e são seus solventes, de catalisadores, agentes de condensação ou outros referidos, respetivamente e/ou atmosferas inertes, a baixas temperaturas, temperatura ambiente ou temperaturas elevadas, preferivelmente ou próximo do ponto de ebulição dos solventes utilizados, e à pressão atmosférica ou superatmosférica. Os solventes, catalisadores e condições de reação preferidas são estabelecidos nos Exemplos ilustrativos apensos.

A invenção inclui ainda qualquer variante dos presentes processos, nos quais um produto intermediário obténível em qualquer seu estágio é usado como material de partida e os passos restantes são realizados, ou nos quais

os materiais de partida são formados *in situ* sob as condições de reação, ou nos quais os componentes da reação são usados na forma dos seus sais ou antípodas óticamente puros.

Os compostos da invenção e intermediários podem também ser convertidos uns nos outros de acordo com métodos geralmente conhecidos de per se.

Num outro aspeto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode ser formulada para vias de administração particulares, tais como administração oral, administração parentérica e administração retal, etc.. Além disso, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser feitas numa forma sólida, incluindo cápsulas, comprimidos, pílulas, grânulos, pós ou supositórios, ou numa forma líquida, incluindo soluções, suspensões ou emulsões. As composições farmacêuticas podem ser sujeitas a operações farmacêuticas convencionais tais como esterilização e/ou podem conter diluentes inertes convencionais, agentes de lubrificação ou agentes tampõnantes, assim como adjuvantes, tais como conservantes, estabilizantes, agentes molhantes, emulsionantes e tampões.

Preferivelmente, as composições farmacêuticas são comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo juntamente com

- a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;
- b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seus sais de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também
- c) ligantes, por exemplo silicato de alumínio e magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; se desejado
- d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou o seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou
- e) absorventes, corantes, aromatizantes e edulcorantes.

Os comprimidos podem ser ou revestidos com película ou filme, ou com revestimento entérico de acordo com métodos conhecidos na técnica. As composições adequadas para administração oral incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção na forma de comprimidos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires. As composições destinadas a utilização oral são preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para o fabrico de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados de entre o grupo constituído por agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes, a fim de proporcionar preparações farmacêuticamente elegantes e saborosas. Os comprimidos contêm o ingrediente ativo em

mistura com excipientes não tóxicos farmacologicamente aceitáveis que sejam adequados para o fabrico de comprimidos. Estes excipientes são, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho, ou ácido alginico; agentes aglutinantes, por exemplo, amido, gelatina ou a acácia; e agentes de lubrificação, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos não revestidos ou revestidos por técnicas conhecidas para atrasar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e assim proporcionar uma ação sustentada ao longo de um período mais longo. Por exemplo, um material de retardamento tal como monostearato de glicerilo ou distearato de glicerilo pode ser empregue. As formulações para uso oral podem ser apresentadas na forma de cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou na forma de cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio de óleo, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

As composições injetáveis são preferivelmente soluções isotónicas aquosas ou suspensões, e os supositórios são vantajosamente preparados a partir de emulsões ou suspensões gordas. As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, molhantes ou emulsionantes,

promotores de solução, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, eles podem também conter outras substâncias terapêuticamente valiosas.

As referidas composições são preparadas de acordo com métodos de mistura, granulação ou revestimento convencionais, respetivamente, e conter cerca de 0,1-75%, preferivelmente cerca de 1-50%, do ingrediente ativo.

As composições adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção com agente de suporte. Veículos vantajosos incluem solventes absorvíveis farmacologicamente aceitáveis para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, os dispositivos transdérmicos estão na forma de uma ligadura compreendendo um membro de suporte, um reservatório contendo o composto facultativamente com agentes de suporte, facultativamente uma barreira controladora da velocidade para entregar o composto a partir da pele do hospedeiro a uma velocidade controlada e predeterminada ao longo de um período de tempo prolongado, e meios para segurar o dispositivo à pele.

As composições apropriadas para aplicação tópica, por exemplo à pele e olhos, incluem soluções aquosas, suspensões, pomadas, cremes, géis ou formulações pulverizáveis, por exemplo, para entrega por aerossol ou semelhante. Tais sistemas de entrega tópica serão em particular apropriados para aplicação dérmica, por exemplo, para o

tratamento de cancro da pele, por exemplo, para utilização profilática em cremes solares, loções, sprays e similares. Eles são, portanto, particularmente adequados para uso em formulações tópicas, incluindo cosméticas, bem conhecidas na técnica. Estas podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes melhoradores da tonicidade, tampões e conservantes.

A presente invenção proporciona ainda composições farmacêuticas anidras e formas de dosagem que compreendem os compostos da presente invenção como ingredientes ativos, uma vez que a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (por exemplo, 5%) é amplamente aceita nas técnicas farmacêuticas como um meio de simular a armazenagem a longo prazo de modo a determinar características tais como a vida em prateleira ou a estabilidade de formulações ao longo do tempo. Ver, por exemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, Nova Iorque, NY, 1995, pp 379-80. Com efeito, a água e o calor aceleram a decomposição de alguns compostos. Assim, o efeito da água numa formulação pode ter grande significado uma vez que a humidade é comumente encontrada durante o fabrico, manuseamento, embalagem, armazenagem, expedição e utilização das formulações.

As composições e formas de dosagem farmacêuticas anidras da invenção podem ser preparadas utilizando ingredientes anidros ou contendo baixa humidade e baixa

humidade ou condições de baixa humidade. As composições e formas de dosagem farmacêuticas que compreendem lactose e pelo menos um ingrediente ativo que compreende uma amina primária ou secundária são preferivelmente anidras se for esperado um contacto substancial com humidade durante o fabrico, embalagem e/ou armazenamento.

