



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0818893-9 B1



(22) Data do Depósito: 27/10/2008

(45) Data de Concessão: 02/02/2021

(54) Título: COMPOSTOS DE TROPANO, SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, SEUS USOS E MÉTODO IN VITRO DE INIBIÇÃO DE HSP90 EM UMA CÉLULA

(51) Int.Cl.: C07D 451/02; A61K 31/46; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 25/10/2007 US 61/000,687.

(73) Titular(es): EXELIXIS, INC..

(72) Inventor(es): KENNETH D. RICE; NAING AAY; NEEL KUMAR ANAND; ARLYN ARCALAS; TAE-GON BAIK; CHARLES M. BLAZEY; OWEN JOSEPH BOWLES; CHRIS A. BUHR; JOERG BUSSENIUS; SIMONA COSTANZO; JEFFRY KIMO CURTIS; STEVEN CHARLES DEFINA; LARISA DUBENKO; ABIGAIL R. KENNEDY; ANGIE INYOUNG KIM; CATHERINE LARA; SUNGHOON MA; JEAN-CLAIRE LIMUN MANALO; CSABA J. PETO; TSZE H. TSANG; LONGCHENG WANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2008012221 de 27/10/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/055077 de 30/04/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/04/2010

(57) Resumo: COMPOSTOS DE TROPANO. A presente invenção refere-se a um composto de acordo com a fórmula I ou II: ou em que R¹, R², R³, e L¹ e L² e L³ são como definido no relatório, composição farmacêuticas dos mesmos e métodos de uso dos mesmos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DE TROPANO, SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, SEUS USOS E MÉTODO *IN VITRO* DE INIBIÇÃO DE HSP90 EM UMA CÉLULA**".

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se a certos compostos de tropano. Em particular, esta invenção se refere a certos compostos de tropano úteis como inibidores de HSP90,

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] A HSP90 (proteína de choque térmico 90) é uma das mais abundantes proteínas celulares. Existem pelo menos quatro membros da família de HSP90 no genoma humano: a HSP90 induzível por estresse (HSP90 α ou HSP90AA1), a HSP90 β citosólica constitutiva (HSP90AB1), a GRP94 (HSP90B) localizada no retículo endoplasmático, e a TRAP1 [2] mitocondrial. A HSP90 contém aproximadamente 730 aminoácidos organizados em 3 domínios principais: um domínio de ligação ATP N-terminal, um domínio central e um domínio de dimerização C-terminal. A HSP90 atua principalmente como um chaperone molecular, promovendo o desdobramento e estabilização de muitas proteínas celulares instáveis. Em geral, a HSP90 atua em união com o maquinário de chaperone de HSP70, e também recruta múltiplas proteínas co-chaperone para regular sua atividade. Mais de 100 substratos de HSP90 ("proteínas clientes") descritos na técnica. A HSP90 constitui ~1-2% da proteína total em células normais e essa concentração pode dobrar mediante condições de estresse, refletindo sua importância na manutenção da homeostase celular.

[0003] A expressão e atividade de HSP90 são frequentemente sobre-reguladas em células de tumor e estão particularmente associadas com o pobre diagnóstico do câncer de mama. Além disso, a HSP90 em células de tumor parece existir em um estado hiperativado ativada-

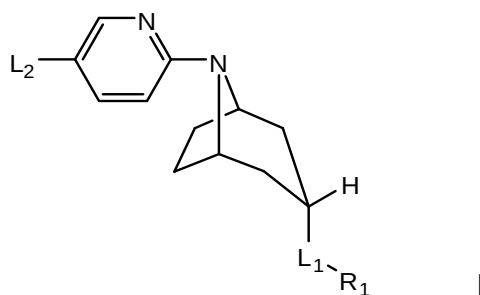
de elevada de ATPase que é altamente sensível à inibição a HSP90, comparada com a forma amplamente latente encontrada em células normais. Esse estado de hiperatividade sugere que os inibidores de HSP90 podem seletivamente ter como alvo as células de tumor, com impacto relativamente baixo em tecidos normais. Muitas proteínas clientes de HSP90 estão envolvidas em vários aspectos de crescimento e progressão do tumor. A HSP90 promove o desdobramento e/ou estabilização de muitas proteínas oncogênicas que conferem crescimento autônomo nas células (por exemplo, EGFR e ErbB2, B-Raf e receptores de hormônio esteroide), e também regula múltiplas proteínas que promovem a sobrevivência das células de tumor (por exemplo, receptor IGF-1, PDK1 e Akt, RIP, IκB e survivina). A HSP90 também pode promover a progressão do ciclo celular aberrante pela estabilização de Cdk4, Cdk6 e ciclina D, Cdk2, e Plk1. Por outro lado, os inibidores da HSP90 podem sub-regular o ponto de verificação do ciclo celular da quinase Chk1 e sensibilizar tumores para várias formas de quimioterapia. A inibição de HSP90 também pode abrandar a angiogênese do tumor, uma vez que o fator induzível por hipóxia (HIF-1α) e as tirosinas quinases de receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) são clientes de HSP90. O receptor de tirosina quinase Met, que estimula a motilidade celular, migração e invasão, é igualmente sub-regulado em resposta à inibição de HSP90, quer diretamente, quer por meio da inibição do HIF-1α. Além do seu papel como um chaperone celular, a HSP90α também tem sido implicada na degradação da matriz extracelular e invasão das células de tumor, por meio da ativação (e possivelmente da estabilização) das MMP2 metaloproteinases de matriz. A depleção ou inibição de HSP90 promove a erosão e apoptose do telômero, e também pode possibilitar a evolução de fenótipos resistentes aos fármacos, heterogêneos, metastáticos, por permitir a propagação de mutações metaestáveis. A HSP90 tem sido

implicada na ativação da resposta de proteínas desdobradas (UPR). O fracasso da UPR (por exemplo, através da inibição de HSP90) leva a um sinal de estresse do ER e apoptose. Portanto, os inibidores da HSP90 podem promover a morte das células tumorais indiretamente pelo rompimento de UPR, bem como visando diretamente os fatores de pró-sobrevivência.

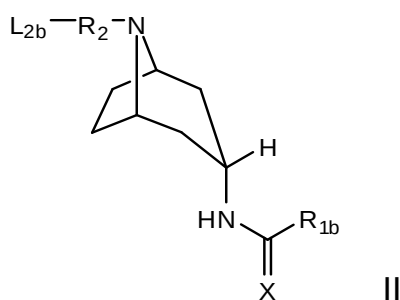
[0004] Consequentemente, existe uma necessidade de novos compostos que possam inibir a HSP90,

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0005] Um aspecto da descrição diz respeito a um composto de acordo a Fórmula I ou II:



ou



em que R_1 , R_{1b} , R_2 , L_1 , e L_2 e L_{2b} são como definido na presente descrição.

[0006] Outro aspecto dessa descrição diz respeito a um método de inibição de HSP90 em uma célula, compreendendo contatar a célula, na qual a inibição de HSP90 é desejada, com um composto de acordo com a Fórmula I ou II.

[0007] Um outro aspecto dessa descrição diz respeito a um método de inibição de HSP90 em uma célula, compreendendo contatar

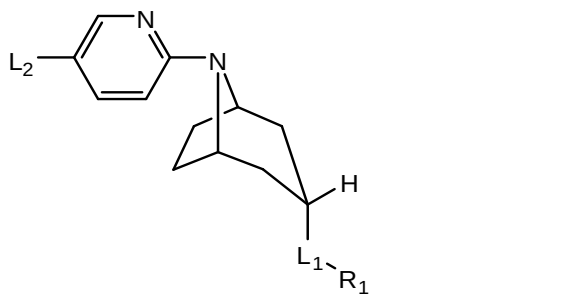
uma célula na qual a inibição de HSP90 é desejada com uma composição farmacêutica, compreendendo o composto de acordo com a Fórmula I ou II, e um veículo farmaceuticamente aceitável, excipiente, ou diluente.

[0008] Um outro aspecto dessa descrição diz respeito a um método para tratar uma das doenças ou condições descritas aqui que envolva HSP90, compreendendo administrar a um animal, em necessidade de tal tratamento, o composto de acordo com a Fórmula I ou II, opcionalmente em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais descritos aqui.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

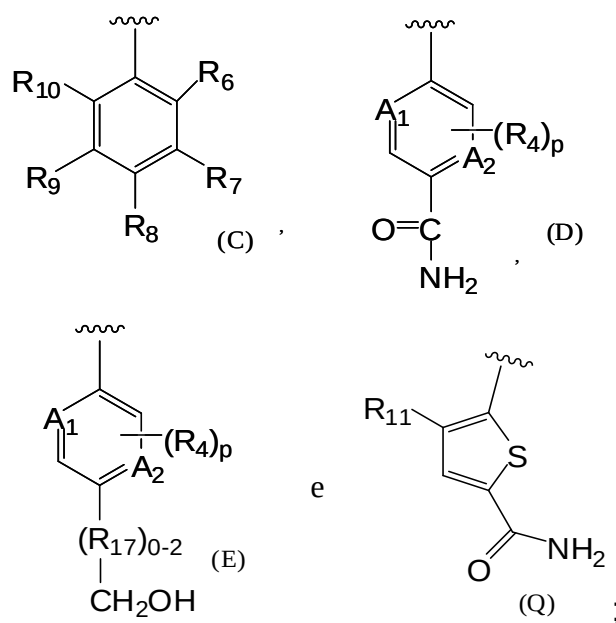
[0009] Existem muitos aspectos da descrição descrita a seguir, e cada aspecto não é limitante em relação ao escopo da descrição. Os termos “aspectos” e “modalidades” são destinados a ser não limitantes independentemente de onde os termos “aspecto” ou “modalidade” aparecem nessa descrição. O termo transicional "compreendendo" como usado aqui, que é sinônimo de "incluindo" "contendo" ou "caracterizado por," é inclusivo ou aberto e não exclui etapas de método ou de elementos não mencionados adicionais.

[00010] Um aspecto da descrição diz respeito a um composto de acordo com a Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R₁ é selecionado a partir de



R₃ é selecionado a partir de hidrogênio, -CF₃, -NH₂, -OH, alquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 R₅, alcóxi, dialquilaminoalquila, cicloalquila opcionalmente substituída com arilalcóxi, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila, alcóxi, dialquilaminoalcóxi e heterocicloalquila opcionalmente substituída com alquila ou arila, alquenila, alquinila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com um grupo selecionado a partir de alquila, -C(O)O-alquila e arilalquila, arilalquila opcionalmente substituída com alquilheterocicloalquila em qualquer posição do anel do grupo arila, e heteroarila;

R₄, R₇, R₈, R₉ e R₁₁ são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, -OR₁₆, -SR₁₆, -N(H)R₁₆, hidróxi, alquenila, alquinila, hidroxialquinila, halogênio, hidroxialquila, dihidroxialquila, -O-C(O)-NH₂, amino(imino)alquila, -C(O)-NH₂, -N(H)C(O)alquila, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, arilalquilamino, heterocicloalquila, dialquilaminoalquila, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, dialquilamino, -N(H)alquilheterocicloalquila, alquilsulfonilheterocicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, cicloalcóxi, -NH₂, -O-alquil-heterocicloalquila, dialquilaminoalcóxi, alquilsulfonilalquilamino e -N(H)heterocicloalquila opcio-

nalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alquila, alcóxi e halogênio;

R₅ é selecionado a partir de halogênio, cicloalquila, cicloalquilalquilamino, heteroarila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila e alcóxi, alquiltio, heterocicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alquila, halogênio, fenila e oxo, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila, alcóxi, dialquilaminoalcóxi, e heterocicloalquila opcionalmente substituída com alquila, alcóxi, dialquilamino, -OH, -C(O)-NH₂, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-N(H)(C₁-C₃) alquila, heteroarilamino opcionalmente substituído com halogênio, e -OCF₃;

R₆ e R₁₀ são, cada um, selecionados a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, alquiltio, alquenila, alquinila, hidroxialquinila, halogênio, hidroxialquila, dihidroxialquila, amino(imino)alquila, -C(O)-NH₂, -N(H)C(O)alquila, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, arilalquilamino, heterocicloalquila, dialquilaminoalquila, alquilamino opcionalmente substituído com 1-8 halogênios, dialquilamino, alcoxialquilamino, -N(H)alquilheterocicloalquila, cicloalquilalquilamino, alquilsulfonilheterocicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, cicloalquilamino opcionalmente substituído com um grupo selecionado a partir de -OH, alquila, -CF₃ e heterocicloalquila, -N(H)cicloalquila opcionalmente substituída com -OH ou -NH₂, -NH₂,

-N(H)-heteroarila, -N(H)-arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alcóxi, heterocicloalquilalcóxi e dialquilaminoalcóxi, alquilsulfonilalquilamino e -N(H)heterocicloalquila;

R₁₆ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, cicloalquila opcionalmente

substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de -OH, -NH₂, alquila, heterocicloalquila, e -CF₃, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com -OH ou -NH₂, alcoxialquila, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heterocicloalquilalquila, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalquila;

R₁₇, quando presente, é -CH₂- ou -CH(OH)-;

cada um de A₁ ou A₂ é N ou C(H), em que A₁ e A₂ podem ser os mesmos ou diferentes, contanto que A₁ possa ser substituído com R₄ apenas quando A₁ para C(H), e contanto que A₂ possa ser substituído com R₄ apenas quando A₂ para C(H);

L₁ é selecionado a partir de -C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)NHSO₂-, -(CH₂)_nC(O)NH-, -(CH₂)_nNHC(O)-, -(CH₂)_mNH-, -(CH₂)_nSO₂NH-, -(CH₂)_nNHSO₂-, -(CH₂)_mC(O)-, -(CH₂)_mO-, e -(CH₂)_mNH-(CH₂)_n-;

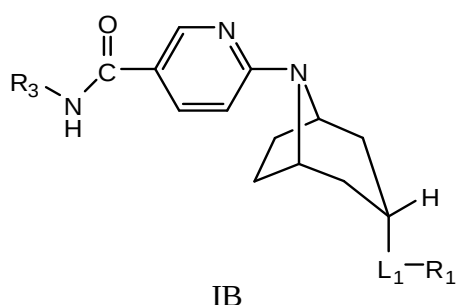
L₂ é -C(O)-NH-R₃, -CN, -C(O)-N(CH₃)-OCH₃, ou -C(O)-R₃;

n é 0 ou 1;

m é 0, 1 ou 2; e

cada p é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4.

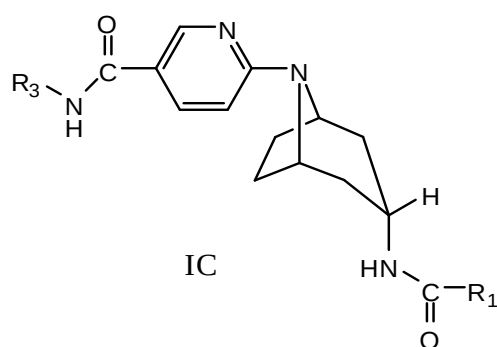
[00011] Em uma outra modalidade, o composto de Fórmula I é um composto de Fórmula IB:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

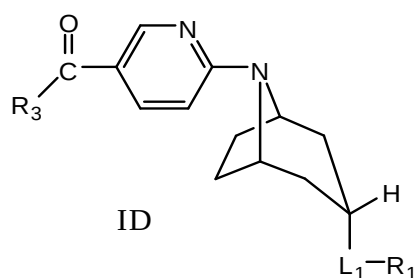
em que L₁, R₁ e R₃ são como definidos na Fórmula I.

[00012] Em uma outra modalidade, o composto de Fórmula I é um composto de Fórmula IC:



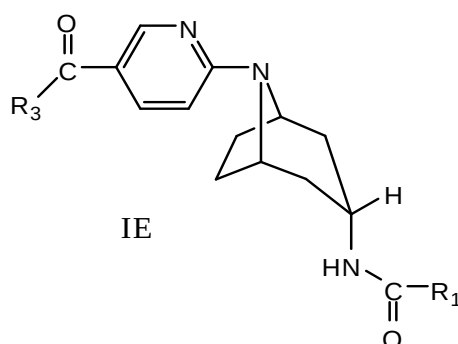
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que R_1 e R_3 são como definidos na Fórmula I.

[00013] Uma outra modalidade da Fórmula I é o composto de Fórmula ID:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que R_1 , R_3 e L_1 são como definidos na Fórmula I.

[00014] Uma outra modalidade da Fórmula I é o composto de Fórmula IE:

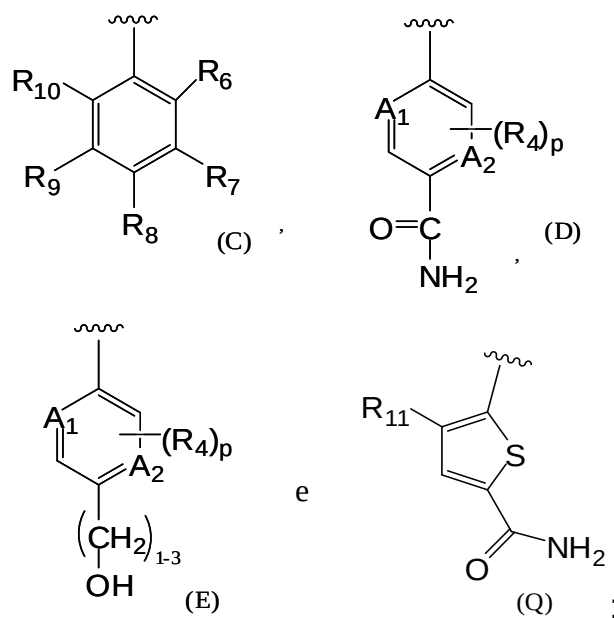


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que R_1 e R_3 são como definidos na Fórmula I.

[00015] Uma outra modalidade diz respeito a qualquer uma das Fórmulas I, IB, IC, ID ou IE como definido acima, ou um sal farmaceu-

ticamente aceitável das mesmas.

[00016] Uma outra modalidade diz respeito a um composto de Fórmula I, em que R_1 é selecionado a partir de



R_3 é selecionado a partir de hidrogênio, $-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, alquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 R_5 , alcóxi, dialquilaminoalquila, cicloalquila opcionalmente substituída com arilalcóxi, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila, alcóxi, dialquilaminoalcóxi e heterocicloalquila opcionalmente substituída com alquila ou arila, alquenila, alquinila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com um grupo selecionado a partir de alquila, $-C(O)O$ -alquila e arilalquila, arilalquila opcionalmente substituída com alquilheterocicloalquila em qualquer posição do anel do grupo arila, e heteroarila;

R_4 , R_7 , R_8 , R_9 e R_{11} são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-N(H)R_{16}$, hidróxi, alquenila, alquinila, hidroxialquinila, alcóxi, halogênio, hidroxialquila, dihidroxialquila, $-O-C(O)-NH_2$, amino(imino)alquila, $-C(O)-NH_2$, $-N(H)C(O)$ alquila, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, arilalquilamino, heterocicloalquila, dialquilaminoalquila, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, dialquilamino, -

N(H)alquilheterocicloalquila, alquilsulfonilheterocicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, cicloalcóxi, -NH₂, -O-alquil-heterocicloalquila, dialquilaminoalcóxi, alquilsulfonilalquilamino e -N(H)heterocicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alquila, alcóxi e halogênio;

R₅ é selecionado a partir de halogênio, cicloalquila, cicloalquilalquilamino, heteroarila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila e alcóxi, alquiltio, heterocicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alquila, halogênio, fenila e oxo, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila, alcóxi, dialquilaminoalcóxi, e heterocicloalquila (opcionalmente substituída com alquila), alcóxi, dialquilamino, -OH, -C(O)-NH₂, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-N(H)(C₁-C₃)alquila, heteroarilamino opcionalmente substituído com halogênio, e -OCF₃;

R₆ e R₁₀ são, cada um, selecionados a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, alquiltio, alquênila, alquinila, hidroxialquinila, halogênio, hidroxialquila, dihidroxialquila, amino(imino)alquila, -C(O)-NH₂, -N(H)C(O)alquila, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, arilalquilamino, heterocicloalquila, dialquilaminoalquila, alquilamino opcionalmente substituído com 1-8 halogênios, dialquilamino, alcoxialquilamino, -N(H)alquilheterocicloalquila, cicloalquilalquilamino, alquilsulfonilheterocicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, cicloalquilamino opcionalmente substituído com um grupo selecionado a partir de -OH, alquila, -CF₃ e heterocicloalquila, -N(H)cicloalquila opcionalmente substituída com -OH ou -NH₂, -NH₂, -N(H)-heteroarila, -N(H)-arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alcóxi, heterocicloalquilalcóxi e dialquilaminoalcóxi, alquilsulfonilalquilamino e -N(H)heterocicloalquila;

R_{16} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, cicloalquila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de -OH, -NH₂, alquila, heterocicloalquila, e -CF₃, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com -OH ou -NH₂, alcoxilalquila, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heterocicloalquilalcóxi, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalcóxi;

cada um de A_1 ou A_2 é -N= ou -CH=, em que A_1 e A_2 podem ser os mesmos ou diferentes;

L_1 é selecionado a partir de -NHC(O)-, -NHSO₂-, -NHC(O)O-,

-C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)NHSO₂-, -C(O)-, -(CH₂)_nC(O)NH-, -(CH₂)_nNHC(O)-,

-(CH₂)_mNH-, -(CH₂)_nSO₂NH-, -(CH₂)_nNHSO₂-, -(CH₂)_mC(O)-, -(CH₂)_mO-, e

-(CH₂)_mNH-;

L_2 é -C(O)-NH-R₃, -CN ou -C(O)-R₃;

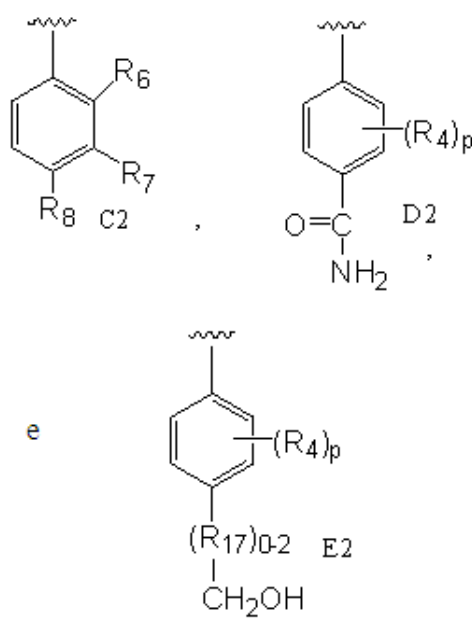
n é 0 ou 1;

m é 0, 1 ou 2; e

cada p é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4,

[00017] Uma outra modalidade diz respeito a um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R_1 é selecionado a partir de



R_3 é selecionado a partir de CF_3 , ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexila opcionalmente substituída com hidroxila, ciclopropilmetila, N-propila, 3-metilbutila, (1S)-2-hidróxi-1-metiletila, (2S)-2-hidroxipropila, metoxietila, etoxietila, metilfenila, fenila, dimetilfenila, metoxifenila, dimetilaminoetila, dimetilaminopropila, dietilaminoetila, dietilaminopropila, ciclo-pentila, halofenila, fenil metila, fenila e tila opcionalmente substituída com hidroxila na posição etila de feniletila, fenil propila, fenil piperidinila, dietilaminoetiloxifenil metila, dietilaminoetiloxifeniletila, pirrolidinilfenil metila, dietilaminoetilóxi-2-fluorofeniletila, fenil ($\text{C}_1\text{-C}_3$)alquila opcionalmente substituída na posição fenila de fenil ($\text{C}_1\text{-C}_3$)alquila com 1-3 grupos selecionados a partir de metóxi, halo e metila, metilfenil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alquila em que a porção ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alquila de metilfenil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alquila é opcionalmente substituída com $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, tienilmetila, furanilmetila, piridiniletila, piridinilmetila, metilpirazinilmetila, metila, etila, metilpropila, 2-metilpropila, 2,3-dihidroxipropila, (1S)-1-metilpropila, (1S)-1,2-dimetilpropila, (1R)-1,2-dimetilpropila, metilóxi-propila, etiloxipropila, (1S)-1-metil-2-(metilóxi)etila, 1,3-benzodioxolila, 1,3-benzodioxolilmetila, N-prop-2-in-1-ila, N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propila, N-[2-(etiltio)etila], (1S,2S)-2-[(fenilmetil)óxi]ciclopentila, 6-cloropiridinilmetila, 2-cloro-6-fluorofenil me-

tila, metiltioetila, N-butila, 1-metiletiloxietila, 1-metiletiloxipropila, 4,4-bismetiloxibutila, metilpirazinilmetila, propiloxipropila, trifluorometiloxifenil metila, metiloxifeniletila, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila, fenil metilpirrolidinila, oxopirrolidinilpropila, pirrolidiniletila, metilpirrolidiniletila, etilpirrolidinilmetila, N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-ila, 3,3-dimetilbutila, etiloxifenil metila, fenil metilpiperidinila, etoxycarbonilpiperidinila, trifluorometilfenil metila, imidazolilpropila, (3R)-pirrolidin-3-ila, morfoliniletila, morfolinilpropila, piperidiniletila, pirrolidinila, piperidinila, pirrolidinilmetila, 1-metiletilpirrolidinila, etilpirrolidinila, metilpirrolidinila, metiletilpiperidinila, metilpiperidinila, etilpiperidinila, etilazetidinila, azetidinila, metilazetidinila, 1-metiletilazetidinila, metilpiperazinilfenil metila, piperazinilfenil metila, metilpiperazinilfenila, metilpiperidinilfenila, piperidinilfenil (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída com 1-4 halo, metilpiperazinilfenil (halo)metila, metilpiperidinilfenil metila, metilpiperazinilfeniletila, 2-metilpropilpiperazinilfenil metila, morfolinilfenil metila, piperazinilpiridiniletila, -CH(CH₃)C(O)-NH₂, dimetilaminoetiloxifenila, isopropila, (C₁-C₅)alquila opcionalmente substituída com 1-7 halo,-OH, -NH₂, ciclohexil(C₁-C₅)alquila opcionalmente substituída com 1-2 grupos hidroxila, fenil aminoetila opcionalmente substituída com halo, morfoliniletila, fenil piperaziniletila, e metilpiperaziniletila;

cada R₄, quando presente, é independentemente selecionado a partir de halo, 1-etilpropilamino, metila, etila, ciclo-hexilamino opcionalmente substituído com hidroxila, ciclobutilamino, 1-metilpropilóxi, metoxietóxi, -CF₃, piperidinila ou amino, morfolinilamino, dimetilaminobutila, metiletilaminopropila, metiletilaminopropilamino, ciclopentilamino, piperidinilamino, metiletilamino, etilamino, 2-metilpropilamino, tetra-hidropiranilamino, etilpiperidinilamino, 2,2-dimetilpropilamino, pirrolidinilamino, 1-metilpropilamino, 2-metilpropilamino, amino, 1,1 dimetiletilamino, tetra-hidropiranilmetilamino, piperidinilamino opcionalmente substituído com

metilsulfonila, fenil amino opcionalmente substituído com 1-3 grupos selecionados a partir de metóxi e dimetilaminoetilóxi, metilsulfoniletilamino, metoxietilamino, morfoliniletilóxi, $-N(H)C(O)CH_3$, ciclobutilamino, metóxi, ciclobutilóxi, ciclobutilamino, piridinilamino, etilamino, 1-metilciclopropiletilamino, metiletiloxietilamino, butilamino, piperidinila, pentilamino, azetinila, 1,2-dimetilpropilamino, 1-metiletilpropilamino, propilamino, 1-ciclopropilpropilamino, 1-propilbutilamino, 1-ciclopropiletilamino, diciclopropilmetilamino, 1,2,2-trimetilpropilamino, tetra-hidrofurano ilamino, (C_1-C_5) alquilamino substituído com 1-7 halo, morfoliniletilóxi e ciclopropilmetilamino;

R_6 é selecionado a partir de hidrogênio, (C_1-C_4) alquila opcionalmente substituída com hidróxi, (C_1-C_3) alquilamino ou dimetilamino, (C_1-C_4) alquinila opcionalmente substituída com hidroxila, e halo;

R_7 é selecionado a partir de hidrogênio, $-OH$, $-O(C_1-C_3)$ alquila, $-S(C_1-C_3)$ alquila, $-N(H)(C_1-C_3)$ alquila, (C_5-C_6) cicloalquilamino opcionalmente substituído com hidroxila, (C_1-C_3) alquilamino ou dimetilamino, $-C(O)NH_2$, e $-O-C(O)NH_2$;

R_8 é selecionado a partir de hidrogênio, $-O(C_1-C_3)$ alquila, $-O-C(O)NH_2$, e $-C(=NH)-NH_2$;

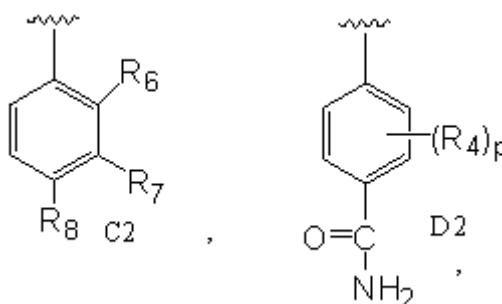
L_1 é $-N(H)C(O)-$;

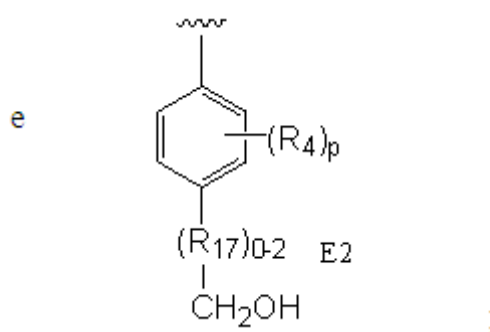
L_2 é $-C(O)-NH-R_3$ ou $-C(O)-R_3$; e

cada p é independentemente 0, 1, 2 ou 3,

[00018] Uma outra modalidade diz respeito a um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R_1 é selecionado a partir de





R_3 é selecionado a partir de hidrogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, alquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 R_5 , alcóxi, dietilaminoetóxi, etilmetilaminoetóxi, dimetilaminoetóxi, ciclopentila opcionalmente substituída com arilalcóxi, ciclobutila opcionalmente substituída com arilalcóxi, ciclopropila opcionalmente substituída com arilalcóxi, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila, alcóxi, dialquilaminoalcóxi, piperazinila opcionalmente substituída com alquila ou fenila, morfolinila opcionalmente substituída com alquila ou fenila, azetidinila e piperidinila opcionalmente substituída com alquila ou fenila, alquenila, alquinila, heterocicloalquila selecionada a partir de piperidinila, pirrolidinila, morfolinila e piperizinila, em que a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um grupo selecionado a partir de alquila, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquila e arilalquila, arilalquila opcionalmente substituída com alquilheterocicloalquila em qualquer posição do anel do grupo arila, e heteroarila;

R_6 é selecionado a partir de hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquila opcionalmente substituída com hidróxi, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquilamino ou dimetilamino, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquinila opcionalmente substituída com hidroxila, e halo;

R_7 é selecionado a partir de hidrogênio, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquila, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquila, $-\text{N}(\text{H})(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquila, $(\text{C}_5\text{-C}_6)$ cicloalquilamino opcionalmente substituído com hidroxila, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquilamino ou dimetilamino, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, e $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

R_8 é selecionado a partir de hidrogênio, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquila, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, e $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$;

cada R_4 , quando presente, é independentemente selecionado a partir de metila, 1-metiletilamino, etilamino, 1-etilpropilamino, 2-metilpropilamino, (2,2-dimetilpropil)amino, (2-aminoetil)amino, (2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino, 1-metilpropilamino, (1S)-1-metilpropilamino, (2,2,2-trifluoroetil)amino, 1-propilbutilamino, propilamino, 1,2-dimetilpropilamino, (3,3,3-trifluoropropil)amino, (2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)amino, butilamino, 1,2,2-trimetilpropilamino, 1-[(metilóxi)metil]propilamino, 1-metiletiloxietilamino, 1-metilpropilamino, pentilamino, (2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino, butilamino, 2-[(1-metiletil)óxi]etilamino, (1S)-1-metilpropilamino, (1R)-1-metilpropilamino, (1S)-1,2-dimetilpropilamino, 1-ciclopropiletilamino, (1R)-1,2-dimetilpropilamino, 1-etil-2-metilpropilamino, e 3-[(1-metiletil)amino]propilamino;

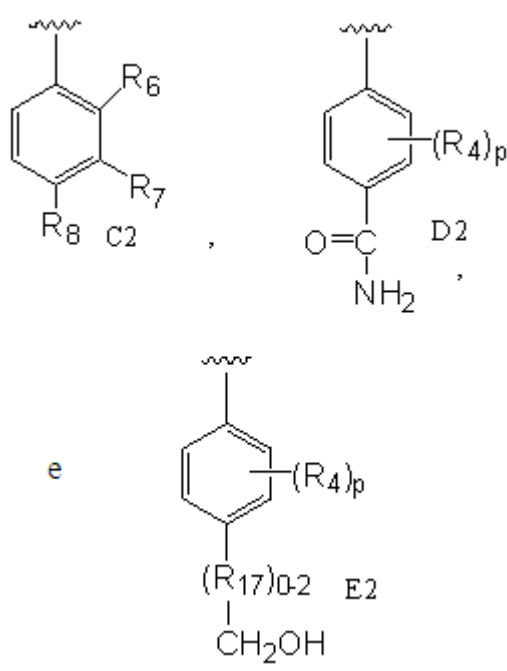
L_1 é $-N(H)C(O)-$;

L_2 é $-C(O)-NH-R_3$ ou $-C(O)-R_3$; e

cada p é independentemente 0, 1, 2 ou 3,

[00019] Uma outra modalidade diz respeito a um composto de Fórmula IB ou ID, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R_1 é selecionado a partir de



R_3 é selecionado a partir de CF_3 , ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexila opcionalmente substituída com hidroxila, ciclopropilmetila, N-propila, 3-metilbutila, (1S)-2-hidróxi-1-metiletila, (2S)-2-hidroxipropila, metoxietila, etoxietila, metilfenila, fenila, dimetilfenila, metoxifenila, dietilaminoetila, dimetilaminopropila, dietilaminoetila, dietilaminopropila, ciclo-pentila, halofenila, fenil metila, fenila e tila opcionalmente substituída com hidroxila na posição etila de feniletila, fenil propila, fenil piperidinila, dietilaminoetiloxifenil metila, dietilaminoetiloxifeniletila, pirrolidinilfenil metila, dietilaminoetilóxi-2-fluorofeniletila, fenil (C_1 - C_3)alquila opcionalmente substituída na posição fenila de fenil (C_1 - C_3)alquila com 1-3 grupos selecionados a partir de metóxi, halo e metila, metilfenil (C_1 - C_4)alquila em que a porção (C_1 - C_4)alquila de metilfenil (C_1 - C_4)alquila é opcionalmente substituída com $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ ou $-C(O)NHCH_2CH_3$, tienilmetila, furanilmetila, piridiniletila, piridinilmetila, metilpirazinilmetila, metila, etila, metilpropila, 2-metilpropila, 2,3-dihidroxipropila, (1S)-1-metilpropila, (1S)-1,2-dimetilpropila, (1R)-1,2-dimetilpropila, metilóxi-propila, etiloxipropila, (1S)-1-metil-2-(metilóxi)etila, 1,3-benzodioxolila, 1,3-benzodioxolilmetila, N-prop-2-in-1-ila, N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propila, N-[2-(etiltio)etil], (1S,2S)-2-[(fenil me-

til)óxi]ciclopentila, 6-cloropiridinilmetila, 2-cloro-6-fluorofenil metila, metiltioetila, N-butila, 1-metiletiloxietila, 1-metiletiloxipropila, 4,4-bismetiloxibutila, metilpirazinilmetila, propiloxipropila, trifluorometiloxifenil metila, metiloxifeniletila, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila, fenil metilpirrolidinila, oxopirrolidinilpropila, pirrolidiniletila, metilpirrolidiniletila, etilpirrolidinilmetila, N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-ila, 3,3-dimetilbutila, etiloxifenil metila, fenil metilpiperidinila, etoxycarbonilpiperidinila, trifluorometilfenil metila, imidazolilpropila, (3R)-pirrolidin-3-ila, morfoliniletila, morfolinilpropila, piperidiniletila, pirrolidinila, piperidinila, pirrolidinilmetila, 1-metiletilpirrolidinila, etilpirrolidinila, metilpirrolidinila, metiletilpiperidinila, metilpiperidinila, etilpiperidinila, etilazetidinila, azetidinila, metilazetidinila, 1-metiletilazetidinila, metilpiperazinilfenil metila, piperazinilfenil metila, metilpiperazinilfenila, metilpiperidinilfenila, piperidinilfenil (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída com 1-4 halos, metilpiperazinilfenil (halo)metila, metilpiperidinilfenil metila, metilpiperazinilfeniletila, 2-metilpropilpiperazinilfenil metila, morfolinilfenil metila, piperazinilpiridiniletila, -CH(CH₃)C(O)-NH₂, dimetilaminoetiloxifenila, isopropila, (C₁-C₅)alquila opcionalmente substituída com 1-7 halo, -OH, -NH₂, ciclohexil(C₁-C₅)alquila opcionalmente substituída com 1-2 grupos hidroxila, fenil aminoetila opcionalmente substituída com halo, morfoliniletila, fenil piperaziniletila, e metilpiperaziniletila;

cada R₄, quando presente, é independentemente selecionado a partir de halo, 1-etilpropilamino, metila, etila, ciclo-hexilamino opcionalmente substituído com hidroxila, ciclobutilamino, 1-metilpropilóxi, metoxietóxi, -CF₃, piperidinila ou amino, morfolinilamino, dimetilaminobutila, metiletilaminopropila, metiletilaminopropilamino, ciclopentilamino, piperidinilamino, metiletilamino, etilamino, 2-metilpropilamino, tetra-hidropiranilamino, etilpiperidinilamino, 2,2-dimetilpropilamino, pirrolidinilamino, 1-metilpropilamino, 2-metilpropilamino, amino, 1,1 dimetiletilamino, tetra-hidropiranilmetilamino, piperidinilamino opcionalmente substituí-

do com metilsulfonila, fenil amino opcionalmente substituído com 1-3 grupos selecionados a partir de metóxi e dimetilaminoetilóxi, metilsulfoniletilamino, metoxietilamino, morfoliniletilóxi, -N(H)C(O)CH₃, ciclobutilamino, metóxi, ciclobutilóxi, ciclobutilamino, piridinilamino, etilamino, 1-metilciclopropiletilamino, metiletiloxietilamino, butilamino, piperidinila, pentilamino, azetinila, 1,2-dimetilpropilamino, 1-metiletilpropilamino, propilamino, 1-ciclopropilpropilamino, 1-propilbutilamino, 1-ciclopropiletilamino, diciclopropilmetilamino, 1,2,2-trimetilpropilamino, tetra-hidrofuranilamino, (C₁-C₅)alquilamino substituído com 1-7 halo, morfoliniletilóxi e ciclopropilmetilamino;

R₆ é selecionado a partir de hidrogênio, (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída com hidróxi, (C₁-C₃)alquilamino ou dimetilamino, (C₁-C₄)alquinila opcionalmente substituída com hidroxila, e halo;

R₇ é selecionado a partir de hidrogênio, -OH, -O(C₁-C₃)alquila, -S(C₁-C₃)alquila, -N(H)(C₁-C₃)alquila, (C₅-C₆)cicloalquilamino opcionalmente substituído com hidroxila, (C₁-C₃)alquilamino ou dimetilamino, -C(O)NH₂, e -O-C(O)NH₂;

R₈ é selecionado a partir de hidrogênio, -O(C₁-C₃)alquila, -O-C(O)NH₂, e -C(=NH)-NH₂;

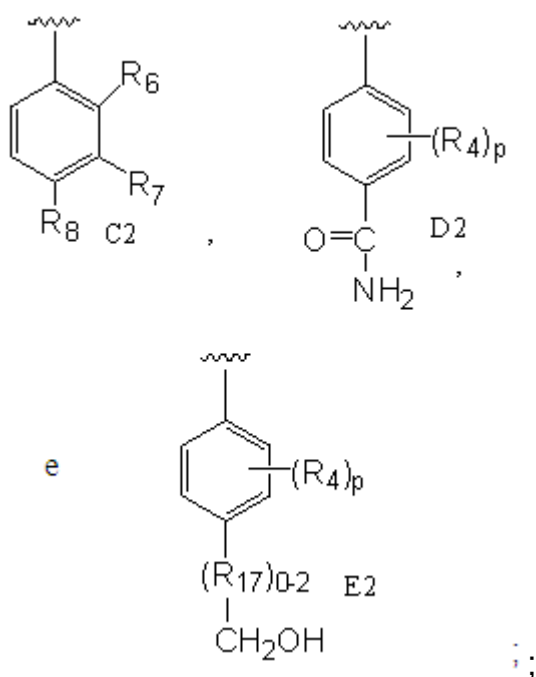
L₁ é -N(H)C(O)-;

L₂ é -C(O)-NH-R₃ ou -C(O)-R₃; e

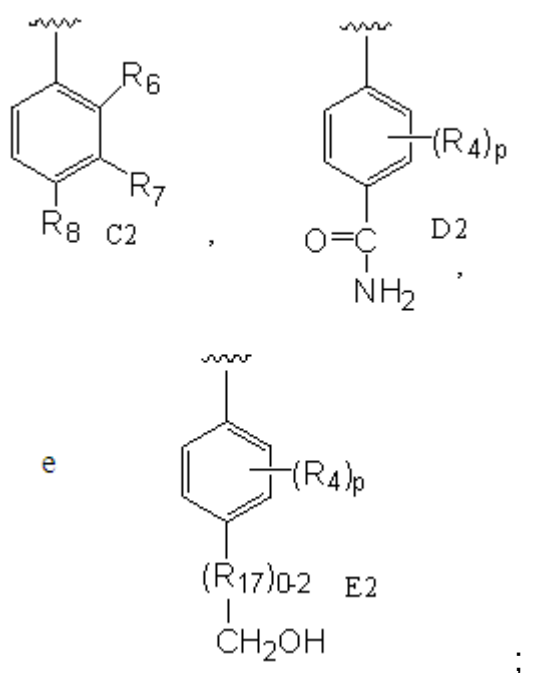
cada p é independentemente 0, 1, 2 ou 3.

[00020] Uma outra modalidade diz respeito a um composto de Fórmula IC ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R₁ é selecionado a partir de



R₁ é selecionado a partir de



R₃ é selecionado a partir de CF₃, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexila opcionalmente substituída com hidroxila, ciclopropilmetila, N-propila, 3-metilbutila, (1S)-2-hidróxi-1-metiletila, (2S)-2-hidroxipropila, metoxietila, etoxietila, metilfenila, fenila, dimetilfenila, metoxifenila, dimetilaminoetila, dimetilaminopropila, dietilaminoetila, dietilaminopropila, ciclopentila, halofenila, fenil metila, feniletila opcionalmente substitu-

ída com hidroxila na posição etila de feniletila, fenil propila, fenil piperidinila, dietilaminoetiloxifenil metila, dietilaminoetiloxifeniletila, pirrolidinilfenil metila, dietilaminoetilóxi-2-fluorofeniletila, fenil (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída na posição fenila de fenil (C₁-C₃)alquila com 1-3 grupos selecionados a partir de metóxi, halo e metila, metilfenil (C₁-C₄)alquila em que a porção (C₁-C₄)alquila de metilfenil (C₁-C₄)alquila é opcionalmente substituída com

-C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ ou -C(O)NHCH₂CH₃, tienilmetila, furanilmetila, piridiniletila, piridinilmetila, metilpirazinilmetila, metila, etila, metilpropila, 2-metilpropila, 2,3-di-hidroxipropila, (1S)-1-metilpropila, (1S)-1,2-dimetilpropila, (1R)-1,2-dimetilpropila, metilóxi-propila, etiloxipropila, (1S)-1-metil-2-(metilóxi)etila, 1,3-benzodioxolila, 1,3-benzodioxolilmetila, N-prop-2-yn-1-ila, N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propila, N-[2-(etiltio)etil], (1S,2S)-2-[(fenil metil)óxi]ciclopentila, 6-cloropiridinilmetila, 2-cloro-6-fluorofenil metila, metiltioetila, N-butila, 1-metiletiloxietila, 1-metiletiloxipropila, 4,4-bismetiloxibutila, metilpirazinilmetila, propiloxipropila, trifluorometiloxifenil metila, metiloxifeniletila, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila, fenil metilpirrolidinila, oxopirrolidinilpropila, pirrolidiniletila, metilpirrolidiniletila, etilpirrolidinilmetila, N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-ila, 3,3-dimetilbutila, etiloxifenil metila, fenil metilpiperidinila, etoxicarbonilpiperidinila, trifluorometilfenil metila, imidazolilpropila, (3R)-pirrolidin-3-ila, morfoliniletila, morfolinilpropila, piperidiniletila, pirrolidinila, piperidinila, pirrolidinilmetila, 1-metiletilpirrolidinila, etilpirrolidinila, metilpirrolidinila, metiletilpiperidinila, metilpiperidinila, etilpiperidinila, etilazetidinila, azetidinila, metilazetidinila, 1-metiletilazetidinila, metilpiperazinilfenil metila, piperazinilfenil metila, metilpiperazinilfenila, metilpiperidinilfenila, piperidinilfenil (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituída com 1-4 halos, metilpiperazinilfenil (halo)metila, metilpiperidinilfenil metila, metilpiperazinilfeniletila, 2-metilpropilpiperazinilfenil metila, morfolinilfenil metila, piperazinilpiridiniletila, -CH(CH₃)C(O)-NH₂, dimetilaminoetiloxife-

nila, isopropila, (C₁-C₅)alquila opcionalmente substituída com 1-7 halo, -OH, -NH₂, ciclo-hexil(C₁-C₅)alquila opcionalmente substituída com 1-2 grupos hidroxila, fenil aminoetila opcionalmente substituída com halo, morfoliniletila, fenil piperaziniletila, e metilpiperaziniletila;

cada R₄, quando presente, é independentemente selecionado a partir de halo, 1-etilpropilamino, metila, etila, ciclo-hexilamino opcionalmente substituído com hidroxila, ciclobutilamino, 1-metilpropilóxi, metoxietóxi, -CF₃, piperidinila ou amino, morfolinilamino, dimetilaminobutila, metiletilaminopropila, metiletilaminopropilamino, ciclopentilamino, piperidinilamino, metiletilamino, etilamino, 2-metilpropilamino, tetra-hidropiranilamino, etilpiperidinilamino, 2,2-dimetilpropilamino, pirrolidinilamino, 1-metilpropilamino, 2-metilpropilamino, amino, 1,1 dimetiletilamino, tetra-hidropiranilmetilamino, piperidinilamino opcionalmente substituído com metilsulfonila, fenil amino opcionalmente substituído com 1-3 grupos selecionados a partir de metóxi e dimetilaminoetilóxi, metilsulfoniletilamino, metoxietilamino, morfoliniletilóxi, -N(H)C(O)CH₃, ciclobutilamino, metóxi, ciclobutilóxi, ciclobutilamino, piridinilamino, etilamino, 1-metilciclopropiletilamino, metiletiloxietilamino, butilamino, piperidinila, pentilamino, azetinila, 1,2-dimetilpropilamino, 1-metiletilpropilamino, propilamino, 1-ciclopropilpropilamino, 1-propilbutilamino, 1-ciclopropiletilamino, diciclopropilmetilamino, 1,2,2-trimetilpropilamino, tetra-hidrofuranilamino, (C₁-C₅)alquilamino substituído com 1-7 halo, morfoliniletilóxi e ciclopropilmetilamino;

R₆ é selecionado a partir de hidrogênio, (C₁-C₄)alquila opcionalmente substituída com hidróxi, (C₁-C₃)alquilamino ou dimetilamino, (C₁-C₄)alquinila opcionalmente substituída com hidroxila, e halo;

R₇ é selecionado a partir de hidrogênio, -OH, -O(C₁-C₃)alquila, -S(C₁-C₃)alquila, -N(H)(C₁-C₃)alquila, (C₅-C₆)cicloalquilamino opcionalmente substituído com hidroxila, (C₁-C₃)alquilamino ou dimetilamino, -C(O)NH₂, e -O-C(O)NH₂;

R_8 é selecionado a partir de hidrogênio, $-O(C_1-C_3)$ alquila, $-O-C(O)NH_2$, e $-C(=NH)-NH_2$;

L_1 é $-N(H)C(O)-$;

L_2 é $-C(O)-NH-R_3$ ou $-C(O)-R_3$; e

cada p é independentemente 0, 1, 2 ou 3,

[00021] Em outras modalidades, R_1 do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados a partir de (1) $-C(O)NH_2$, (2) metóxi, (3) alquila, tal como metila como um exemplo não limitante, (4) alquilamino, tal como etilpropilamino, metilpropilamino ou ciclopropilpropilpropilamino como exemplos não limitantes, (5) cicloalquilamino opcionalmente substituído com OH, tal como ciclo-hexilamino ou ciclopentilamino como exemplos não limitantes, e (6) heterocicloalquilamino, tal como furanila ou tetra-hidro-2H-pirano como exemplos não limitantes.

[00022] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L_1 é $-NHC(O)-$.

[00023] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L_1 é selecionado a partir de $-NHC(O)-$, $-NHOSO_2-$, $-NHC(O)O-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NHOSO_2-$, $-C(O)-$, $-(CH_2)C(O)NH-$,

$-(CH_2)NHC(O)-$, $-(CH_2)NH-$, $-(CH_2)_nSO_2NH-$, $-(CH_2)NHOSO_2-$, $-(CH_2)C(O)-$,

$-(CH_2)O-$, e $-NH-(CH_2)-$.

Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L_2 é $-C(O)-NH$ -ciclopropila, $-C(O)-NH-CH_3$, $-C(O)$ -ciclopropila, ou $-C(O)-CH_3$,

Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L_2 é $-C(O)-NH$ -ciclopropila ou $-C(O)-NH-CH_3$.

[00024] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L_2 é $-C(O)-NH-CH_3$,

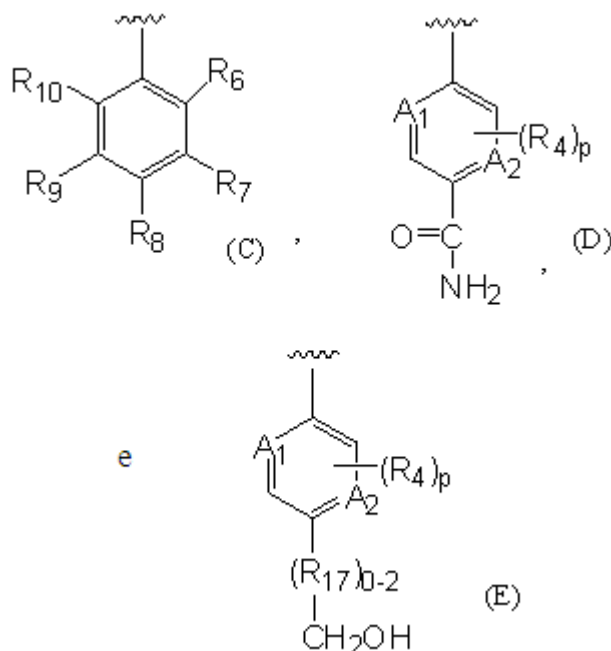
[00025] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L_2 é $-C(O)-NH$ -ciclopropila.

[00026] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L_2 é $-C(O)$ -ciclopropila ou $-C(O)-CH_3$,

[00027] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L_2 é $-C(O)$ -ciclopropila.

[00028] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L_2 é $-C(O)-CH_3$,

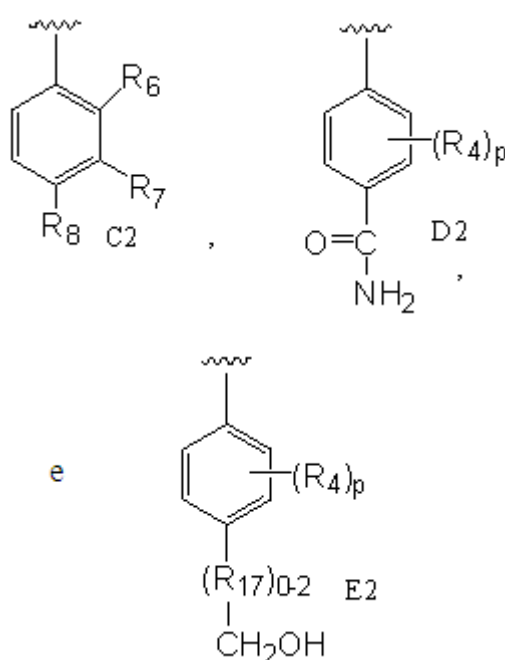
[00029] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, e IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é selecionado a partir de:



em que A_1 , A_2 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{17} , e p são como definido acima.

[00030] Em uma outra modalidade do composto de Fórmulas I, IB, IC, ID, e IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é

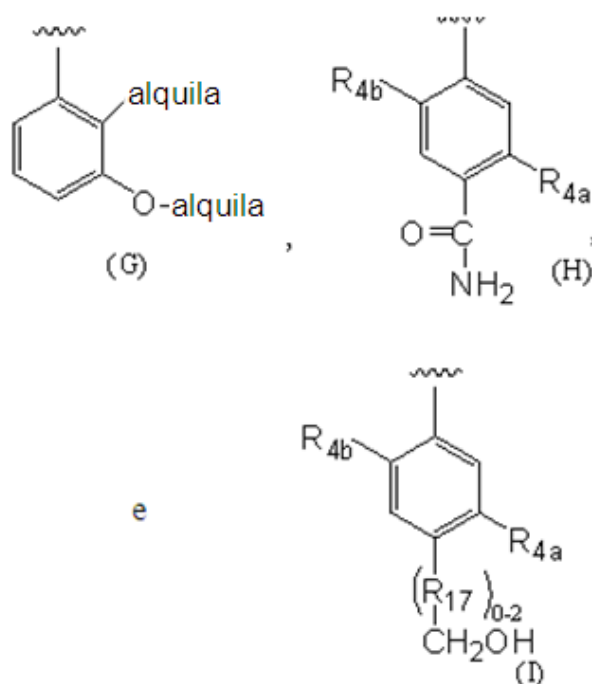
selecionado a partir de:



em que R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{17} , e p são como definido acima.

[00031] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, ou IE, R_1 é selecionado a partir de um dos seguintes do Grupo Z:

Grupo Z



em que R_{4a} é selecionado a partir de hidrogênio, $-OR_{16}$, -

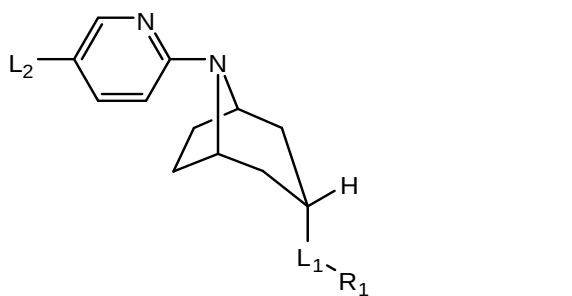
SR₁₆, -N(H)R₁₆, hidróxi, alquenila, alquinila, hidroxialquinila, alcóxi, halogênio, hidroxialquila, di-hidroxialquila, -O-C(O)-NH₂, amino(imino)alquila, -C(O)-NH₂, -N(H)C(O)alquila, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, arilalquilamino, heterocicloalquila, dialquilaminoalquila, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, dialquilamino, -N(H)alquilheterocicloalquila, alquilsulfonilheterocicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, cicloalcóxi, -NH₂, -O-alquil-heterocicloalquila, dialquilaminoalcóxi, alquilsulfonilalquilamino e -N(H)heterocicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alquila, alcóxi e halogênio;

R_{4b} é selecionado a partir de H, halogênio e metila opcionalmente substituída com 1-3 halogênios;

R₁₆ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, cicloalquila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de -OH, -NH₂, alquila, heterocicloalquila, e -CF₃, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com -OH ou -NH₂, alcoxialquila, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heterocicloalquilalquila, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalquila; e

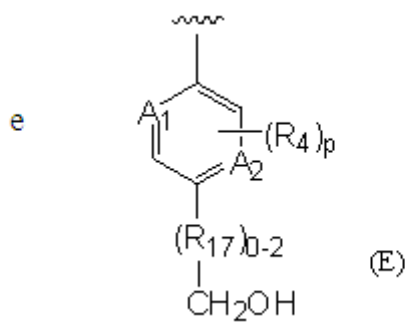
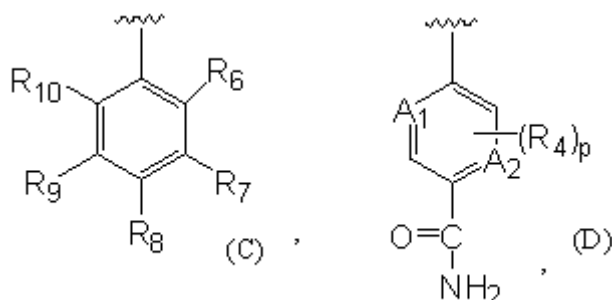
R₁₇, quando presente, é -CH₂- ou -CH(OH)-.

[00032] Um outro aspecto da descrição diz respeito a um composto de acordo com a Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R₁ é selecionado a partir de:



R_3 é selecionado a partir de hidrogênio, $-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, alquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 R_5 , alcóxi, dialquilaminoalquila, cicloalquila opcionalmente substituída com arilalcóxi, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila, alcóxi, dialquilaminoalcóxi e heterocicloalquila opcionalmente substituída com alquila ou arila, alquenila, alquinila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com um grupo selecionado a partir de alquila, $-C(O)O$ -alquila e arilalquila, arilalquila opcionalmente substituída com alquilheterocicloalquila e m qualquer posição do anel do grupo arila, e heteroarila;

R_4 , R_7 , R_8 , R_9 e R_{11} são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-N(H)R_{16}$, hidróxi, alquenila, alquinila, hidroxialquinila, alcóxi, halogênio, hidroxialquila, dihidroxialquila, $-O-C(O)-NH_2$, amino(imino)alquila, $-C(O)-NH_2$, $-N(H)C(O)$ alquila, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, arilalquilamino, heterocicloalquila, dialquilaminoalquila, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, dialquilamino, $-N(H)$ alquilheterocicloalquila, alquilsulfonilheterocicloalquilamino, ciclo-

alquilalquilamino, cicloalcóxi, $-NH_2$, $-O$ -alquil-heterocicloalquila, dialquilaminoalcóxi, alquilsulfonilalquilamino e

$-N(H)$ heterocicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alquila, alcóxi e halogênio;

R_5 é selecionado a partir de halogênio, cicloalquila, cicloalquilalquilamino, heteroarila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila e alcóxi, alquiltio, heterocicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alquila, halogênio, fenila e oxo, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila, alcóxi, dialquilaminoalcóxi, e heterocicloalquila opcionalmente substituída com alquila, alcóxi, dialquilamino, $-OH$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-O-CH_3$, $-C(O)-N(H)(C_1-C_3)$ alquila, heteroarilamino opcionalmente substituído com halogênio, e $-OCF_3$;

R_6 e R_{10} são, cada um, selecionados a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, alquiltio, alquênila, alquinila, hidroxialquinila, halogênio, hidroxialquila, di-hidroxialquila, amino(imino)alquila, $-C(O)-NH_2$, $-N(H)C(O)$ alquila, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, arilalquilamino, heterocicloalquila, dialquilaminoalquila, alquilamino opcionalmente substituído com 1-8 halogênios, dialquilamino, alcoxialquilamino, $-N(H)$ alquilheterocicloalquila, cicloalquilalquilamino, alquilsulfonilheterocicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, cicloalquilamino opcionalmente substituído com um grupo selecionado a partir de $-OH$, alquila, $-CF_3$ e heterocicloalquila, $-N(H)$ cicloalquila opcionalmente substituída com $-OH$ ou $-NH_2$, $-NH_2$, $-N(H)$ -heteroarila, $-N(H)$ -arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alcóxi, heterocicloalquilalcóxi e dialquilaminoalcóxi, alquilsulfonilalquilamino e $-N(H)$ heterocicloalquila;

R_{16} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcional-

mente substituída com 1-8 halogênios, cicloalquila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de -OH, -NH₂, alquila, heterocicloalquila, e -CF₃, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com -OH ou -NH₂, alcoxilalquila, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heterocicloalquilalquila, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalquila;

R₁₇, quando presente, é -CH₂- ou -CH(OH)-;

cada um de A₁ ou A₂ é N ou C(H), em que A₁ e A₂ podem ser os mesmos ou diferentes, contanto que A₁ possa ser substituído com R₄ apenas quando A₁ para C(H), e contanto que A₂ possa ser substituído com R₄ apenas quando A₂ para C(H);

L₁ é selecionado a partir de -NHC(O)-, -NHSO₂-, -NHC(O)O-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)NHSO₂-, -C(O)-, -(CH₂)C(O)NH-, -(CH₂)NHC(O)-, -(CH₂)NH-,

-(CH₂)_nSO₂NH-, -(CH₂)NHSO₂-, -(CH₂)C(O)-, -(CH₂)O-, e -NH-(CH₂)-;

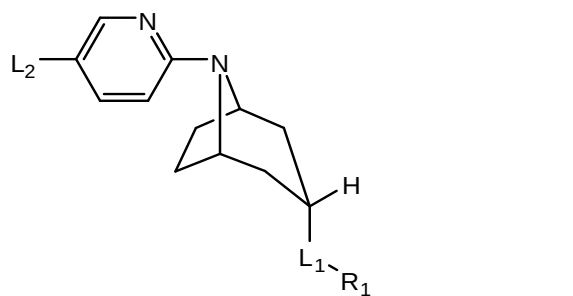
L₂ é -C(O)-NH-ciclopropila ou -NH-C(O)-CH₃;

n é 0 ou 1;

m é 0, 1 ou 2; e

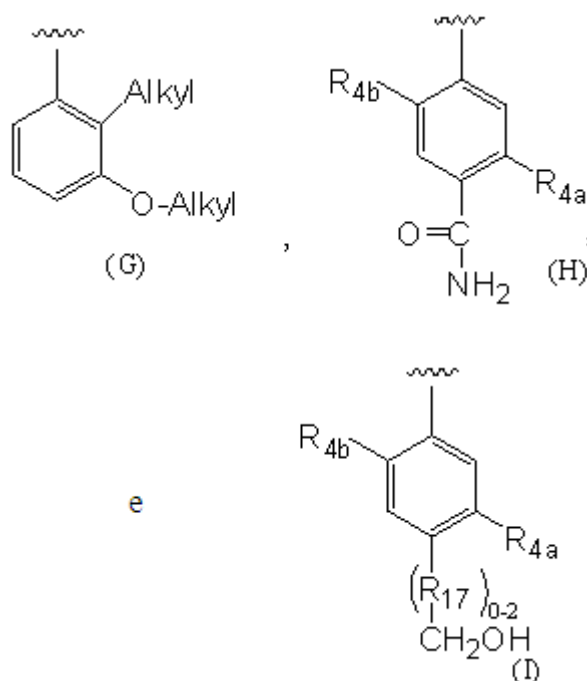
cada p é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4,

[00033] Um outro aspecto da descrição diz respeito a um composto de acordo com a Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R₁ é selecionado a partir de:



em que R_{4a} é selecionado a partir de hidrogênio, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-N(H)R_{16}$, hidróxi, alquenila, alquinila, hidroxialquinila, alcóxi, halogênio, hidroxialquila, di-hidroxialquila, $-O-C(O)-NH_2$, amino(imino)alquila, $-C(O)-NH_2$, $-N(H)C(O)$ alquila, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, arilalquilamino, heterocicloalquila, dialquilaminoalquila, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, dialquilamino,

$-N(H)$ alquilheterocicloalquila, alquilsulfonilheterocicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, cicloalcóxi, $-NH_2$, $-O$ -alquilheterocicloalquila, dialquilaminoalcóxi, alquilsulfonilalquilamino e $-N(H)$ heterocicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alquila, alcóxi e halogênio;

R_{4b} é selecionado a partir de H, halogênio e metila opcionalmente substituída com 1-3 halogênios;

R_{16} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, cicloalquila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de $-OH$, $-NH_2$, alquila, heterocicloalquila, e $-CF_3$, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com $-OH$ ou $-NH_2$, alcoxialquila, arila opcio-

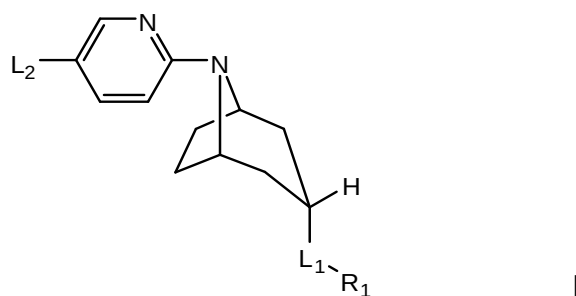
nalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heterocicloalquilalquila, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalquila;

R_{17} , quando presente, é $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}(\text{OH})-$;

L_1 é selecionado a partir de $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)\text{NHC}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)\text{NHSO}_2-$, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)\text{O}-$, e $-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$; e

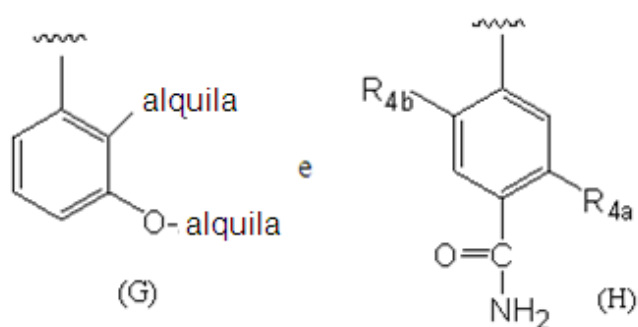
L_2 é $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ -ciclopropila ou $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,

[00034] Um outro aspecto da descrição diz respeito a um composto de acordo com a Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R_1 é selecionado a partir de:



em que R_{4a} é selecionado a partir de hidrogênio, $-\text{OR}_{16}$, $-\text{SR}_{16}$, $-\text{N}(\text{H})\text{R}_{16}$, hidróxi, alquenila, alquinila, hidroxialquinila, alcóxi, halogênio, hidroxialquila, di-hidroxialquila, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, amino(imino)alquila, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{alquila}$, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, arilalquilamino, heterocicloalquila, dialquilaminoalquila, alquila opcionalmente substituída com 1-8

halogênios, dialquilamino, -N(H)alquilheterocicloalquila, alquilsulfonilheterocicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, cicloalcóxi, -NH₂, -O-alquil-heterocicloalquila, dialquilaminoalcóxi, alquilsulfonilalquilamino e -N(H)heterocicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alquila, alcóxi e halogênio;

R_{4b} é selecionado a partir de H, halogênio e metila opcionalmente substituída com 1-3 halogênios;

R₁₆ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, cicloalquila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de -OH, -NH₂, alquila, heterocicloalquila, e -CF₃, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com -OH ou -NH₂, alcoxialquila, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heterocicloalquilalquila, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalquila;

L₁ é selecionado a partir de -NHC(O)-, -NH₂SO₂-, -NHC(O)O-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)NH₂SO₂-, -C(O)-, -(CH₂)C(O)NH-, -(CH₂)NHC(O)-, -(CH₂)NH-,

-(CH₂)_nSO₂NH-, -(CH₂)NH₂SO₂-, -(CH₂)C(O)-, -(CH₂)O-, e -NH-(CH₂)-; e

L₂ é -C(O)-NH-ciclopropila ou -NH-C(O)-CH₃.

Para propósitos desse relatório descritivo, a linguagem para a definição de R₁₆, como definida na Fórmula I, destina-se a significar que R₁₆ pode ser hidrogênio, ou R₁₆ pode ser alquila opcionalmente substituída com 1-8 grupos de halogênio, ou R₁₆ pode ser cicloalquila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de -OH, -NH₂, alquila, heterocicloalquila, e

-CF₃, ou R₁₆ pode ser cicloalquilalquila, ou R₁₆ pode ser heterocicloalquila opcionalmente substituída com -OH ou -NH, ou R₁₆ pode ser alcoxialquila, ou R₁₆ pode ser arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, ou R₁₆ pode ser heterocicloalquilalquila, ou R₁₆

pode ser heteroarila, ou R_{16} pode ser gem-dicicloalquilalquila, ou R_{16} pode ser dialquilaminoalquila. Essa interpretação da linguagem para R_{16} é destinada a ser exemplar para a interpretação da linguagem nas definições para outras variáveis listadas nessa descrição.

[00035] Quando qualquer das modalidades nessa descrição se refere a um composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, isto significa que essa modalidade inclui cada uma das Fórmulas I, IB, IC, ID ou IE individualmente ou em qualquer combinação de uma com a outra. Por exemplo, quando qualquer das modalidades nesta descrição se refere a um composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, isso pode ser interpretado como incluindo apenas compostos tendo a Fórmula I, ou apenas compostos tendo a Fórmula IB, ou apenas compostos tendo a Fórmula IC, ou apenas compostos tendo a Fórmula ID, ou apenas compostos tendo a Fórmula IE, ou uma combinação qualquer de duas das Fórmulas I, IB, IC, ID ou IE, (tal como, por exemplo, um composto de Fórmula IB ou IC, ou um composto de Fórmula ID ou IE, em que todas as variáveis L_1 , R_1 e R_3 são como definidas na Fórmula I) ou uma combinação qualquer de três das Fórmulas I, IB, IC, ID ou IE, ou uma combinação qualquer de quatro das Fórmulas I, IB, IC, ID ou IE, ou de todas as Fórmulas I, IB, IC, ID e IE.

[00036] A menos que especificado de outro modo, os compostos descritos aqui são destinados a incluir sais farmaceuticamente aceitáveis desses compostos, onde é explicitamente definido ou, como modalidades alternativas para as formas de base livre dos compostos nessa descrição.

[00037] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_{4a} é selecionado a partir de $-N(H)R_{16}$, $-OR_{16}$, e

$-SR_{16}$;

R_{4b} é selecionado a partir de H, alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios, e halogênio; e

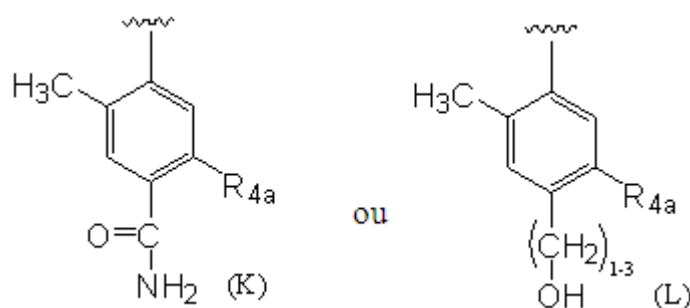
R_{16} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, cicloalquila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de -OH, -NH₂, -CH₃ e -CF₃, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com alquila, -OH ou -NH₂, alcoxilalquila, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heterocicloalquilalquila, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalquila.

[00038] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_{4a} é ciclo-hexilamino opcionalmente substituído com -OH.

[00039] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_{4b} é alquila opcionalmente substituída com 1-8 flúor.

[00040] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_{16} é ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila, em que cada ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila pode ser opcionalmente substituída com 1 ou 2 -OH.

[00041] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é

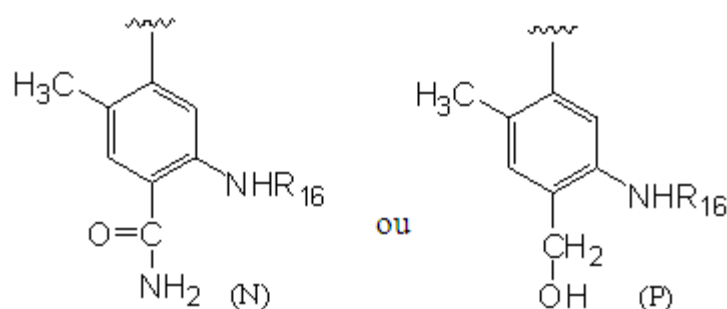


em que R_{4a} é selecionado a partir de -N(H) R_{16} , -OR₁₆, e -SR₁₆; e

R_{16} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, cicloalquila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de -OH, -NH₂, -

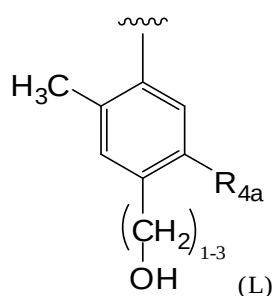
CH_3 e $-\text{CF}_3$, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com $-\text{OH}$ ou $-\text{NH}_2$, alcoxialquila, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalquila.

[00042] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é



em que R_{16} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, cicloalquila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$ e $-\text{CF}_3$, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com $-\text{OH}$ ou $-\text{NH}_2$, alcoxialquila, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalquila.

[00043] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é

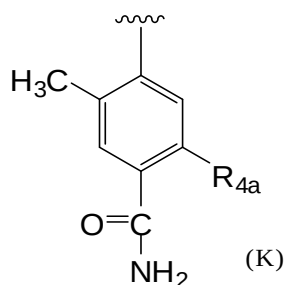


em que R_{4a} é selecionado a partir de $-\text{N}(\text{H})\text{R}_{16}$, $-\text{OR}_{16}$, e $-\text{SR}_{16}$; e

R_{16} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, cicloalquila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$ e $-\text{CF}_3$, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com $-\text{OH}$ ou $-\text{NH}_2$, alcoxialquila, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalquila.

CH₃ e -CF₃, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com -OH ou -NH₂, alcoxialquila, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalquila.

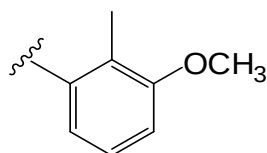
[00044] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R₁ é



em que R_{4a} é selecionado a partir de -N(H)R₁₆, -OR₁₆, e -SR₁₆; e

R₁₆ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída com 1-8 halogênios, cicloalquila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de -OH, -NH₂, -CH₃ e -CF₃, cicloalquilalquila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com -OH ou -NH₂, alcoxialquila, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heteroarila, gem-dicicloalquilalquila e dialquilaminoalquila.

[00045] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R₁ é



[00046] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula I, IB, IC, ID, ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, os substituintes heterocicloalquila de arila em R₃ são piperazinila, morfolinila, azetidinila ou piperidinila. Em uma outra modalidade, os substituintes heterocicloalquila de arila em R₃ para as Fórmulas I, IB, IC, ID e IE são

piperazinila, morfolinila ou piperidinila, em que a piperazinila, morfolinila ou piperidinila é N-substituída com alquila ou fenila. Em outras modalidades, os substituintes heterocicloalquila de arila em R₃ para as Fórmulas I, IB, IC, ID ou IE são piperazinila, morfolinila, azetidinila ou piperidinila, e R₁ é de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P).

[00047] Quando qualquer das modalidades nesta descrição se refere a um composto de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P), isso significa que esta modalidade inclui cada uma das Fórmulas (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P) individualmente ou em qualquer combinação de uma com a outra. Por exemplo, quando qualquer das modalidades nessa descrição se refere a um composto de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P), isso pode ser interpretado incluir apenas compostos tendo a Fórmula (G), ou apenas compostos tendo a Fórmula (H), ou apenas compostos tendo a Fórmula (I), ou apenas compostos tendo a Fórmula (K), ou apenas compostos tendo a Fórmula (L), ou apenas compostos tendo a Fórmula (N), ou apenas compostos tendo a Fórmula (P), ou uma combinação qualquer de dois das Fórmulas (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P), ou uma combinação qualquer de três das Fórmulas (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P), ou uma combinação qualquer de quatro das Fórmulas (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P), ou uma combinação qualquer de cinco das Fórmulas (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P), ou uma combinação qualquer de seis das Fórmulas (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P), ou todas das Fórmulas (G), (H), (I), (K), (L), (N) e (P).

[00048] Exemplos não limitantes de heterocicloalquila para a Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, quando R₃ é heterocicloalquila incluem piperidinila, pirrolidinila, morfolinila e piperizinila. Em uma outra modalidade, esse grupo heterocicloalquila é piperidinila ou pirrolidinila. Em uma outra modalidade, esse grupo heterocicloalquila é piperidinila. Em uma outra modalidade, esse grupo heterocicloalquila é pirrolidinila. Em outras modalidades, a heterocicloalquila para a Fórmula I, IB, IC, ID ou

IE, quando R₃ é heterocicloalquila inclui piperidinila, pirrolidinila, morfolinila e piperizinila, e R₁ é de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P).

[00049] Exemplos não limitantes de dialquilaminoalcóxi em R₃ para as Fórmulas I, IB, IC, ID e IE incluem dietilaminoetóxi, etilmetilaminoetóxi e dimetilaminoetóxi.

[00050] Em outras modalidades, o dialquilaminoalcóxi em R₃ para a Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é dietilaminoetóxi, etilmetilaminoetóxi ou dimetilaminoetóxi, e R₁ é de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P).

[00051] Exemplos não limitantes de heterocicloalquila para as Fórmulas I, IB, IC, ID e IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, quando R₅ é heterocicloalquila, incluem piperidinila ou piperizinila. Em uma outra modalidade, a piperidinila ou piperizinila é N-substituída com metila. Em outras modalidades, a heterocicloalquila para as Fórmulas I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, quando R₅ é heterocicloalquila, é piperidinila ou piperizinila, e R₁ é de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P).

[00052] Exemplos não limitantes de substituintes heterocicloalquila de arila em R₅ para as Fórmulas I, IB, IC, ID e IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, incluem piperazinila, morfolinila e piperidinila. Em outras modalidades, o substituinte heterocicloalquila de arila em R₅ para as Fórmulas I, IB, IC, ID e IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é piperazinila, morfolinila ou piperidinila, e R₁ é de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P).

[00053] Em outras modalidades, R₃ para o composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é cicloalquila, tal como cíclopentila, ciclobutila ou ciclopropila como exemplos não limitantes. Em outras modalidades, R₃ para o composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE é cíclopentila, ciclobutila ou ciclopropila, e R₁ é de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P).

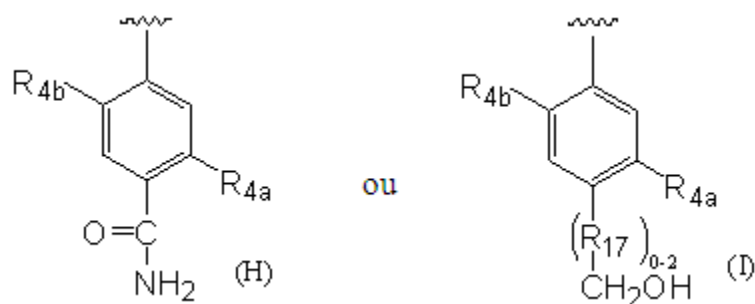
[00054] Em outras modalidades, R_3 para o composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é heterocicloalquila, tal como pirrolidinila, piperidinila ou azetidinila como exemplos não limitantes. Em outras modalidades, R_3 para o composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é cíclopentila, ciclobutila ou ciclopropila, e R_1 é de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P).

[00055] Em outras modalidades, R_3 para o composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é heteroarila. Em outras modalidades, R_3 para o composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é heteroarila, e R_1 é de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P).

[00056] Em outras modalidades, R_3 para o composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é H. Em outras modalidades, R_3 para o composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é H, e R_1 é de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P).

[00057] Em outras modalidades, R_3 para o composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é arilalquila, tal como fenil metila como um exemplo não limitante. Em outras modalidades, R_3 para o composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE é arilalquila, e R_1 é de Fórmula (G), (H), (I), (K), (L), (N) ou (P).

[00058] Em outras modalidades do composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é



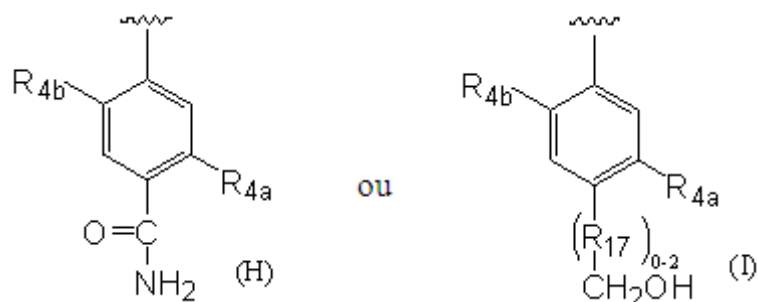
em que R_{4a} é cicloalquilamino opcionalmente substituído

com -OH, alquila, -CF₃, ou heterocicloalquila;

R_{4b} é selecionado a partir de H, halo e metila opcionalmente substituída com 1-3 halogênios; e R₁₇, quando presente, é -CH₂- ou -CH(OH)-. Nessa modalidade, L₁ pode ser -N(H)C(O)-.

[00059] Exemplos não limitantes de R_{4a} para qualquer das modalidades acima incluem trans-4-hidroxíciclo-hexilamino, ciclo-hexilamino, ciclopentilamino, ciclopropilamino, cis-4-hidróxi-4-metilciclo-hexilamino, 4-(trifluorometil)ciclo-hexilamino e trans-4-piperidin-1-ilciclo-hexilamino.

[00060] Em outras modalidades do composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R₁ é

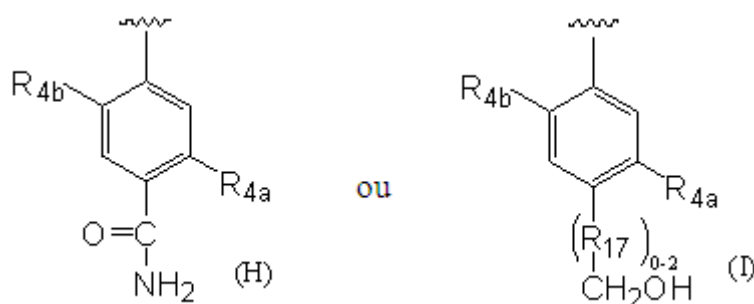


em que R_{4a} é trans-4-hidroxíciclo-hexilamino, ciclo-hexilamino, ciclopentilamino, ciclopropilamino, cis-4-hidróxi-4-metilciclo-hexilamino, 4-(trifluorometil)ciclo-hexilamino ou trans-4-piperidin-1-ilciclo-hexilamino;

R_{4b} é selecionado a partir de H, halo e metila opcionalmente substituída com 1-3 halogênios; e

R₁₇, quando presente, é -CH₂- ou -CH(OH)-.

[00061] Em outras modalidades do composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R₁ ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é



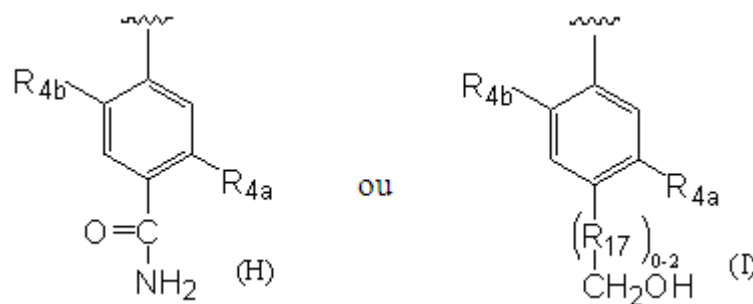
em que R_{4a} é cicloalquilalquilamino;

R_{4b} é selecionado a partir de H, halo e metila opcionalmente substituída com 1-3 halogênios. Nessa modalidade, L_1 pode ser -N(H)C(O)-; e

R_{17} , quando presente, é -CH₂- ou -CH(OH)-.

[00062] Um exemplo não limitante de R_{4a} para qualquer das modalidades acima inclui ciclopropilmetilamino.

[00063] Em outras modalidades do composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é



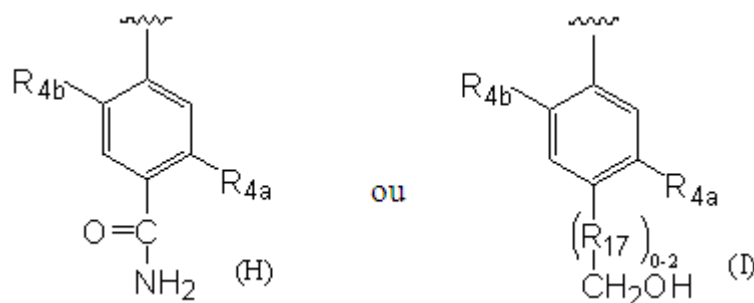
em que R_{4a} é alquilamino opcionalmente substituído com 1-8 halos;

R_{4b} é selecionado a partir de H, halo e metila opcionalmente substituída com 1-3 halogênios; e R_{17} , quando presente, é -CH₂- ou -CH(OH)-. Nessa modalidade, L_1 pode ser -N(H)C(O)-.

[00064] Exemplos não limitantes de R_{4a} para qualquer das modalidades acima incluem 1-metiletilamino, etilamino, 1-etilpropilamino, 2-metilpropilamino, (2,2-dimetilpropil)amino, (2-aminoetil)amino, (2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino, 1-metilpropilamino, (1S)-1-metilpropilamino, (2,2,2-trifluoroetil)amino, 1-propilbutilamino, propila-

mino, 1,2-dimetilpropilamino, (3,3,3-trifluoropropil)amino, (2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)amino, butilamino, 1,2,2-trimetilpropilamino, 1-[(metilóxi)metil]propilamino, 1-metiletiloxietilamino, 1-metilpropilamino, pentilamino, (2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino, butilamino, 2-[(1-metiletil)óxi]etilamino, (1S)-1-metilpropilamino, (1R)-1-metilpropilamino, (1S)-1,2-dimetilpropilamino, 1-ciclopropiletilamino, (1R)-1,2-dimetilpropilamino, 1-etil-2-metilpropilamino, e 3-[(1-metiletil)amino]propilamino.

[00065] Em outras modalidades do composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é

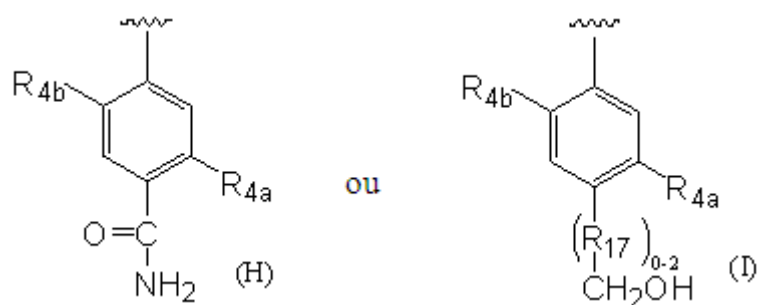


em que R_{4a} é heterocicloalquilamino opcionalmente substituído com alquila;

R_{4b} é selecionado a partir de H, halogênio e metila opcionalmente substituída com 1-3 halogênios; e R_{17} , quando presente, é $-CH_2-$ ou $-CH(OH)-$. Nessa modalidade, L_1 pode ser $-N(H)C(O)-$.

[00066] Exemplos não limitantes de R_{4a} para qualquer das modalidades acima incluem tetra-hidrofurano -3-ilamino, piperidin-4-ilamino, tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino, (1-etilpiperidin-4-il)amino, (tetra-hidrofurano -2-ilmetil)amino, pirrolidin-3-ilamino, (piperidin-3-ilmetil)amino, (pirrolidin-3-ilmetil)amino, (3S)-tetra-hidrofurano -3-ilamino, (3R)-tetra-hidrofurano -3-ilamino, azetidin-1-ila, piperidin-1-ilamino, e (3S)-tetra-hidrofurano -3-ilamino.

[00067] Em outras modalidades do composto de Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, R_1 é



em que R_{4a} é -N(H)-arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 alcóxi, heterocicloalquilalcóxi ou dialquilaminoalcóxi;

R_{4b} é selecionado a partir de H, halogênio e metila opcionalmente substituída com 1-3 halogênios; e

R_{17} , quando presente, é -CH₂- ou -CH(OH)-.

Nessa modalidade, L_1 pode ser -N(H)C(O)-.

[00068] Exemplos não limitantes de R_{4a} para qualquer das modalidades acima incluem fenil amino, (fenil metil)amino, (3-[[2-(dimetilamino)etil]óxi]fenil)amino, 3-[[2-(dimetilamino)-4-(metilóxi)etil]óxi]fenil)amino e {4-(metilóxi)-3-[(2-morfolin-4-iletel)óxi]fenil }amino.

[00069] Em uma outra modalidade, R_1 na Fórmula I, IB, IC, ID ou IE , ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é selecionado a partir de um do grupo Z; R_{4a} é (2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino, butilamino, 2-[(1-metiletil)óxi]etilamino, (1S)-1-metilpropil]amino, (1-metilpropil)amino, (1R)-1-metilpropil]amino, 2-(propilamino), (1S)-1,2-dimetilpropil]amino, (1-ciclopropiletil)amino, (1R)-1,2-dimetilpropil]amino ou 2,2-dimetilpropilamino; e R_{4b} é H.

[00070] Em uma outra modalidade, R_1 in Fórmula I, IB, IC, ID ou IE , ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é selecionado a partir de um do grupo Z; R_{4a} is 1-etilpropilamino; e R_{4b} é cloro, flúor, bromo, ou metila.

[00071] Em outras modalidades, R_1 na Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é selecionado a partir de um do grupo Z; R_{4a} é 1-etil-2-metilpropil)amino, (1R)-1-

metilpropilamino, 1-ciclopropiletilamino, 1-ciclopropilpropilamino, (1R)-1,2,2-trimetilpropilamino, (1R)-1,2-dimetilpropilamino, 3,3,3-trifluór-1-metilpropilamino, 2-metil-1-trifluorometilpropilamino, 2-metil-1-(1-metiletil)propilamino, 1-metiletilamino, diciclopropilmetilamino, ciclopentilamino, trifluorometilpropilamino, 2-metilpropilamino, ciclopentilmetilamino, ciclobutilamino, (1S)-1-metilpropilamino, 3,3,3-trifluoropropilamino, propilamino ou 2-flúor-1-(fluorometil)etilamino; e R_{4b} é metila.

[00072] Em outras modalidades, R₁ na Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é selecionado a partir de um do grupo Z; R_{4a} é 1-etilpropilamino ou (1R)-1-metilpropilamino; e R_{4b} é CF₃,

[00073] Em outras modalidades, R₁ na Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é selecionado a partir de um do grupo Z; R_{4a} é (1R)-1-metilpropilamino, 1-metiletilamino, ciclopentilamino, 2-metilpropilamino, 2,2-dimetilpropilamino, (1R)-1,2-dimetilpropilamino, propilamino, (3,3,3-trifluoropropil)amino ou ciclobutilamino; e R_{4b} é Br.

[00074] Em outras modalidades, R₁ na Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é selecionado a partir de um do grupo Z; R_{4a} é (ciclopropilmetil)amino, (1-etilpropil)amino, (cis-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino ou (trans-4-piperidin-1-ilciclo-hexil)amino; e R_{4b} é H.

[00075] Em outras modalidades, R₁ na Fórmula I, IB, IC, ID ou IE é selecionado a partir de um do grupo Z; R_{4a} é ciclopropilmetilamino ou 1-(1-metilciclopropil)etilamino; e R_{4b} é metila.

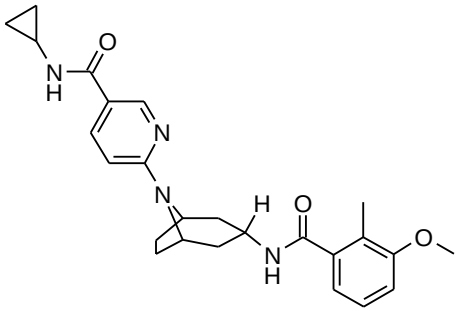
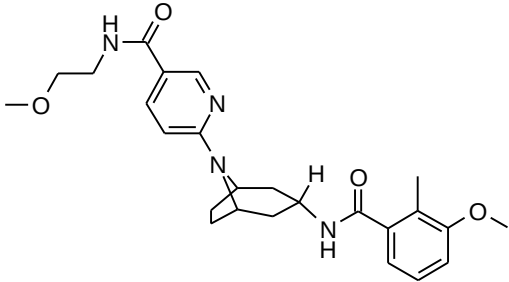
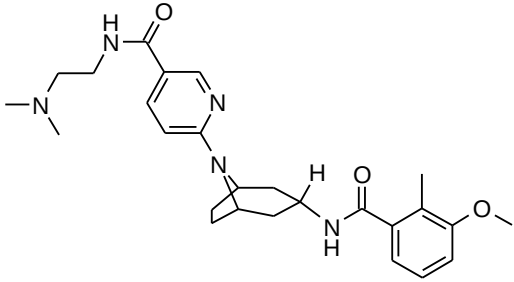
[00076] Em outras modalidades, R₁ na Fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é selecionado a partir de um do grupo Z; R_{4a} é piridin-4-ilamino; e R_{4b} é H.

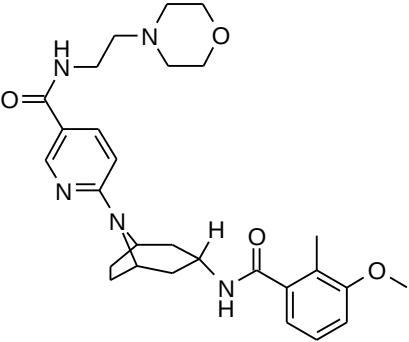
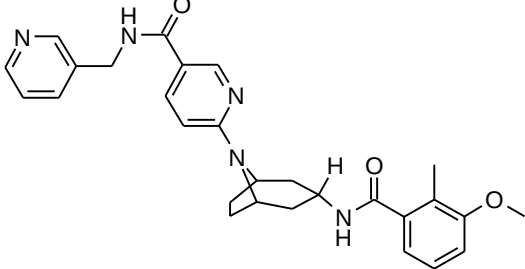
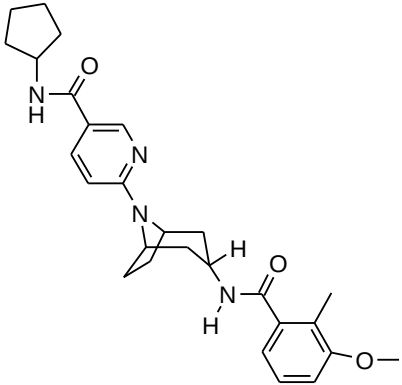
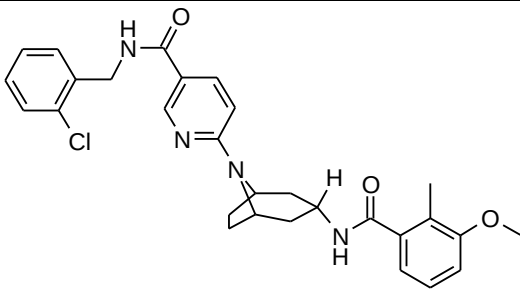
[00077] Em uma outra modalidade, R₁ na Fórmula I, IB, IC, ID ou

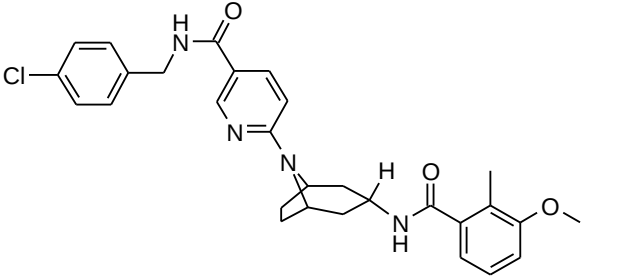
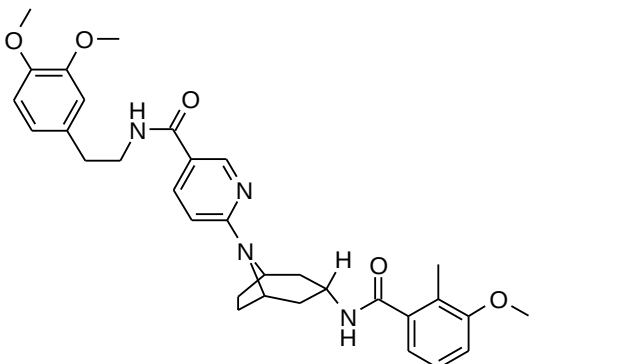
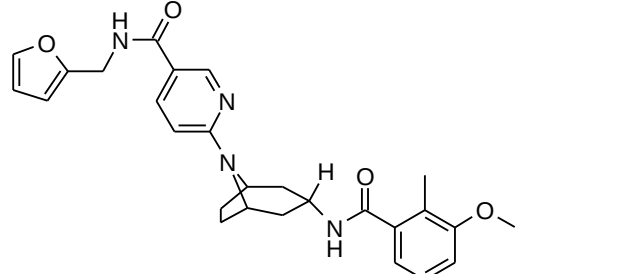
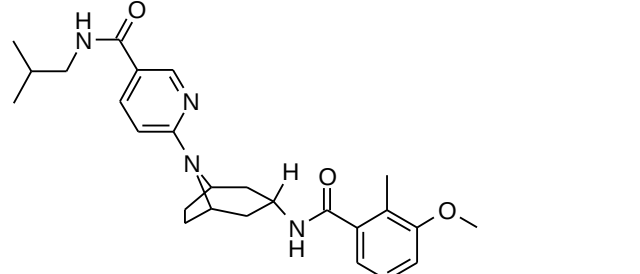
IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é selecionado a partir de um do grupo Z; R_{4a} é (3S)-tetra-hidrofurano -3-ilamino; e R_{4b} é metila.