Uma composição farmacêutica anidra deve ser preparada e armazenada de tal forma que a sua natureza anidra seja mantida. De acordo com isto, as composições anidras são preferivelmente embaladas utilizando materiais conhecidos por prevenirem a exposição à água, tal que eles possam ser incluídos em kits de formulário adequado. Exemplos de embalagens adequadas incluem, mas sem constituir limitação, folhas hermeticamente seladas, plásticos, recipientes de doses unitárias (por exemplo, frascos), embalagens de ampolas/blisters e embalagens de tiras.

A invenção proporciona ainda composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem um ou mais agentes que reduzem a velocidade à qual o composto da presente invenção como um ingrediente ativo se decompõe. Tais agentes, que são referidos aqui como "estabilizantes," incluem, mas sem constituir limitação, antioxidantes tais como ácido ascórbico, tampões de pH, ou tampões de sal, etc.

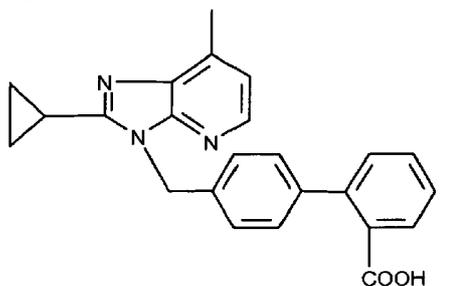
A invenção refere-se igualmente a uma combinação de um composto da presente invenção, respetivamente, ou um

seu sal farmacologicamente aceitável com um outro princípio ativo. A combinação pode ser feita por exemplo com os seguintes princípios ativos selecionados de entre o grupo consistindo por um:

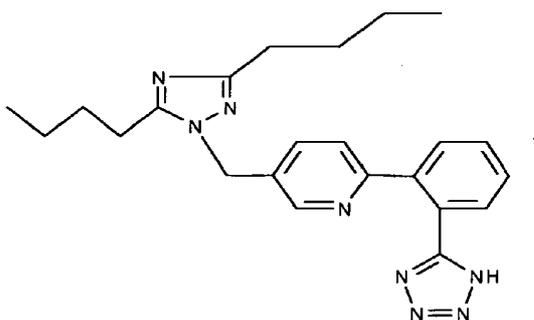
- (i) inibidor da HMG-CoA-redutase ou um seu sal farmacologicamente aceitável,
- (ii) antagonista do recetor de angiotensina II ou um seu sal farmacologicamente aceitável,
- (iii) inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ACE) ou um seu sal farmacologicamente aceitável,
- (iv) bloqueador do canal de cálcio ou um seu sal farmacologicamente aceitável,
- (v) inibidor da aldosterona-sintase ou um seu sal farmacologicamente aceitável,
- (vi) antagonista da aldosterona ou um seu sal farmacologicamente aceitável,
- (vii) inibidor dual da enzima de conversão da angiotensina/endopeptidase neutra (ACE/NEP) ou um seu sal farmacologicamente aceitável,
- (viii) antagonista da endotelina ou um seu sal farmacologicamente aceitável,
- (ix) inibidor de renina ou um seu sal farmacologicamente aceitável,
- (x) diurético ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e
- (xi) um imitador de ApoA-I.

Um antagonista do recetor de angiotensina II ou um seu sal farmacêuticamente aceitável é para ser entendido como sendo um ingrediente ativo que se liga ao recetor de angiotensina II subtipo de recetor AT₁ mas não resulta na ativação do recetor. Como consequência da inibição do recetor AT₁, estes antagonistas podem, por exemplo, ser empregues como anti-hipertensores ou para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

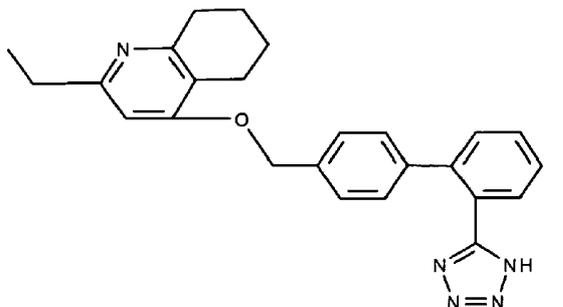
A classe de antagonistas do recetor AT₁ compreende compostos tendo diferentes características estruturais, sendo essencialmente preferidos os não peptídicos. Por exemplo, pode ser feita menção dos compostos que são selecionados a partir do grupo constituído por valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasesartan, telmisartan, o composto com a designação E-1477 da fórmula seguinte



o composto com a designação SC-52458 da fórmula seguinte



e o composto com a designação ZD-8731 com a seguinte fórmula



ou, em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável.

Antagonistas do receptor AT_1 preferidos são aqueles agentes que tenham sido comercializados, o mais preferido é o valsartan ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os inibidores da HMG-CoA-redutase (também chamada β -hidroxi- β -metilglutaril-Coenzima A-redutase) são entendidos como sendo aqueles agentes ativos que podem ser utilizados para baixar os níveis de lípidos incluindo o colesterol no sangue.

A classe dos inibidores da HMG-CoA-redutase compreende compostos tendo diferentes características estruturais. Por exemplo, pode ser feita menção dos compostos que são selecionados do grupo constituído por atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, di-hidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, sin-

vastatina e velostatina, ou, em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os inibidores da redutase HMG-CoA-redutase preferidos são aqueles agentes que foram comercializados, o mais preferido é fluvastatina e pitavastatina ou, em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável.

A interrupção da degradação enzimática da angiotensina I em angiotensina II com os assim chamados inibidores da ACE (também chamados inibidores da enzima de conversão da angiotensina) é uma variante bem sucedida para a regulação da pressão sanguínea e por conseguinte também torna disponível um método terapêutico para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

A classe de inibidores da ACE compreende compostos que têm diferentes características estruturais. Por exemplo, pode ser feita menção dos compostos que são selecionados a partir do grupo constituído por alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril e trandolapril ou, em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os inibidores de ACE preferidos são aqueles agentes que tenham sido comercializados, mais preferidos são benazepril e enalapril.

A classe de BCCs (ou «CCBs») compreende essencialmente di-hidropiridinas (DHPS) e não-DHPS tais como BCCs do tipo diltiazem e do tipo verapamil.

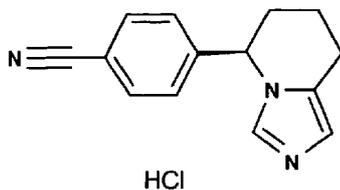
Um BCC útil na referida combinação é preferivelmente uma DHP representativa selecionada a partir do grupo constituído por amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nivaldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e nivaldipina, e é preferivelmente uma não-DHP representativa selecionada a partir do grupo constituído por flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil e verapamil, e em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável. Todos estes BCCs são utilizados terapêuticamente, por exemplo, como anti-hipertensivos, antiangina *pectoris* ou antiarrítmicos. Os BCCs preferidos compreendem amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e verapamil ou, por exemplo dependente do BCC específico, um seu sal farmacologicamente aceitável. Especialmente preferido como DHP é amlodipina ou um seu sal farmacologicamente aceitável, especialmente o seu besilato. Um representativo especialmente preferido de não-DHPS é verapamil ou um sal farmacologicamente aceitável, especialmente o seu hidrocloreto.

O inibidor de aldosterona-sintetase é uma enzima que converte a corticosterona a aldosterona por hidroxila-

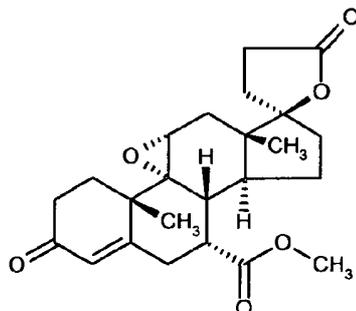
lação da corticosterona para formar 18-OH-corticosterona e 18-OH-corticosterona a aldosterona. A classe de inibidores da sintase de aldosterona é conhecida por ser aplicada para o tratamento de hipertensão e aldosteronismo primário e compreende inibidores da aldosterona-sintase não só esteroides mas também não esteroides, estes últimos sendo os mais preferidos.

É dada preferência aos inibidores de aldosterona-sintase comercialmente disponíveis ou aqueles inibidores de aldosterona-sintase que tenham sido aprovados pelas autoridades de saúde.

A classe de inibidores de aldosterona-sintase compreende compostos tendo diferentes características estruturais. Por exemplo, pode ser feita menção dos compostos que são selecionados a partir do grupo constituído por inibidores de aromatase não-esteroidais anastrozole, fadrozole (incluindo o seu enantiómero (+)), bem como o inibidor de aromatase esteroide exemestano, ou, em cada caso quando aplicável, um seu sal farmacologicamente aceitável. O inibidor de aldosterona-sintase não esteroide mais preferido é o enantiómero (+) do hidrocloreto de fadrozole (patentes dos E.U.A. 4617307 e 4889861) de fórmula



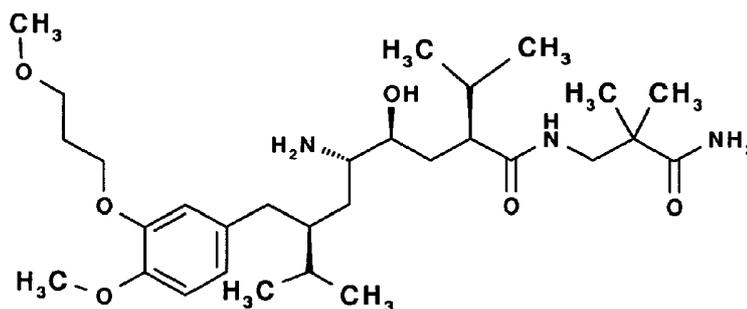
Um antagonista esteroidal de aldosterona preferido é eplerenona de fórmula



ou espironolactona.

Um inibidor dual preferido da enzima de conversão da angiotensina/endopetidase neutra (ACE/NEP), é, por exemplo, omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril ou fasidotrilato ou, se apropriável, um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Um antagonista de endotelina preferido é, por exemplo, bosentano (cf. EP 526708 A), além disso, tezosentano (cf. WO 96/19459), ou em cada caso, um seu sal farmacêuticamente aceitável. Um inibidor de renina é, por exemplo, um inibidor de renina não peptídico tal como o composto de fórmula



quimicamente definido como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida. Este representante é especificamente revelado em EP 678503 A. Especialmente preferido é o seu sal hemifumarato.

Um diurético é, por exemplo, um derivado de tiazida selecionado do grupo constituído por clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclorotiazida e clorotalidona. O mais preferido é a hidroclorotiazida.

Um imitador de ApoA-I é, por exemplo, o péptido D4F, especialmente de fórmula DWFKAFYDKVAEKFKKEAF.

Preferivelmente, as quantidades terapeuticamente eficazes em conjunto dos agentes ativos de acordo com a combinação da presente invenção podem ser administradas simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem, separadamente ou numa combinação fixa.

A estrutura dos agentes ativos identificados por nomes genéricos ou de marca pode ser tirada da edição atual do compêndio padrão "The Merck Index" ou de bases de dados, por exemplo, IMS LifeCycle (por exemplo IMS World Publications). Qualquer pessoa perita na técnica está totalmente habilitada para identificar os agentes ativos e, com base nestas referências, igualmente habilitada para fabricar e testar as indicações farmacêuticas e as

propriedades em modelos de teste padrão, não só *in vitro* mas também *in vivo*.