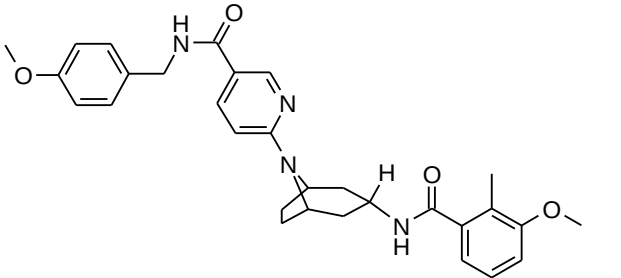
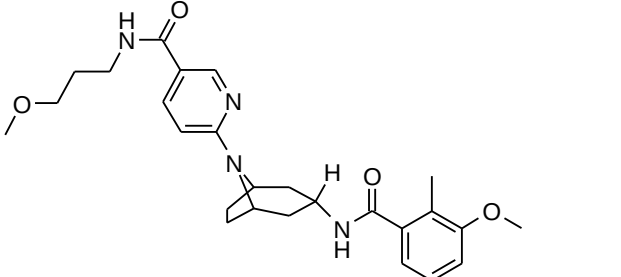
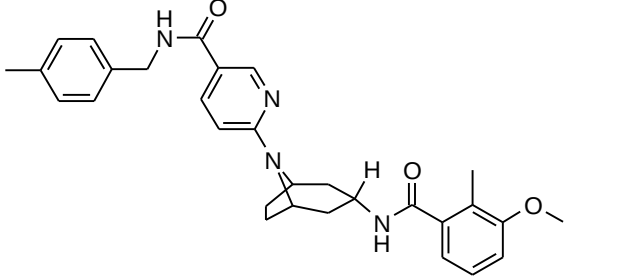
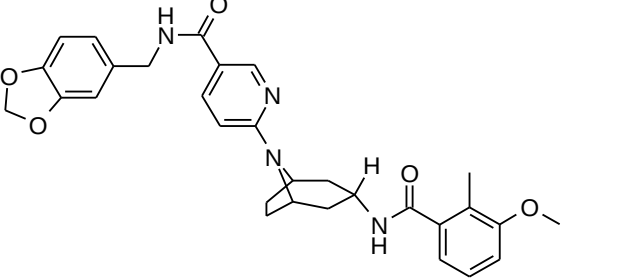
[00078] Em uma outra modalidade, o composto de Fórmula I é selecionado a partir de um dos seguintes compostos da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos compostos na Tabela I:

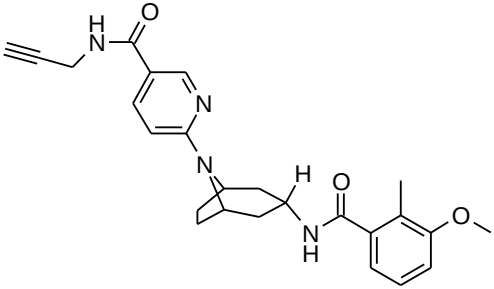
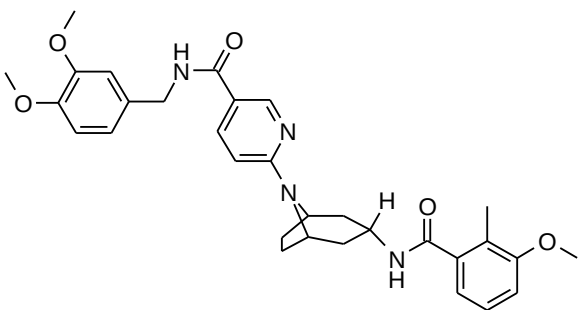
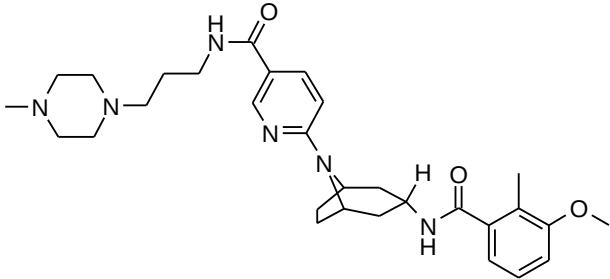
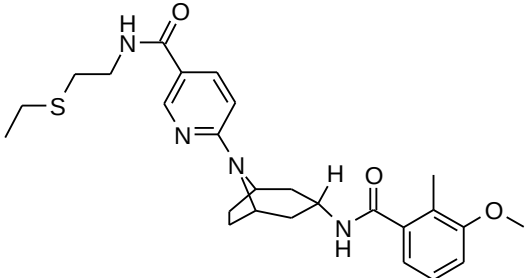
TABELA I

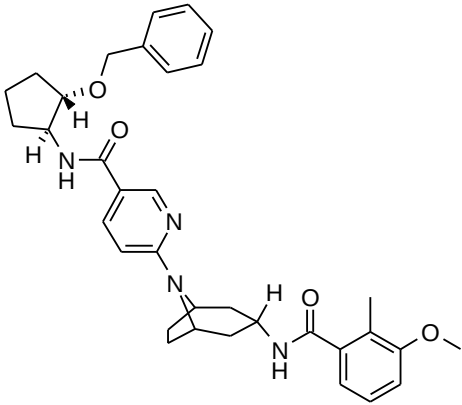
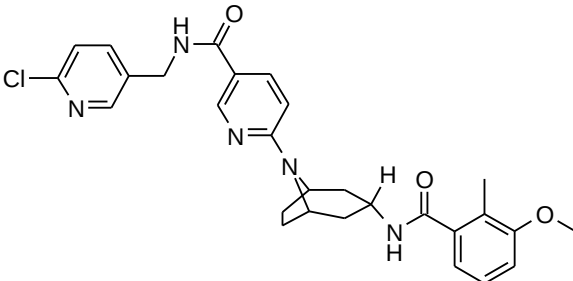
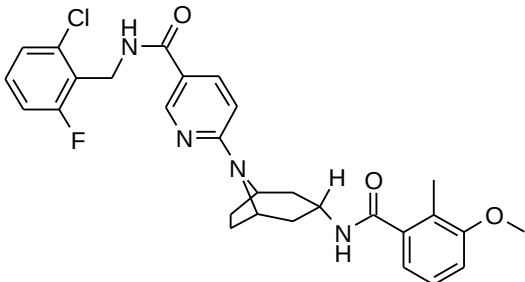
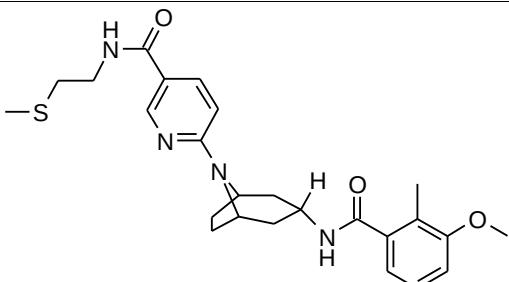
Estrutura	Nome & atividade
	N-ciclopropil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[2-(metilóxi)etil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-[2-(dimetilamino)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C

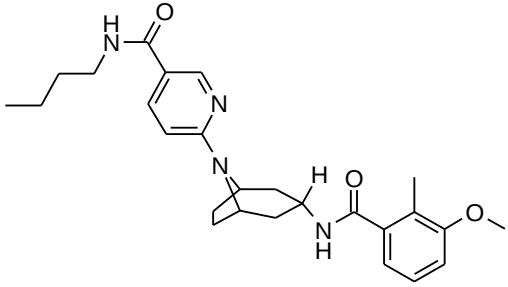
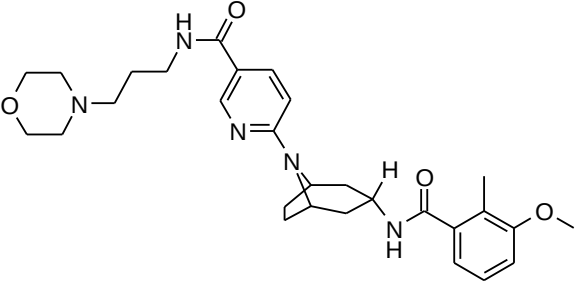
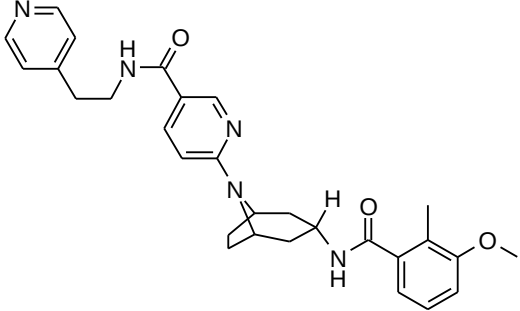
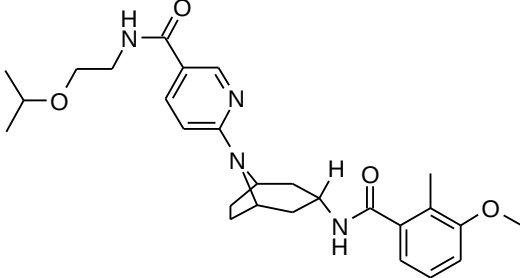
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-ciclopentil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-[(2-clorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

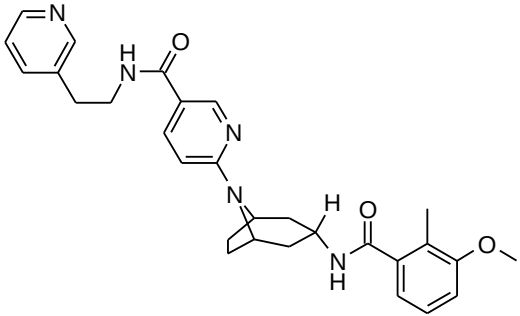
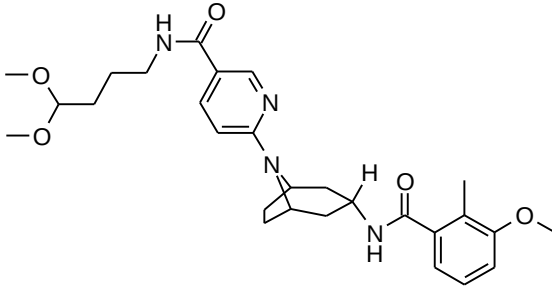
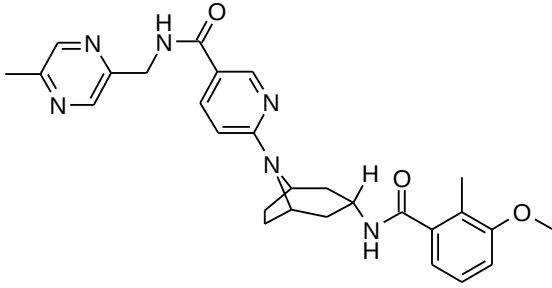
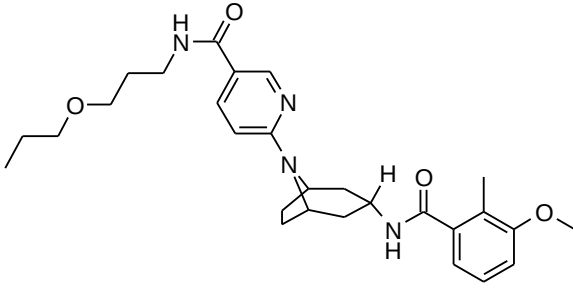
Estrutura	Nome & atividade
	N-[(4-clorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-{2-[3,4-bis(metilóxi)fenil]etil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-(furan-2-ilmetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(2-metilpropil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C

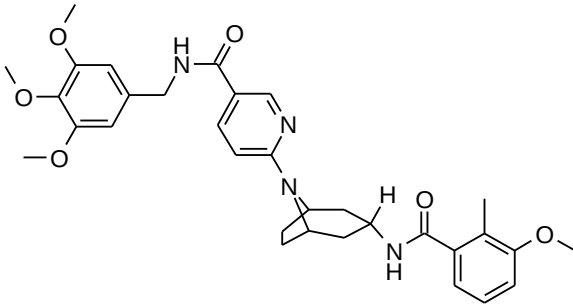
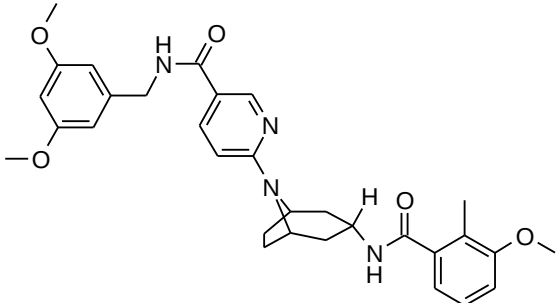
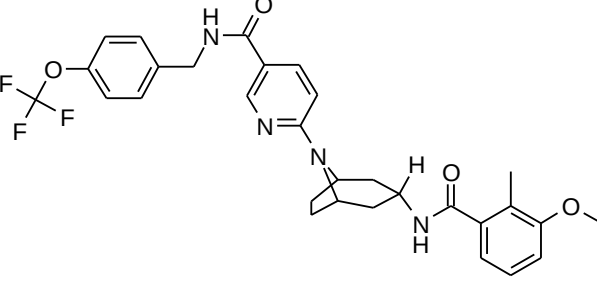
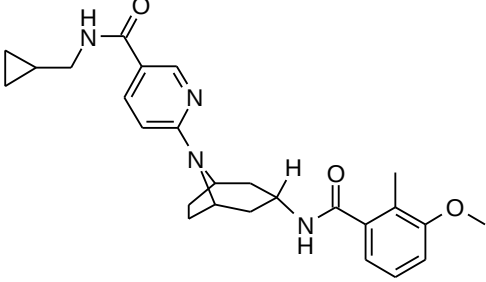
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{[4-(metilóxi)fenil]metil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[3-(metilóxi)propil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(4-metilfenil)metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

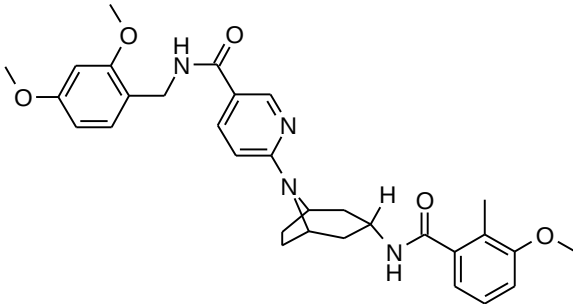
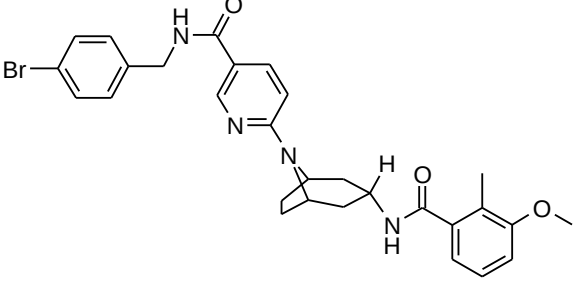
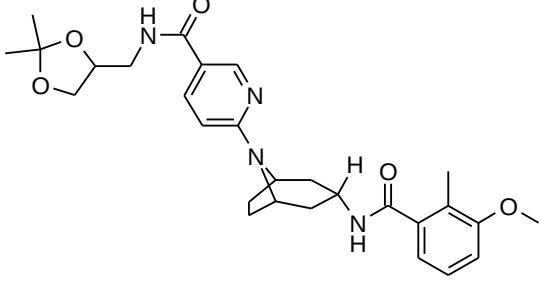
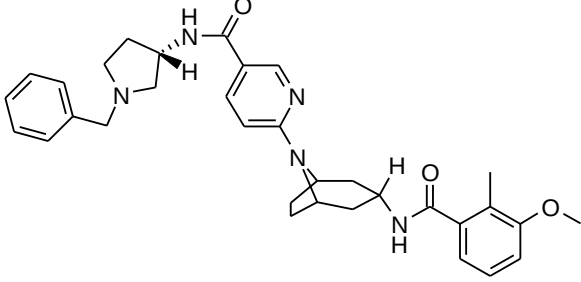
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-prop-2-yn-1-ilpiridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE =
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-[2-(etiltio)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida

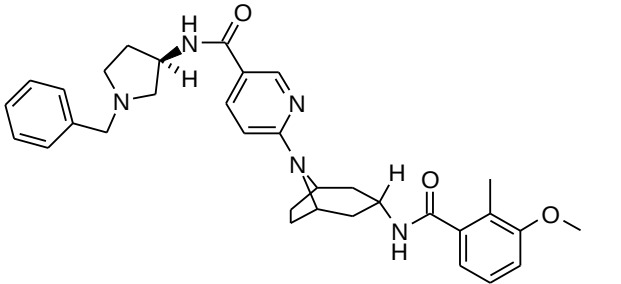
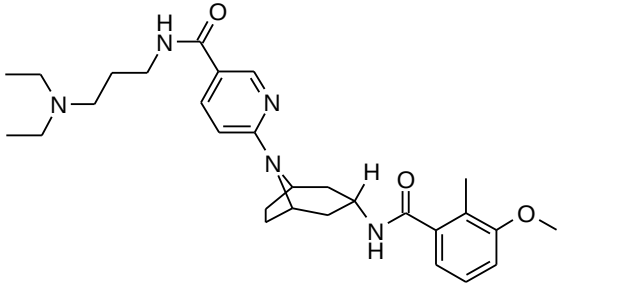
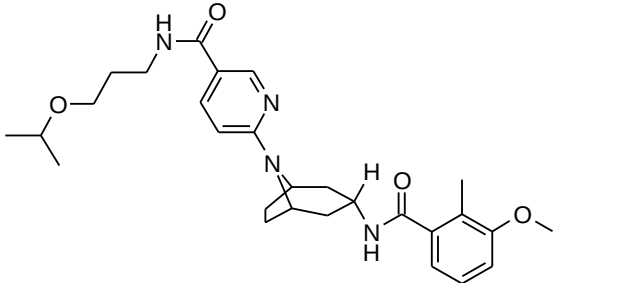
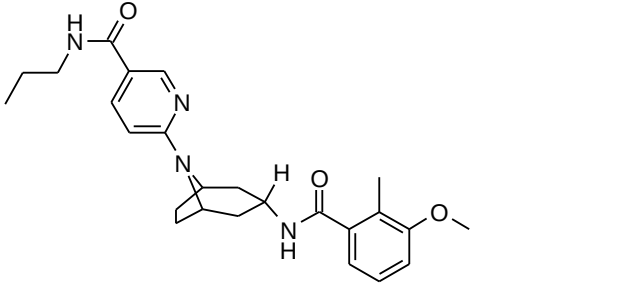
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{{(1S,2S)-2-[(fenil metil)óxi]ciclopentil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[2-(metiltio)etil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C

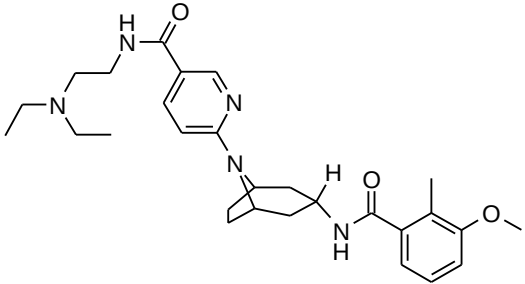
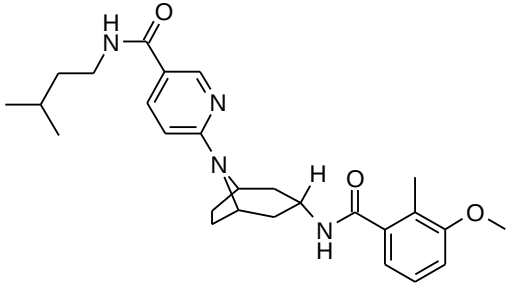
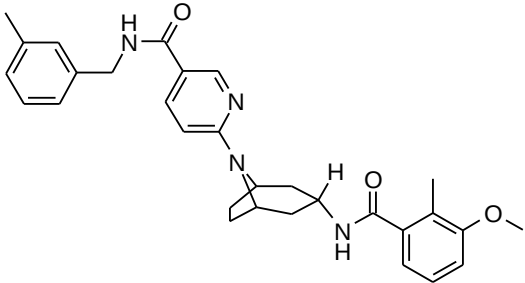
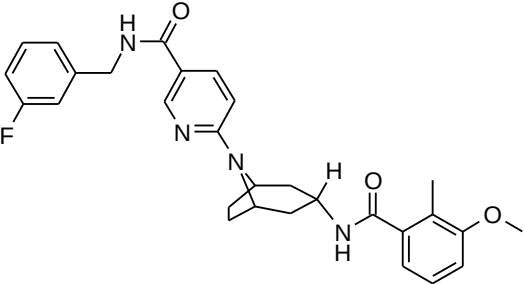
Estrutura	Nome & atividade
	N-butil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(3-morfolin-4-ilpropil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(2-piridin-4-iletil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-{2-[(1-metiletil)óxi]etil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

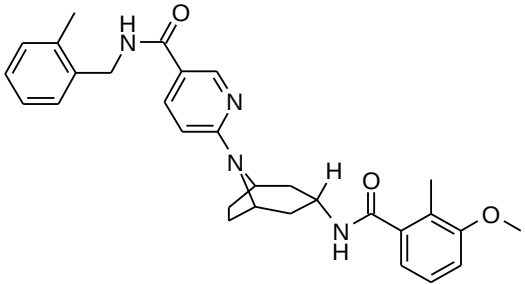
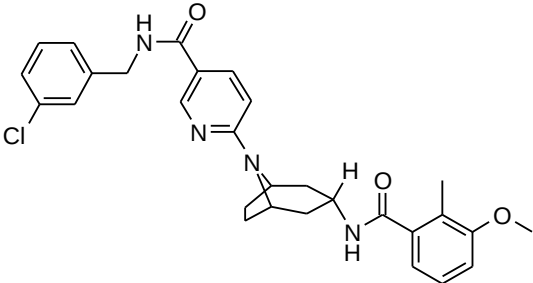
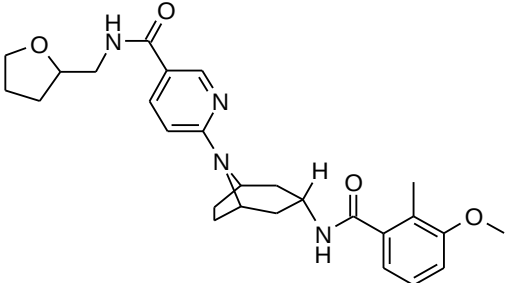
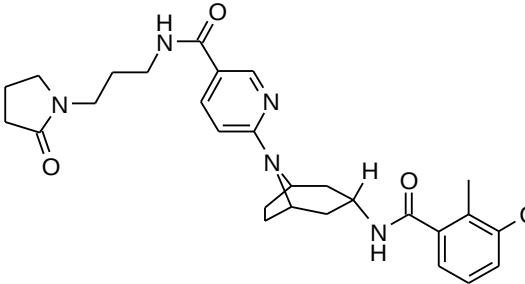
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(2-piridin-3-iletil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-[4,4-bis(metilóxi)butil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[3-endo-(propiloxi)propil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

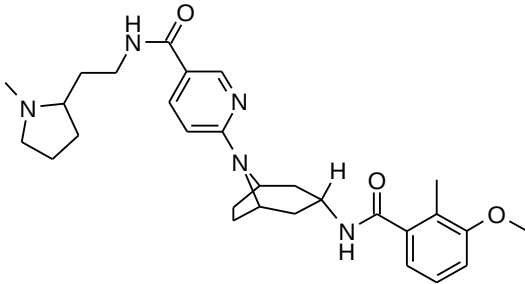
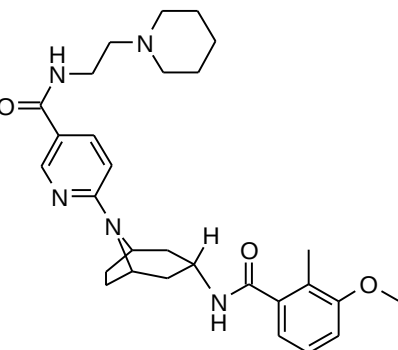
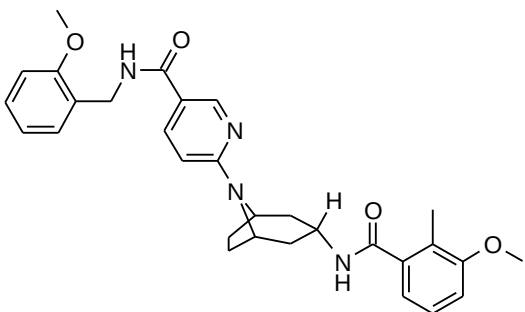
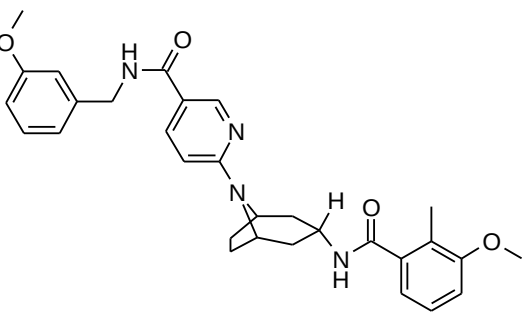
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{{[3,4,5-tris(metilóxi)fenil]metil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-{{[3,5-bis(metilóxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{{[4-[(trifluorometil)óxi]fenil]metil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-(ciclopropilmetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

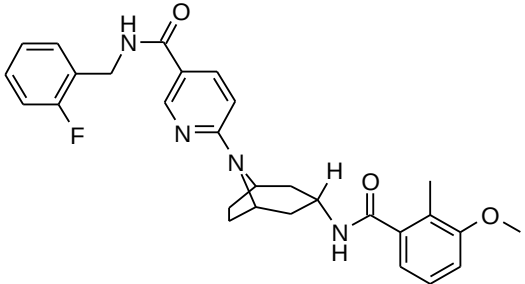
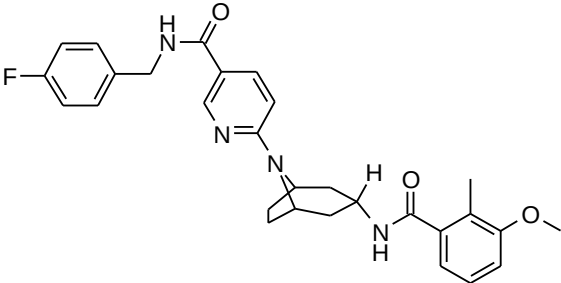
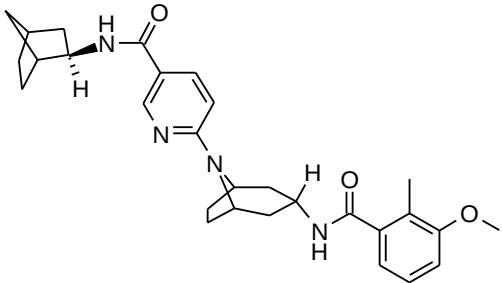
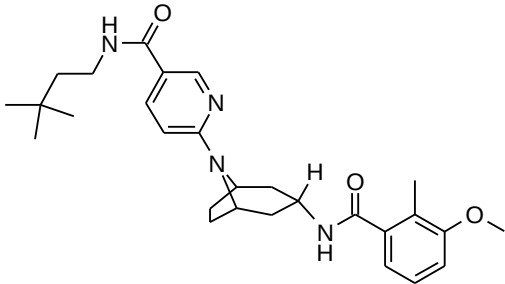
Estrutura	Nome & atividade
	N-{[2,4-bis(metilóxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-[(4-bromofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(3S)-1-(fenil metil)pirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

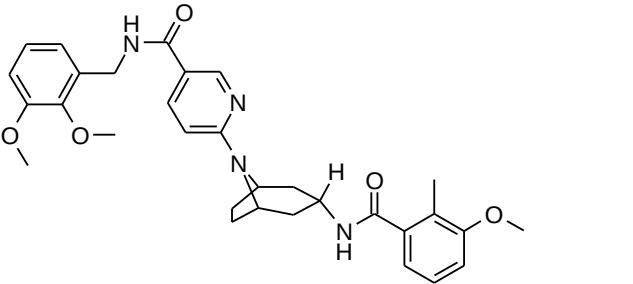
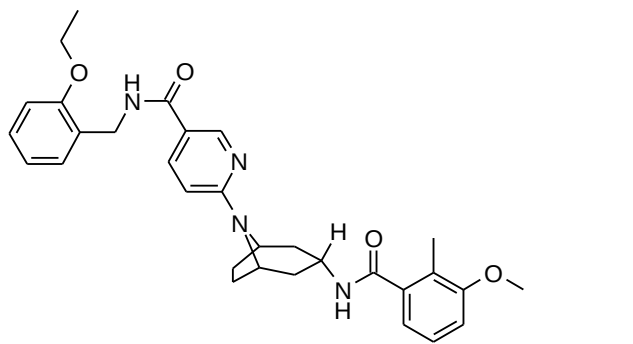
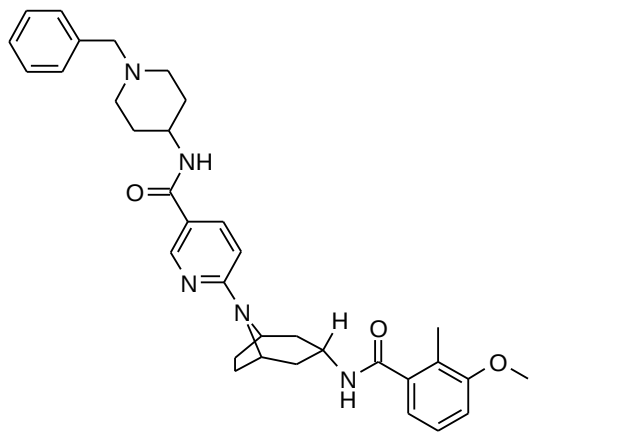
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(3R)-1-(fenil metil)pirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[3-(dietilamino)propil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-{3-[(1-metiletil)óxi]propil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-propilpiridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C

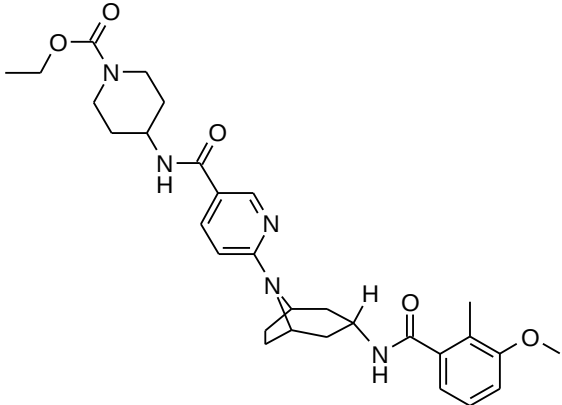
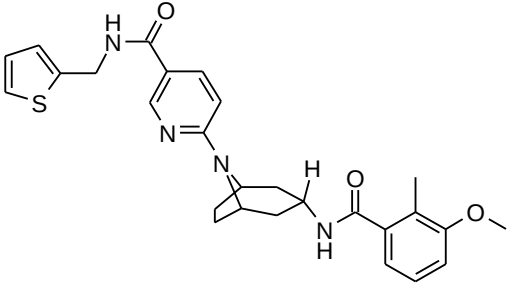
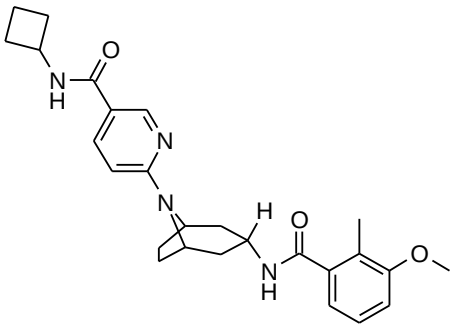
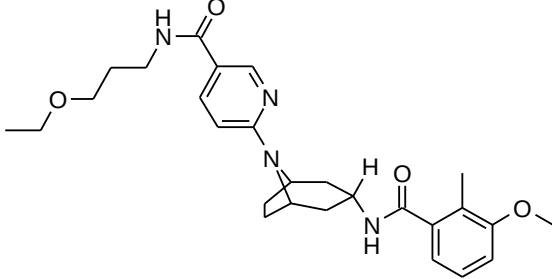
Estrutura	Nome & atividade
	N-[2-(dietilamino)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-(3-metilbutil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(3-metilfenil)metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C

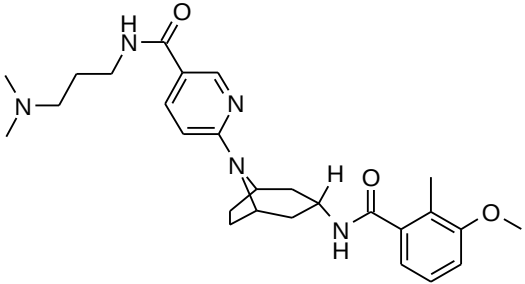
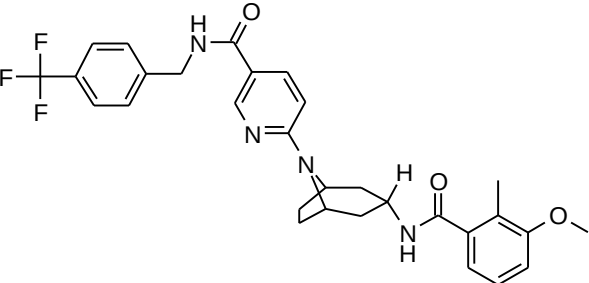
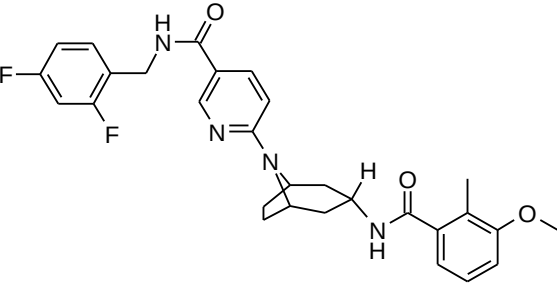
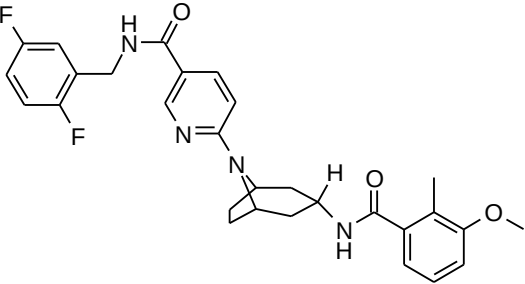
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(2-metilfenil)metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[(3-clorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(tetra-hidrofurano-2-ilmetil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

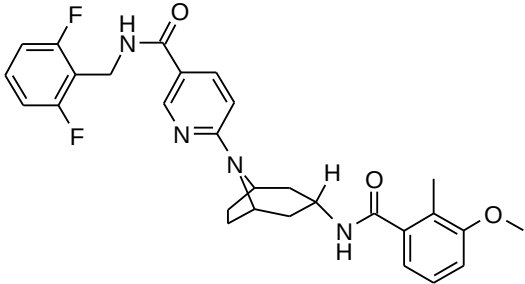
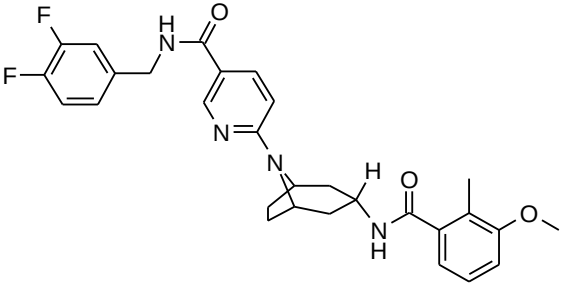
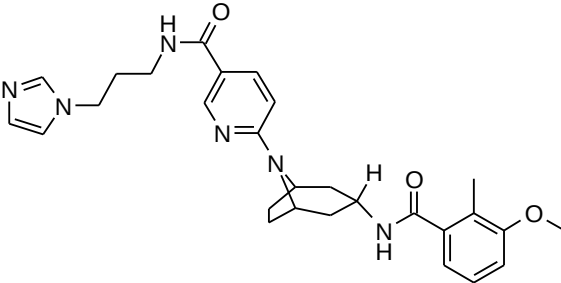
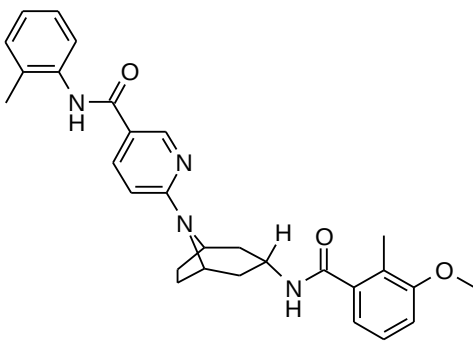
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(2-piperidin-1-ilet)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{[2-(metilóxi)fenil]metil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{[3-(metilóxi)fenil]metil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

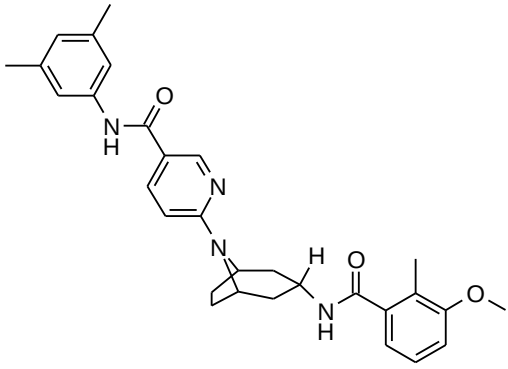
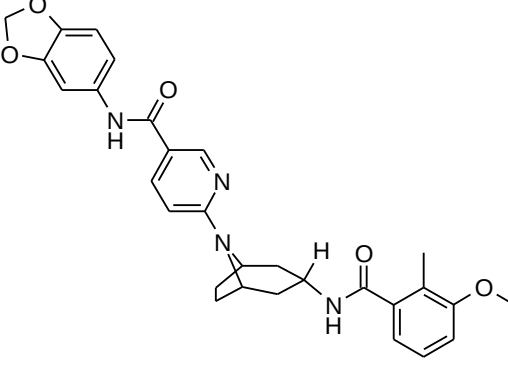
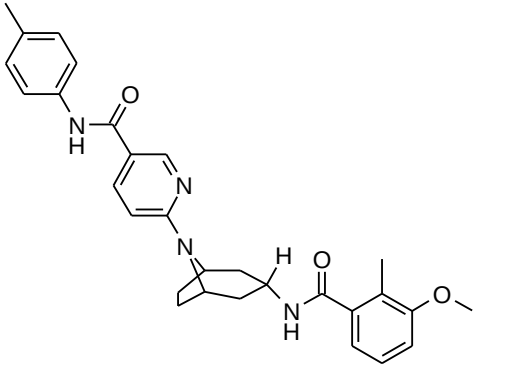
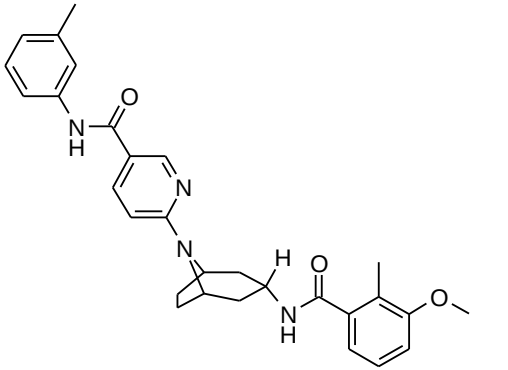
Estrutura	Nome & atividade
	N-[(2-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[(4-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-il]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-(3,3-dimetilbutil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

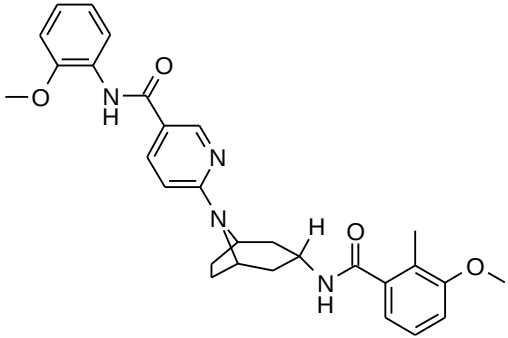
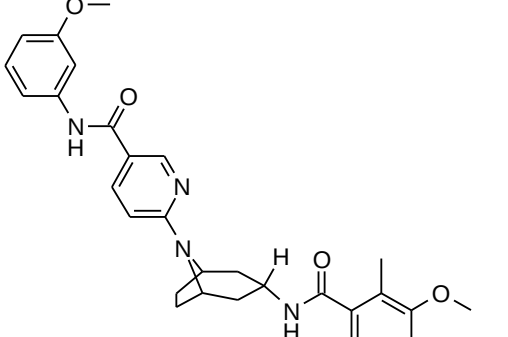
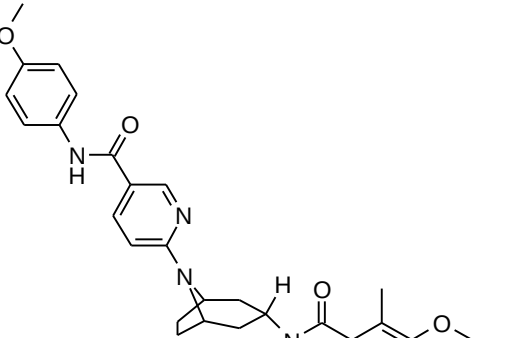
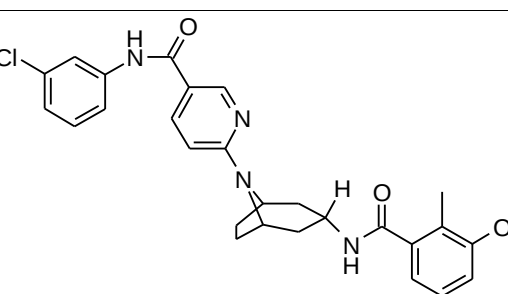
Estrutura	Nome & atividade
	N-([2,3-bis(metilóxi)fenil]metil)-6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-([2-(etilóxi)fenil]metil)-6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[1-(fenil metil)piperidin-4-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

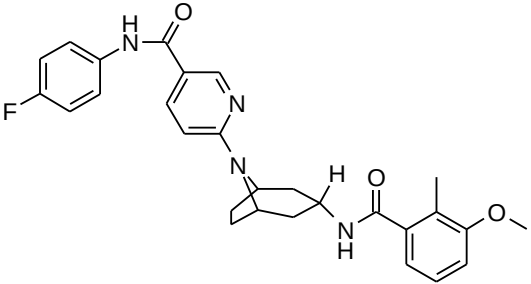
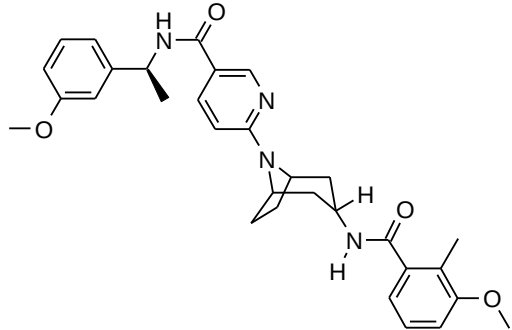
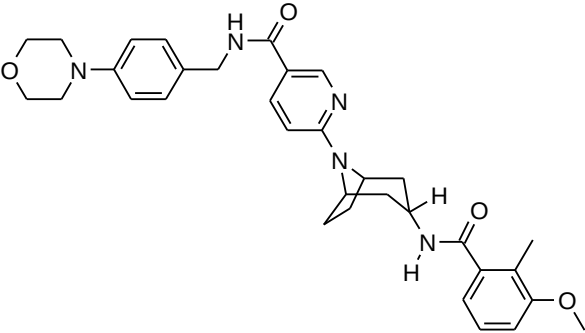
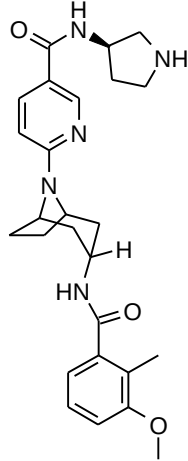
Estrutura	Nome & atividade
	4-[[[6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il]carbonil]amino]piperidino-1-carboxilato de etila ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(2-tienilmetil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-ciclobutil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-[3-(etilo)propil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C

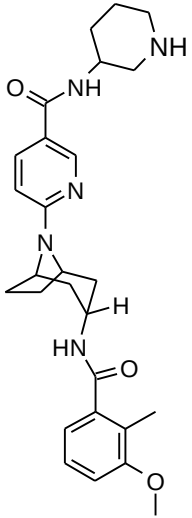
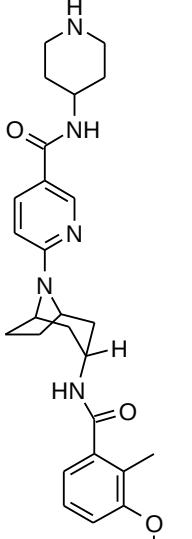
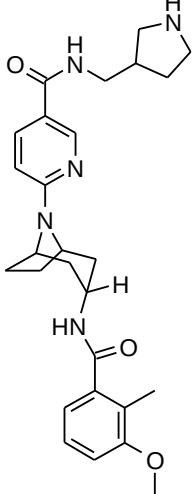
Estrutura	Nome & atividade
	N-[3-(dimetilamino)propil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[(2,5-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

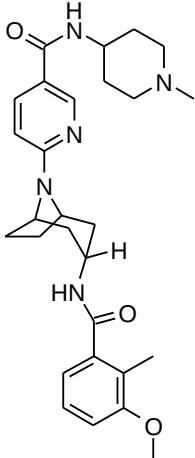
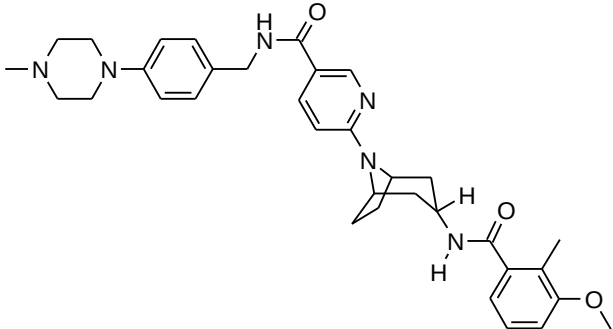
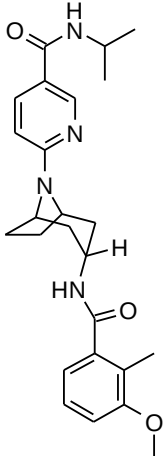
Estrutura	Nome & atividade
	N-[(2,6-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(2-metilfenil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

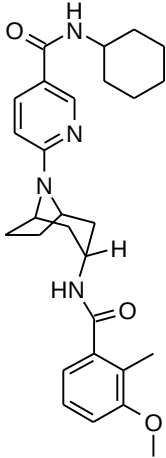
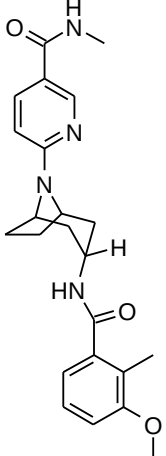
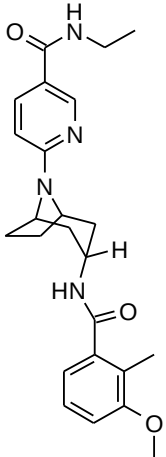
Estrutura	Nome & atividade
	N-(3,5-dimetilfenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-1,3-benzodioxol-5-il-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(4-metilfenil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(3-metilfenil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

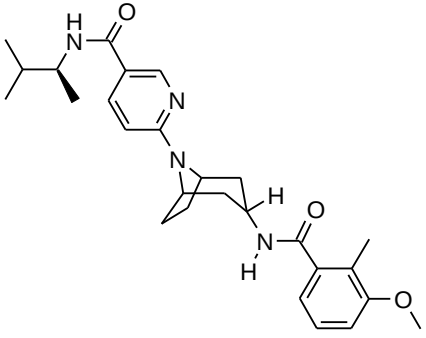
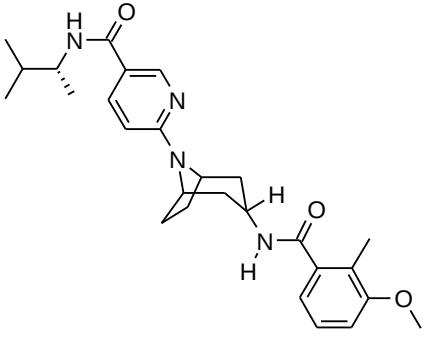
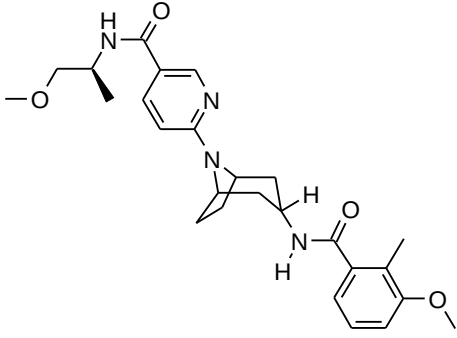
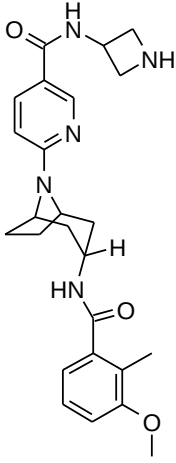
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[2-(metilóxi)fenil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[3-(metilóxi)fenil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[4-(metilóxi)fenil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-(3-clorofenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

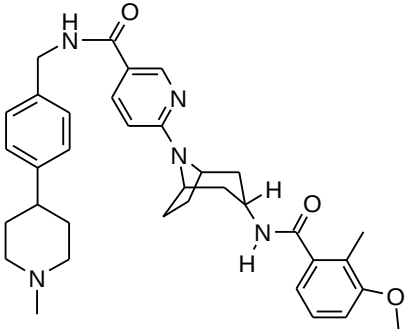
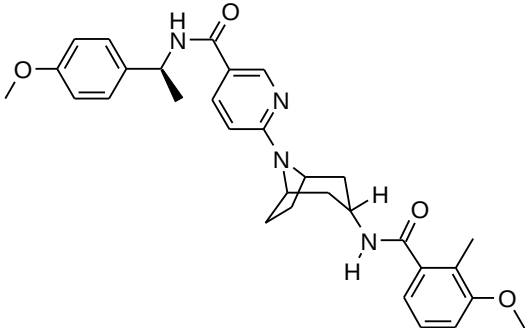
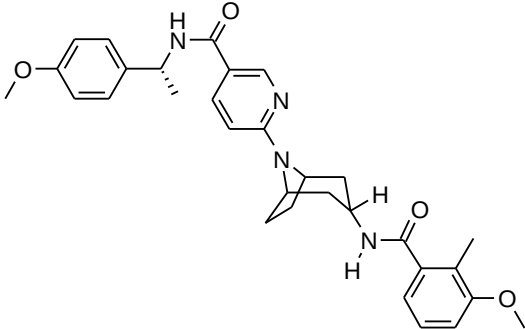
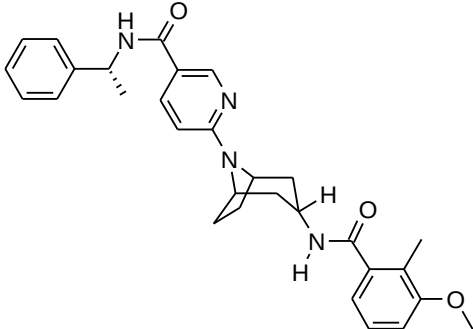
Estrutura	Nome & atividade
	N-(4-fluorofenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-[3-(metilóxi)fenil]etil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(4-morfolin-4-ilfenil)metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