Além disso, as combinações conforme descritas acima podem ser administradas a um indivíduo via administração (uso) simultânea, separada ou sequencial. A administração (uso) simultânea pode ocorrer sob a forma de uma combinação fixa com dois ou mais ingredientes ativos, ou por administração simultânea de dois ou mais compostos que são formulados independentemente. A administração (uso) sequencial significa preferivelmente a administração de um (ou mais) compostos ou ingredientes ativos de uma combinação num determinado instante, outros compostos ou ingredientes ativos num instante diferente, isto é, de uma forma cronicamente escalonada, preferivelmente tal que a combinação mostra uma maior eficiência do que os compostos individuais administrados independentemente (especialmente exibindo sinergia). A administração (uso) separada significa preferivelmente a administração dos compostos ou ingredientes ativos da combinação independentemente uns dos outros em diferentes instantes, significando preferivelmente que dois compostos são administrados de tal forma que nenhuma sobreposição de níveis no sangue mensuráveis de ambos os compostos está presente numa forma de sobreposição (ao mesmo tempo).

Também as combinações de duas ou mais administrações sequenciais, separadas e simultâneas são possíveis, preferivelmente tal que a combinação composto-fármacos

mostra um efeito terapêutico conjunto que excede o efeito encontrado quando a combinação composto-fármacos é usada independentemente em intervalos de tempo tão grandes que nenhuma efeito mútuo sobre a sua eficácia terapêutica pode ser encontrado, sendo um efeito sinérgico especialmente preferido.

Adicionalmente, a presente invenção proporciona:

- uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para utilização como um medicamento;
- a utilização de uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para o retardamento da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou doença mediada por CETP ou responsiva à inibição da CETP;
- a utilização de uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para o retardamento da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou doença selecionada de entre hiperlipidemia, arteriosclerose, aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, desordem cardiovascular, doença cardíaca coronária, doença da artéria coronária, doença vascular coronária, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombose, enfarte cardíaco tal como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, lesão de reperfusão, restenose de angioplastia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva,

diabetes tal como diabetes *mellitus* tipo II, complicações vasculares diabéticas, obesidade ou endotoxemia, etc.

A composição farmacêutica ou combinação da presente invenção pode estar na unidade de dosagem de cerca de 1-1000 mg de ingredientes ativos para um indivíduo de cerca de 50-70 kg, preferivelmente cerca de 5-500 mg de ingredientes ativos. A dosagem terapeuticamente eficaz de um composto, a composição farmacêutica ou as suas combinações é dependente da espécie do indivíduo, da massa corporal, idade e condição individual, da desordem ou doença ou da gravidade da mesma a ser tratada. Um médico, clínico ou veterinário de perícia vulgar pode facilmente determinar a quantidade eficaz de cada um dos ingredientes ativos necessários para prevenir, tratar ou inibir o progresso da desordem ou doença.

As propriedades de dosagem acima citadas são demonstráveis em testes *in vitro* e *in vivo* usando vantajosamente mamíferos, por exemplo, ratinhos, ratos, cães, macacos ou órgãos isolados, tecidos e suas preparações. Os compostos da presente invenção podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo soluções preferivelmente aquosas, e *in vivo* quer entericamente, parentericamente, vantajosamente intravenosamente, por exemplo na forma duma suspensão quer em solução aquosa. A dosagem *in vitro* pode variar no intervalo de concentrações entre cerca de 10^{-3} molar e 10^{-9} molar. Uma

quantidade terapeuticamente eficaz *in vivo* pode variar dependendo da via de administração, entre cerca de 0,1-500 mg/kg, preferivelmente entre cerca de 1-100 mg/kg.

O efeito inibidor da CETP dos compostos da presente invenção pode ser determinado usando os modelos de ensaio ou ensaios conhecidos na técnica. Por exemplo, a EP1115695B1 descreve ambos os ensaios *in vitro* e *in vivo* de atividade da CETP. Em particular, são utilizados os seguintes ensaios.

(1) Ensaio *in vitro* da CETP:

O kit de atividade da CETP (N° RB-RPAK) foi adquirido em Roar Biochemical, Inc. (Nova Iorque, NY, EUA). A cada cavidade de uma placa meia área NBS de 96 cavidades (Costar N° 3686), foram adicionados 1,2 ng/cavidade da solução de dador, 1 µL da solução de aceitador e 5 µL de solução de composto diluído em DMSO 100% em 38 µL de tampão contendo Tris 10 mM, NaCl 150 mM e EDTA 2 mM, pH 7,4. Em seguida, a placa foi selada com Themowell™ Sealers (Costar N° 6524) e seguida por uma mistura num agitador de placa por MICROPLATE MIXER MPX-96 (IWAKI) na potência 3 durante 10 s à temperatura ambiente. Após 10 min de incubação a 37 °C, a reação foi iniciada pela adição de 5 µL de solução de rhCETP (Cardiovascular Target, Nova Iorque, NY, EUA) e misturou-se no agitador de placas durante 10 s, em seguida a intensidade de fluorescência a 0 min foi medida por um ARVO SX (Perkin Elmer, EUA) em comprimento de onda de

excitação de 465 nm e comprimento de onda de emissão de 535 nm. Após 120 min de incubação a 37 °C, a intensidade de fluorescência foi medida novamente. A inibição da atividade de rhCETP por um composto foi calculada pelo seguinte cálculo.

$$\% \text{ de inibição} = \{1 - (F_{120} - F_0) / (f_{120} - f_0)\} \times 100$$

F: intensidade de fluorescência medida com composto a 0 ou a 120 min. f: intensidade de fluorescência medida sem composto a 0 ou 120 min.

Os valores CI_{50} são determinados a partir da curva dose-efeito pelo software Origin. Os valores CI_{50} , especialmente desde cerca de 0,1 nM a cerca de 50 μ M, são determinados para os compostos da presente invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

(2) Efeitos sobre os níveis de HDL no plasma no hamster:

Os efeitos dos compostos sobre o nível de colesterol HDL em hamsters são realizados pelo método descrito anteriormente com algumas modificações (*Eur. J. Pharmacol.*, **466** (2003) 147-154). Em resumo, hamsters sírios machos (10-11 semanas de idade, SLC, Shizuoka, Japão) são alimentados com uma dieta rica em colesterol durante duas semanas. Em seguida, os animais são doseados unicamente com o composto suspenso com solução de carboximetilcelulose. Os níveis de colesterol HDL são medidos usando o kit comercialmente disponível (Wako Pure Chemical, Japão), após

a precipitação de lipoproteínas contendo apolipoproteína B (apoB), com polietilenoglicol 6000 13%.

(3) Preparação de pró-apolipoproteína A1 humana (pro-apoA1)

O cDNA de pro-apoA1 de ser humano (número de acesso NCBI: NM_000039) é clonado a partir de cDNA Quick-Clone™ de fígado humano (Clontech, CA) e inserido num vetor pET28a (Novagen, Alemanha) para a expressão bacteriana. A proteína expressa como uma proteína de fusão com 6xHis-tag no terminal N em BL-21 Gold (DE3) (Stratagene, CA) é purificada utilizando HiTrap Chelating (GE Healthcare, CT).

(4) Preparação de microemulsão de dador

Microemulsão contendo pro-apoA1 como uma partícula de dador é preparada seguindo os relatos anteriores (*J. Biol. Chem.*, **280**:14918-22). Trioleato de glicerilo (62,5 ng, Sigma, MO), 3-*sn*-fosfatidilcolina (583 ng, Wako Pure Chemical Industries, Japão), e colesterilo BODIPY® FL C₁₂ (250 ng, Invitrogen, CA), são dissolvidos em 1 mL de clorofórmio. A solução é evaporada, em seguida o solvente residual é removido em vácuo durante mais de 1 hora. A mistura de lípidos seca é dissolvida em 500 µL de tampão de ensaio (Tris 50 mM-HCl (pH 7,4) contendo NaCl 150 mM e EDTA 2 mM) e sujeita a ultrassons a 50 °C com uma microponta (MICROSON™ ULTRASONIC CELL DISRUPTOR, Misonix, Farmingdale, NY) com potência de saída de 006 durante 2 min. Após sujeição a ultrassons, a solução

é arrefecida até 40 °C, adicionada a 100 µg de pro-apoA1 humana, e sujeita a ultrassons à potência de saída de 004 durante 5 min a 40 °C. A solução, microemulsão de BODIPY-CE como uma molécula dadora é armazenada a 4 °C após filtração através de um filtro de PVDF de 0,45 µm.

(5) Ensaio de atividade da CETP in vitro em plasma humano

Amostras de plasma EDTA humano de homens saudáveis são adquiridos em New Drug Development Research Center, Inc. Solução dadora é preparada por uma diluição de microemulsão de dador com tampão de ensaio. O plasma humano (50 µL), tampão de ensaio (35 µL) e composto de ensaio dissolvido em dimetilsulfóxido (1 µL) são adicionados a cada cavidade de placa de fundo plano negra de meia área de 96 cavidades. A reação é iniciada com a adição de solução dadora (14 µL) em cada cavidade. As intensidades de fluorescência são medidos todos os 30 min a 37 °C com um comprimento de onda de excitação de 485 nm e comprimento de onda de emissão de 535 nm. A atividade da CETP (Fl/min) é definida como as mudanças de intensidade de fluorescência de 30 a 90 min. O valor CI_{50} é obtido pela equação logística

$$Y = \text{Fundo} + (\text{Topo-Fundo}) / (1 + (x/CI_{50})^{\text{Declive da Colina}})$$

usando software Origin, versão 7.5 SR3. Os compostos de fórmula I exibem atividade inibidora com um valor de CI_{50} no intervalo de cerca de 0,001 a 100 µM, especialmente de 0,01 a 10 µM.

Os compostos da presente invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável têm atividade inibidora da CETP superior em mamíferos (por exemplo, humano, macaco, bovino, cavalo, cão, gato, coelho, rato, ratinho e semelhantes), e podem ser utilizados como inibidores da atividade da CETP. Além disso, utilizando-se a atividade inibidora da CETP superior de um composto da presente invenção ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, os compostos da presente invenção são úteis como agentes farmacêuticos eficazes para a profilaxia ou tratamento ou para retardar a progressão evidente a doenças nas quais a CETP está envolvida (por exemplo, hiperlipidemia, arteriosclerose, aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, doença cardiovascular, doença cardíaca da coronária, doença da artéria coronária, doença vascular da coronária, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombose, enfarte cardíaco tal como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, lesão de reperfusão, restenose de angioplastia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes *mellitus* tipo II, complicações vasculares diabéticas, obesidade ou endotoxemia, etc.), particularmente como agentes profiláticos ou terapêuticos para hiperlipidemia ou doenças arterioscleróticas.

TABELA 1: ATIVIDADE INIBIDORA DE COMPOSTOS

Exemplo N°	CI ₅₀ (nM)
9	53
9-6	70

Abreviaturas

Ac: Acetilo

aq°: aquoso

Ar: aromático

BBN: borabicyclo[3.3.1]nonano

dba: dibenzilidenoacetona

Bn: benzilo

Boc: *tert*-butoxicarboniloBu: *n*-butilo

CAN: nitrato de amónio cérico

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona

DEAD: azodicarboxilato de dietilo

DIPEA: *N,N*-di-isopropiletilaminaDMAP: *N,N*-dimetilaminopiridina

DME: 1,2-dimetoxietano

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

dppf: 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno

EDTA: ácido etilenodiaminotetracético

ESI: ionização por electrospray

Et: etilo

EtOAc: acetato de etilo

h: hora

HCl: cloreto de hidrogénio
HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazole
HOBt: 1-hidroxibenzotriazole
HPLC: cromatografia líquida de alta pressão
IPA: 2-propanol
*i*Pr: isopropilo
IR: infravermelho
KHMDS: hexametildissililazoteto de potássio
LC: cromatografia líquida
LDA: di-isopropilamideto de lítio
LHMDS: hexametildissilazoteto de lítio
Me: metilo
min: minutos
MS: espetrometria de massa
Ms: mesilo, metanossulfonilo
NBS: *N*-bromossuccinimida
RMN: ressonância magnética nuclear
Ph: fenilo
PMB: *p*-metoxibenzilo
RP: fase reversa
RT: temperatura ambiente
s-Bu: *sec*-butilo
Sia: silamilo
SFC: cromatografia com fluido supercrítico
Tf: triflato
TFA: ácido trifluoroacético
THF: tetra-hidrofurano
TLC: cromatografia de camada fina
Ts: tosilo

tBu: *terc*-butilo

tol: tolilo

WSCD: carbodi-imida solúvel em água, 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)-carbodi-imida