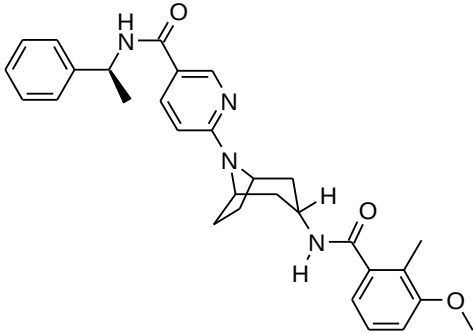
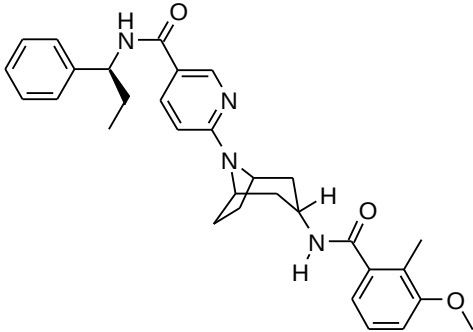
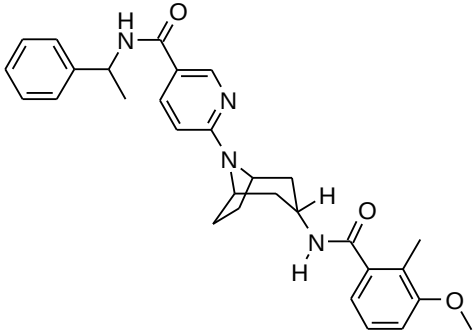
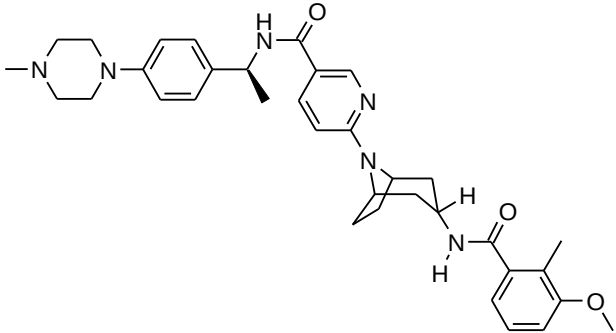
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-piperidin-3-ilpiridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-piperidin-4-ilpiridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(pirrolidin-3-ilmetil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

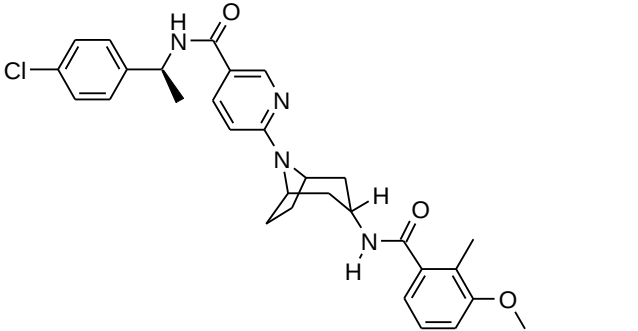
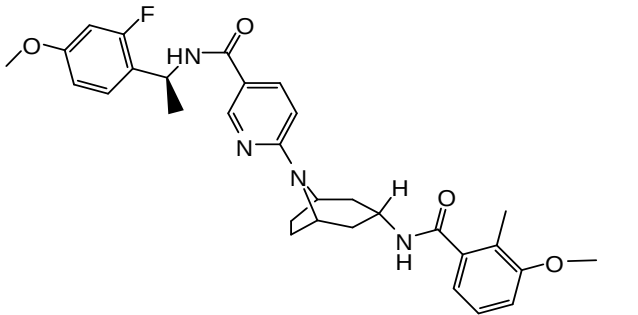
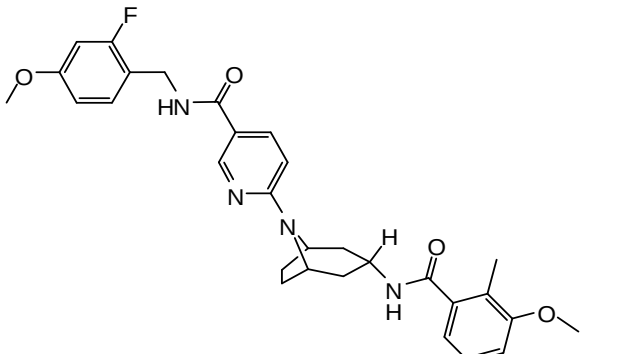
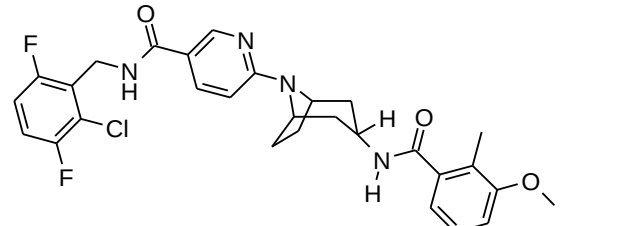
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(1-metilpiperidin-4-il)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-(1-metiletil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C

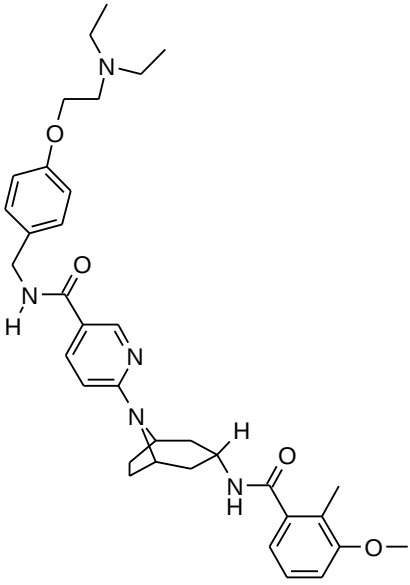
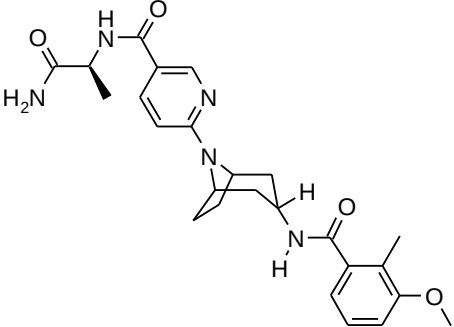
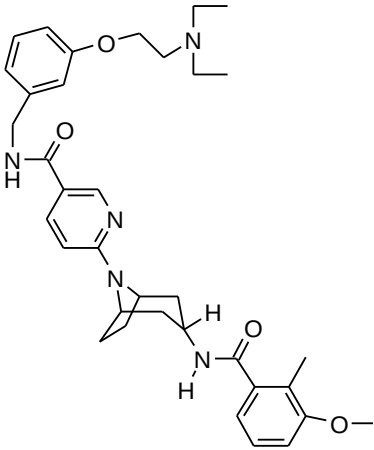
Estrutura	Nome & atividade
	N-ciclo-hexil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-metil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-etil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

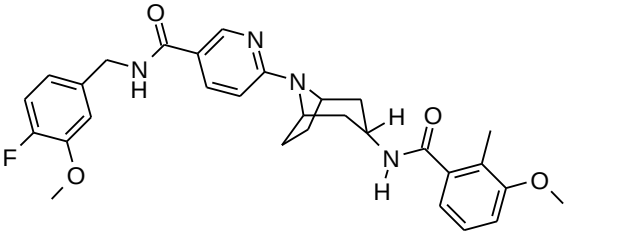
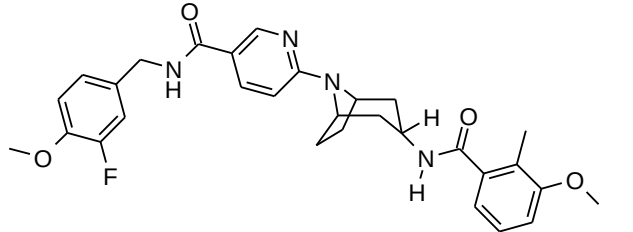
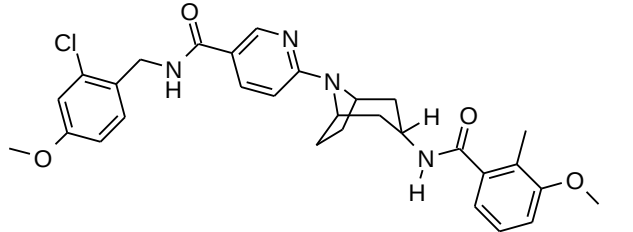
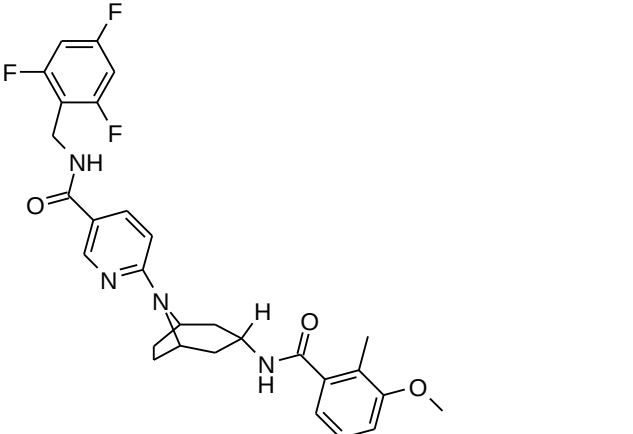
Estrutura	Nome & atividade
	N-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-azetidin-3-il-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

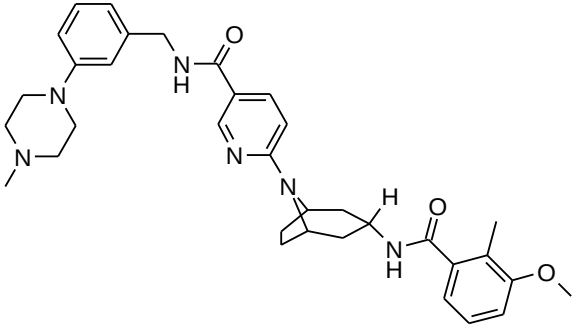
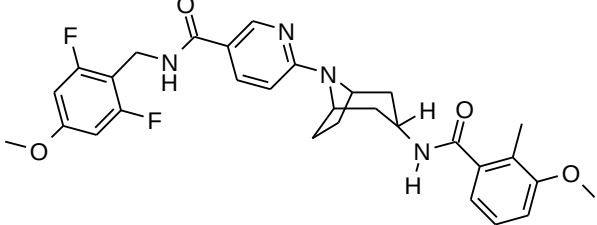
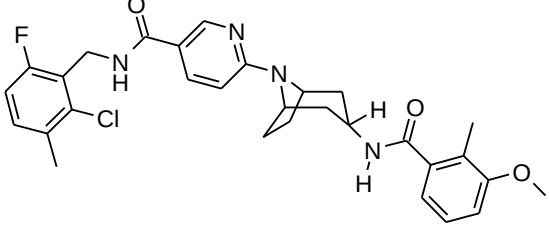
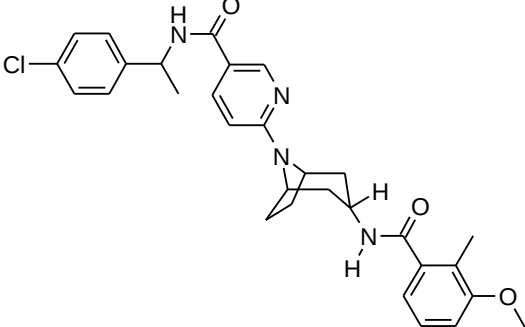
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{{[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]metil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{{(1S)-1-[4-(metilóxi)fenil]etil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{{(1R)-1-[4-(metilóxi)fenil]etil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(1R)-1-feniletil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

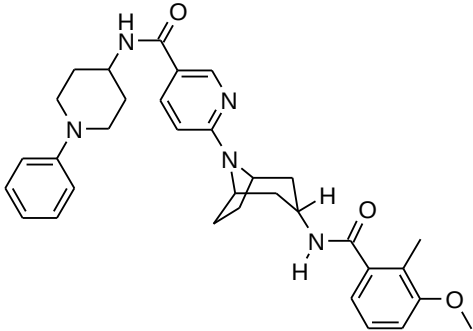
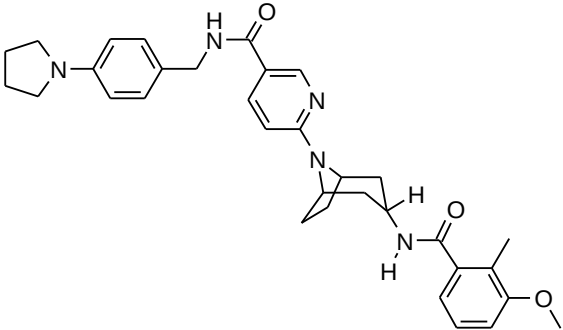
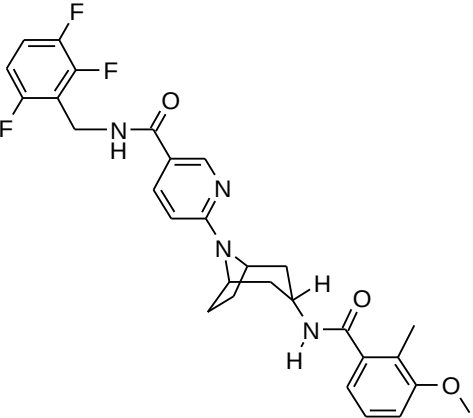
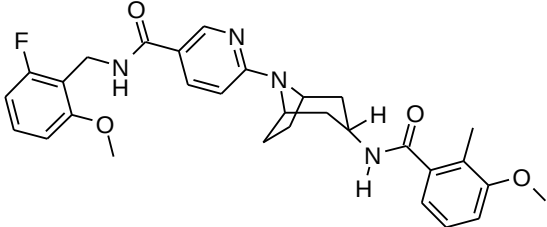
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-feniletil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-fenilpropil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-((1-fenila e til)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

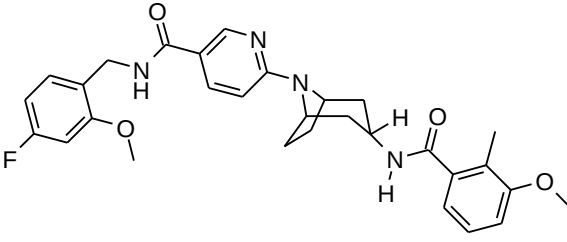
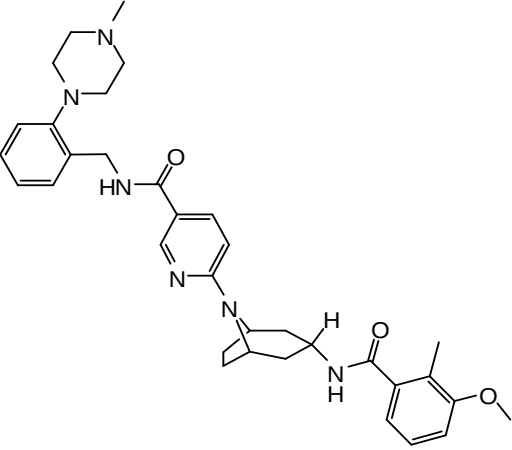
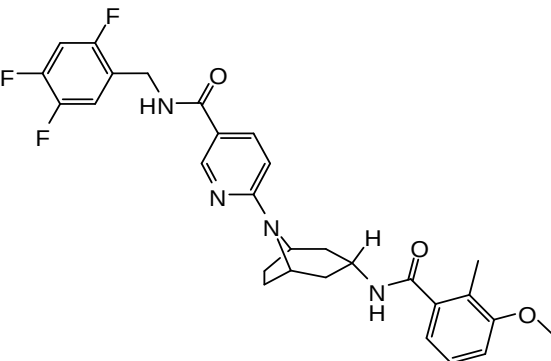
Estrutura	Nome & atividade
	N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-{(1S)-1-[2-flúor-4-(metilóxi)fenil]etil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-{[2-flúor-4-(metilóxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[(2-cloro-3,6-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

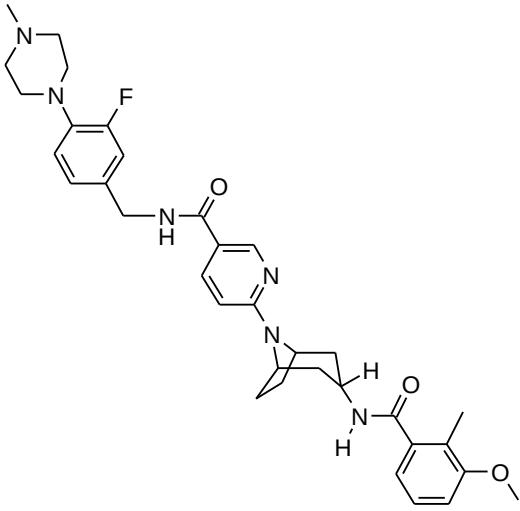
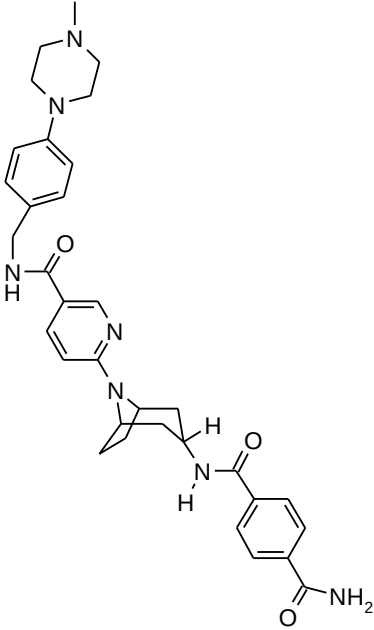
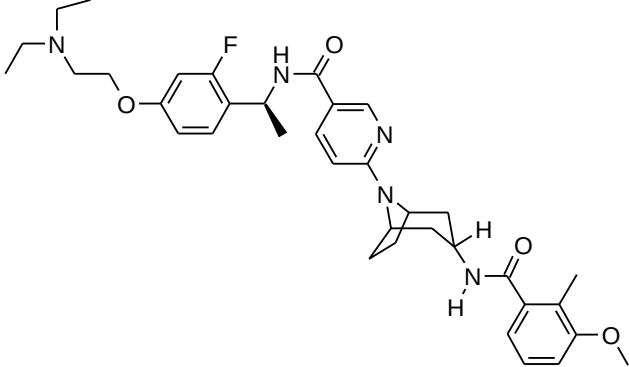
Estrutura	Nome & atividade
	N-[(4-{[2-(diethylamino)etil]oxi}fenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabíciclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabíciclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-[(3-{[2-(diethylamino)etil]oxi}fenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabíciclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

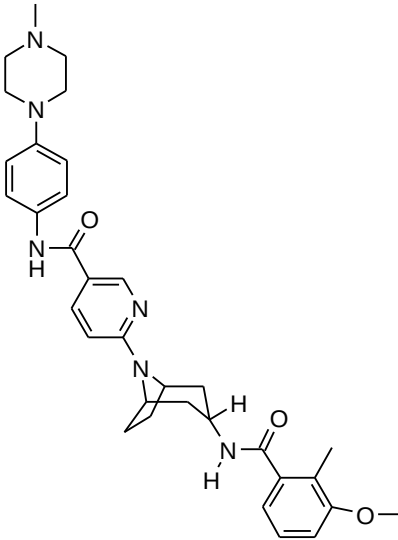
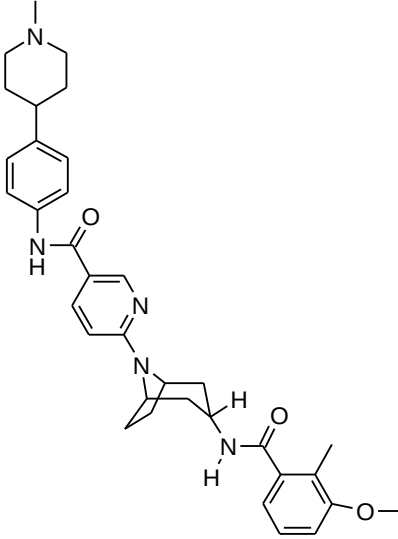
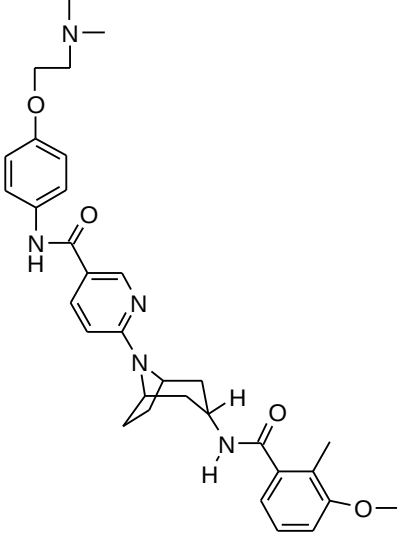
Estrutura	Nome & atividade
	N-{[4-flúor-3-(metilóxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-{[3-flúor-4-(metilóxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-{[2-cloro-4-(metilóxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

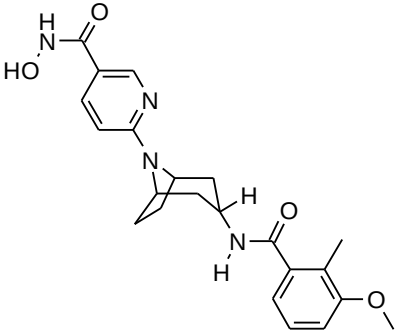
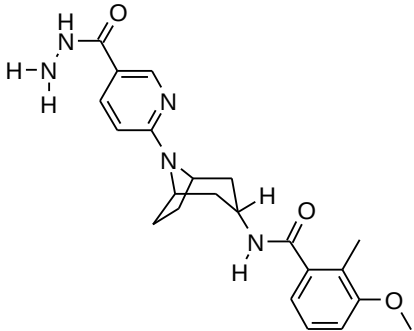
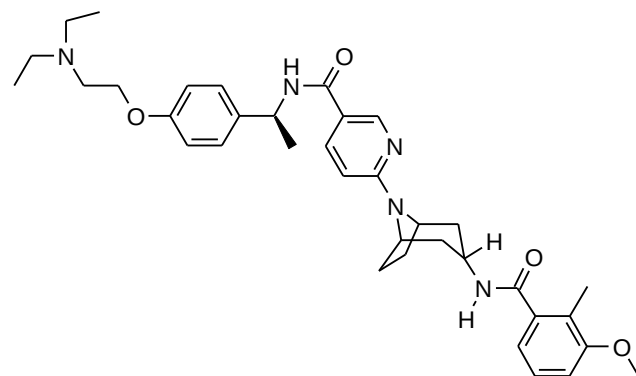
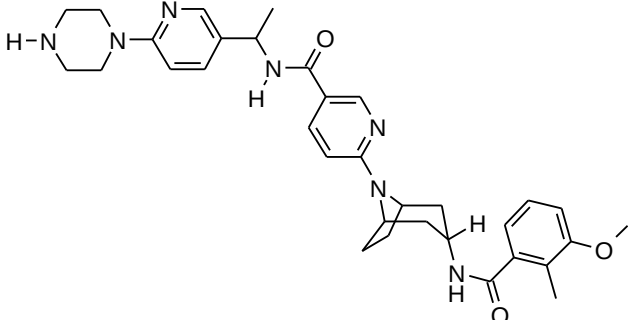
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-([3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil})piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-([2,6-difluor-4-(metilóxi)fenil]metil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-([2-cloro-6-fluor-3-metilfenil]metil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-[1-(4-clorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

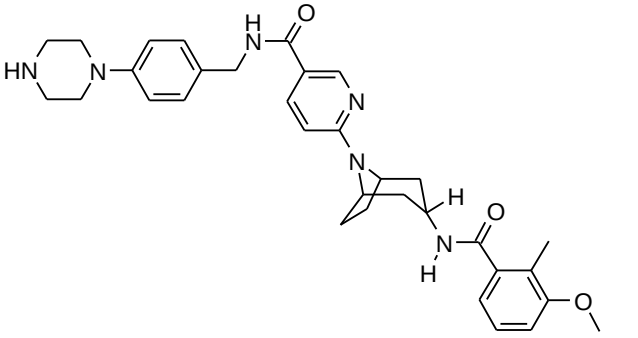
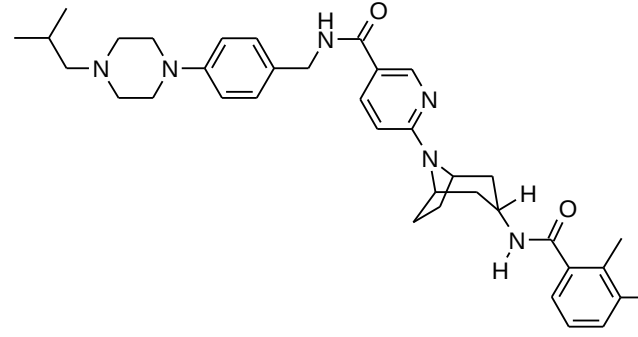
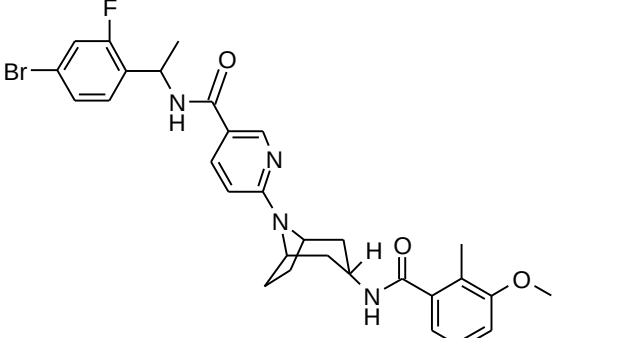
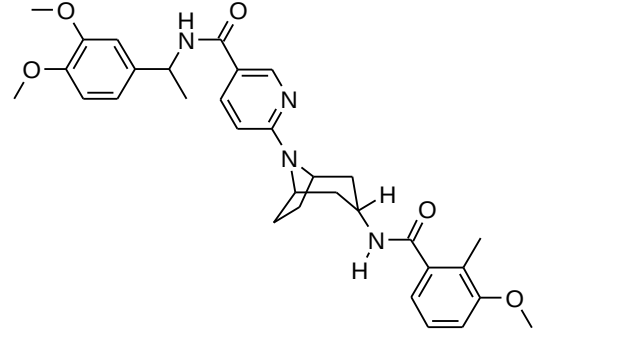
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(1-fenil piperidin-4-il)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(4-pirrolidin-1-ilfenil)metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-{[2-flúor-6-(metilóxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C

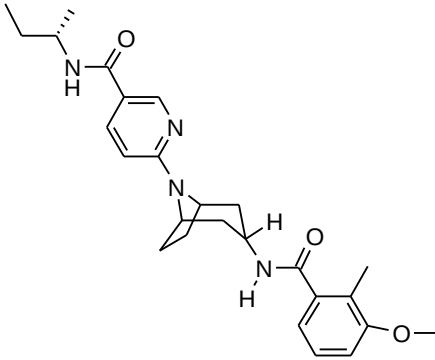
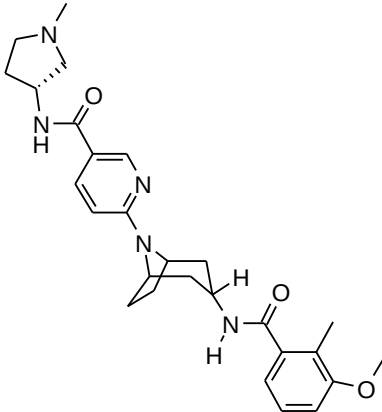
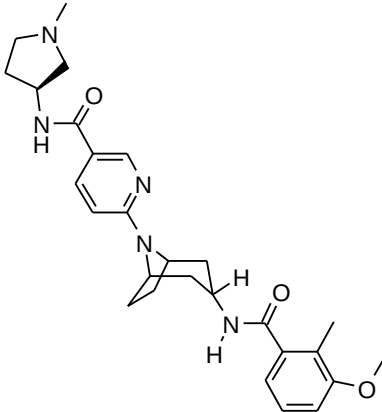
Estrutura	Nome & atividade
	N-([4-fluor-2-(metilóxi)fenil]metil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-([2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(2,4,5-trifluorofenil)metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

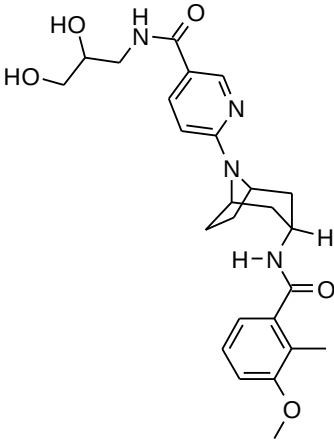
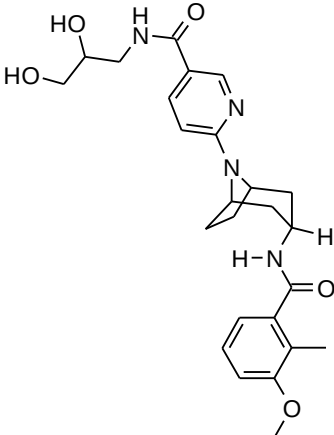
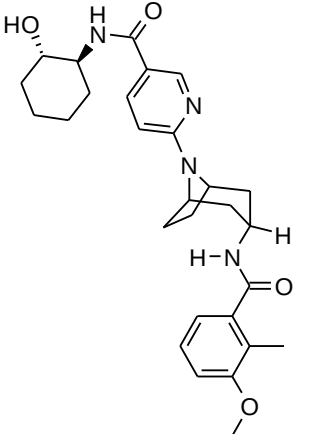
Estrutura	Nome & atividade
	N-([3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbo- nil}amino)-8- azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino- 3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-(8-{5-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]me- til}amino)carbonil]piridin-2-il}-8- azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo- il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-[(1S)-1-(4-{[2-(dietilamino)etil]oxi}-2-fluorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3- (metilóxi)fenil]carbonil}amino)- 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8- il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

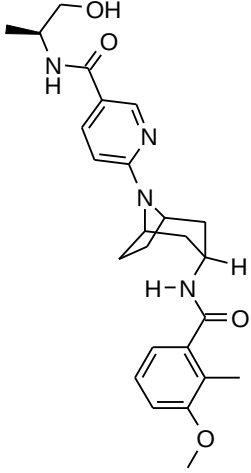
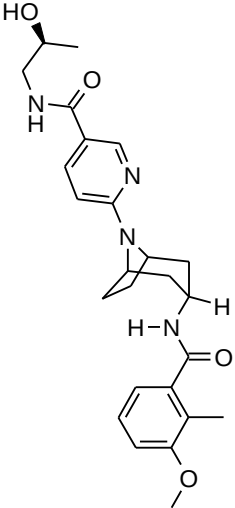
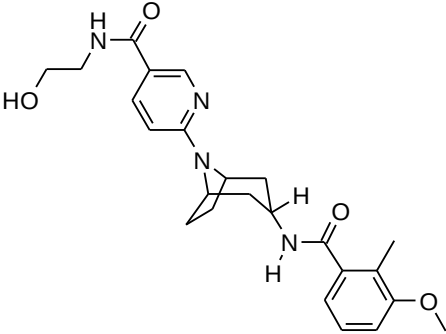
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-(4-{[2-(dimetilamino)etil]óxi}fenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

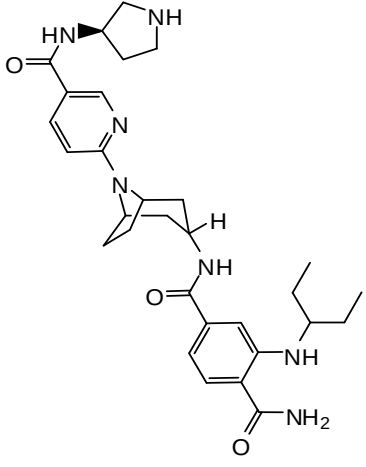
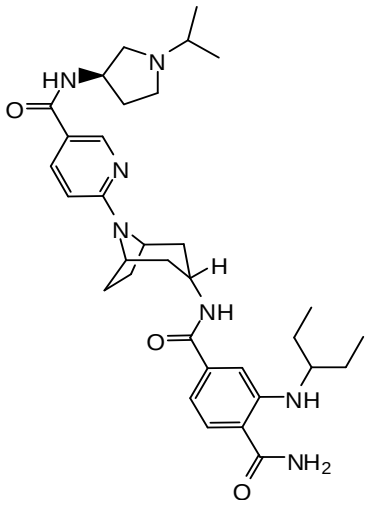
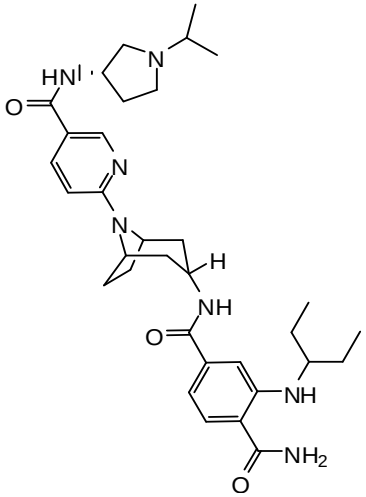
Estrutura	Nome & atividade
	N-hidróxi-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-{8-[5-(hidrazinocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-3-(metilóxi)benzamida ATIVIDADE = D
	N-[(1S)-1-(4-{[2-(dietilamino)etil]óxi}fenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)etil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

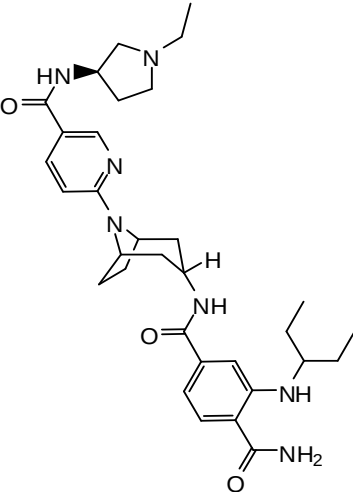
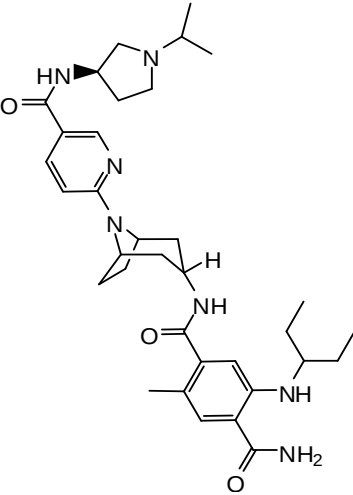
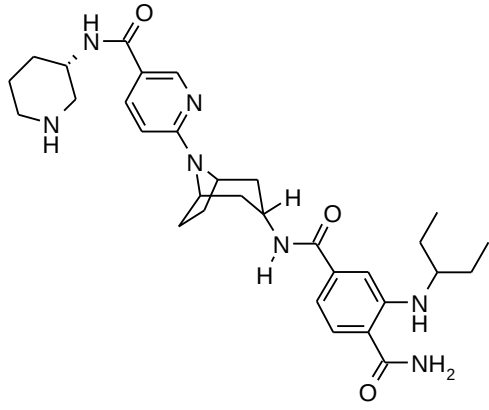
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(4-piperazin-1-ilfenil)metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-({4-[4-(2-metilpropil)piperazin-1-il]fenil}metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-{1-[3,4-bis(metilóxi)fenil]etil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

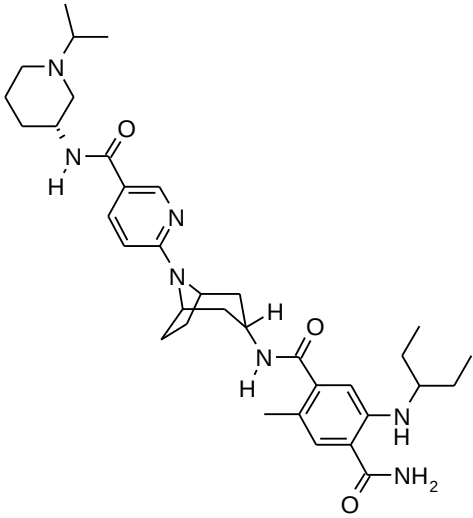
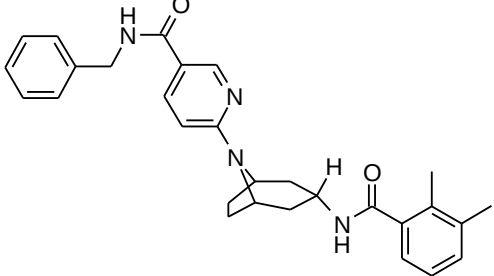
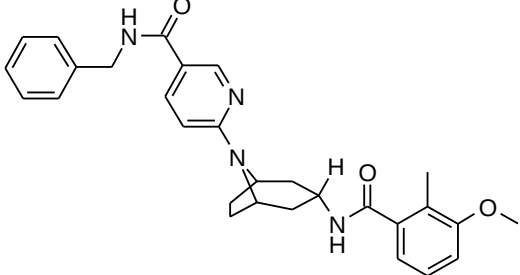
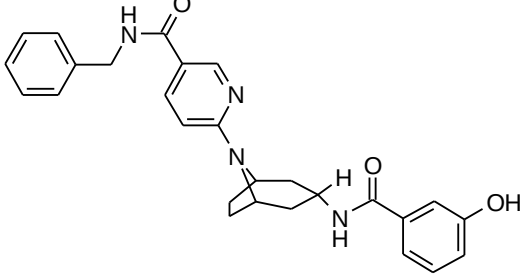
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-metilpropil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C

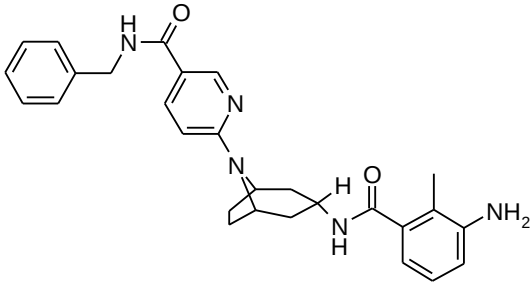
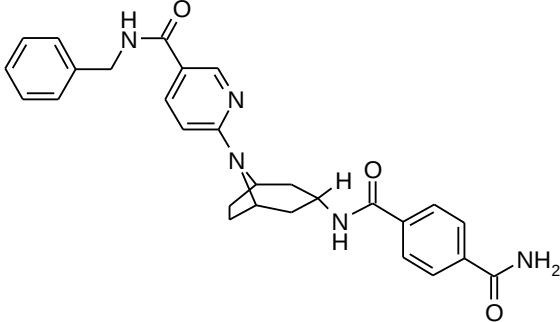
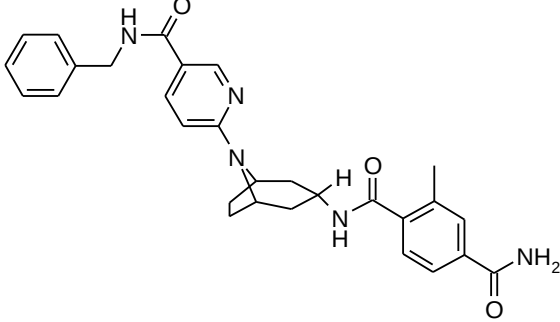
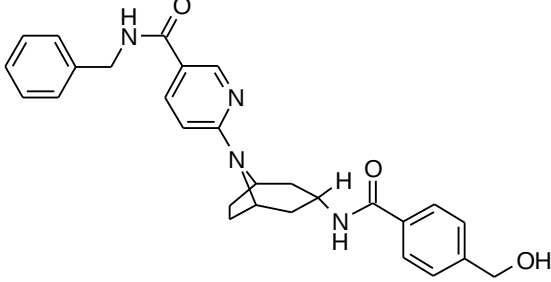
Estrutura	Nome & atividade
	N-(2,3-di-hidroxiopropil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-[(1S,2S)-2-hidróxiciclopentil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-[(1S,2S)-2-hidróxiciclo-hexil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

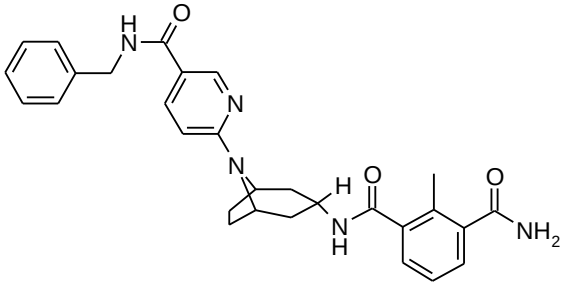
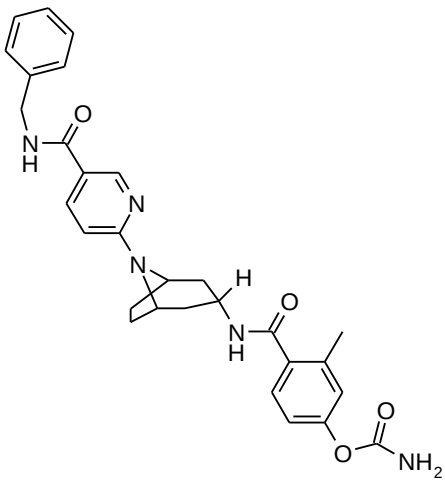
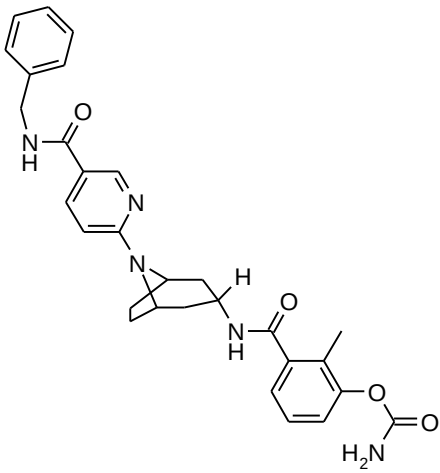
Estrutura	Nome & atividade
	N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N-[(2S)-2-hidroxi-1-metiletil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-(2-hidroxi-1-metiletil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

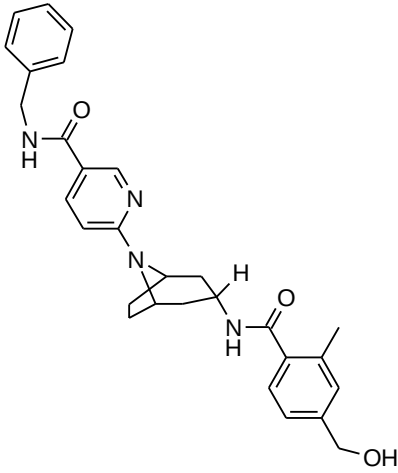
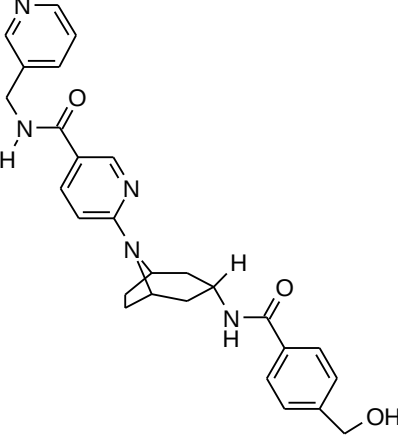
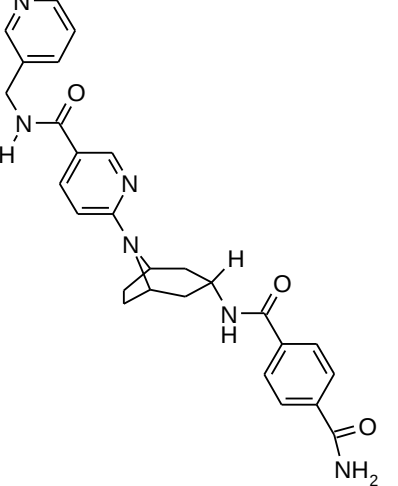
Estrutura	Nome & atividade
	2-[(1-etilpropil)amino]-N4-[8-(5- {[(3R)-pirrolidin-3- ilamino]carbonil}piridin-2-il)-8- azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo- il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5- ({[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3- il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8- azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo- il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5- ({[(3S)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3- il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8- azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo- il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

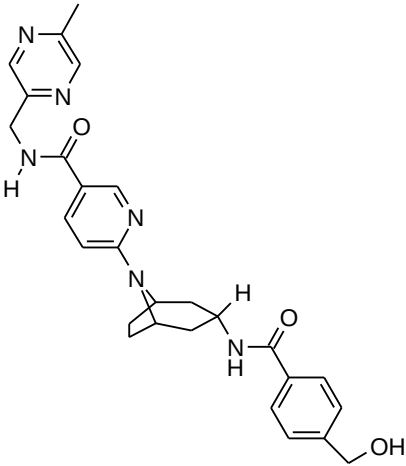
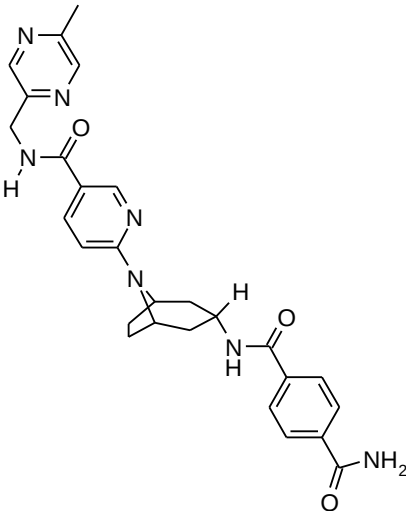
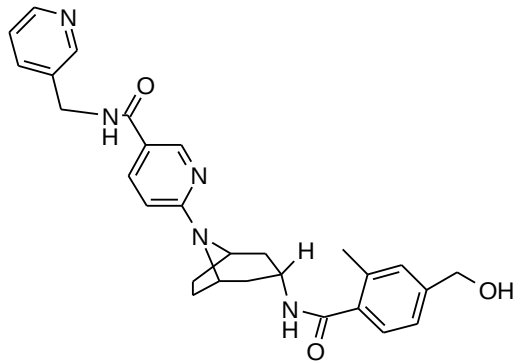
Estrutura	Nome & atividade
	2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5-({[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	5-[(1-etilpropil)amino]-2-metil-N-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(1-etilpropil)amino]-N4-[8-(5-({[(3S)-piperidin-3-ilamino]carbonyl)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

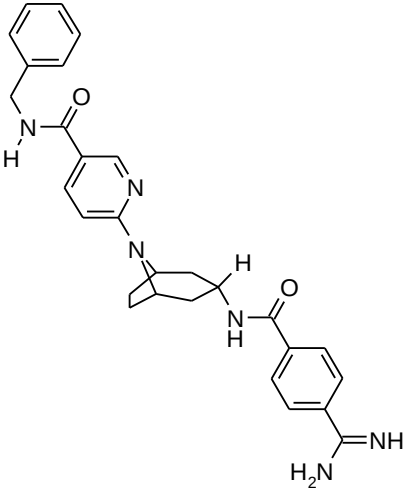
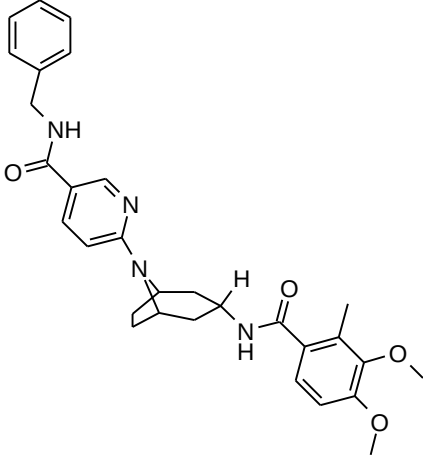
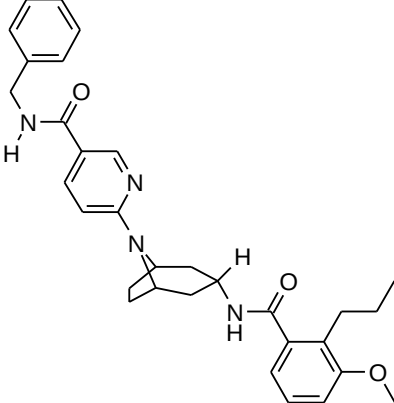
Estrutura	Nome & atividade
	5-[(1-etilpropil)amino]-2-metil-N-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	6-(3-endo-{{(2,3-dimetilfenil)carbonil}amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-(3-endo-{{(3-hidróxi-2-metilfenil)carbonil}amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C

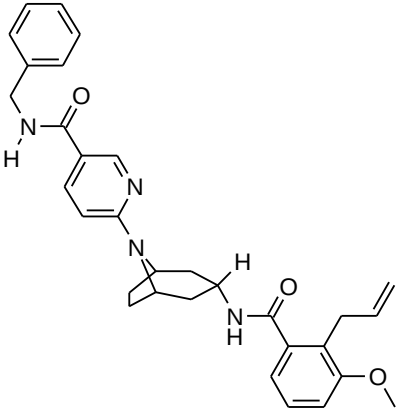
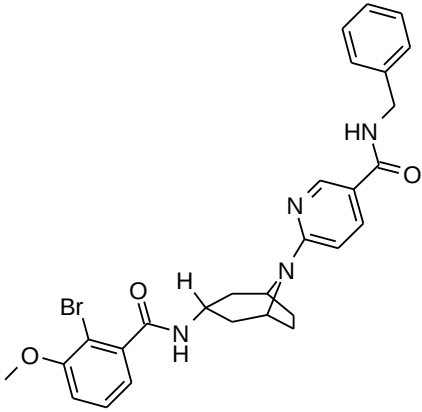
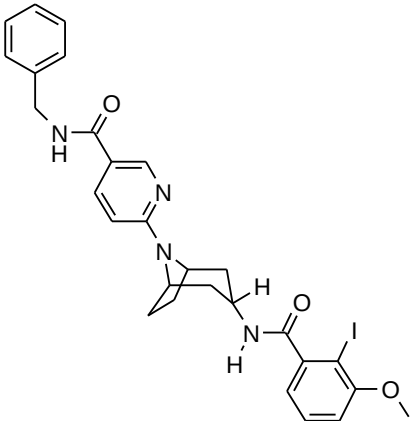
Estrutura	Nome & atividade
	6-(3-endo-[[[(3-amino-2-metilfenil)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	N-[8-(5-[[[(fenil metil)amino]carbonil]piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-metil-N1-[8-(5-[[[(fenil metil)amino]carbonil]piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-([4-(hidróximetil)fenil]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

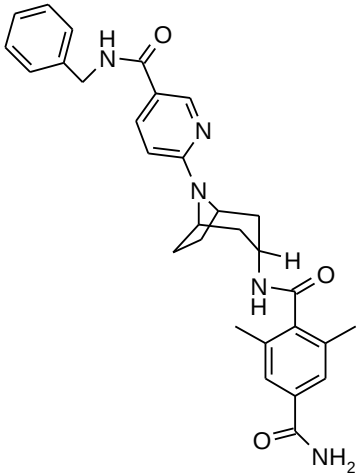
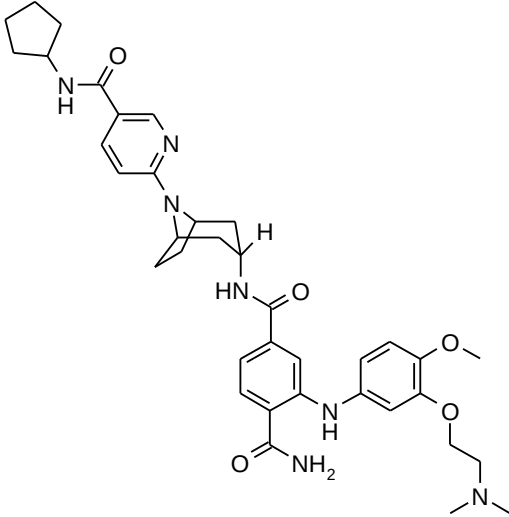
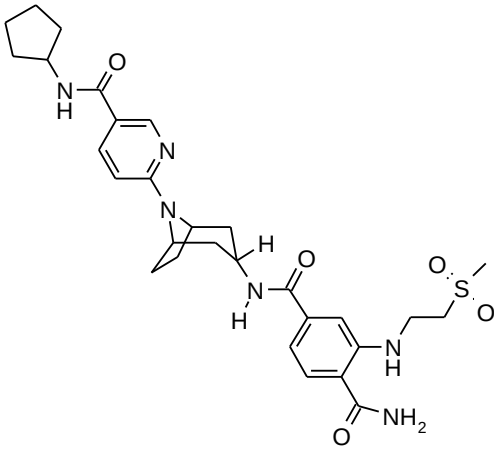
Estrutura	Nome & atividade
	2-metil-N-[8-(5-((fenil metil)amino)carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,3-dicarboxamida ATIVIDADE = D
	3-metil-4-((8-(5-((fenil metil)amino)carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)amino)carbonil)fenil carbamato ATIVIDADE = D
	2-metil-3-((8-(5-((fenil metil)amino)carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)amino)carbonil)fenil carbamato ATIVIDADE = D

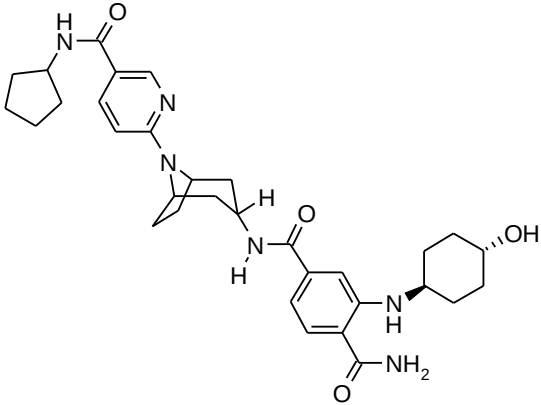
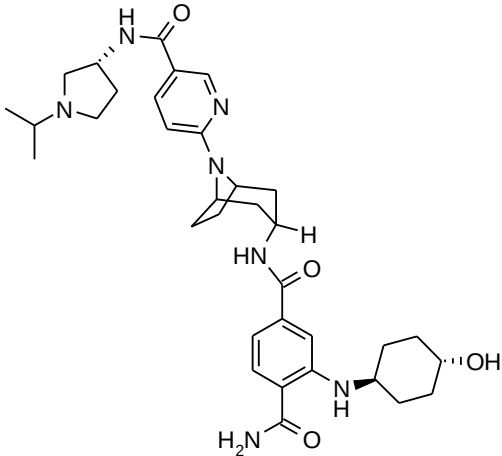
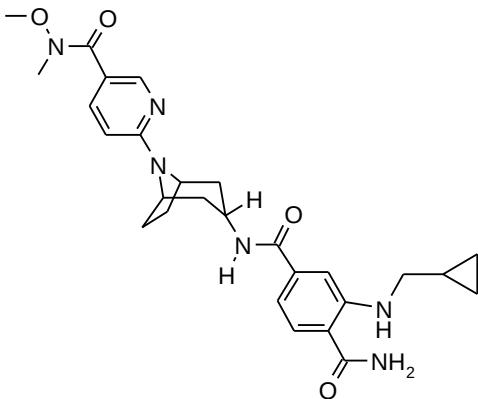
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)-2-metilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[8-(5-({[piridin-3-ilmetil]amino}carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

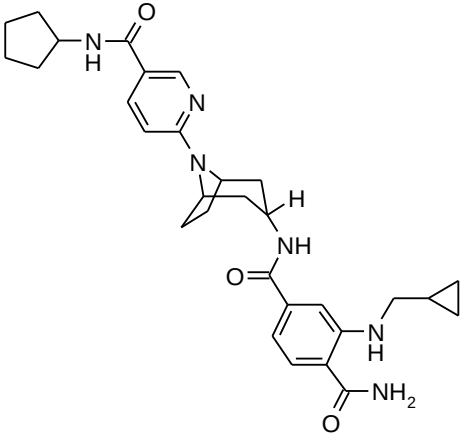
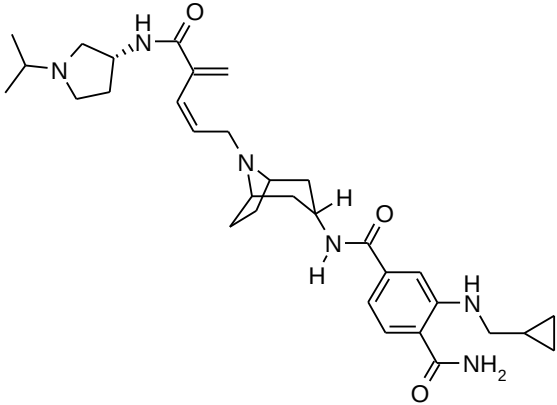
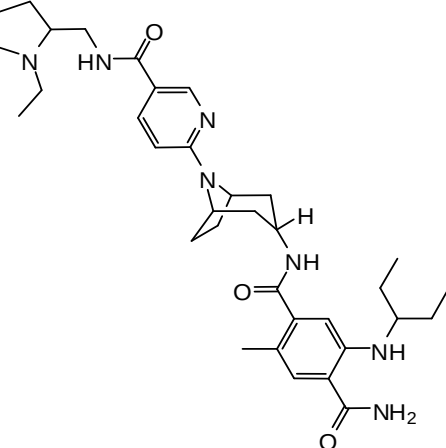
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-({[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)-2-metilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

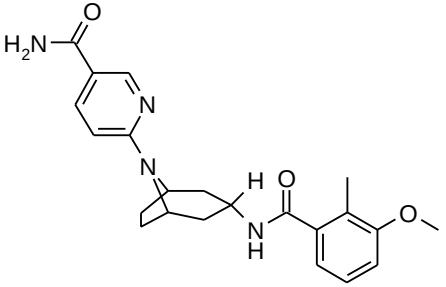
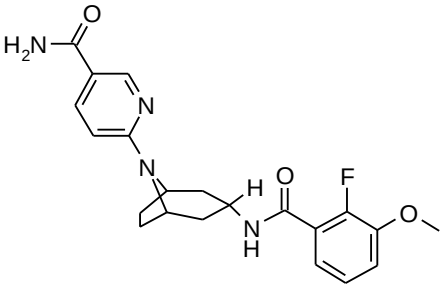
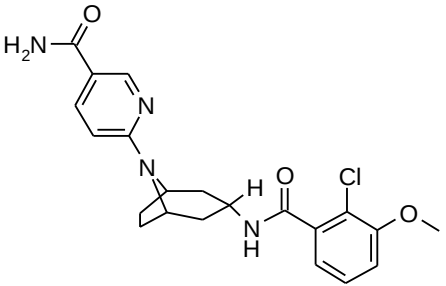
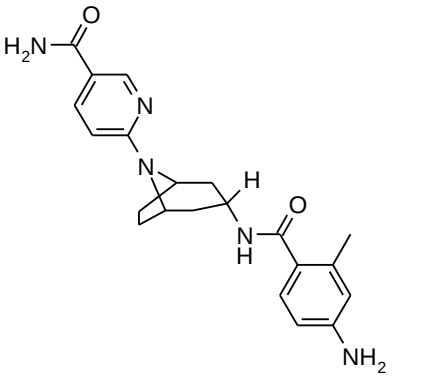
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({4-[amino(imino)metil]fenil }carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({2-metil-3,4-bis(metilóxi)fenil }carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({3-(metilóxi)-2-propilfenil }carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

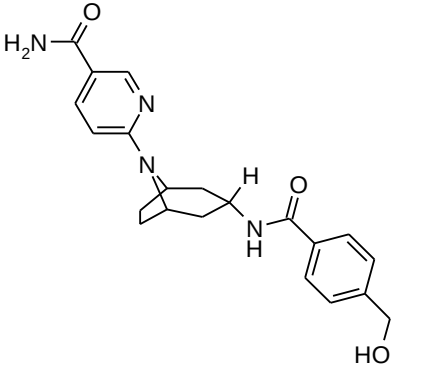
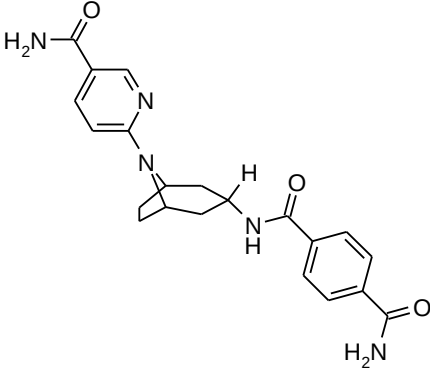
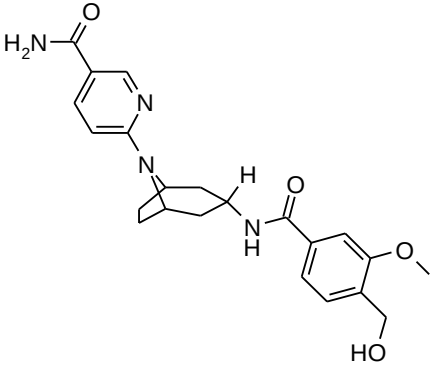
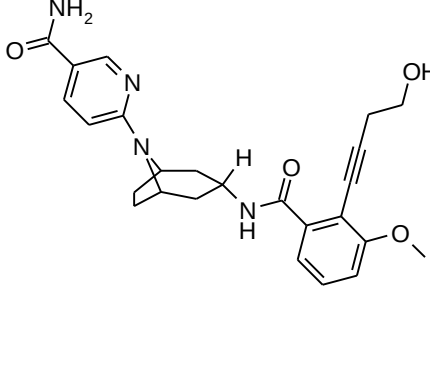
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[3-(metilóxi)-2-prop-2-en-1-ilfenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-bromo-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-iodo-3-(metilóxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

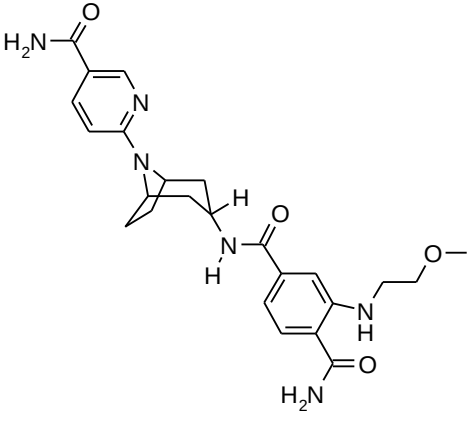
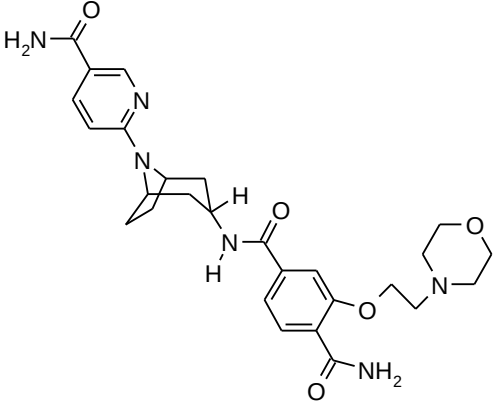
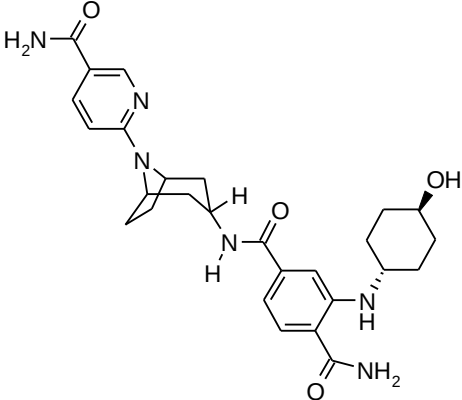
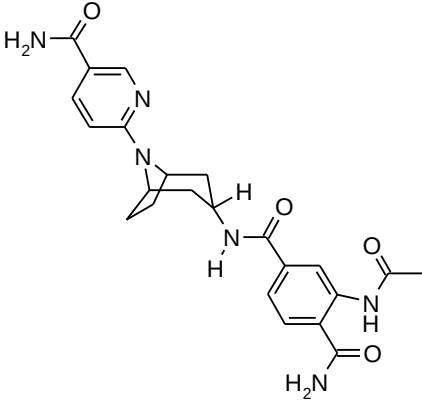
Estrutura	Nome & atividade
	2,6-dimetil-N1-[8-(5-[[fenil metil)amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	N4-(8-{5-[[ciclopentilamino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]óxi]-4-(metilóxi)fenil]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-(8-{5-[[ciclopentilamino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

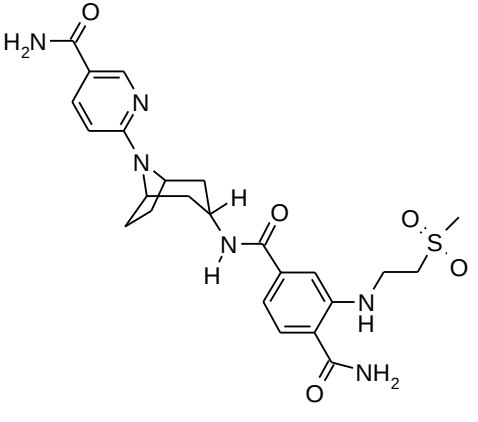
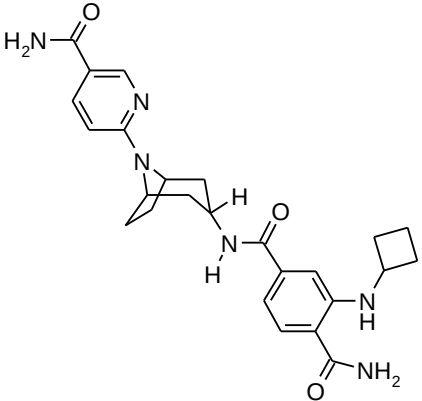
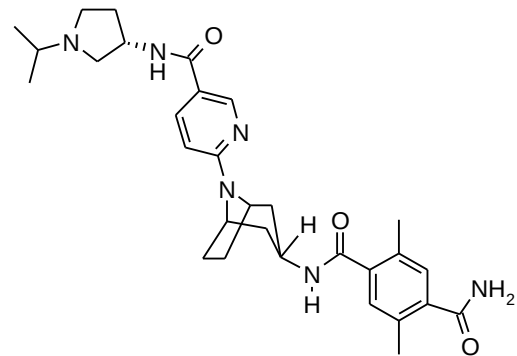
Estrutura	Nome & atividade
	N4-(8-{5-[(ciclopentilamino)carbonyl]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-[(4-trans-hidróxiciclohexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(4-trans-hidróxiciclohexil)amino]-N4-[8-{5-([1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il)amino}carbonyl]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-[8-{5-{[metil(metilóxi)amino]carbonyl}piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = C

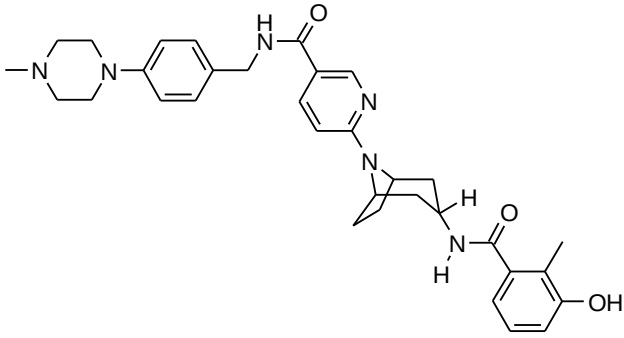
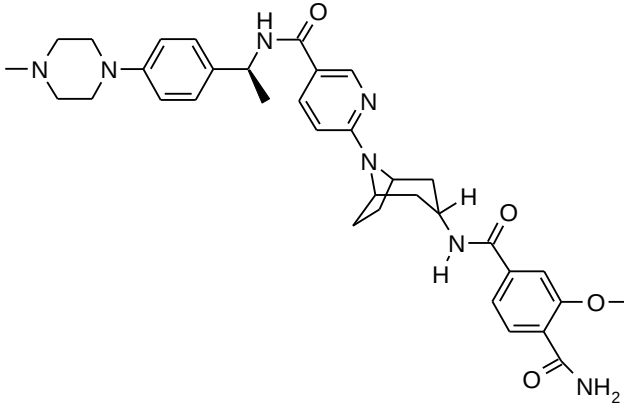
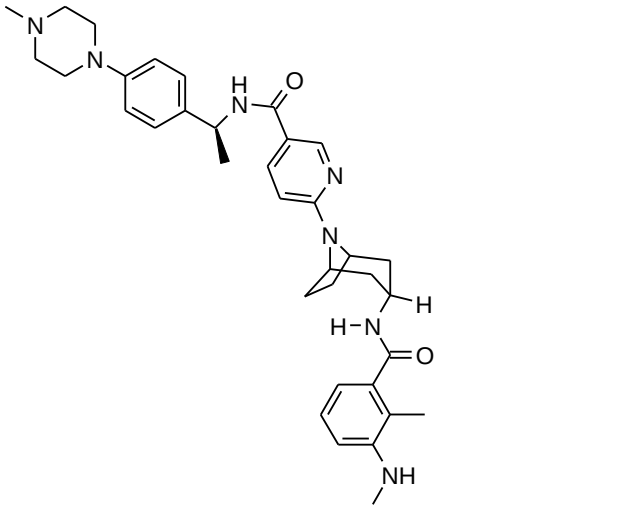
Estrutura	Nome & atividade
	N4-(8-{5-[(ciclopentilamino)carbonyl]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	5-[(1-etilpropil)amino]-N-{8-[5-({[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}carbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

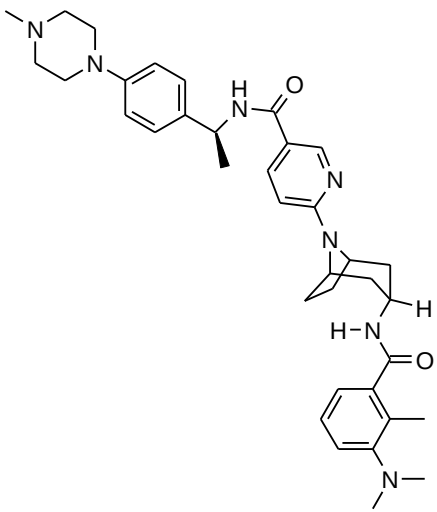
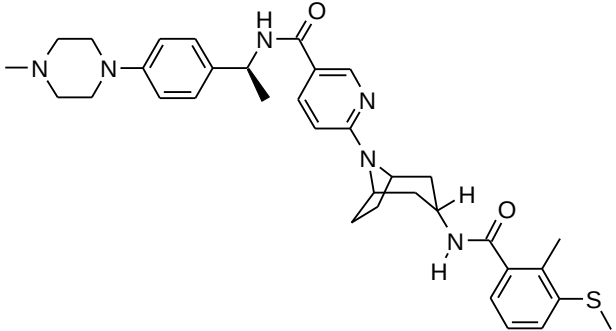
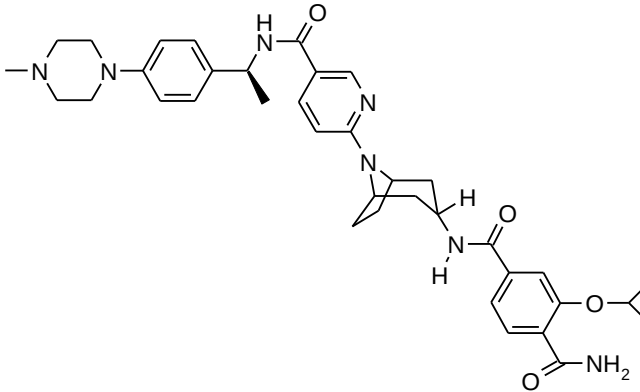
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-cloro-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-(3-endo-{{[4-amino-2-metilfenil]carbonil}amino})-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

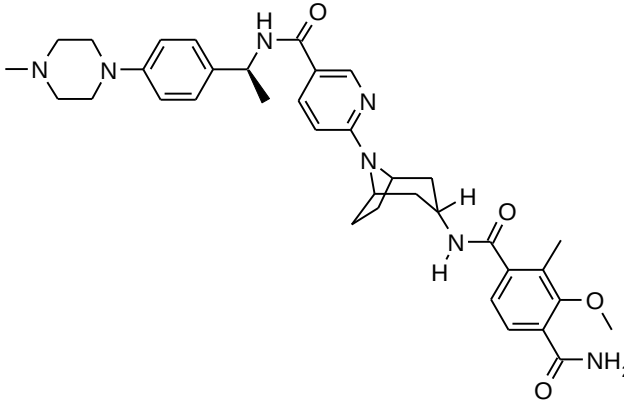
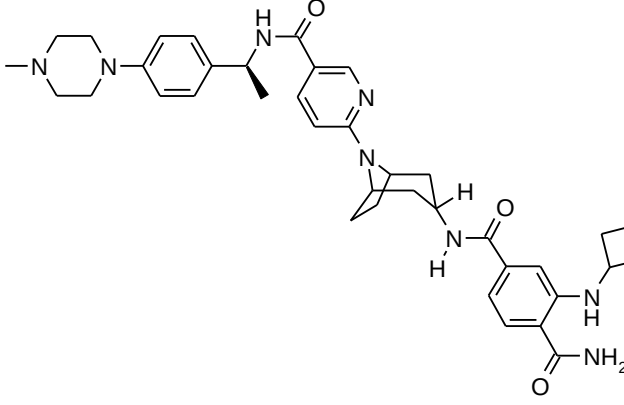
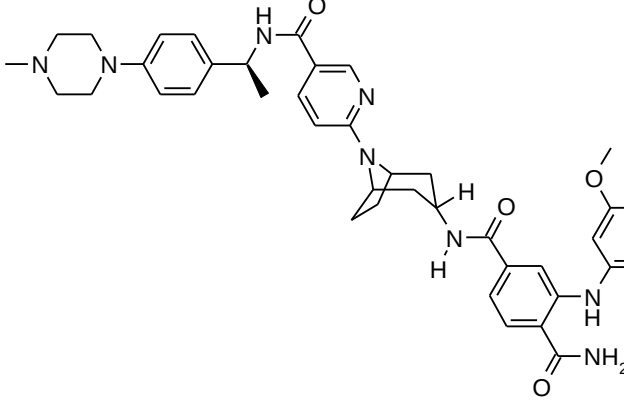
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(aminocarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-[3-endo-({[2-(4-hidroxibut-1-yn-1-il)-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

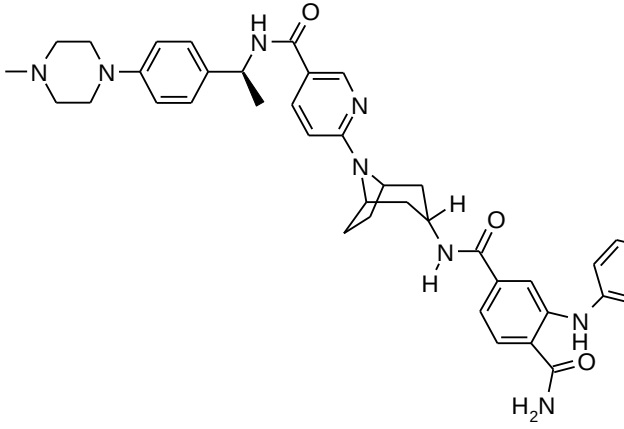
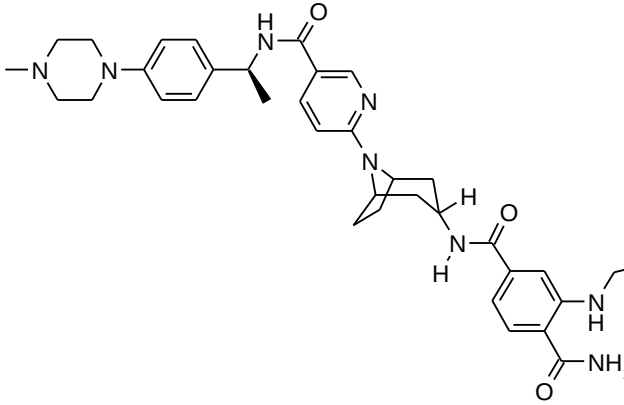
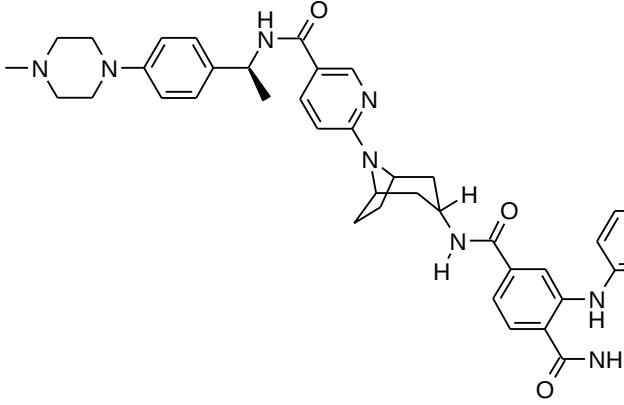
Estrutura	Nome & atividade
	N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-[(2-(metilóxi)etil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-[(2-morfolin-4-iletil)oxibenzeno-1,4-dicarboxilato ATIVIDADE = C
	N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-[(4-hidróxiciclohexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-(acetilamino)-N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = C

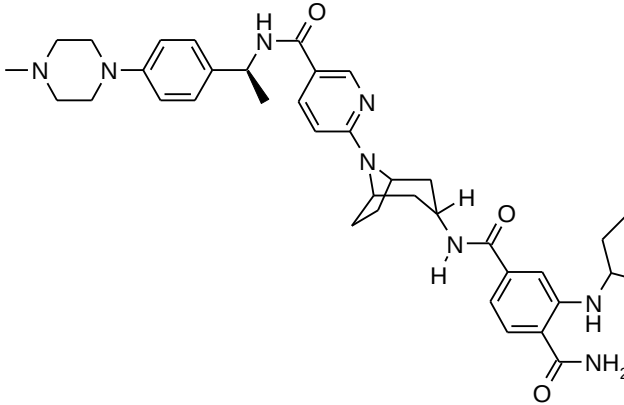
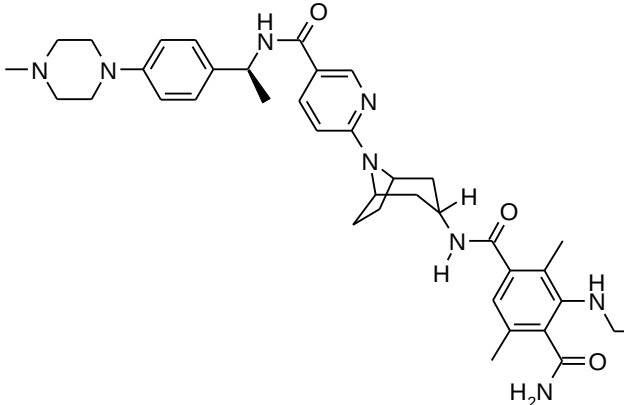
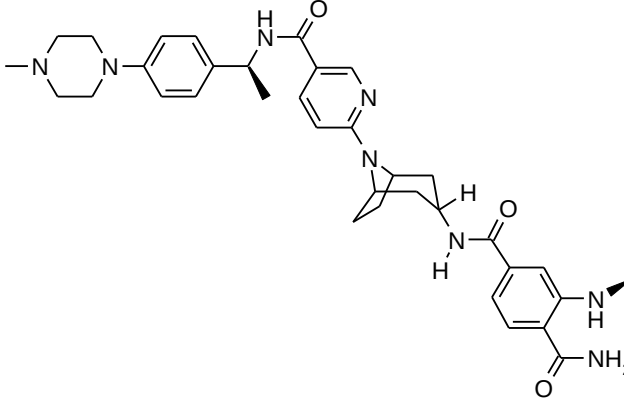
Estrutura	Nome & atividade
	N4-{8-[5-(aminocarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-[(metilsulfonil)etil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(aminocarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-(ciclobutilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2,5-dimetil-N-{8-[5-([(3S)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino)carbonil]piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

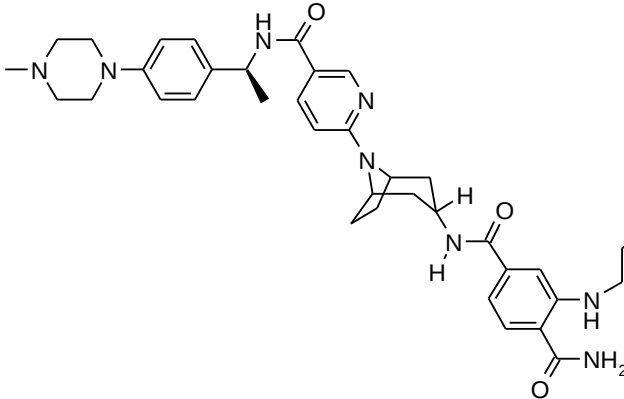
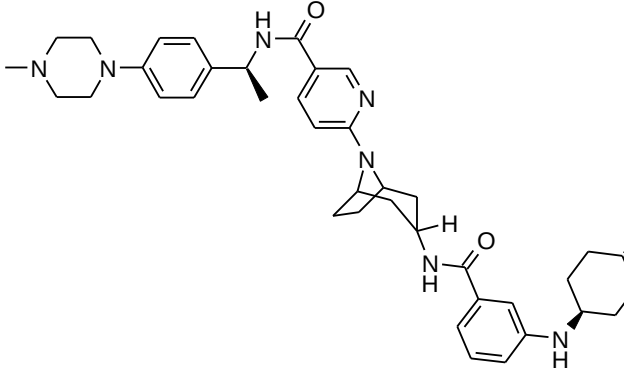
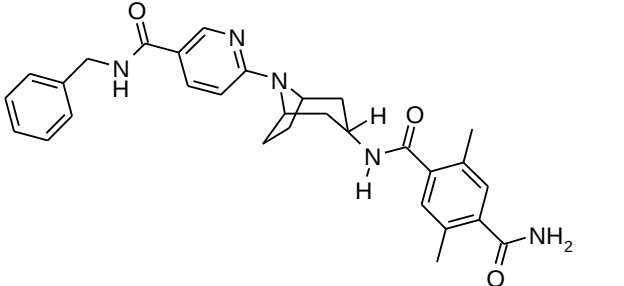
Estrutura	Nome & atividade
	6-(3-endo-([(3-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	2-(metilóxi)-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-([(2-metil-3-(metilamino)fenil)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A

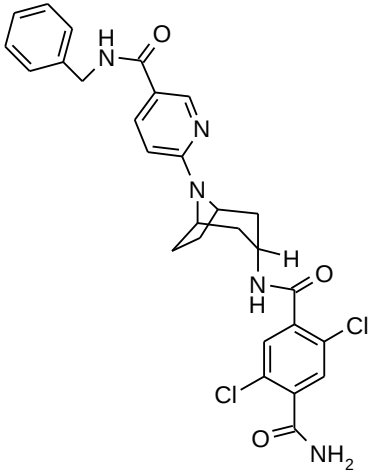
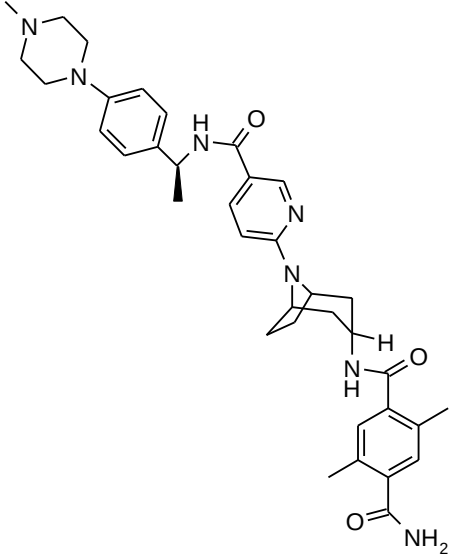
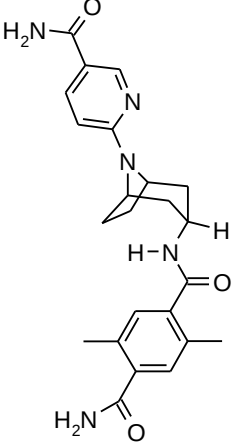
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[3-(dimetilamino)-2-metilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{{(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiltio)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{{(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	2-(ciclobutilóxi)-N4-(8-{5-[[{(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B

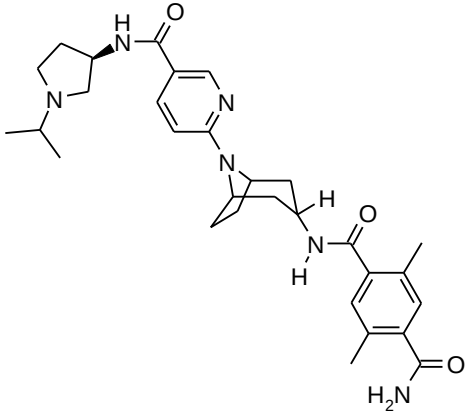
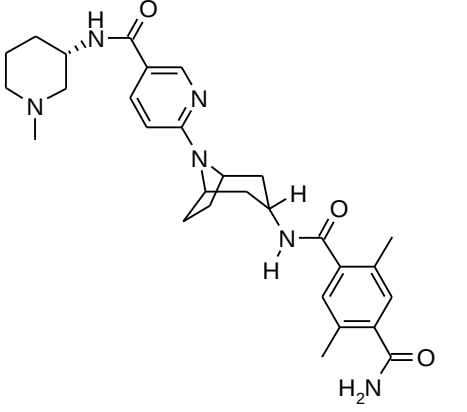
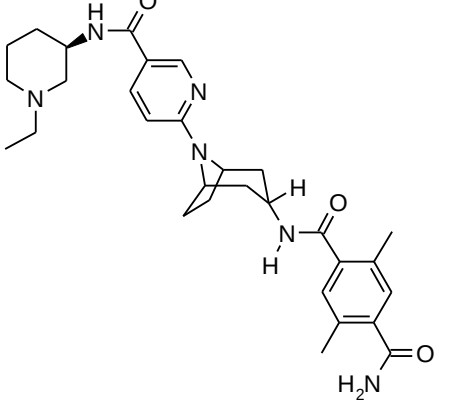
Estrutura	Nome & atividade
	2-metil-3-(metilóxi)-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)]fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-(ciclobutilamino)-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)]fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)]fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-{{3,4,5-tris(metilóxi)fenil }amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

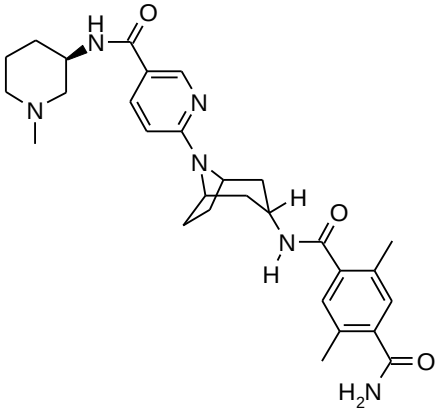
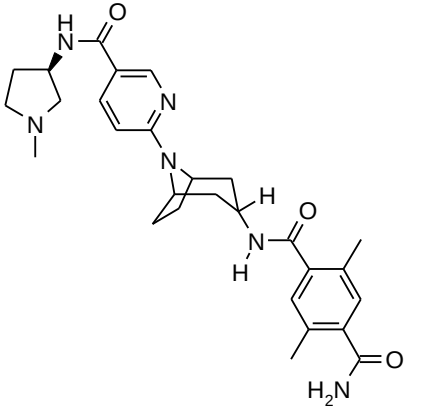
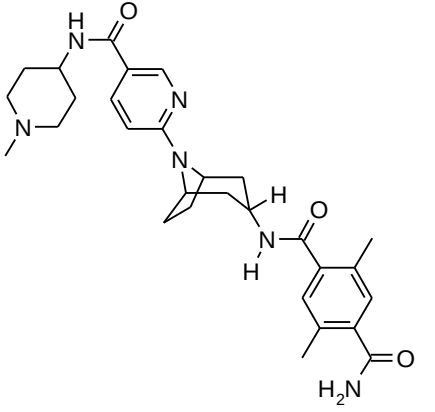
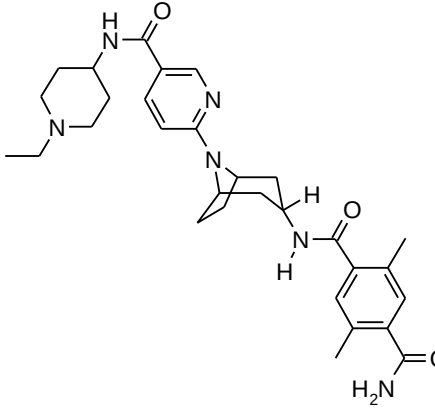
Estrutura	Nome & atividade
	N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-(fenil amino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-(piridin-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxilato ATIVIDADE = A

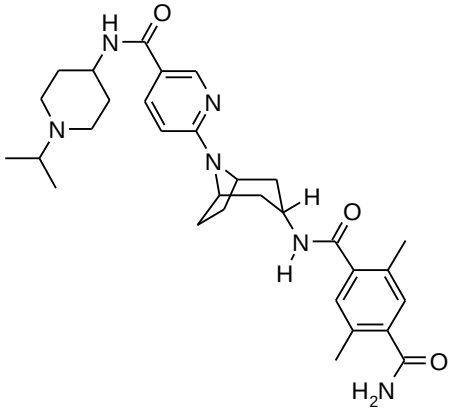
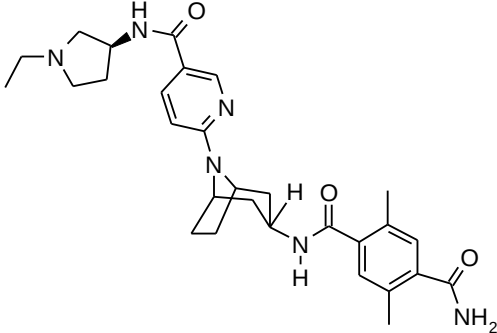
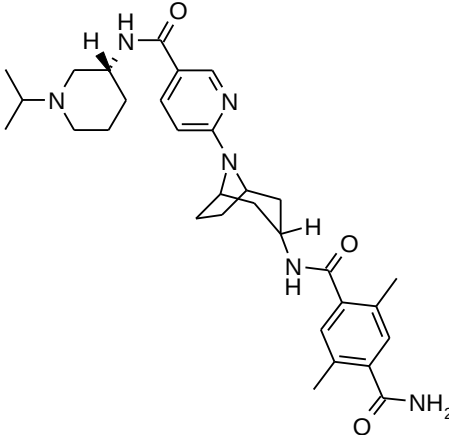
Estrutura	Nome & atividade
	N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	3-(etilamino)-2,5-dimetil-N1-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = D
	2-[(4-hidróxiciclo-hexil)amino]-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

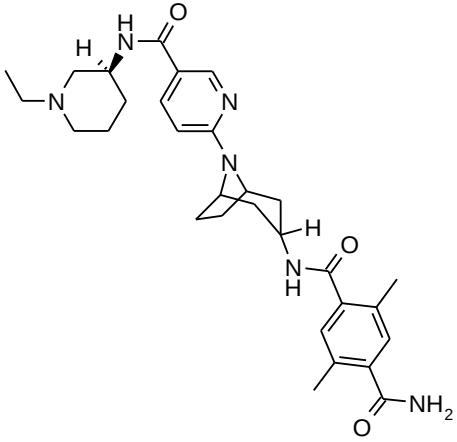
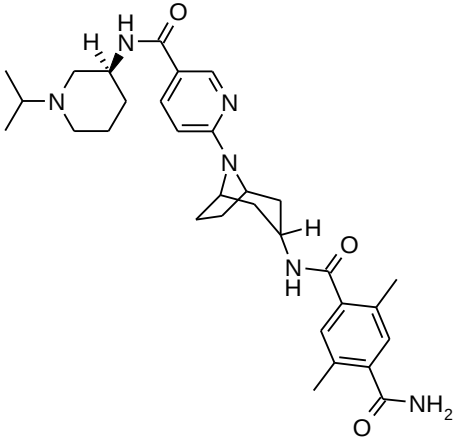
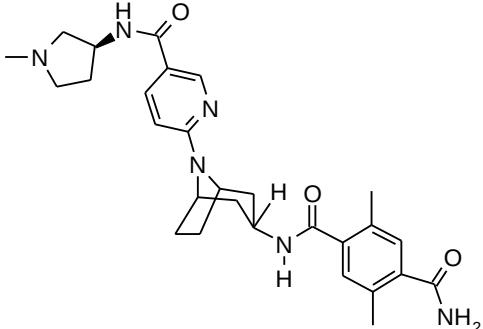
Estrutura	Nome & atividade
	N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino}carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	6-{3-endo-[(3-[(4-hidróxiciclohexil)amino]fenil)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il}-N-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	2,5-dimetil-N-[8-(5-[(fenil metil)amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

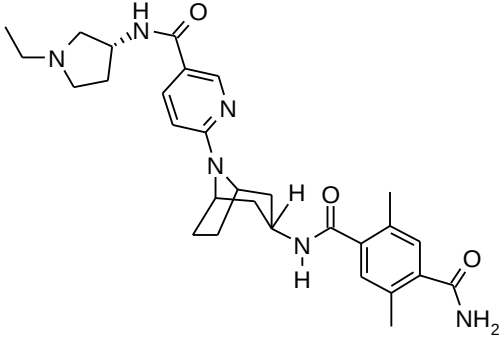
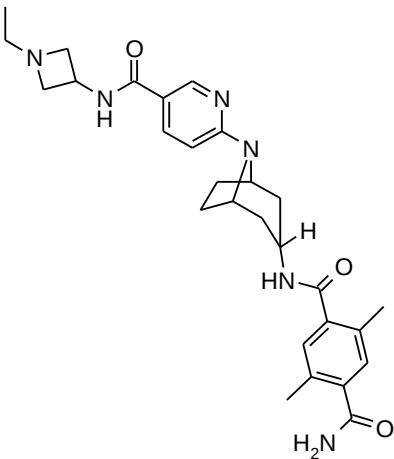
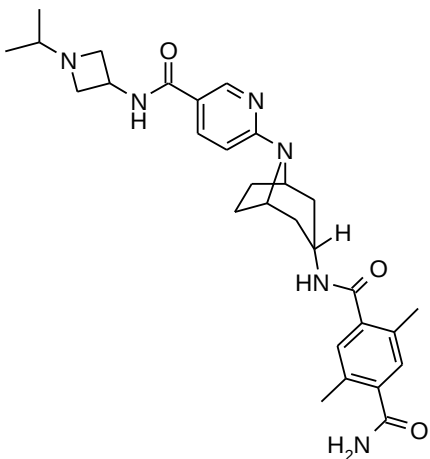
Estrutura	Nome & atividade
	2,5-dicloro-N-[8-(5-([(fenil metil)amino]carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2,5-dimetil-N-(8-{5-([(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil)amino]carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

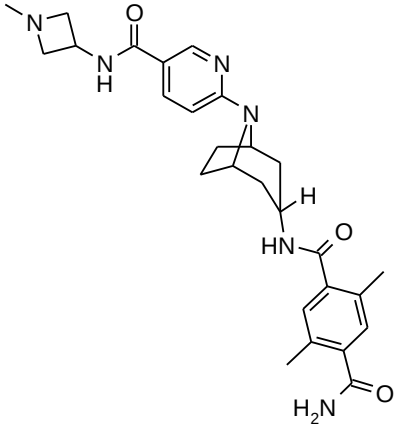
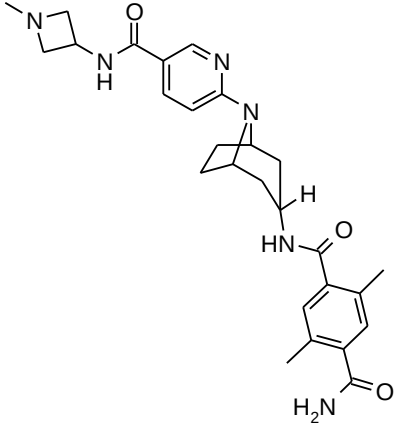
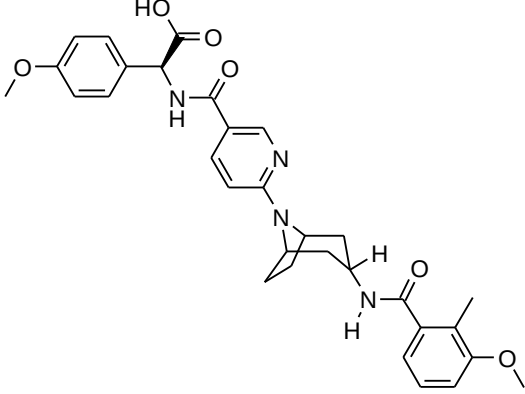
Estrutura	Nome & atividade
	2,5-dimetil-N-{8-[5-([(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino)carbonil]piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2,5-dimetil-N-{8-[5-([(3S)-1-metilpiperidin-3-il]amino)carbonil]piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-([(3R)-1-etilpiperidin-3-il]amino)carbonil]piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

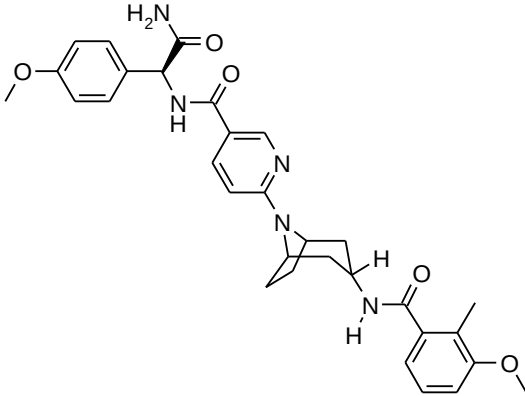
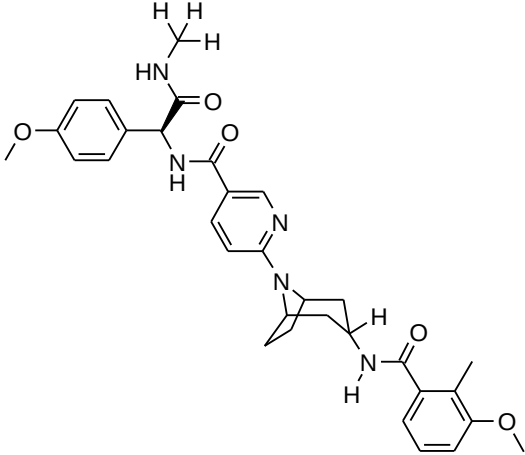
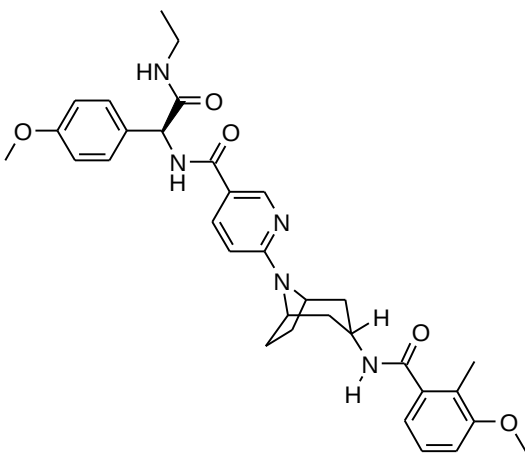
Estrutura	Nome & atividade
	2,5-dimetil-N-{8-[5-([(3R)-1-metilpiperidin-3-il]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2,5-dimetil-N-{8-[5-([(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	2,5-dimetil-N-[8-(5-([(1-metilpiperidin-4-il]amino)carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	N-[8-(5-([(1-etilpiperidin-4-il]amino)carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B