EXEMPLOS

As temperaturas são dadas em graus centígrados. Se não for mencionado em contrário, todas as evaporações são realizadas sob pressão reduzida, preferivelmente entre cerca de 15 mmHg e 100 mmHg (= 20-133 mbar). A estrutura dos produtos finais, intermediários e materiais de partida é confirmada por métodos analíticos padrão, por exemplo, microanálise e características espectroscópicas, por exemplo, EM, IV, RMN. As abreviaturas utilizadas são as convencionais na técnica. Descobriu-se que os compostos dos exemplos que se seguem têm valores CI_{50} no intervalo de cerca de 0,1 nM a cerca de 10 000 nM para a CETP. As condições para a medição dos tempos de retenção são as seguintes:

Condição A (HPLC)

Coluna: ACQUITY UPLCTM BEH C18 1,7 μ m, 50 × 2,1 mm

Caudal: 0,5 mL/min

Fase móvel: A) TFA/água (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100, v/v)

Gradiente: 5% de B em 0,5 min, em seguida gradiente linear de 5% de B a 100% de B em 1,5 min, em seguida 100% de B em 1 min

Deteção: UV em 215 nm

Condição B (HPLC)

Coluna: ACQUITY UPLCTM BEH C18 1,7 um, 50 x 2,1 mm

Caudal: 0,5 mL/min

Fase móvel: A) TFA/água (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100, v/v)

Gradiente: 5% de B em 0,5 min, em seguida gradiente linear de 5% de B a 100% de B em 5,0 min, em seguida 100% de B em 1,5 min

Deteção: UV em 215 nm

Condições C (HPLC)

Coluna: CombiScreen ODS-AM, 50 x 4,6 mm

Caudal: 2,0 mL/min

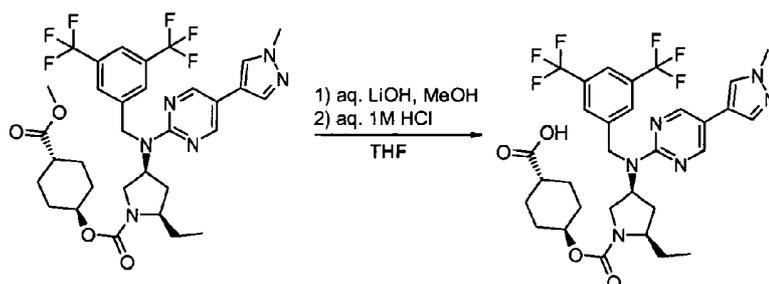
Fase móvel: A) TFA/água (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100, v/v)

Gradiente: gradiente linear desde 5% de B até 100% de B em 5 min, em seguida 100% de B em 2 min

Deteção: UV em 215 nm

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 4:

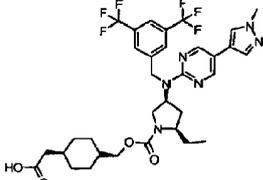
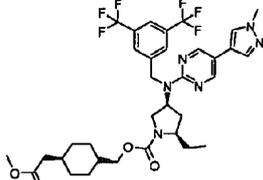
Síntese do éster de 4-carboxi-ciclo-hexilo do ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico



Éster de *trans*-4-metoxicarbonil-1-ciclo-hexilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (0,101 mmol, 69 mg) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,381 mmol, 16 mg) são dissolvidos em THF (1 mL), água (0,5 mL) e MeOH (0,1 mL). A solução é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é extinta com HCl 1 M aquoso (0,95 mL) e agitada durante 15 minutos. À mistura é adicionado diclorometano e a camada orgânica é separada e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O produto desejado, éster de 4-carboxi-ciclo-hexilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico, é obtido com 90% de rendimento (60 mg); ESI-MS *m/z*: 669 [M+1]⁺; Tempo de retenção 2,13 min (Condição A).

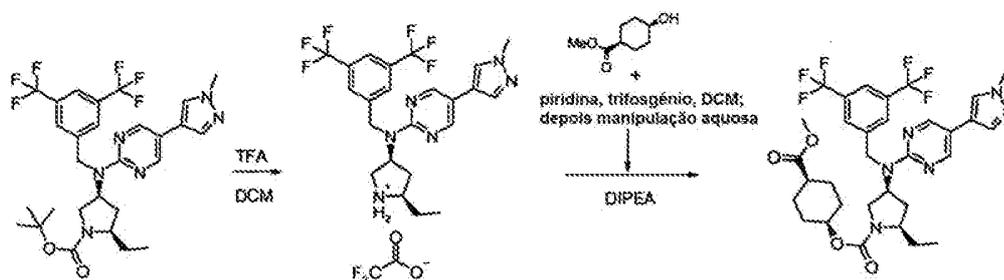
O seguinte composto é preparado seguindo o procedimento do **Exemplo de Referência 4**.

Exemplo 4-9: éster de 4-carboximetil-ciclo-hexilmetilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico

N°	Produto	ESI-MS m/z $[M+1]^+$	Tempo de re- tenção (min)	Material de Partida
4-9		697	2,20 (condição A)	

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 7:

Síntese de éster de *cis*-4-metoxicarbonilciclo-hexilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico



A uma solução de éster de *terc*-butilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (0,117 mmol, 70 mg) em diclorometano (1,2 mL) adiciona-se ácido trifluoroacético (0,4 mL). A mistura é agitada durante 1 hora e em seguida concentrada sob pressão reduzida para dar o trifluoroacetato de amónio cru; ESI-MS m/z : 499 $[M-CF_3COO^{+1}]^+$; Tempo de retenção 1,82 min (Condição A).