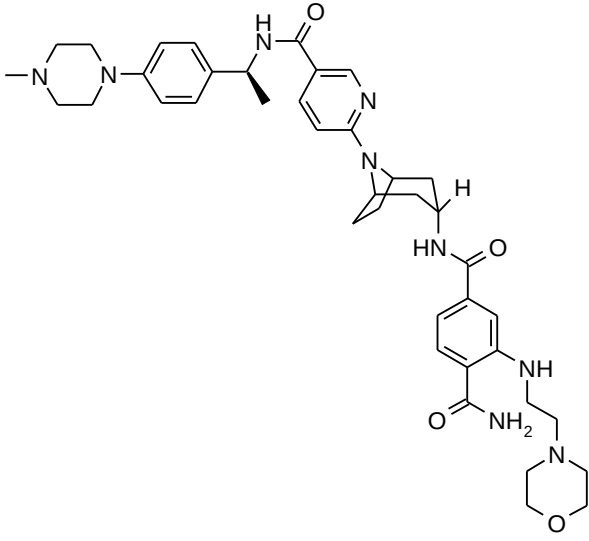
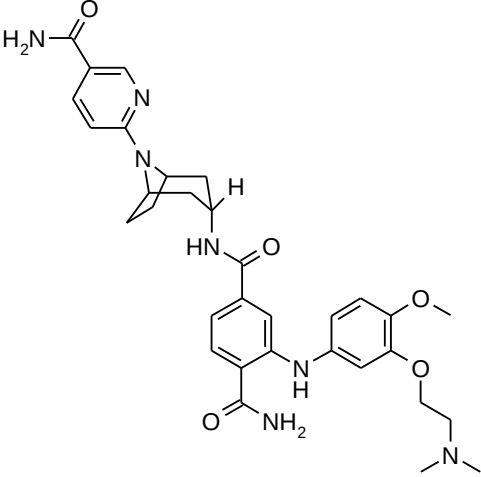
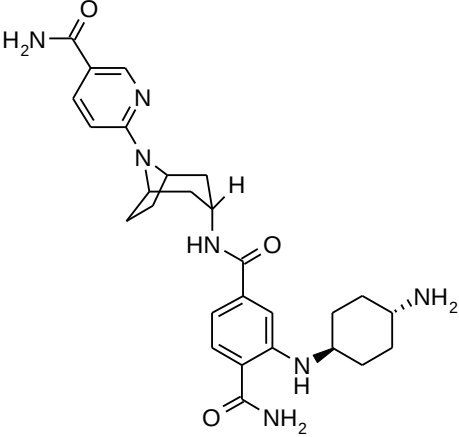
Estrutura	Nome & atividade
	2,5-dimetil-N-{8-[5-({[1-(1-metiletil)piiperidin-4-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	N-{8-[5-({[(3S)-1-etilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)piiperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

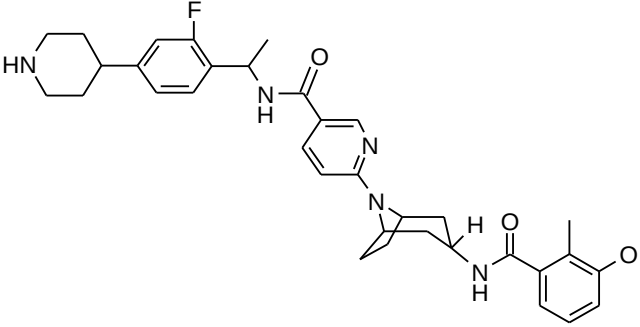
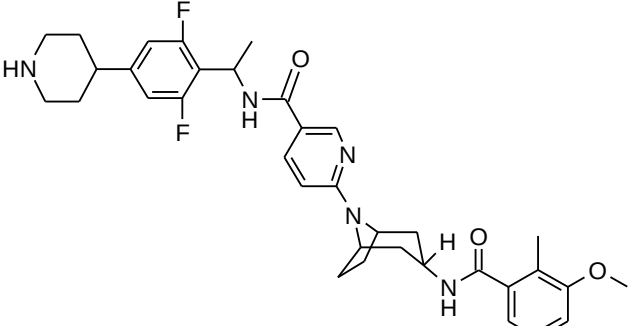
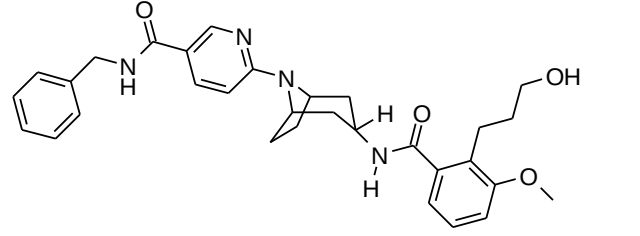
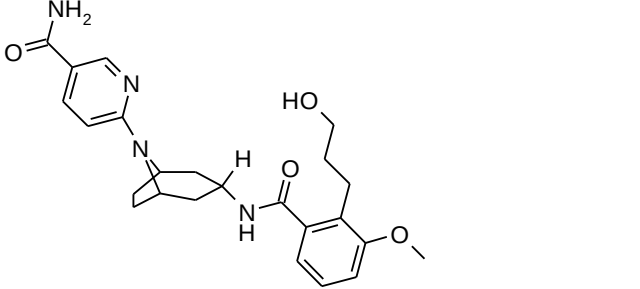
Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-({[(3S)-1-etilpiperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3S)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

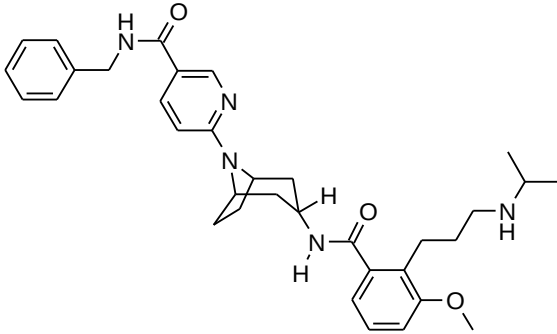
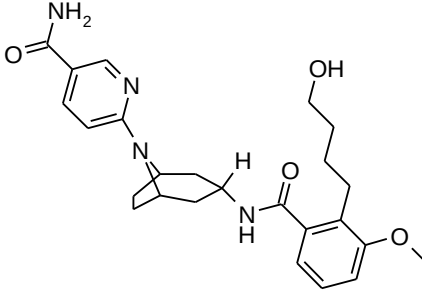
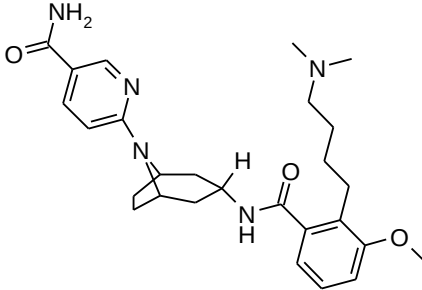
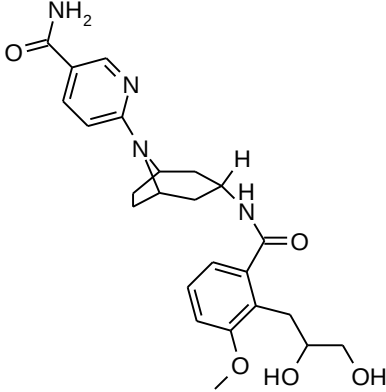
Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-({[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-[8-(5-{[(1-etilazetidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2,5-dimetil-N-{8-[5-({[1-(1-metiletil)azetidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

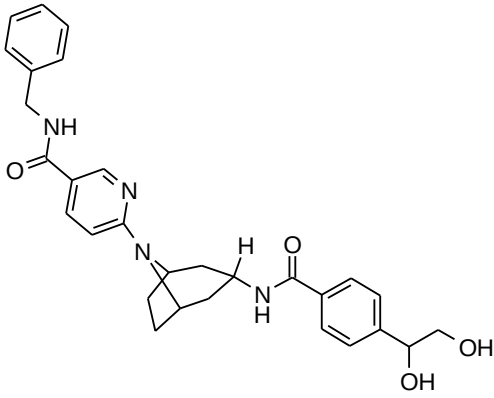
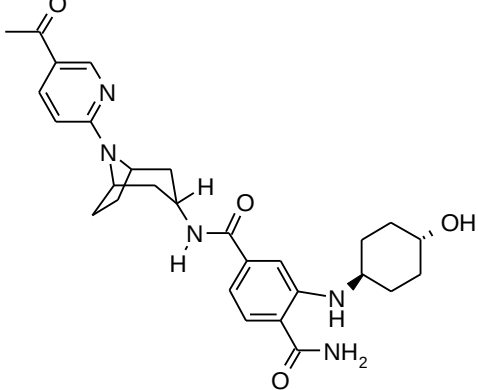
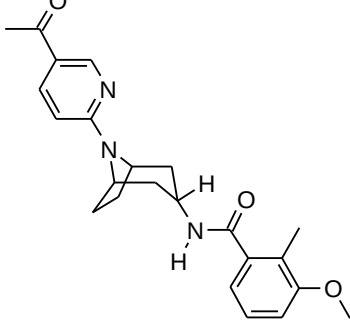
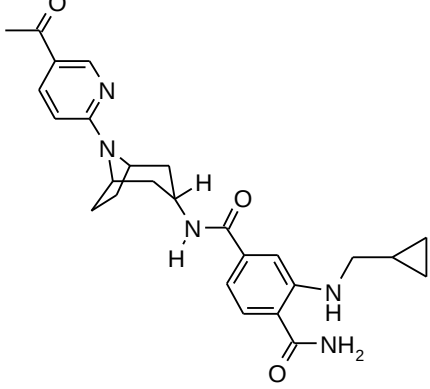
Estrutura	Nome & atividade
	2,5-dimetil-N-[8-(5-[[1-metilazetidin-3-il]amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	(2S)-[({6-[3-endo-({2-metil-3-(metilóxi)fenil }carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]etanoato de metila ATIVIDADE = C
	Ácido (2S)-[({6-[3-endo-({2-metil-3-(metilóxi)fenil }carbo-nil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]etanoico ATIVIDADE = C

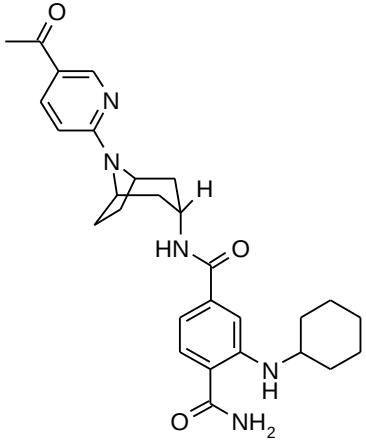
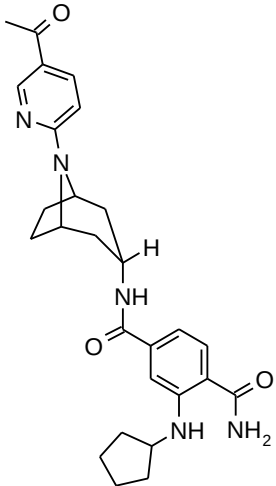
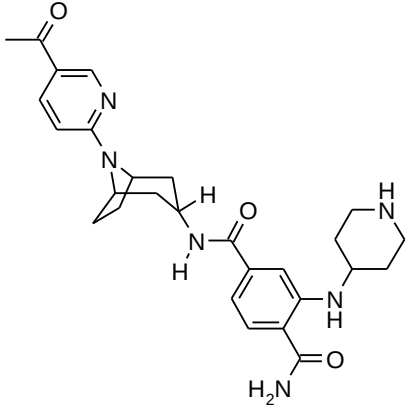
Estrutura	Nome & atividade
	N-((1S)-2-amino-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-((1S)-2-(metilamino)-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	N-((1S)-2-(etilamino)-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B

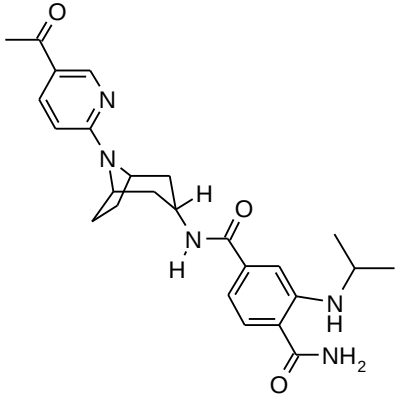
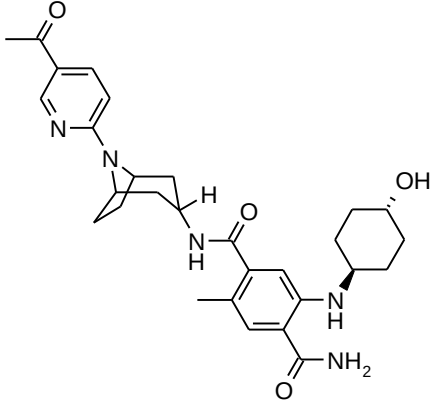
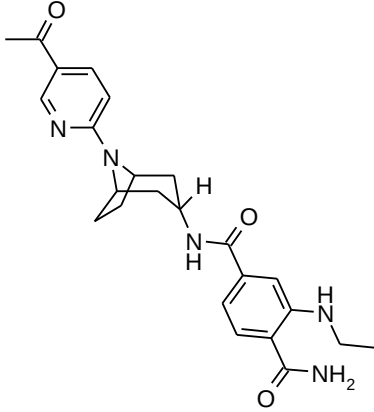
Estrutura	Nome & atividade
	N4-(8-{5-([(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil)amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-[(2-morfolin-4-iletel)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-{[3-{[2-(dimetilamino)etil]óxi}-4-(metilóxi)fenil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-[(trans-4-aminociclohexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

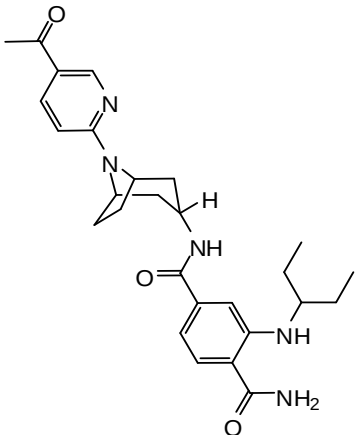
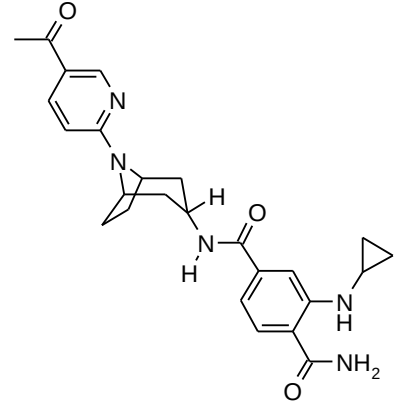
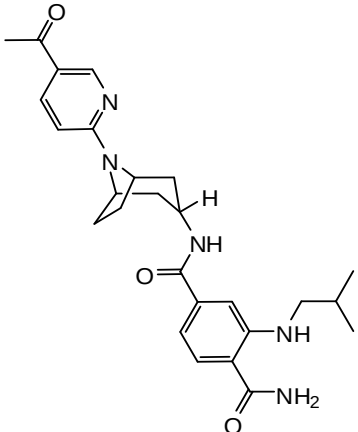
Estrutura	Nome & atividade
	N-[1-(2-flúor-4-piperidin-4-ilfenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	N-[1-(2,6-diflúor-4-piperidin-4-ilfenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D
	6-[3-endo-({[2-(3-hidroxiampil)-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = A
	6-[3-endo-({[2-(3-hidroxiampil)-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C

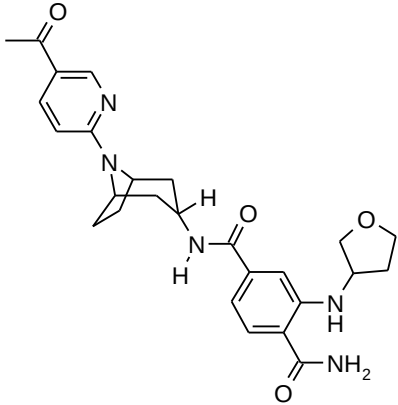
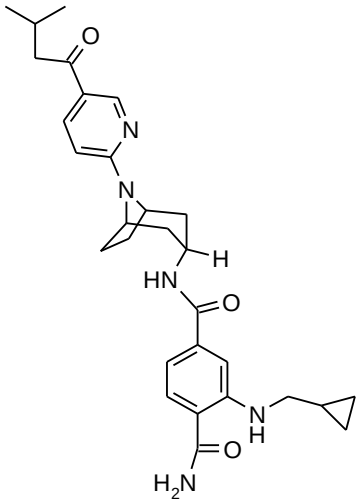
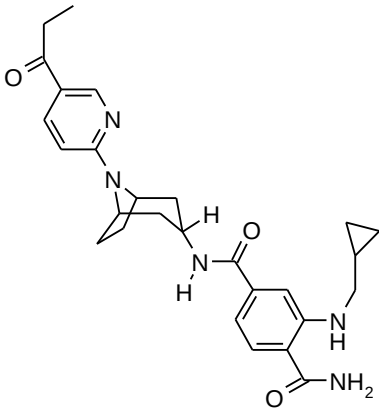
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[2-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-(4-hidroxibutil)-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = B
	6-{3-endo-[({2-[4-(dimetilamino)butil]-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	6-[3-endo-({[2-(2,3-dihidroxipropil)-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = D

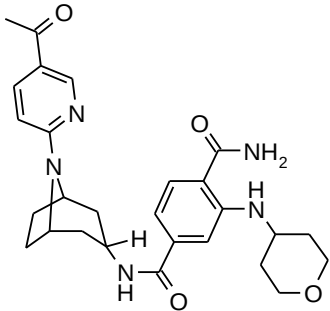
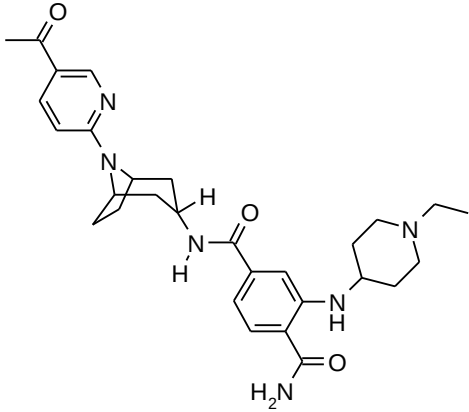
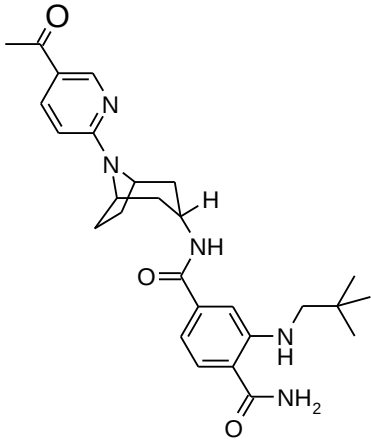
Estrutura	Nome & atividade
	6-[3-endo-({[4-(1,2-dihidroxietyl)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-yl]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida ATIVIDADE = C
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-yl)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-yl]-2-[(trans-4-hidróxiciclohexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-[8-(5-acetilpiridin-2-yl)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-yl]-2-metil-3-(metilóxi)benzamida ATIVIDADE = B
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-yl)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-yl]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

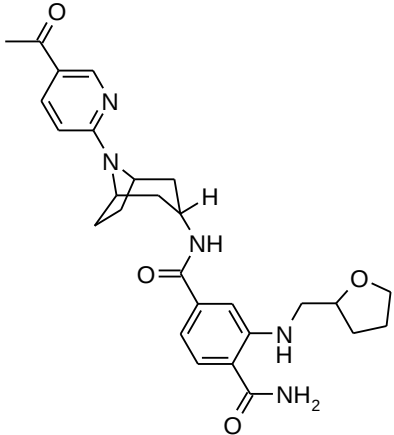
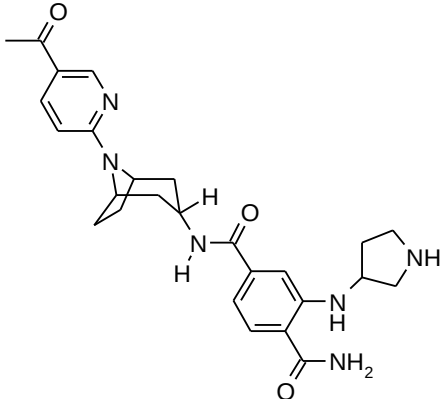
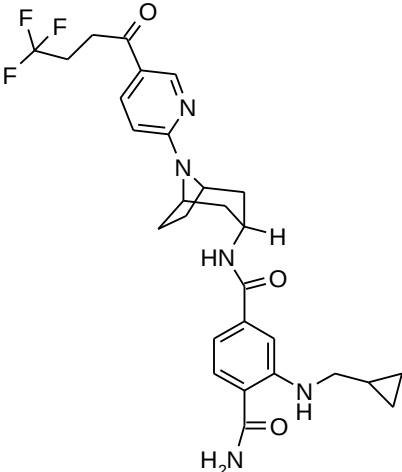
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(ciclo-hexilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(ciclopentilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(piperidin-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

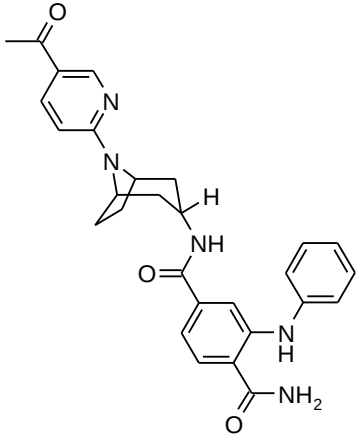
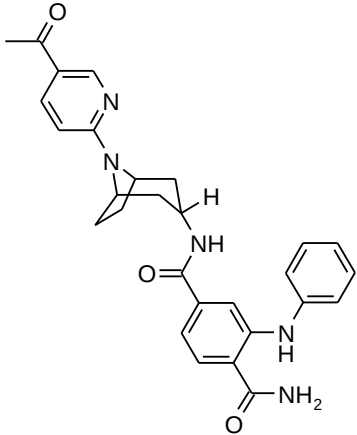
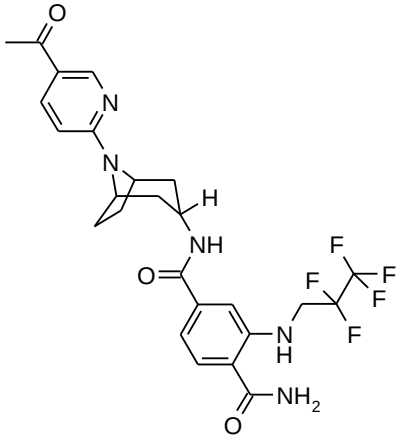
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1-metiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(trans-4-hidróxiciclohexil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(etilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

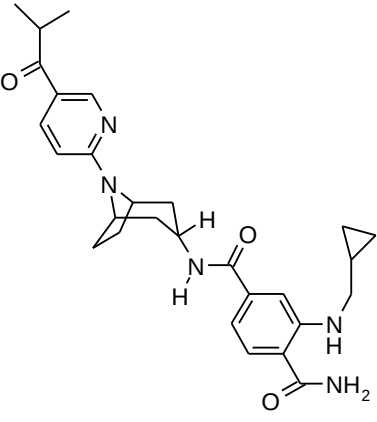
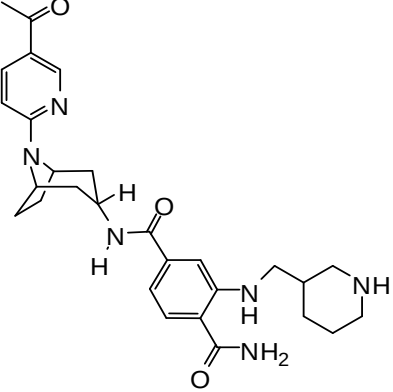
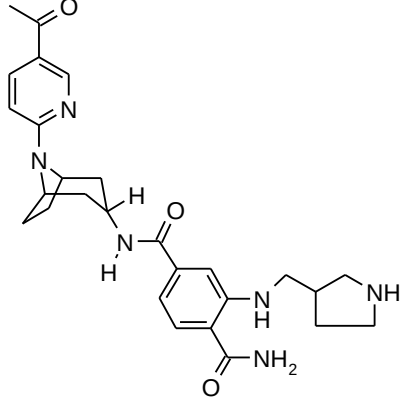
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(ciclopropilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(2-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

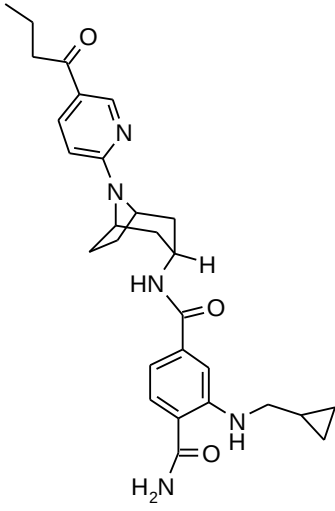
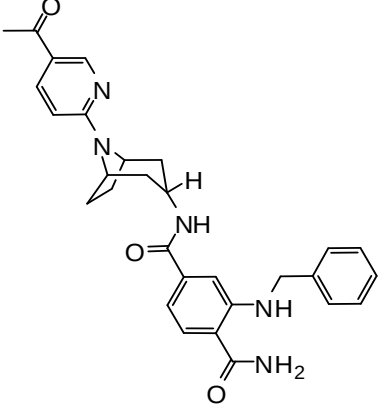
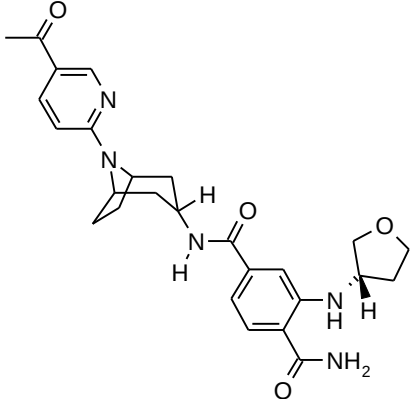
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(tetra-hidrofurano-3-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-metilbutanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = C
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-[8-(5-propanoilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

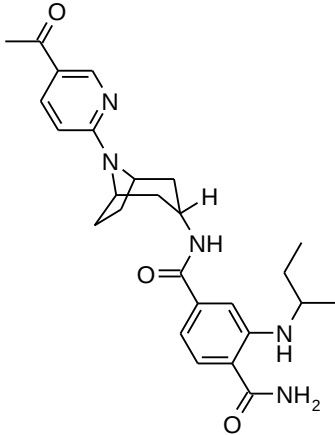
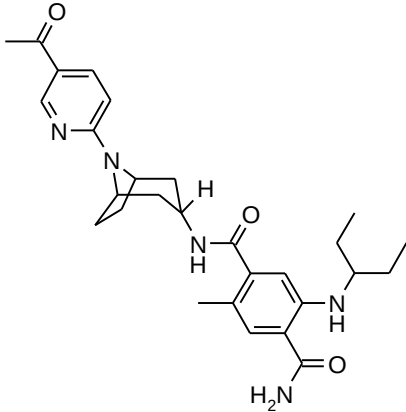
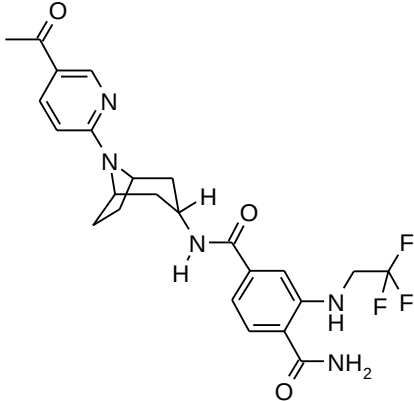
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(2,2-dimetilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

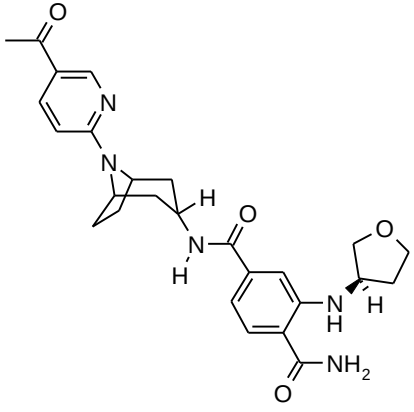
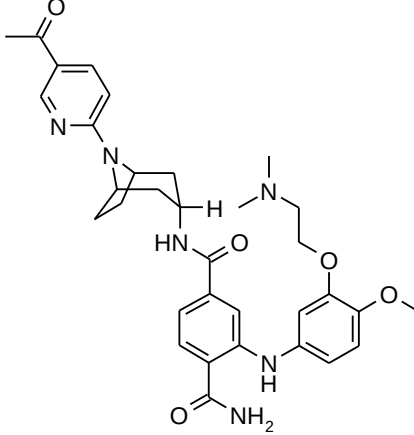
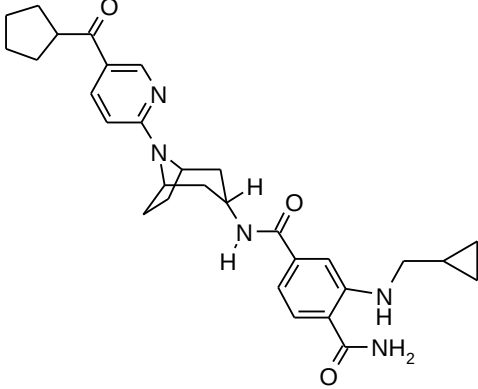
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(tetra-hidrofurano-2-ilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(pirrolidin-3-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(4,4,4-trifluorobutanoil)piridin-2-il]-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = D

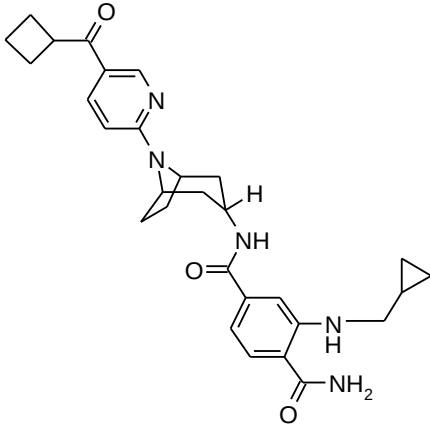
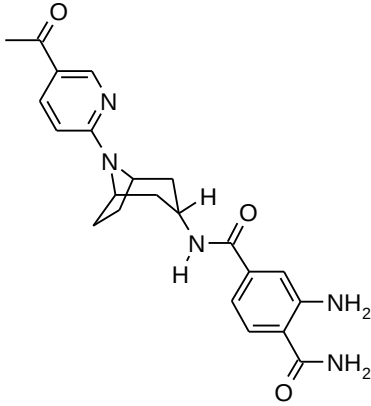
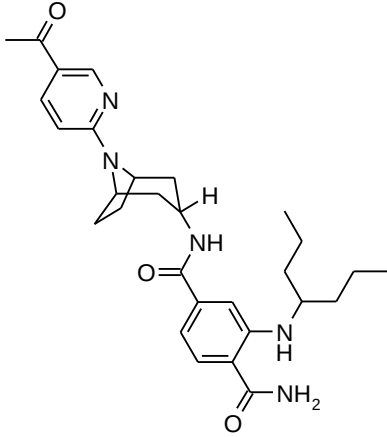
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(fenil amino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(2-aminoetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

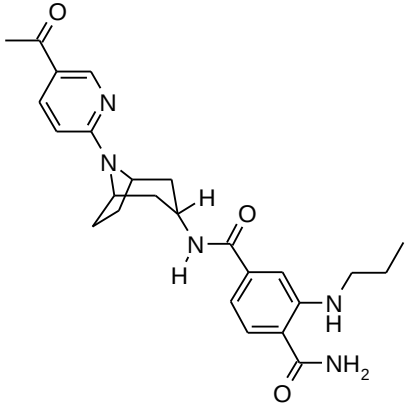
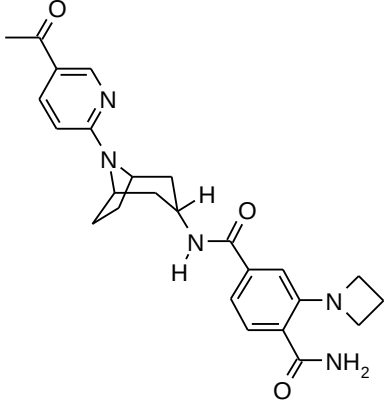
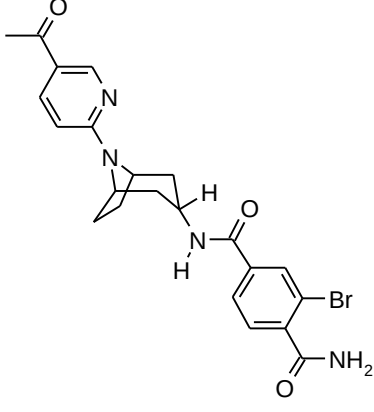
Estrutura	Nome & atividade
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(2-metilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = C
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(piperidin-3-ilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(pirrolidin-3-ilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

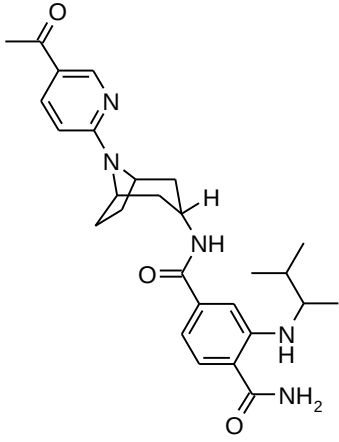
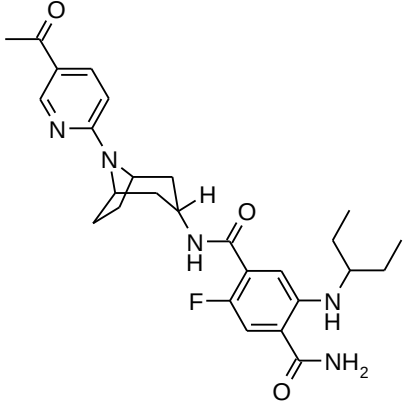
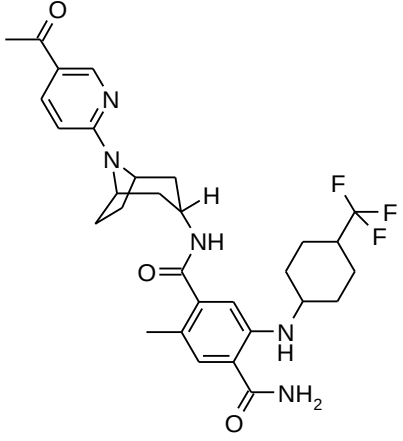
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-butanoilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(fenil metil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(3S)-tetra-hidrofurano-3-ilamino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

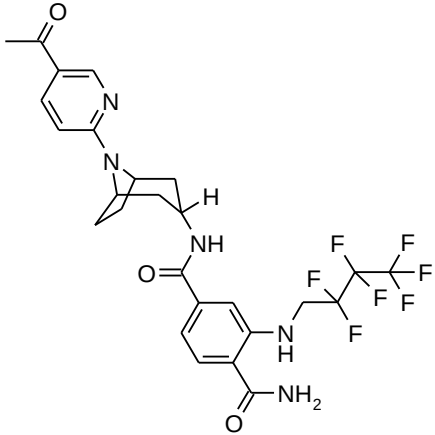
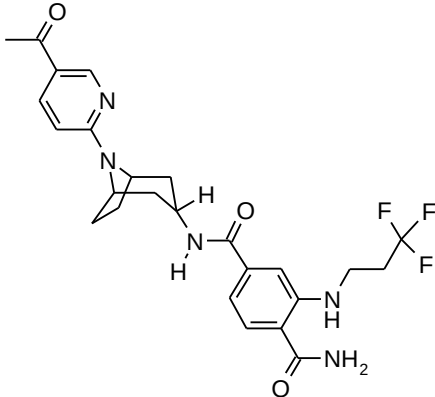
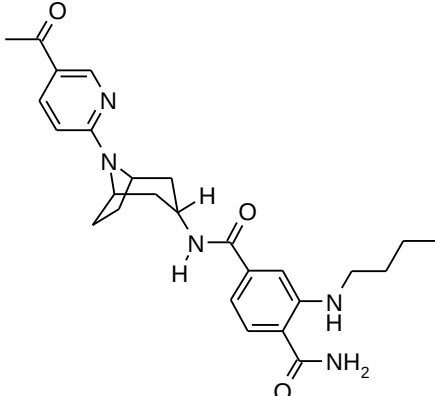
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

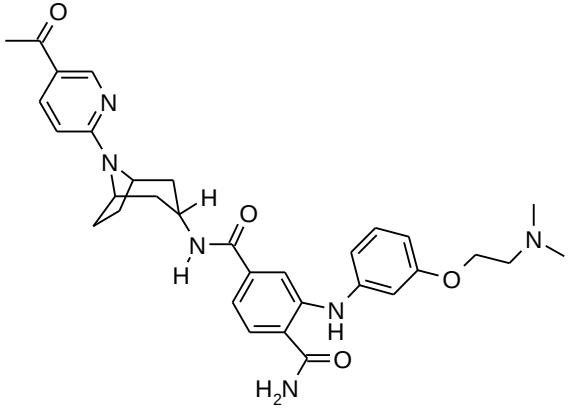
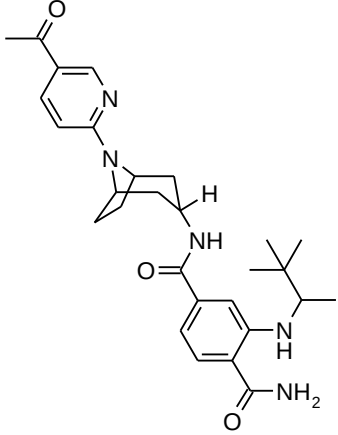
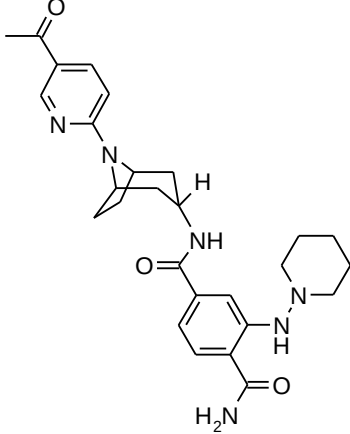
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(3R)-tetra-hidrofurano-3-ilamino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-{[3-[[2-(dimetilamino)etil]óxi]-4-(metilóxi)fenil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-[5-(ciclopentilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = D

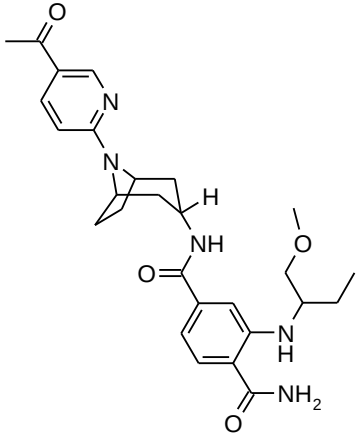
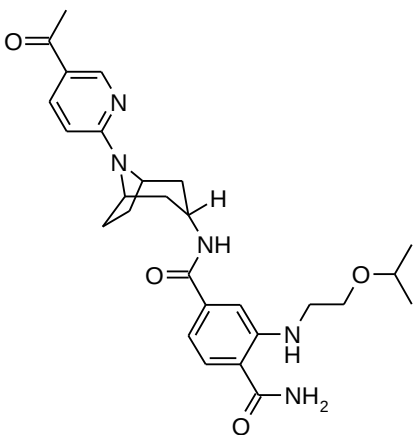
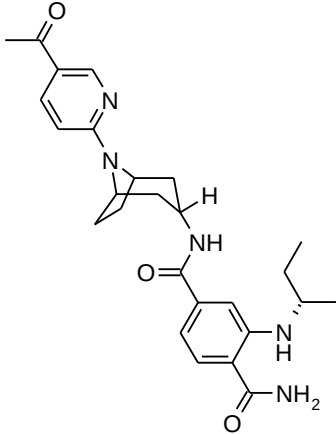
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-[5-(ciclobutilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = C
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-aminobenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1-propilbutil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

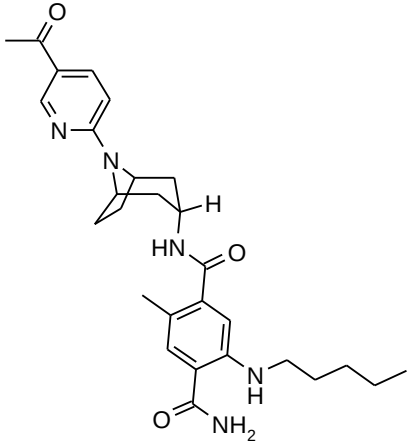
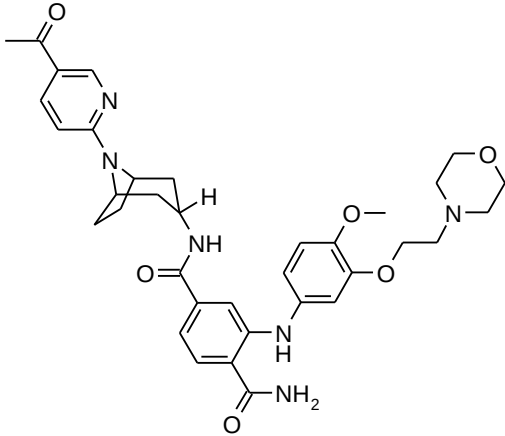
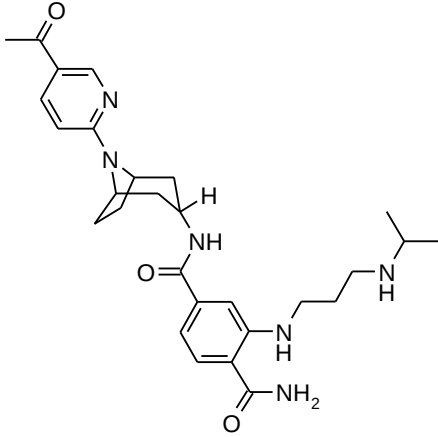
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(propilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-azetidin-1-ilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = D
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-bromobenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

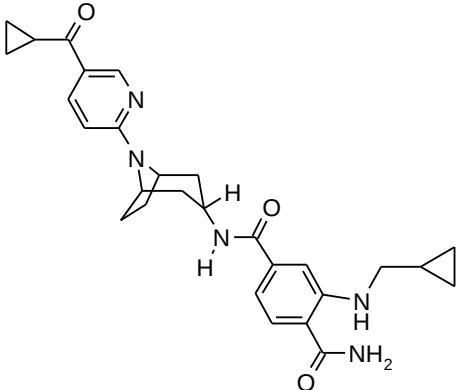
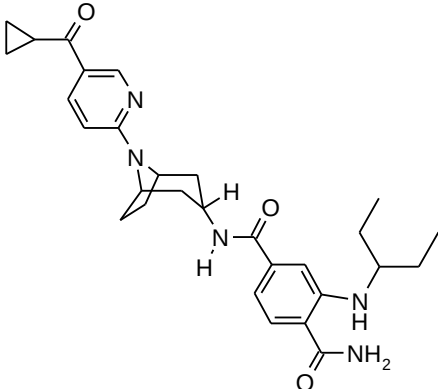
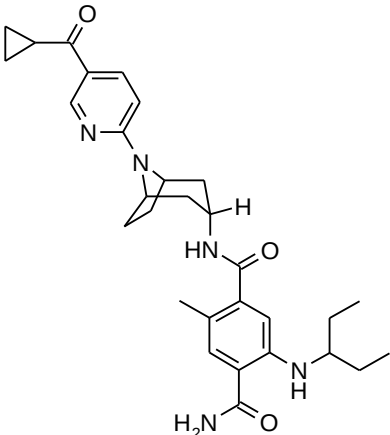
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1,2-dimetilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]-2-fluorobenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

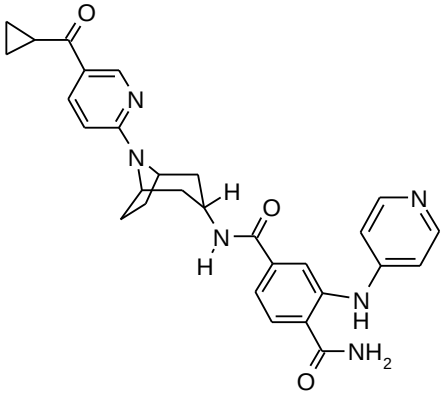
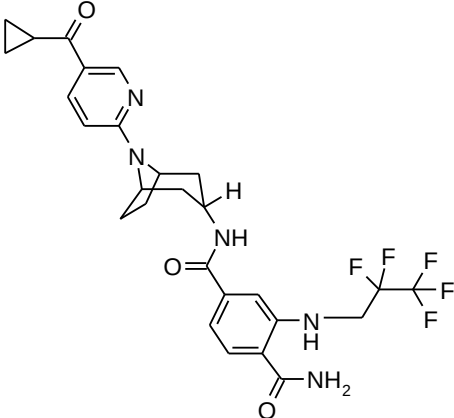
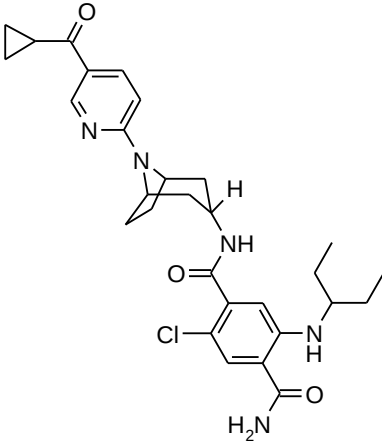
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(butilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

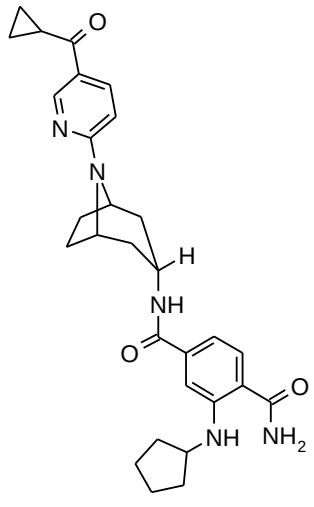
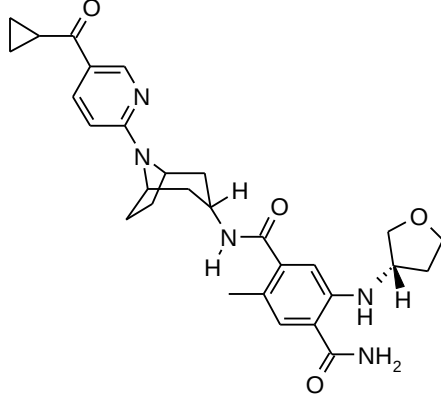
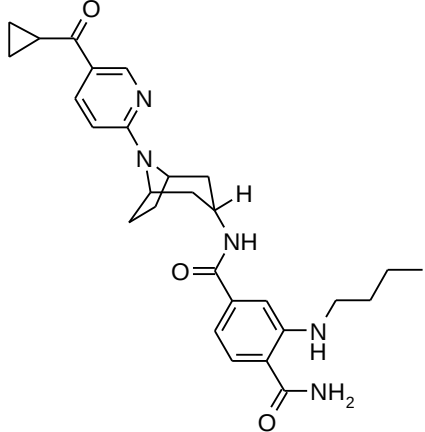
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]óxi}fenil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(piperidin-1-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

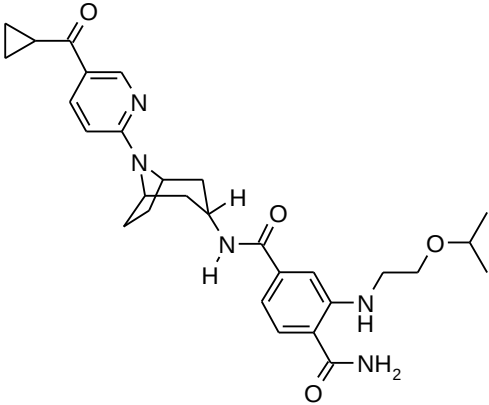
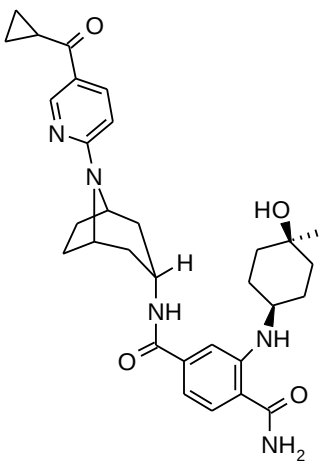
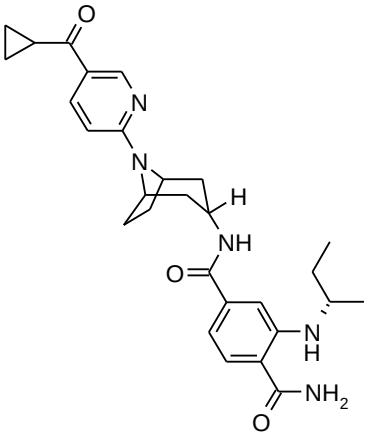
Estrutura	Nome & atividade
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-((1-[(metilóxi)metil]propil)amino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-((2-[(1-metiletil)óxi]etil)amino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(((1S)-1-metilpropil)amino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

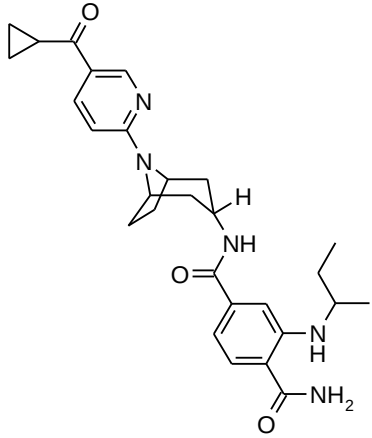
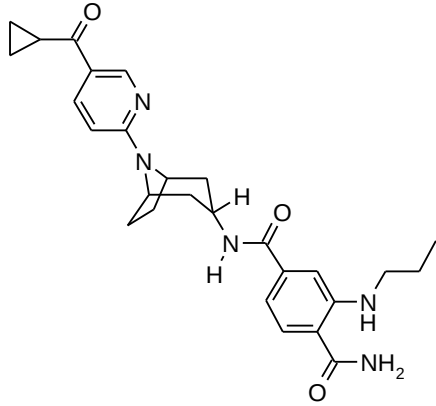
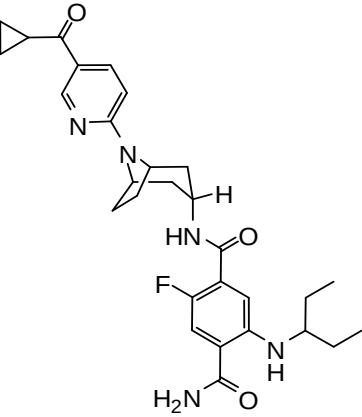
Estrutura	Nome & atividade
	N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-(pentilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-({4-(metilóxi)-3-[(2-morfolin-4-iletel)óxi]fenil }amino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-({3-[(1-metiletil)amino]propil}amino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B

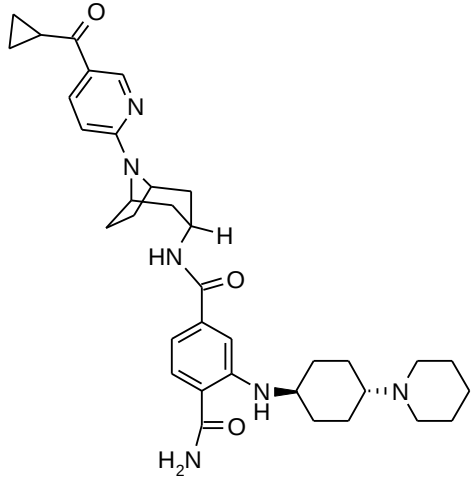
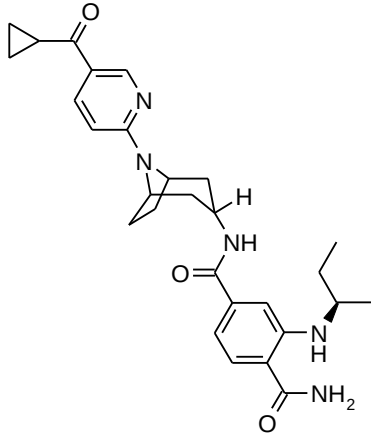
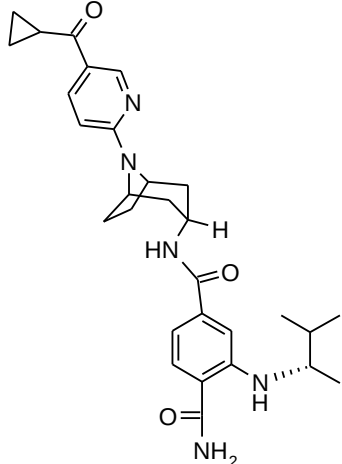
Estrutura	Nome & atividade
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

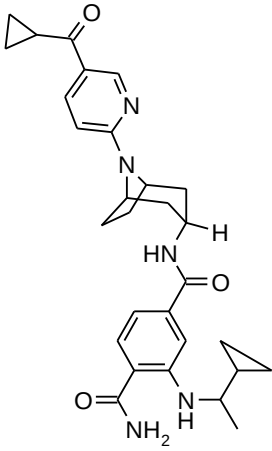
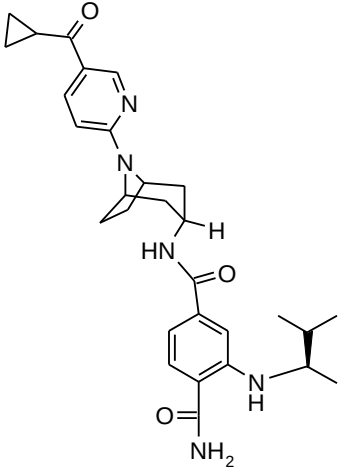
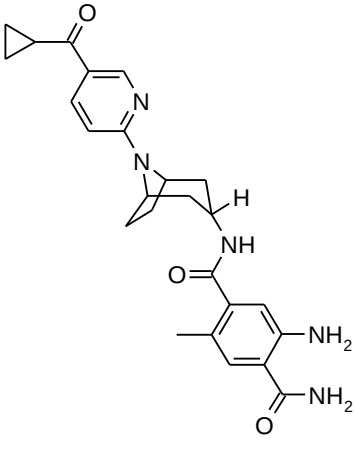
Estrutura	Nome & atividade
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(piridin-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-cloro-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

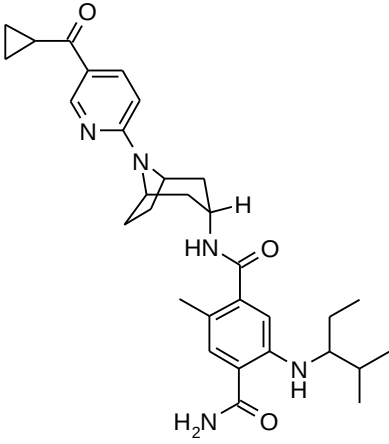
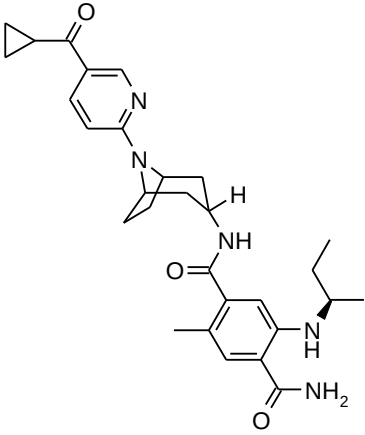
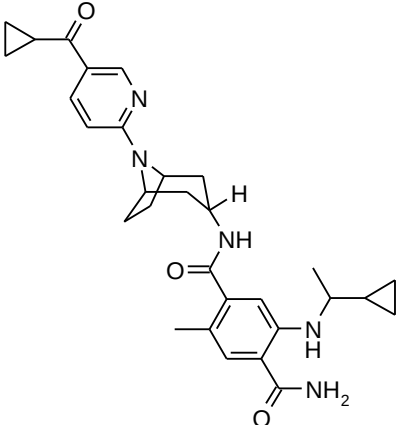
Estrutura	Nome & atividade
	2-(ciclopentilamino)-N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(3S)-tetra-hidrofurano-3-ilamino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-(butilamino)-N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

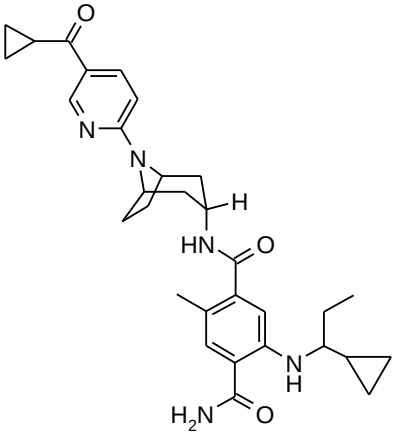
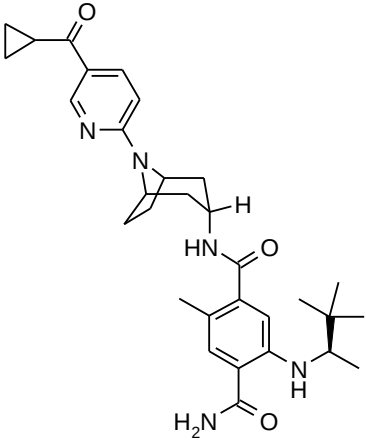
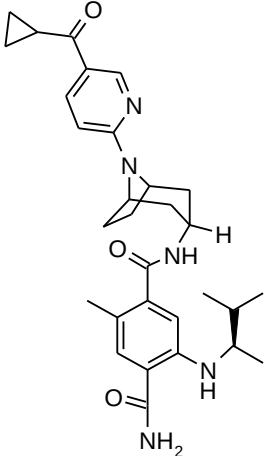
Estrutura	Nome & atividade
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(2-[(1-metiletil)óxi]etil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1S)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

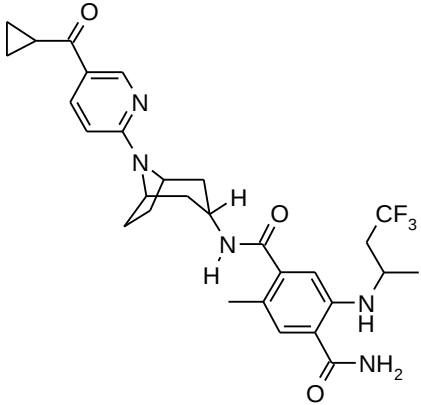
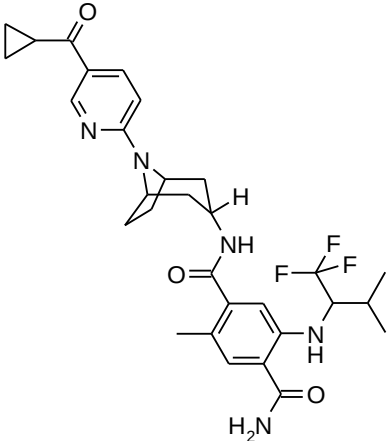
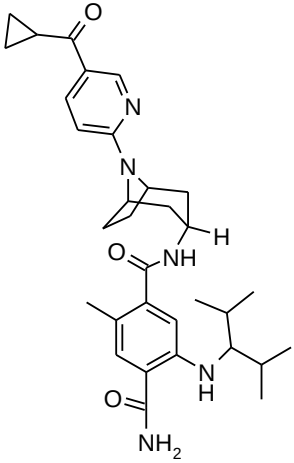
Estrutura	Nome & atividade
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(propilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]-2-fluorobenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

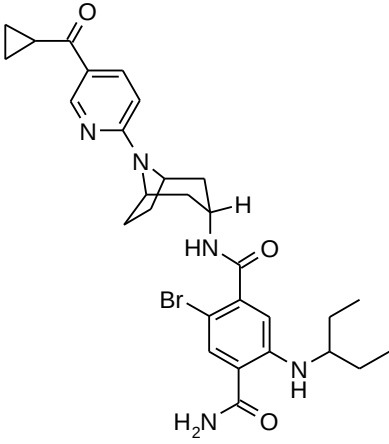
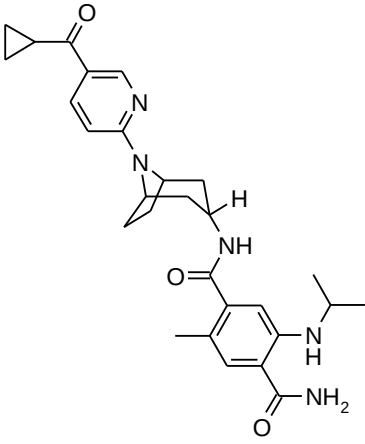
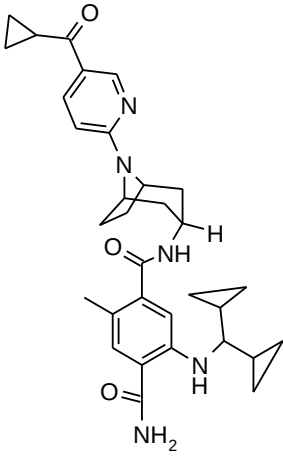
Estrutura	Nome & atividade
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(trans-4-piperidin-1-il)ciclohexil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1S)-1,2-dimetilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

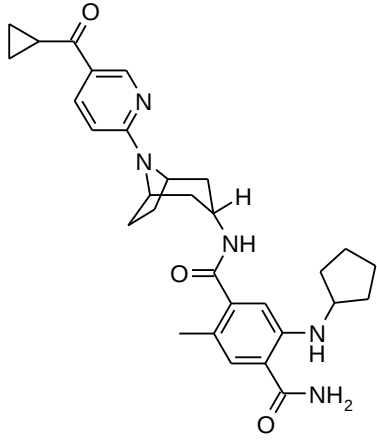
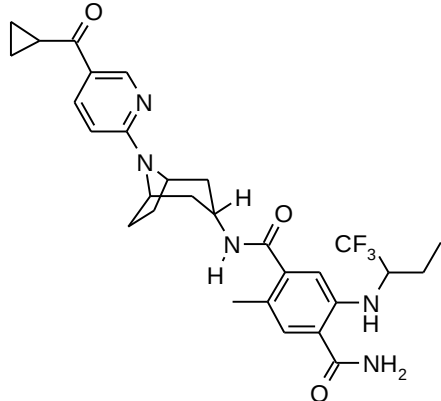
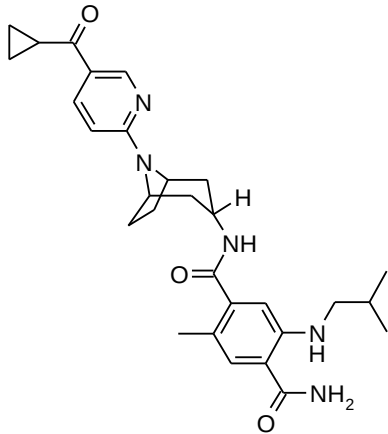
Estrutura	Nome & atividade
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1-ciclopropiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1R)-1,2-dimetilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	5-amino-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

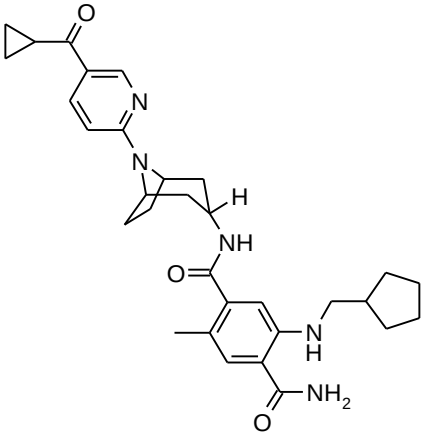
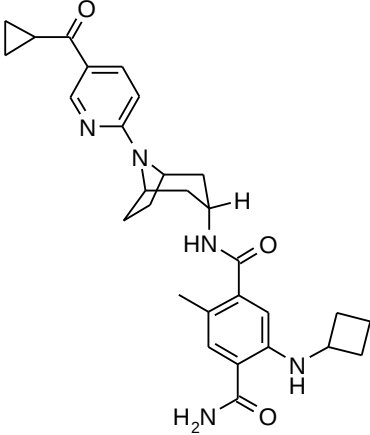
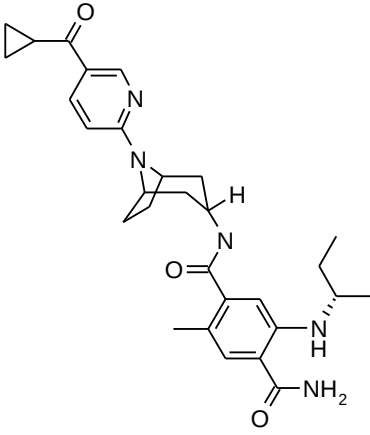
Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etil-2-metilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1-ciclopropiletil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

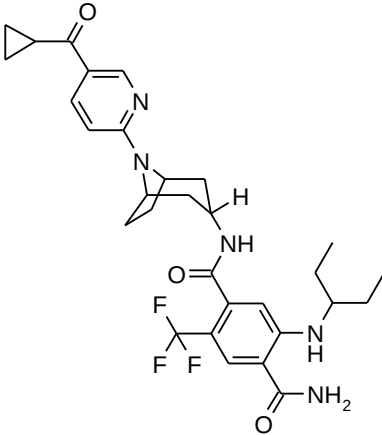
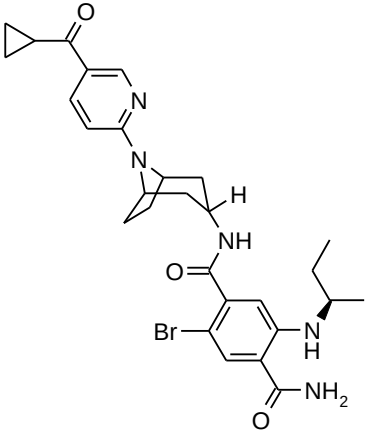
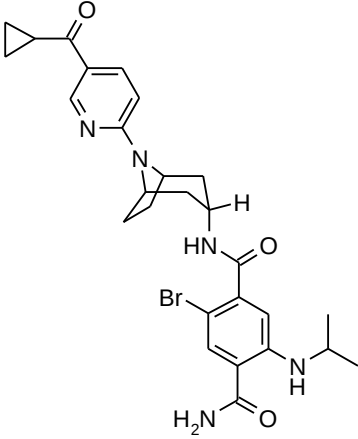
Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1-ciclopropilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1R)-1,2-dimetilpropil]amino}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

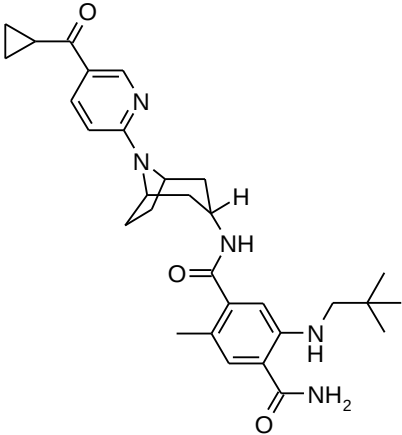
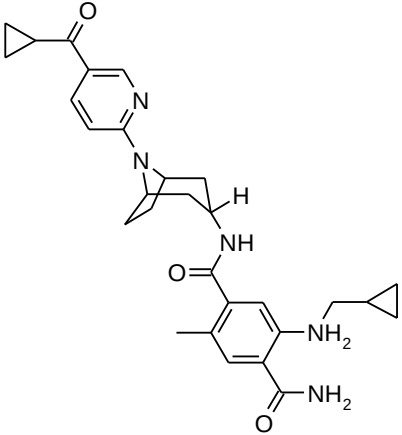
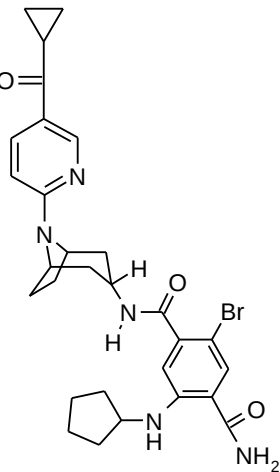
Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[(3,3,3-trifluor-1-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-{[2-metil-1-(trifluorometil)propil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-{[2-metil-1-(1-metiletil)propil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

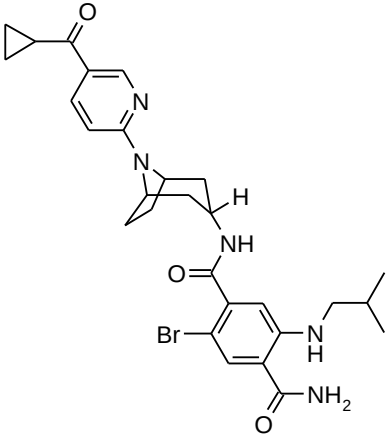
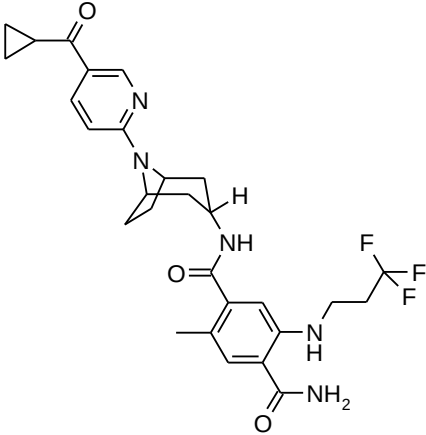
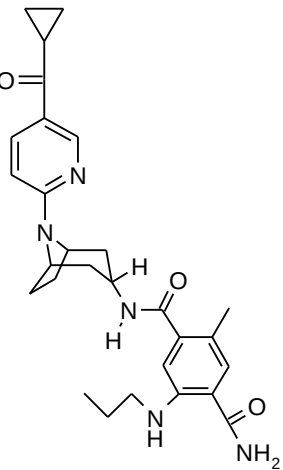
Estrutura	Nome & atividade
	2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[(1-metiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(dicyclopropilmetil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

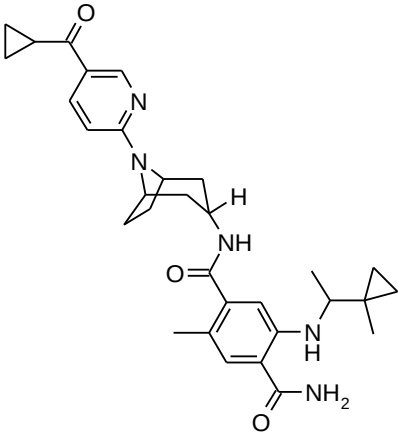
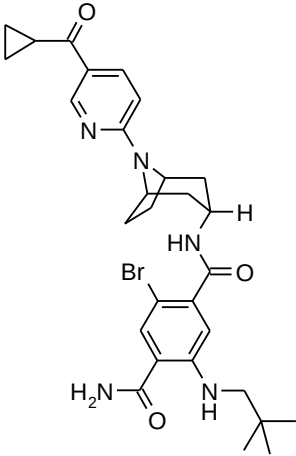
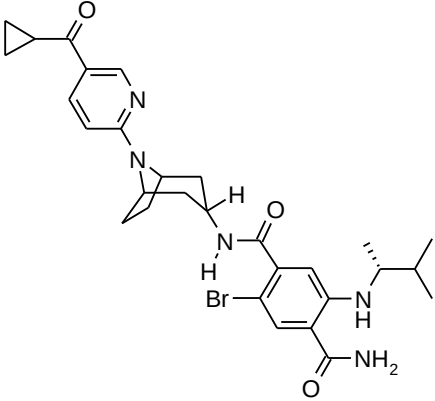
Estrutura	Nome & atividade
	5-(ciclopentilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabiclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridino-2-il]-8-azabiclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-{[1-(trifluorometil)propil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridino-2-il]-8-azabiclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[(2-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

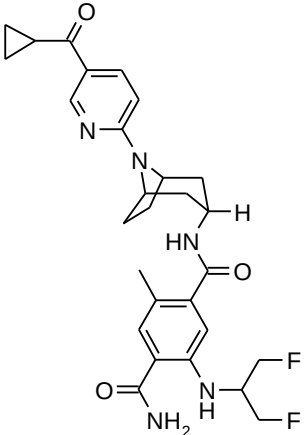
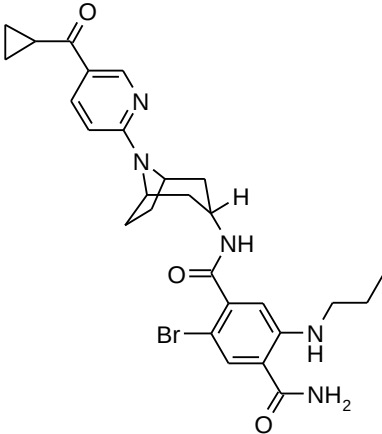
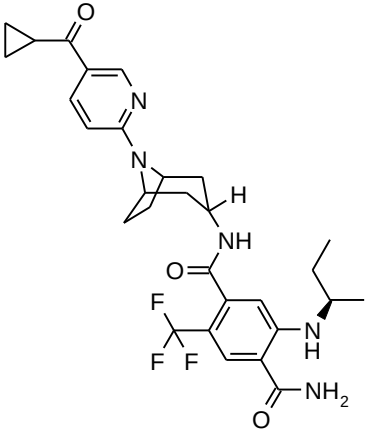
Estrutura	Nome & atividade
	5-[(ciclopentilmetil)amino]-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabiclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	5-(ciclobutilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabiclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridino-2-il]-8-azabiclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(1S)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

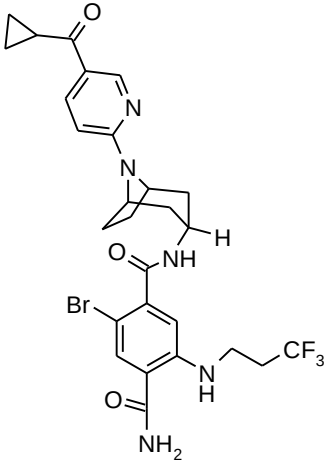
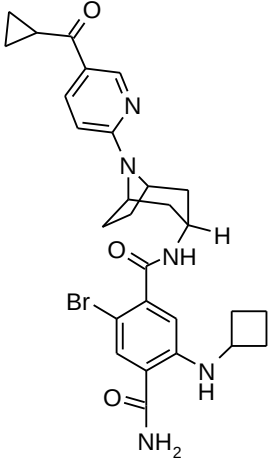
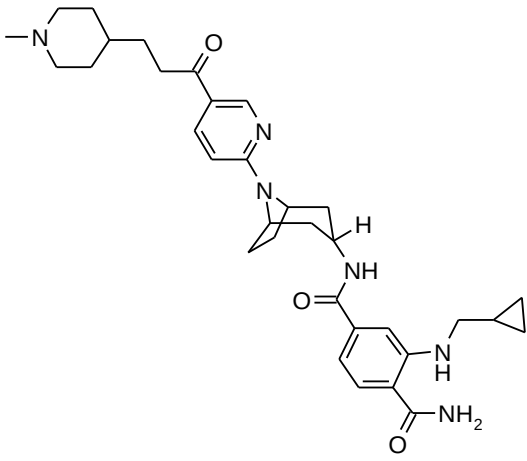
Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridino-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]-2-(trifluorometil)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[[1-(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1-metiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

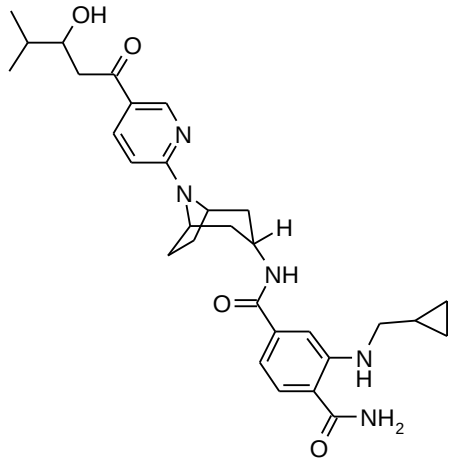
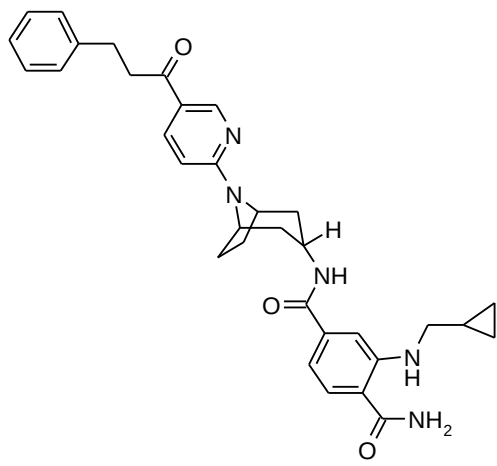
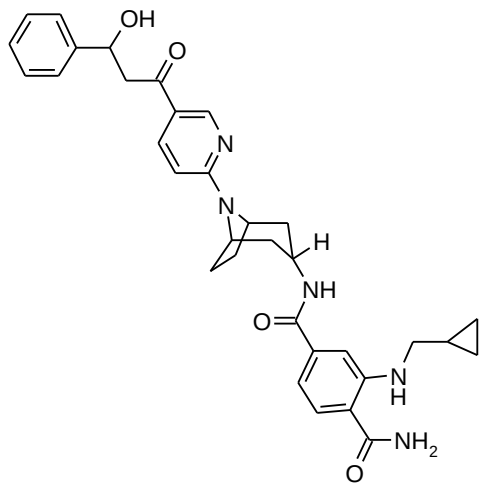
Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(ciclopropilmetil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-bromo-5-(ciclopentilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

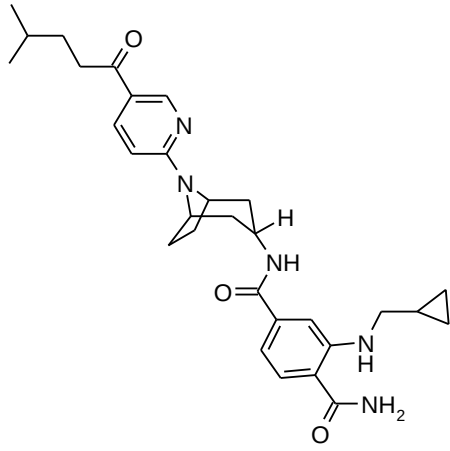
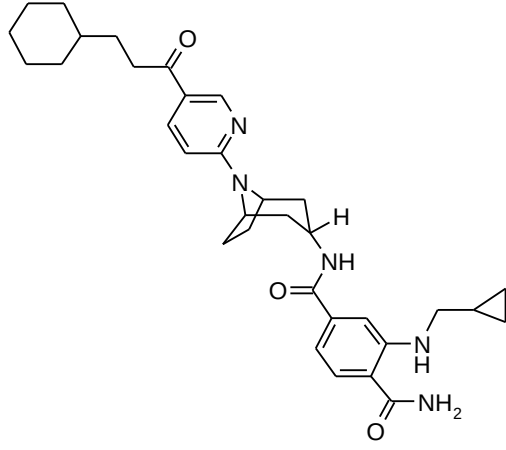
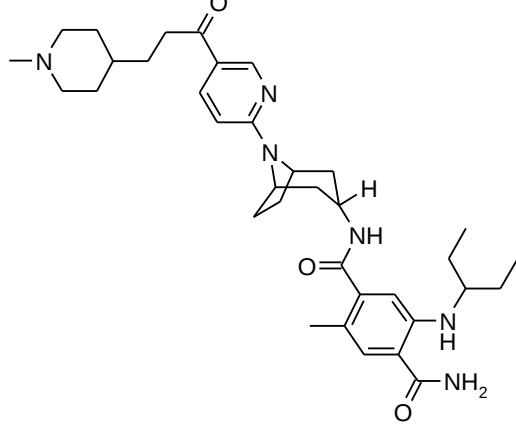
Estrutura	Nome & atividade
	2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(2-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-(propilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

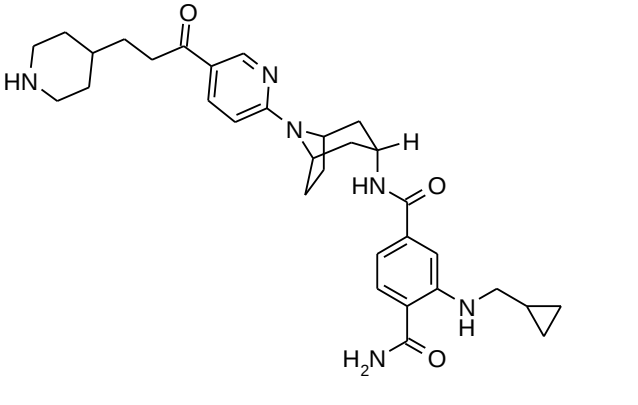
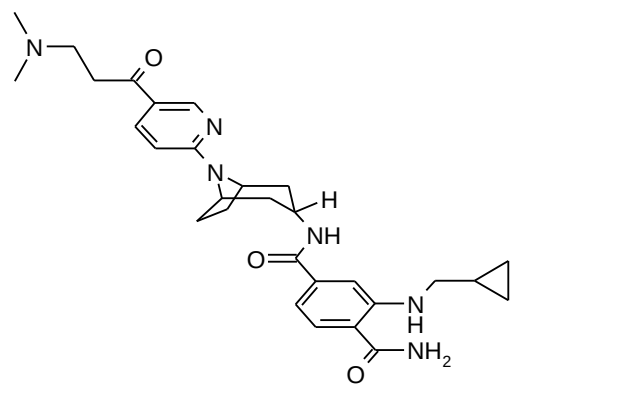
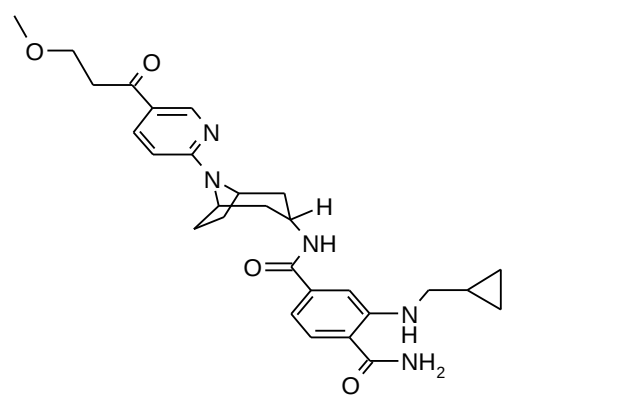
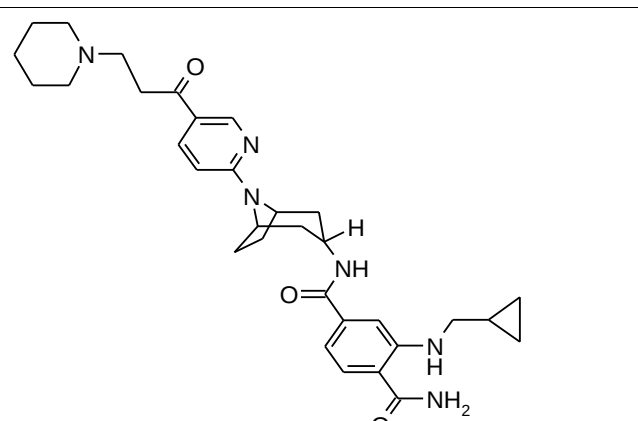
Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[[1-(1-metilciclopropil)etil]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(2,2-dimetilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1R)-1,2-dimetilpropil]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

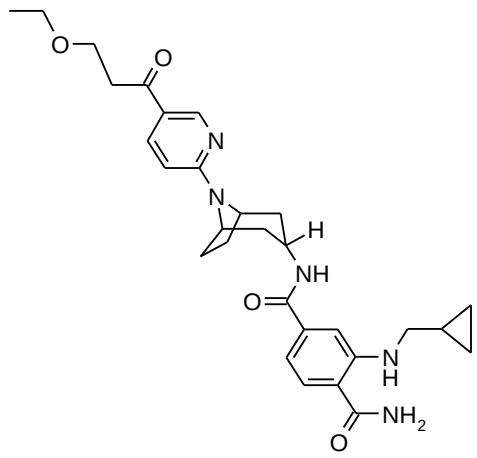
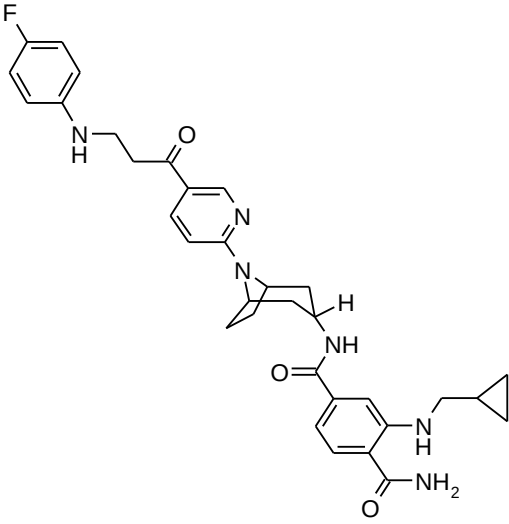
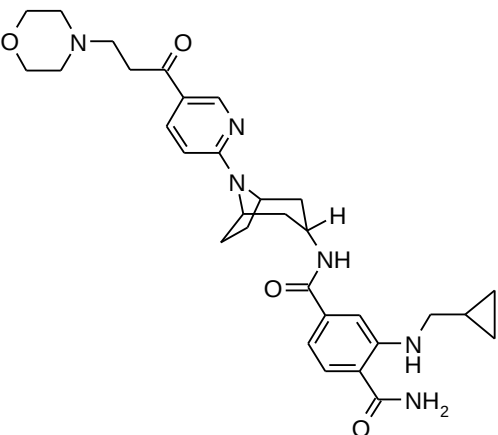
Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[[2-flúor-1-(fluorometil)etil]amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-(propilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[[1R)-1-metilpropil]amino]-2-(trifluorometil)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

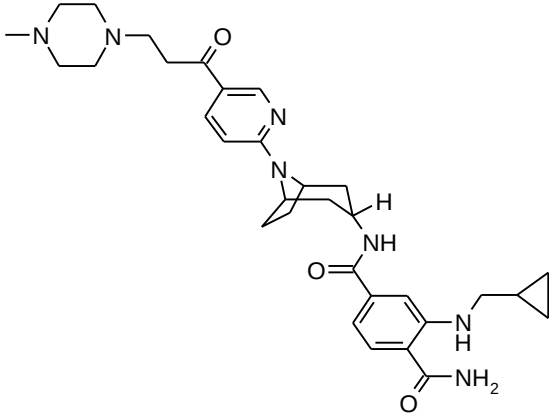
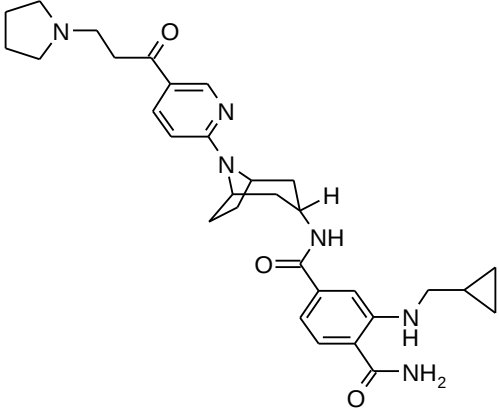
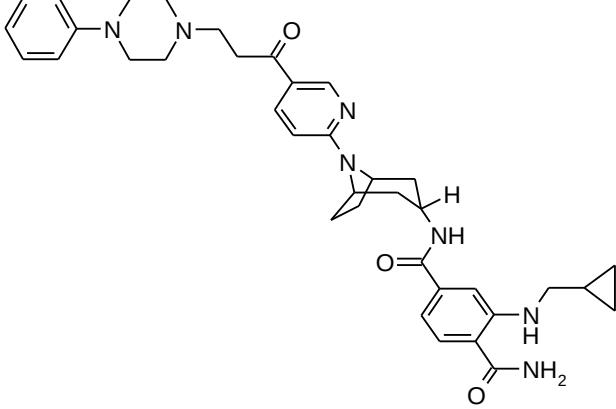
Estrutura	Nome & atividade
	2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-bromo-5-(ciclobutilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

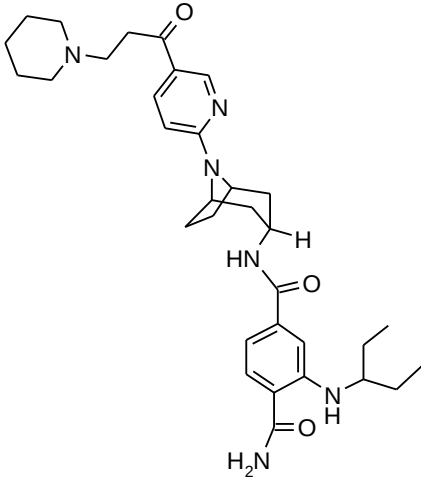
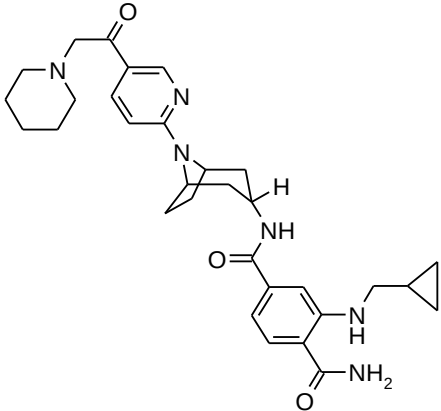
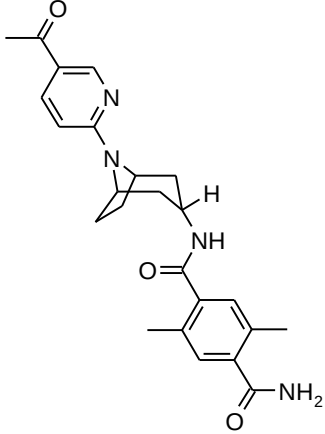
Estrutura	Nome & atividade
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-hidróxi-4-metilpentanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-fenil propanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = D
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-hidróxi-3-fenil propa-noil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B

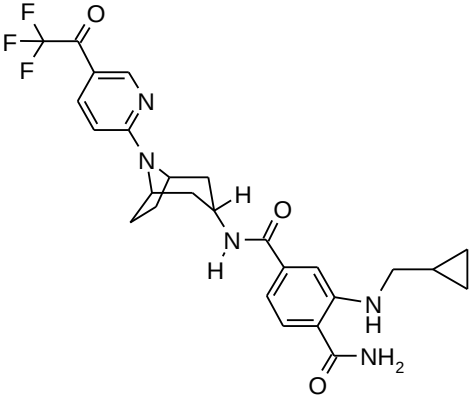
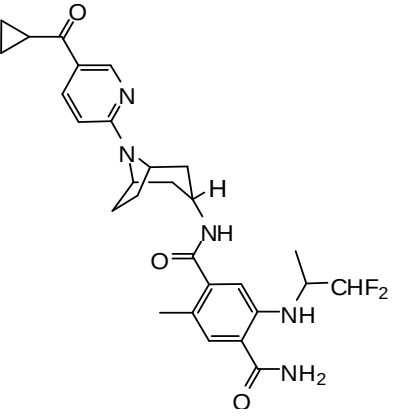
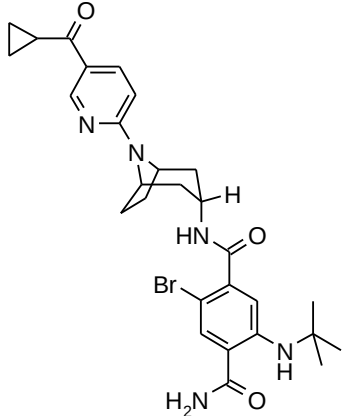
Estrutura	Nome & atividade
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(4-metilpentanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N4-{8-[5-(3-ciclo-hexilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-[(ciclopropilme-til)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = C
	5-[(1-etilpropil)amino]-2-metil-N-(8-{5-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

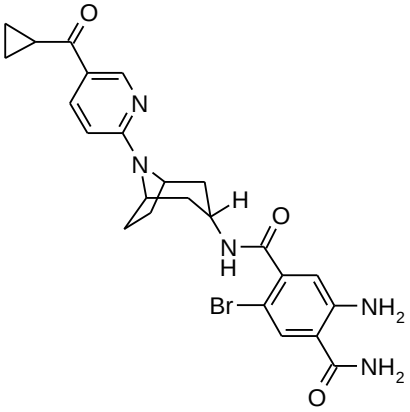
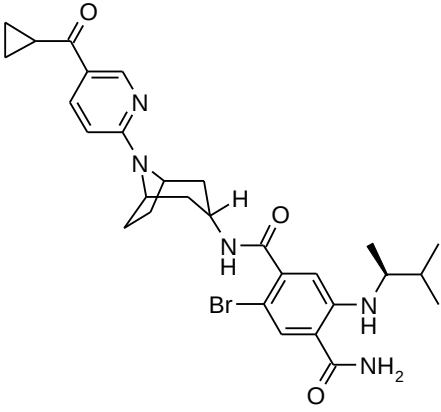
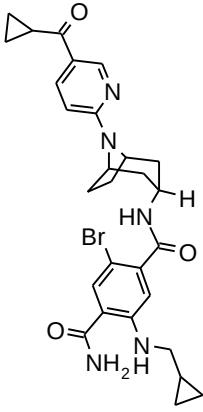
Estrutura	Nome & atividade
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-piperidin-4-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(N,N-dimetil-beta-alanil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(metilóxi)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-piperidin-1-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

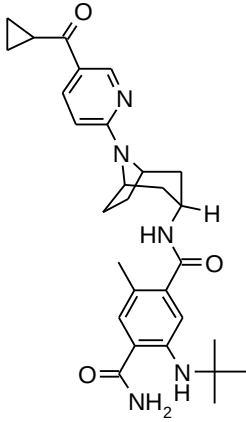
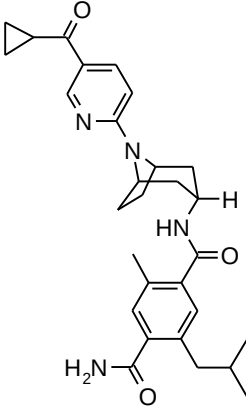
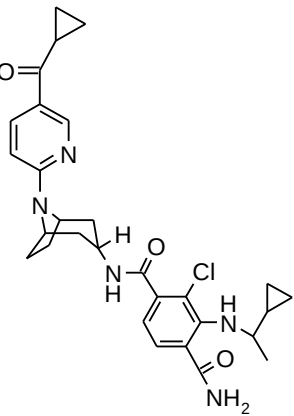
Estrutura	Nome & atividade
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(etilóxi)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[N-(4-fluorofenil)-beta-alanil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = D
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-morfolin-4-ilpropanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

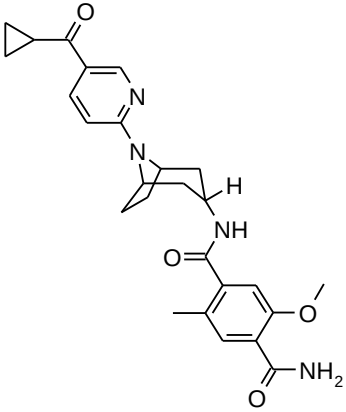
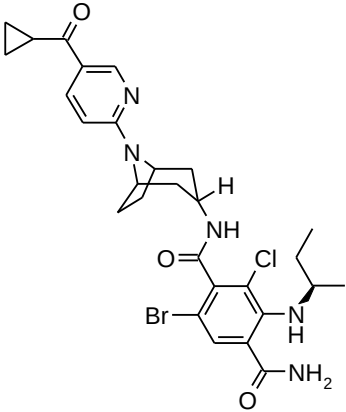
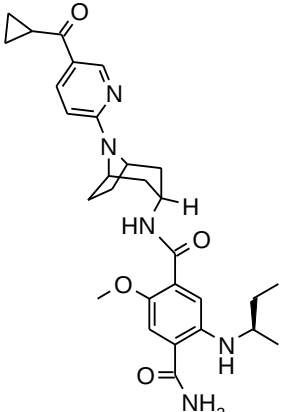
Estrutura	Nome & atividade
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-pirrolidin-1-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(4-fenil piperazin-1-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B

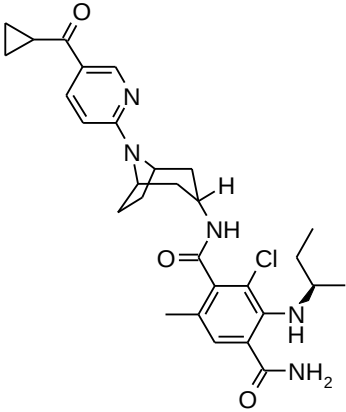
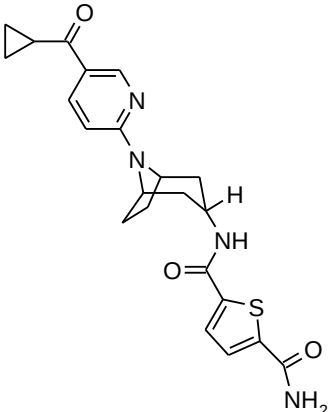
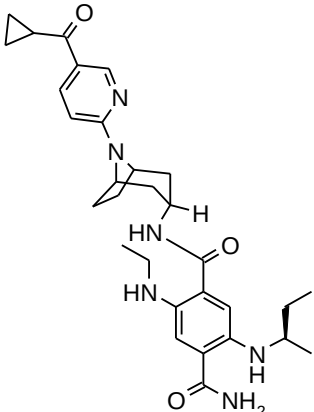
Estrutura	Nome & atividade
	2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5-(3-piperidin-1-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(piperidin-1-ilacetil)piridin-2-il]-8-azabicclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = D
	N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

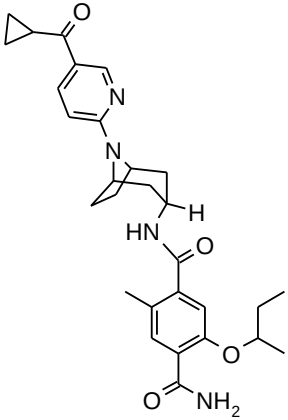
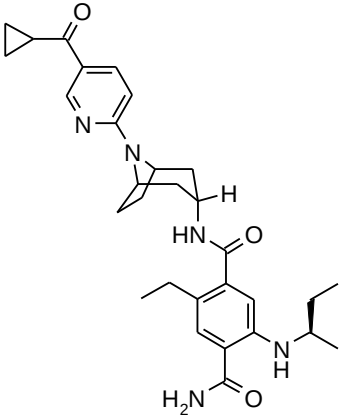
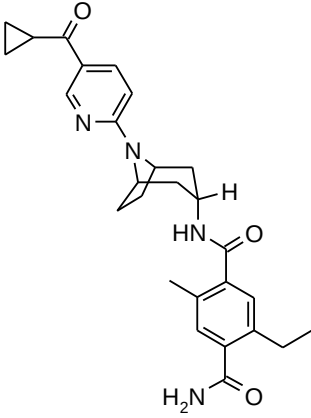
Estrutura	Nome & atividade
	2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = D
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-5-[(2,2-difluor-1-metiletil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-5-[(1,1-dimetiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

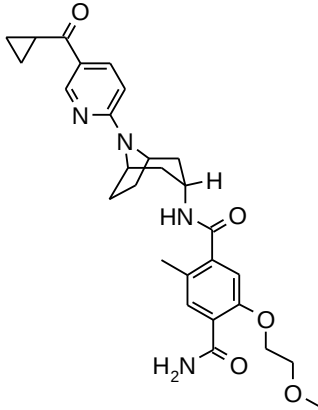
Estrutura	Nome & atividade
	5-amino-2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-5-[(1S)-1,2-dimetilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-5-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-(2-metilpropil)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	2-cloro-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-3-[(1-ciclopropiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

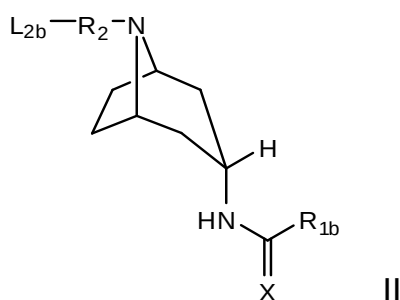
Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-(metilóxi)benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	5-bromo-3-cloro-N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(metilóxi)-5-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

Estrutura	Nome & atividade
	3-cloro-N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-metil-2-[[[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]tiofeno-2,5-dicarboxamida ATIVIDADE = C
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-(etilamino)-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = D

Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[(1-metilpropil)óxi]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-etil-5-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-5-etil-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = A

Estrutura	Nome & atividade
	N-{8-[5-(ciclopropilcarbonyl)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[[2-(metilóxi)etil]óxi]benzeno-1,4-dicarboxamida ATIVIDADE = B

[00079] Um outro aspecto da descrição diz respeito a um composto de acordo com a Fórmula II:



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R_{1b} é selecionado a partir de heteroarila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de $-NH_2$, halogênio, fenila e alquila;

R_2 é um fenila ou uma heteroarila que pode conter 1, 2 ou 3 heteroátomos, em que a arila ou heteroarila pode ser substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alquila, $-OH$, alcóxi, e halogênio;

R_{3b} é selecionado a partir de hidrogênio, $-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, alquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 R_{5b} , alcóxi, dialquilaminoalquila, cicloalquila opcionalmente substituída com arilalcóxi, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila, alcóxi, dialquilaminoalcóxi e heterocicloalquila

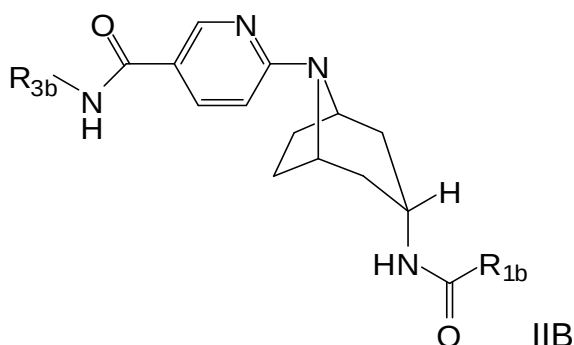
opcionalmente substituída com alquila ou arila, alquenila, alquinila, heterocicloalquila opcionalmente substituída com um grupo selecionado a partir de alquila, -C(O)O-alquila e arilalquila, arilalquila opcionalmente substituída com alquilheterocicloalquila em qualquer posição do anel do grupo arila, e heteroarila;

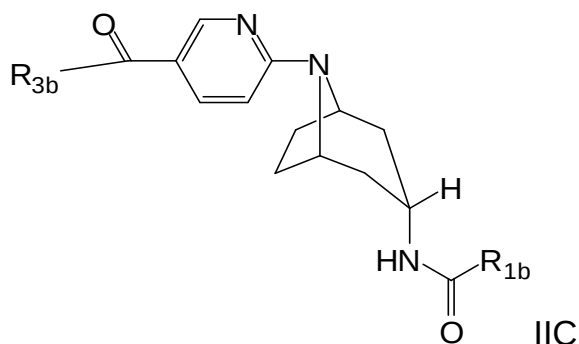
R_{5b} é selecionado a partir de halogênio, cicloalquila, heteroarila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila e alcóxi, alquiltio, heterocicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de alquila, halogênio, fenila e oxo, arila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos selecionados a partir de halogênio, alquila, alcóxi, dialquilaminoalcóxi e heterocicloalquila opcionalmente substituída com alquila, alcóxi, dialquilamino, -OH, -C(O)-NH₂, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-N(H)(C₁-C₃)alquila, heteroarilamino opcionalmente substituído com halogênio e -OCF₃;

L_{2b} é -C(O)-NH-R_{3b}, -CN ou -C(O)-R_{3b}; e

X é O ou S.