A uma solução de éster de metilo do ácido *cis*-4-hidroxiciclo-hexanocarboxílico (4,05 mmol, 640 mg) e trifosgênio (2,70 mmol, 801 mg) em diclorometano (20 mL) é lentamente adicionada uma solução de piridina (4,25 mmol, 336 mg) em diclorometano (20 mL) a 0 °C. A mistura de reação é agitada durante 4 horas à temperatura ambiente e em seguida extinta com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, extraída duas vezes com diclorometano. A camada orgânica combinada é lavada com água salgada, seca sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada sob pressão reduzida para dar o material cru (848 mg).

Em seguida, uma mistura de 52 mg do resíduo obtido e o volume total do trifluoroacetato de amônio cru e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,936 mmol, 121 mg) é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A mistura é diluída com diclorometano e água. A camada orgânica após secagem é separada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: *n*-hexano/EtOAc) para dar o éster de *cis*-4-metoxicarbonilciclo-hexilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (76 mg, 95%); ESI-MS *m/z*: 683 [M+1]⁺; Tempo de retenção 2,26 min (Condição A).

O seguinte composto é preparado seguindo o procedimento do **Exemplo de Referência 7** usando os álcoois correspondentes.

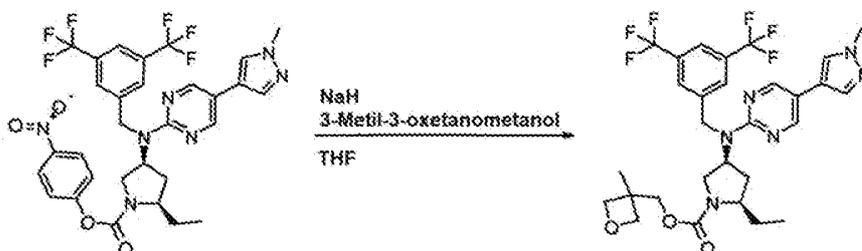
EXEMPLO 7-12:

Éster de 4-etoxicarbonilmetil-ciclo-hexilmetilo do ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico

N°	Produto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tempo de re- tenção (min)	Material de Partida	
7-12		725	2,47 (condição A)		

EXEMPLO 9:

Síntese do éster de 3-metil-oxetan-3-ilmetilo do ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico



A uma mistura de 3-metil-3-oxetanometanol (0,202 mmol; 20,6 mg) e hidreto de sódio (dispersão em óleo a 60% em óleo mineral; 0,202 mmol; 8,1 mg) em THF (0,5 mL)

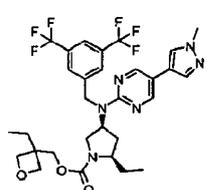
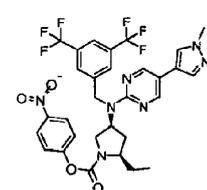
é adicionada uma solução de éster de 4-nitro-fenilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (0,101 mmol; 67 mg) em THF (0,5 mL). A mistura de reação é agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e em seguida extinta com cloreto de amônio aquoso saturado. O produto é extraído três vezes com EtOAc. A camada orgânica combinada é lavada com água salgada, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: *n*-hexano/EtOAc), seguido por uma outra cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: diclorometano/metanol) para dar éster de 3-metil-oxetan-3-ilmetilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (40,7 mg, 64%); ESI-MS *m/z*: 626 [M+1]⁺; Tempo de retenção 2,19 min (Condição A).

¹H-RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) ppm 0,84 (t, *J* = 7,30 Hz, 3H), 1,32 (br s, 3H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,71-1,79 (m, 1H), 1,84-2,15 (m, 1H), 2,31 (s largo, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 5H), 4,15 (s largo, 2H) 4,36-4,39 (m, 2H) 4,51-4,54 (m, 2H) 4,89-4,99 (m, 2H), 5,17-5,26 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (s, 3H) 7,77 (s, 1H), 8,44 (s, 2H)

O seguinte composto é preparado seguindo o procedimento do **Exemplo 9** usando os álcoois correspondentes.

EXEMPLO 9-6:

Éster de 3-etil-oxetan-3-ilmetilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico

N°	Produto	ESI-MS <i>m/z</i> [M+1] ⁺	Tempo de re- tenção (min)	Material de Partida
9-6		641	2,24 (condição A)	 

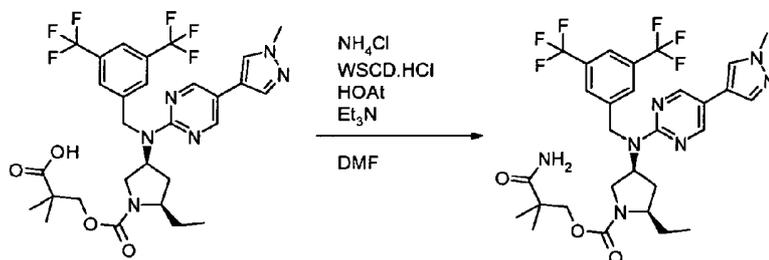
As Reacção (N° 1, 4 e 5 na tabela acima) são realizadas a 60 °C

EXEMPLO 9-6

¹H-RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) ppm 0,84 (t, *J* = 7,30 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H), 1,51-1,58 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 3H), 1,84-2,16 (m, 1H), 2,31 (br s, 1H), 3,18 (t, *J* = 10,32 Hz, 1H), 3,81-4,00 (m, 5H), 4,20 (s largo, 2H), 4,34-4,39 (m, 2H), 4,47-4,49 (m, 2H), 4,89-4,99 (m, 2H), 5,17-5,26 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,67 (s, 3H), 7,77 (s, 1H), 8,44 (s, 2H)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 13:

Síntese do éster de 2-carbamoil-2-metil-propilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico



A uma solução de éster de 2-carboxi-2-metil-propilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (0,016 mmol, 10 mg), cloreto de amônio (0,032 mmol, 1,7 mg), hidrocloreto de WSCD (0,032 mmol, 7,3 mg), HOAt (0,032 mmol, 4,4 mg) em DMF (0,4 mL) adiciona-se trietilamina (0,080 mol, 8,1 mg) à temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante 18,5 horas à mesma temperatura e, em seguida, extinta com água. O produto é extraído três vezes com EtOAc. A camada orgânica combinada é lavada com água salgada, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é purificado por cromatografia de camada fina preparativa sobre gel de sílica (eluente: diclorometano/MeOH) para dar o éster de 2-carbamoil-2-metil-propilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico (4,1 mg, 40%); ESI-MS *m/z*: 642 [M+1]⁺; Tempo de retenção 2,04 min (condição A).

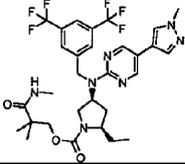
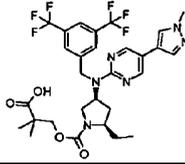
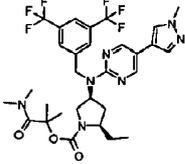
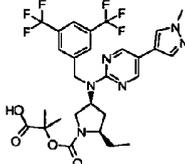
Os compostos seguintes são preparados seguindo o procedimento do **Exemplo de Referência 13** usando as amins correspondentes.

EXEMPLO 13-1:

Éster de 2-metil-2-metilcarbamoil-propilo do ácido (2R,4S)-4-((3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico

EXEMPLO 13-2:

Éster de 1-dimetilcarbamoil-1-metiletilo do ácido (2R,4S)-4-((3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico

N°	Produto	ESI-MS m/z $[M+1]^+$	Tempo de re- tenção (min)	Material de Partida	
13-1		656	2,08 (condição A)	H ₂ N-	
13-2		656	4,20 (condição B)		

Lisboa, 21 de agosto de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto selecionado a partir do grupo constituído por

éster de 4-carboximetil-ciclo-hexilmetilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico;

éster de 3-metil-oxetan-3-ilmetilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico;

éster de 4-etoxicarbonilmetil-ciclo-hexilmetilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico;

éster de 3-etil-oxetan-3-ilmetilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico;

éster de 2-metil-2-metilcarbamoil-propilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico; e

éster de 1-dimetilcarbamoil-1-metil-etilo do ácido (2*R*,4*S*)-4-{(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidino-1-carboxílico;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Uma composição farmacêutica, compreendendo: uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

3. Uma composição farmacêutica, compreendendo: uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 e um ou mais agentes terapeuticamente ativos selecionados a partir do grupo constituído por:

- (i) inibidores da HMG-CoA-redutase ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,
- (ii) antagonista do recetor de angiotensina II ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,
- (iii) inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ACE) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,
- (iv) bloqueador do canal de cálcio ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável,
- (v) inibidor da aldosterona-sintase ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,
- (vi) antagonista da aldosterona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,
- (vii) inibidor dual da enzima de conversão da angiotensina/endopeptidase neutra (ACE/NEP) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,
- (viii) antagonista da endotelina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,

- (ix) inibidor de renina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,
- (x) diurético ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e
- (xi) um imitador de ApoA-I.

4. Um composto de acordo com as reivindicações 1 para utilização como um medicamento.

5. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma desordem ou doença num indivíduo mediada por CETP ou responsiva à inibição da CETP, em que a desordem ou a doença é selecionada a partir de hiperlipidemia, arteriosclerose, aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, desordem cardiovascular, doença cardíaca coronária, doença da artéria coronária, doença vascular coronária, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombose, enfarte cardíaco tal como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, lesão de reperfusão, restenose de angioplastia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes *mellitus* tipo II, complicações vasculares diabéticas, obesidade ou endotoxemia.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 2006002004 A1
- US 4617307 A
- US 4889861 A
- EP 629627 A
- EP 528708 A
- WO 9619459 A
- EP 678503 A
- EP 1115685 B1

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, 1985
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Printing Company, 1990, 1289-1329
- Dorland's Illustrated Medical Dictionary. W.B. Saunders Co, 1988
- **ASSMANN, G et al.** HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation*, 2004, vol. 109, 1118-1114
- *Organic Letters*, 2007, vol. 9, 457-460
- *Journal of the American Chemical Society*, 2006, vol. 128 (29), 9328-9329
- *The Journal of Organic Chemistry*, 2004, vol. 69 (7), 2588-2590
- *Synlett*, 2001, 1602-1604
- *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 59 (5), 1958-1960
- *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 49 (15), 4745-4761
- *Synlett*, 2007, 2355-2358
- *Synlett*, 2004, 119-121
- *The Journal of Organic Chemistry*, 2005, vol. 70 (5), 1791-1795
- *The Journal of Organic Chemistry*, 1992, vol. 57 (5), 1323-1324
- *Chemistry Letters*, 1991, vol. 20 (1), 81-84
- *Journal of Organic Chemistry*, 2002, vol. 67 (10), 3479-3486
- *Tetrahedron*, 1999, vol. 55 (31), 9535-9558
- *Chemical Communications*, 2001, vol. 2, 207-208 [0096]
- **MCOMIE**. Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press, 1973
- **GREENE; WUTS**. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, Inc, 1999
- **JENS T. CARSTENSEN**. Drug Stability: Principles & Practice. Marcel Dekker, 1995, 379-80
- *Eur. J. Pharmacol.*, 2003, vol. 466, 147-154
- *J. Biol. Chem.*, vol. 280, 14918-22