[00080] Uma outra modalidade do composto de Fórmula II é um composto de acordo com a Fórmula IIB ou IIC:





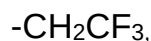
em que R_{1b} é como definido no composto de Fórmula II; e R_{3b} é selecionado a partir de alquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 halogênios, cicloalquila e hidrogênio.

[00081] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula II, R_{3b} é selecionado a partir de H, cicloalquila, e (C_1-C_6) alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios.

[00082] Em uma outra modalidade da Fórmula II, IIB ou IIC, R_{3b} é metila.

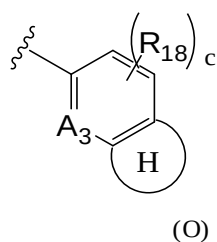
[00083] Em uma outra modalidade da Fórmula II, IIB ou IIC, R_{3b} é ciclopropila.

[00084] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula II, IIB ou IIC, R_{3b} é



[00085] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula II, IIB ou IIC, R_{3b} é 1-metiletila.

[00086] Em uma outra modalidade do composto de Fórmula II, IIB ou IIC, R_{1b} é



em que:

A_3 é $=\text{N}-$ ou $=\text{CH}-$;

cada R_{18} é independentemente selecionado a partir de -

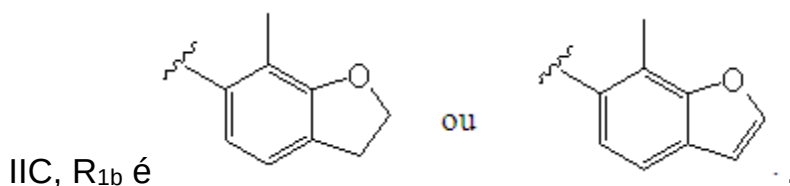
NH₂, halogênio e alquila;

o anel (H) é um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros fundidos aos dois átomos de carbono nos quais o anel (H) é fixo, em que o anel (H) contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionado a partir de N, O ou S; e

c é 0, 1 ou 2,

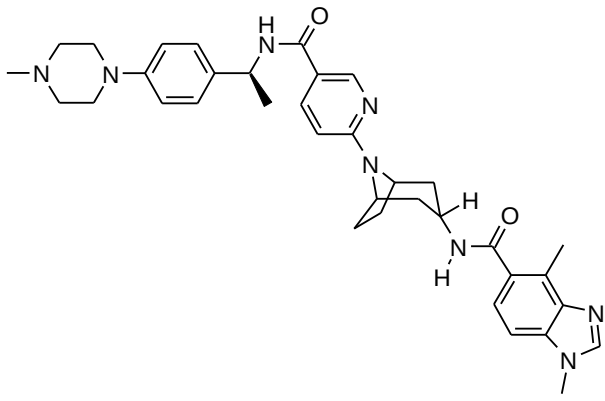
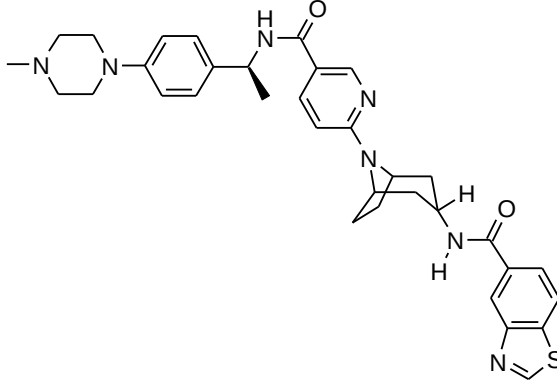
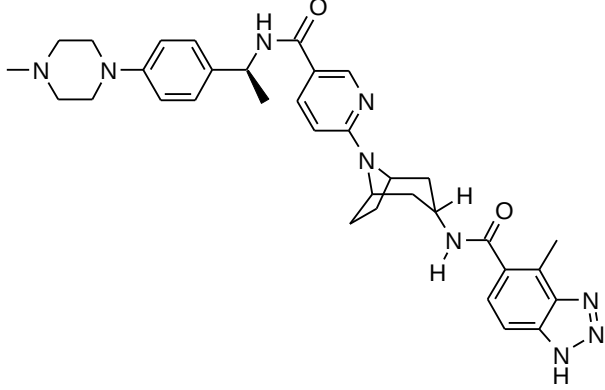
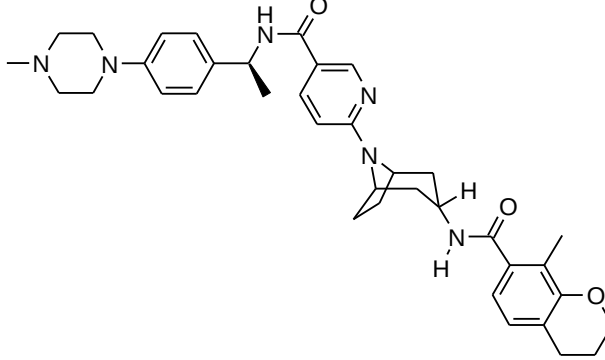
[00087] Em outras modalidades do composto de Fórmula II, IIB ou IIC, R_{1b} é de Fórmula (O) e é selecionado a partir de 1H-benzimidazol opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos metila, 1H-indol opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos metila, benzofurano, 3,4-dihidro-2H-cromenila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos metila, 2,3-dihidrobenzofuranila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos metila, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos metila, 1H-1,2,3-benzotriazol opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos metila, 9H-purin-9-ila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos selecionados a partir de halogênio e amino, 1,3-benzotiazol opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos metila, e 2,3-dihidro-1-benzofuran opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos metila.

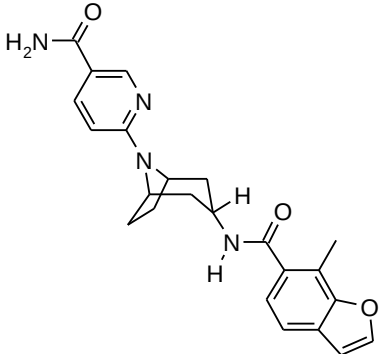
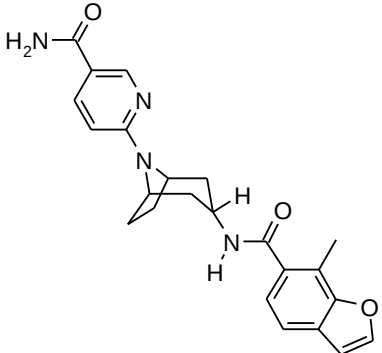
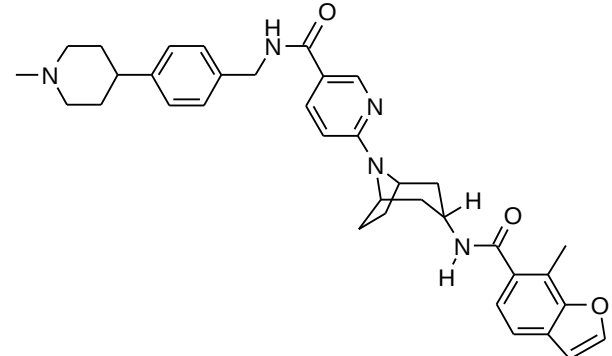
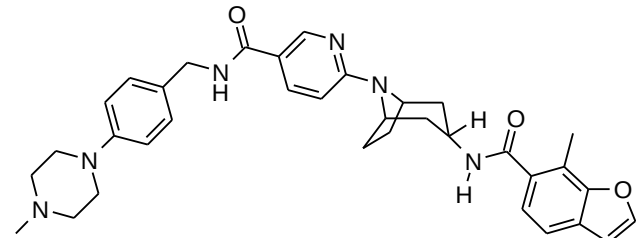
[00088] Em outras modalidades do composto de Fórmula II, IIB ou

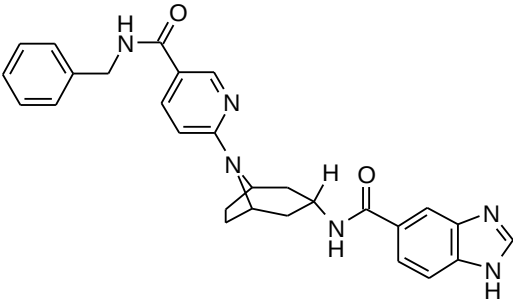
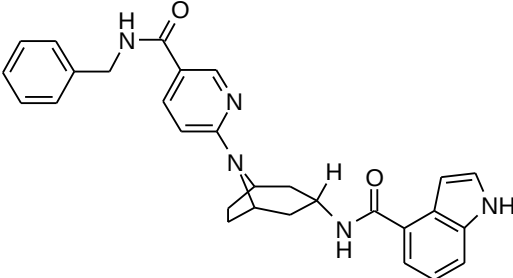
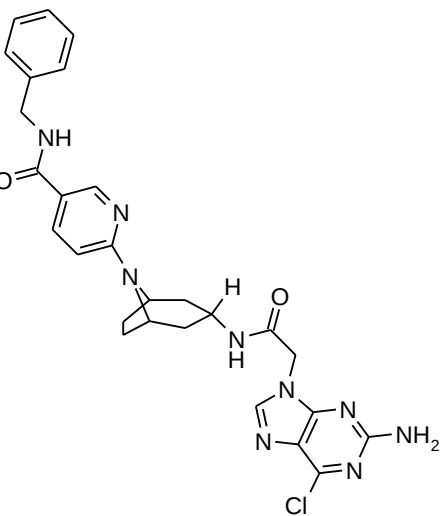
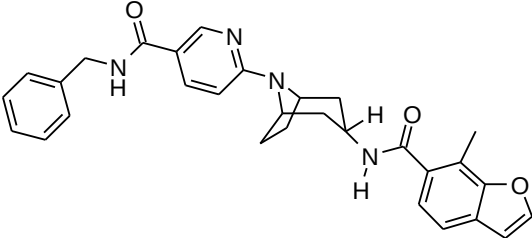


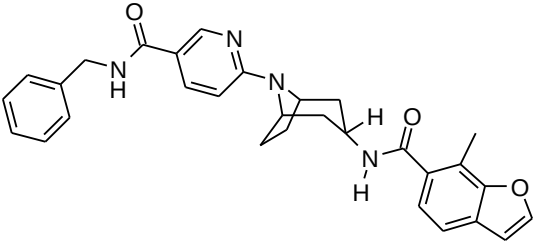
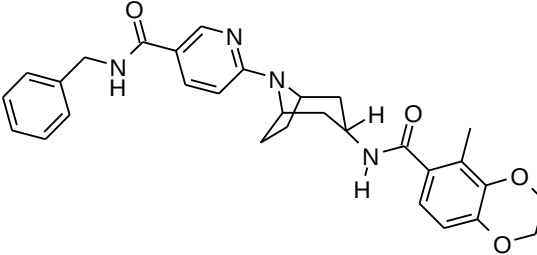
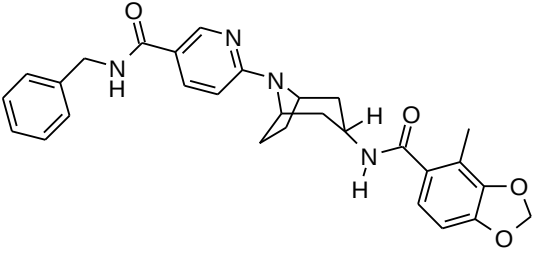
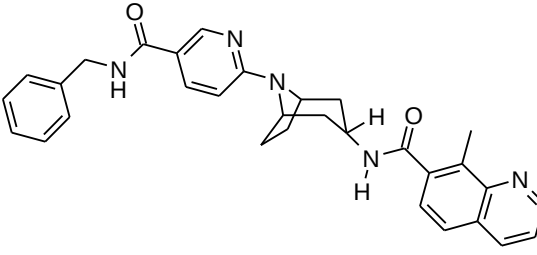
[00089] Em uma outra modalidade, o composto de Fórmula II é selecionado a partir de um dos seguintes compostos da Tabela II, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer dos compostos na Tabela II:

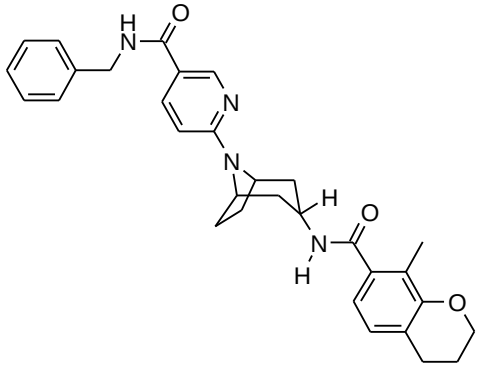
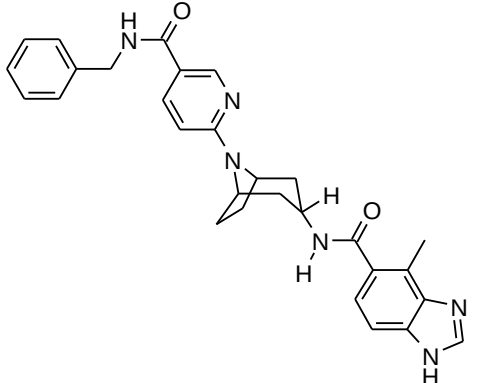
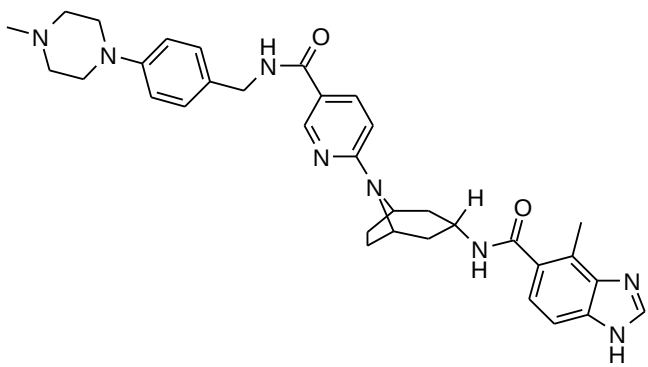
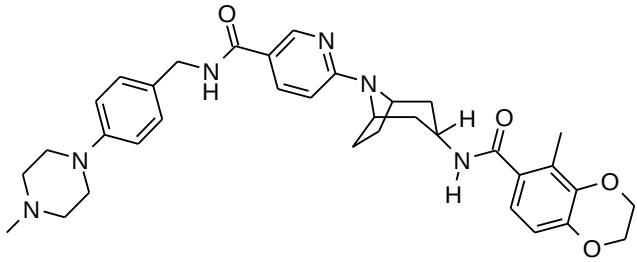
TABELA II

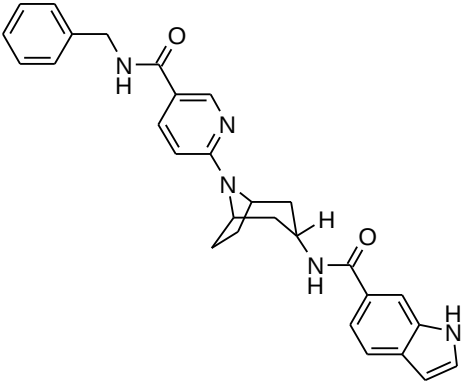
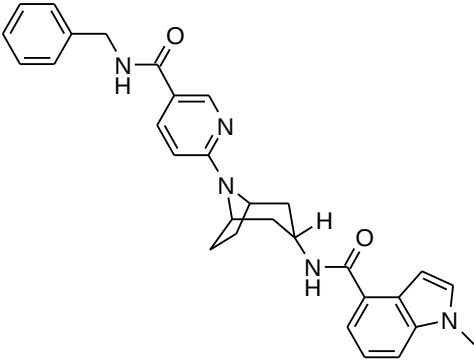
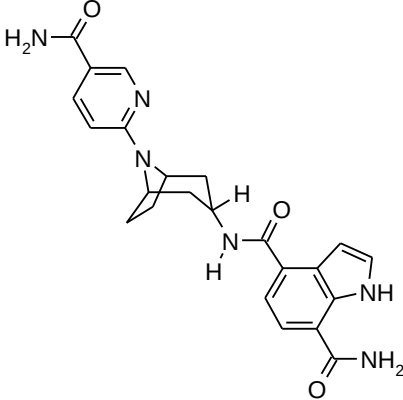
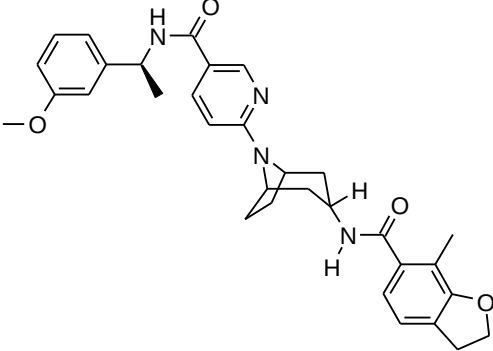
ESTRUTURA	NOME
	1,4-dimetil-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida
	N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-1,3-benzotiazol-5-carboxamida
	4-metil-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida
	6-(3-endo-{[(8-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]piridino-3-carboxamida

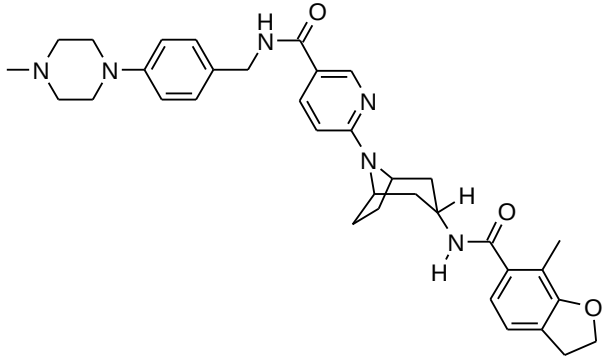
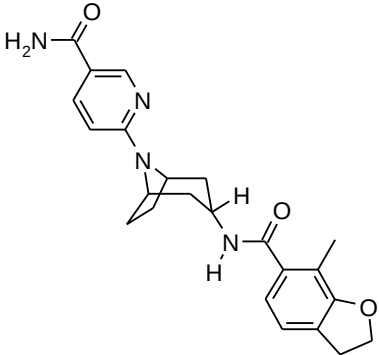
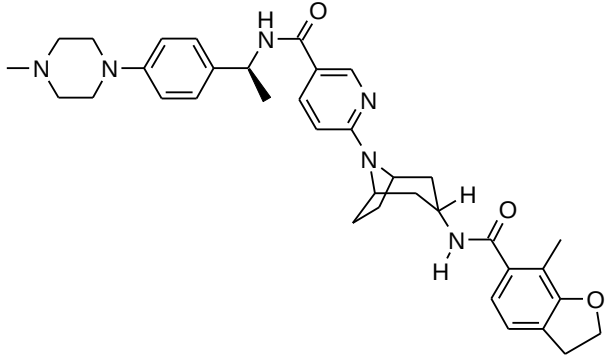
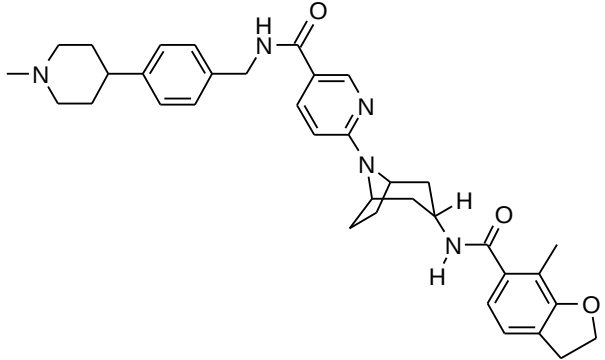
ESTRUTURA	NOME
	6-(3-endo-[[[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-[[[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-[[[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]metil]piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-[[[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]piridino-3-carboxamida

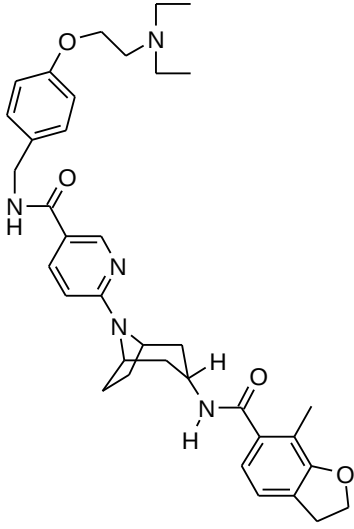
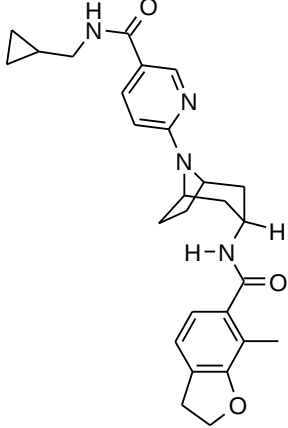
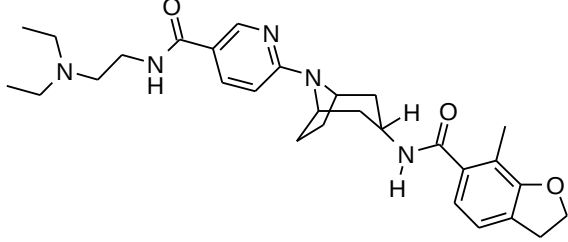
ESTRUTURA	NOME
	N-[8-(5-((fenil metil)amino)carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-1H-benzimidazol -5-carboxamida
	N-[8-(5-((fenil metil)amino)carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-1H-indol-4-carboxamida
	6-(3-endo-(((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)acetil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-(((7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida

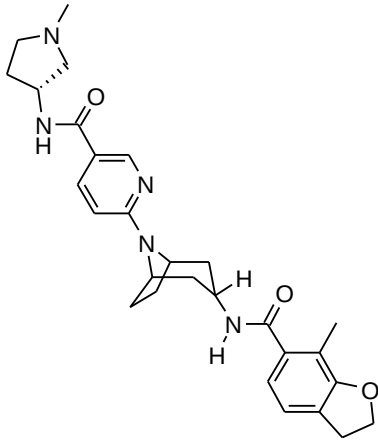
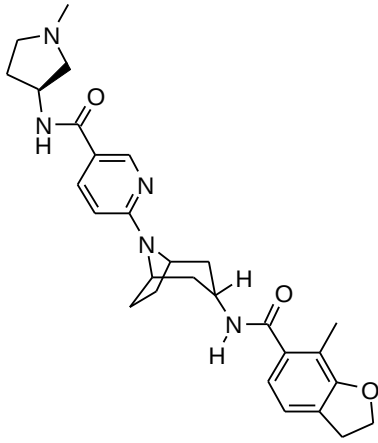
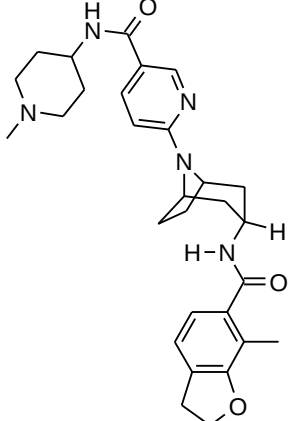
ESTRUTURA	NOME
	6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-[[5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-[[4-metil-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida
	8-metil-N-[8-(5-[[fenil metil)amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]quinolina-7-carboxamida

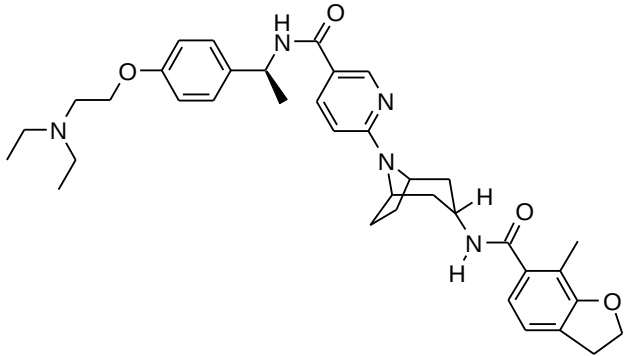
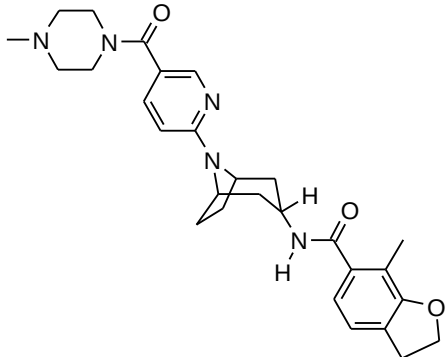
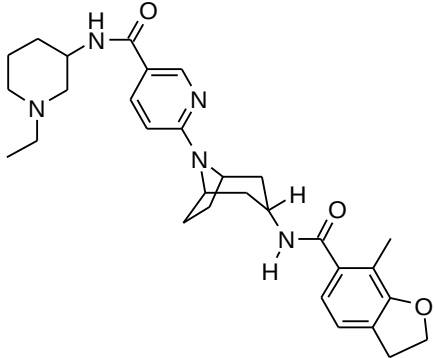
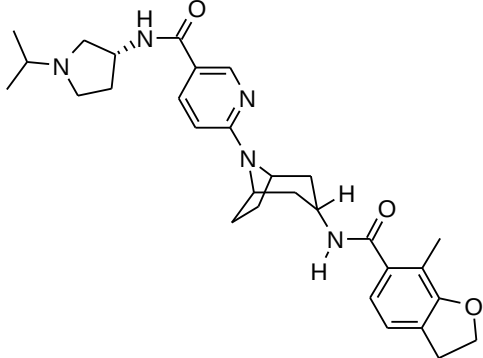
ESTRUTURA	NOME
	6-(3-endo-[[8-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida
	4-metil-N-[8-(5-[[[(fenil metil)amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-1H-benzimidazol-5-carboxamida
	4-metil-N-(8-{5-[[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida
	6-(3-endo-[[5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]piridino-3-carboxamida

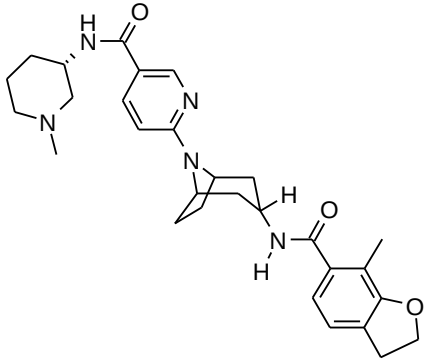
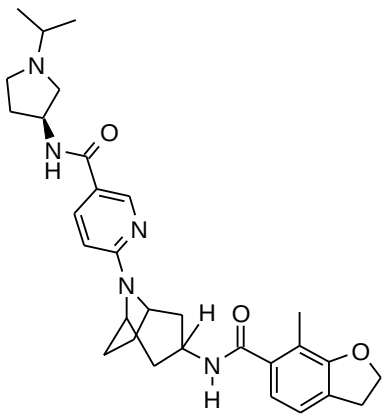
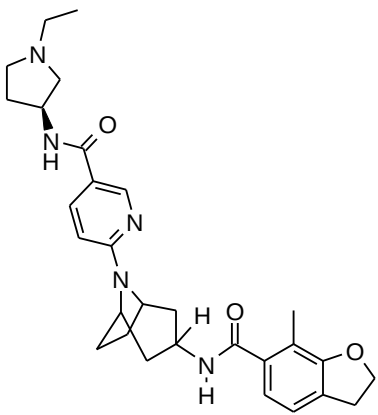
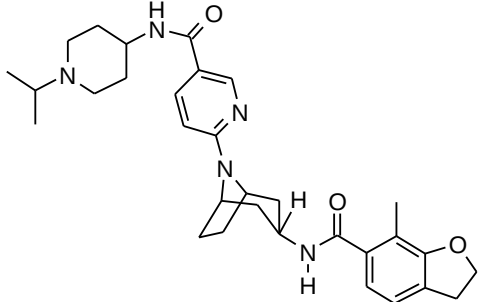
ESTRUTURA	NOME
	N-[8-(5-{{(fenil me- til)amino}carbonil}piridin-2-il)- 8-azabíciclo[3,2,1]oct-3- endo-il]-1H-indol-6- carboxamida
	1-metil-N-[8-(5-{{(fenil me- til)amino}carbonil}piridin-2-il)- 8-azabíciclo[3,2,1]oct-3- endo-il]-1H-indol-4- carboxamida
	N4-{8-[5- (aminocarbonil)piridin-2-il]-8- azabíciclo[3,2,1]oct-3-endo- il]-1H-indol-4,7- dicarboxamida
	6-(3-endo-{{(7-metil-2,3-di- hidro-1-benzofuran-6- il)carbonil}amino}}-8- azabíciclo[3,2,1]oct-8-il)-N- {{(1S)-1-[3-(metilóxi)fenil]etil}piridino-3-carboxamida

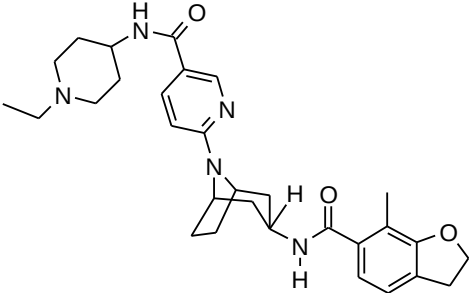
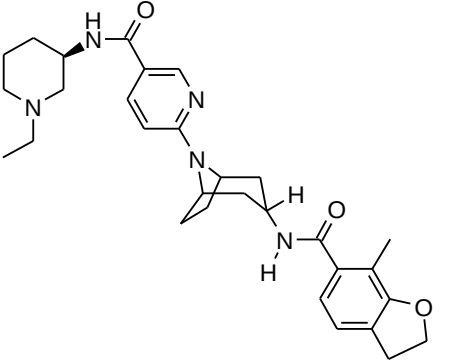
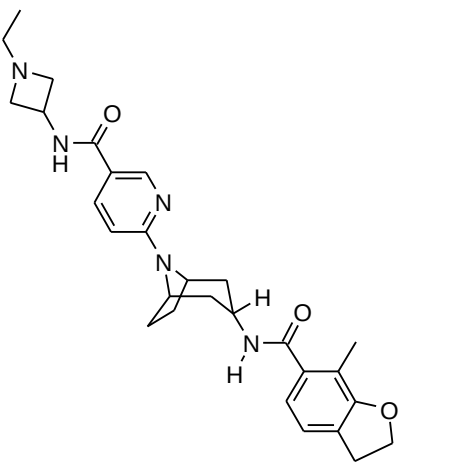
ESTRUTURA	NOME
	6-(3-endo-(((7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil)piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-(((7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-(((7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-((1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil)piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-(((7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-([4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]metil)piridino-3-carboxamida

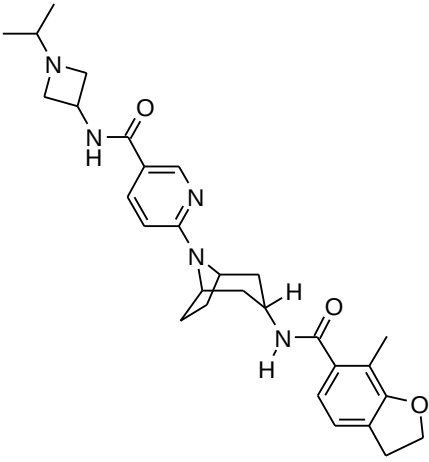
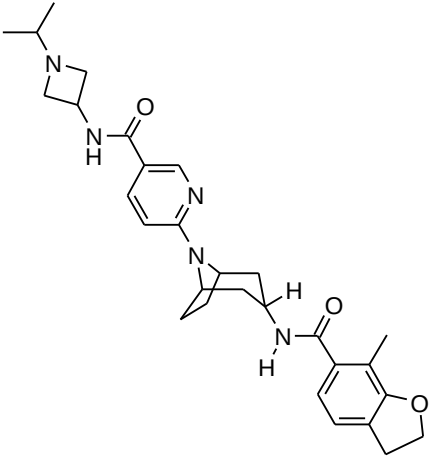
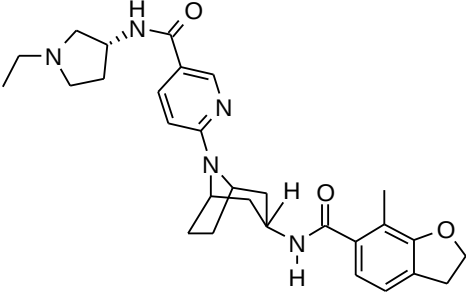
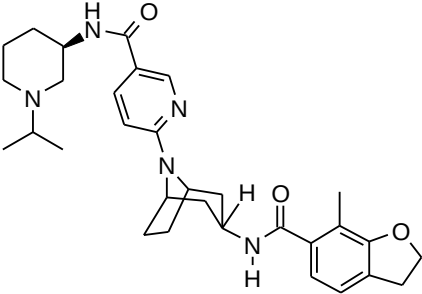
ESTRUTURA	NOME
	N-[(4-{2- (dietilamino)etil]óxi}fenil)me- til]-6-(3-endo-[[7-metil-2,3- di-hidro-1-benzofuran-6- il)carbonil]amino}-8- azabicyclo[3,2,1]oct-8- il)piridino-3-carboxamida
	N-(ciclopropilmetil)-6-(3- endo-[[7-metil-2,3-di-hidro- 1-benzofuran-6- il)carbonil]amino}-8- azabicyclo[3,2,1]oct-8- il)piridino-3-carboxamida
	N-[2-(dietilamino)etil]-6-(3- endo-[[7-metil-2,3-di-hidro- 1-benzofuran-6- il)carbonil]amino}-8- azabicyclo[3,2,1]oct-8- il)piridino-3-carboxamida

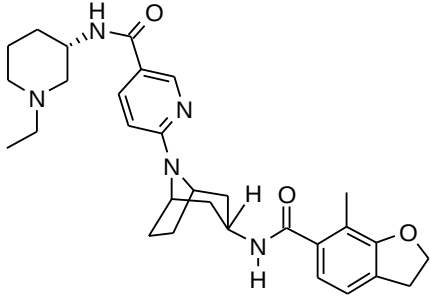
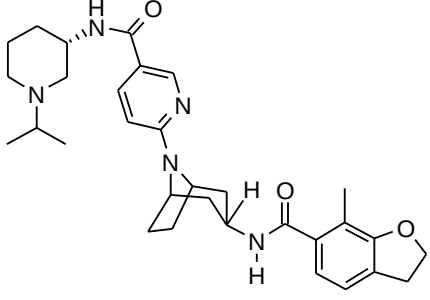
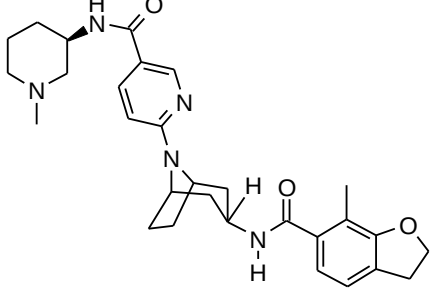
ESTRUTURA	NOME
	6-(3-endo-[[[(7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-[[[(7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-[[[(7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piridino-3-carboxamida

ESTRUTURA	NOME
	N-[(1S)-1-(4-{[2-(diethylamino)etil]óxi}fenil)etil]-6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida
	7-metil-N-(8-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-carboxamida
	N-(1-etilpiperidin-3-il)-6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida

ESTRUTURA	NOME
	6-(3-endo-[[[(7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-[[[(7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida
	N-[(3S)-1-etilpirrolidin-3-il]-6-(3-endo-[[[(7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-[[[(7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]piridino-3-carboxamida

ESTRUTURA	NOME
	N-(1-etilpiperidin-4-il)-6-(3-endo-[[7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida
	N-[(3R)-1-etilpiperidin-3-il]-6-(3-endo-[[7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida
	N-(1-etilazetidin-3-il)-6-(3-endo-[[7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida

ESTRUTURA	NOME
	6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]carbonyl]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[1-(1-metiletil)azetidin-3-il]piridino-3-carboxamida
	N-(1-metilazetidin-3-il)-6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]carbonyl]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida
	N-[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]-6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]carbonyl]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]carbonyl]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]piridino-3-carboxamida

ESTRUTURA	NOME
	N-[(3S)-1-etilpiperidin-3-il]-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]piridino-3-carboxamida
	6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]piridino-3-carboxamida

[00090] Os compostos das Tabelas I e II são nomeados de acordo com a aplicação sistemática das regras de nomenclatura acordadas pela International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), e Chemical Abstracts Service (CAS). Os nomes foram gerados usando o software de nomeação ACD/Labs lançamento 8.00, versão de produto 8.08.

[00091] A atividade para cada um dos compostos da Tabela I é representada pelas letras A, B, C e D. Estas letras são listadas próximo a cada um dos compostos da Tabela I na mesma fileira que cada um

dos compostos. A atividade que é associada a cada uma destas letras é definida abaixo:

[00092] A significa valores de IC₅₀ de HSP90 menores do que 500 nM.

[00093] B significa valores de IC₅₀ de HSP90 variando de 500 nM a 999 nM.

[00094] C significa valores de IC₅₀ de HSP90 variando de 1000 nM a 1999 nM.

[00095] D significa valores de IC₅₀ de HSP90 variando de 2000 nM a 10.000 nM.

[00096] A expressão e a atividade de HSP90 são frequentemente reguladas para cima em células tumorais [5-8] e estão particularmente associadas com prognóstico ruim em câncer de seio [9, 10]. Além disso, HSP90 em células tumorais parece existir em um estado hiperativado com elevada atividade ATPase que é altamente sensível à inibição de HSP90 em comparação com a forma amplamente latente encontrada em células normais [11]. Este estado hiperativado sugere que inibidores de HSP90 podem objetivar seletivamente células tumorais com impacto relativamente baixo em tecidos normais. Muitas proteínas clientes HSP90 estão envolvidas em vários aspectos de crescimento e progressão tumoral [6, 7, 12, 13]. HSP90 promove a ampliação e/ou estabilização de muitas proteínas oncogênicas que conferem crescimento autônomo das células (por exemplo, EGFR e ErbB2 [14-17], B-Raf [18, 19] e receptores de hormônio esteroide [20]) e também regula proteínas múltiplas que promovem sobrevivência de célula tumoral (por exemplo, receptor IGF 1 [21], PDK1 e Akt [22, 23], RIP [24], IκB [24, 25] e survivina [26]). HSP90 pode também promover progressão de ciclo de célula aberrante estabilizando Cdk4, Cdk6 e ciclina D [27], Cdk2, e Plk1 [28, 29]. Inversamente, inibidores de HSP90 podem regular para baixo o ponto de verificação de ciclo de célula quinase Chk1 e

sensibilizar tumores para várias formas de quimioterapia [30, 31]. A inibição de HSP90 também pode mitigar angiogênese de tumor, uma vez que as tirosina quinases do receptor de fator induzível por hipoxia (HIF-1 α) e de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) são clientes de HSP90 [32]. A tirosina quinase de receptor Met, que estimula motilidade, migração e invasão, também é regulada para baixo em resposta à inibição de HSP90, tanto diretamente como via inibição de HIF-1 α [33, 34]. Fora o seu papel como um chaperone celular, HSP90 α também está implicado na degradação da matriz extracelular e invasão de célula tumoral via ativação (e possivelmente estabilização) da metaloproteinase de matriz MMP2 [35, 36]. O esgotamento ou a inibição de HSP90 promove erosão de telômero e apoptose [37], e pode também habilitar a evolução de fenótipos metastáticos e resistentes ao fármaco heterogêneos permitindo a propagação de mutações metaestáveis [38, 39]. HSP90 está implicado na ativação da resposta de proteína não dobrada (UPR, [40, 41]). A falha da UPR (por exemplo, via inibição de HSP90) leva a um sinal de estresse ER e apoptose. Em consequência, os inibidores de HSP90 podem promover morte de célula tumoral indiretamente rompendo a UPR, assim como objetivando diretamente fatores pró-sobrevivência.

[00097] Além de câncer, várias outras doenças podem ser receptivas ao tratamento usando inibidores de HSP90. Há dados substanciais suportando um papel para os inibidores de HSP90 no tratamento de doenças neurodegenerativas e infecciosas. Outras indicações não oncológicas possíveis para HSP90 incluem doenças inflamatórias, distúrbios autoimunes, ataque cardíaco, isquemia, distúrbios cardíacos, sepsis, distúrbios fibrogenéticos (por exemplo, escleroderma, polimiosite, lúpus sistêmico, artrite reumatoide, cirrose hepática, formação de quelóide, nefrite intersticial, fibrose cística e fibrose pulmonar) e doenças metabólicas.

[00098] Várias doenças neurodegenerativas (“tauopatias”), incluindo doença de Alzheimer (AD) e demência lobal frontotemporal, são caracterizadas pelo acúmulo de formas hiperfosforiladas ou mutadas da proteína Tau associada a microtúbulo [42]. Os inibidores de HSP90 podem ser capazes de degradar proteínas Tau aberrantes via dois mecanismos complementares. Primeiro, HSP90 parece estabilizar proteína Tau p35 (uma proteína neuronal envolvida em fosforilação de Tau aberrante) e mutante (mas, não o tipo selvagem) [43]. Segundo, a inibição de HSP90 induz a expressão de HSP70, que pode promover dobramento produtivo de Tau [44] e/ou degradação seletiva de proteínas Tau aberrantes [45]. Além disso, HSP90 isolado de tecido cerebral afetado pela AD mostrou afinidade notadamente mais alta por um inibidor de HSP90 em comparação com HSP90 de tecido cerebral normal [45], em concordância com uma observação similar em células tumorais [11].

[00099] A expressão de HSP90 no organismo hospedeiro foi implicada na mediação tanto de infecção quanto de replicação de uma ampla faixa de patógenos virais, incluindo vírus de RNA de filamento negativo e vírus de influenza [46-48], hepatite B [49], hepatite C [50, 51] e vírus simplex de herpes tipo 1 [52]. De modo importante, a inibição farmacológica de HSP90 foi considerada como impeditiva para a replicação de RNA sem selecionar a emergência de mutantes resistentes ao fármaco [53]. HSP90 também promove o crescimento e a sobrevivência de levedura patogênica, embora neste caso a enzima fúngica endógena esteja envolvida. A geldanamicina aumenta a suscetibilidade de espécies de *Candida* e *Aspergillus* a outros antibióticos [54], e um anticorpo dirigido contra levedura HSP90 (Mycograb) recentemente mostrou intensificar significativamente a atividade de anfotericina B em um estudo clínico duplo cego randomizado [55]. HSP90 fúngico também ajuda a promover resistência a fármaco [54]. A inibição de

HSP90 também foi recentemente demonstrada como melhorando danos e inflamação pulmonar em um modelo de camundongo de sepsis aguda [56], sugerindo um papel mais amplo para inibidores de HSP90 no tratamento de doenças infecciosas e inflamatórias.

[000100] A benzoquinona ansamicina geldanamicina foi identificada como um inibidor de HSP90 [57], e vários análogos de geldanamicina foram avaliados como agentes anticâncer em testes clínicos, com alguma evidência de atividade. Entretanto, a formulação e administração destes agentes permanecem desafiadoras. Um inibidor oralmente disponível de HSP90 teria ampla utilidade no tratamento de uma ampla gama de malignidades e potencialmente outras doenças.

[000101] Relatou-se que inibidores de HSP90 mostram efeitos sinérgicos no crescimento e sobrevivência de célula tumoral quando combinados com vários quimioterapêuticos. Exemplos incluem inibidores de HSP90 em combinação com inibidores de proteassoma (por exemplo, bortezomib) em mieloma múltiplo, inibidores de EGFR (por exemplo, Iressa) ou PI3K (por exemplo, LY294002) em glioma maligno, agentes de danificação de DNA (por exemplo, etoposídeo ou cisplatina) em leucemia e tumores pediátricos, e radiação em vários tumores incluindo cervicais, prostáticos, gliomas e pancreáticos. Embora a sinergia observada possa ser hipoteticamente devido à perda de estabilidade de proteínas cliente de HSP90 específicas, ela também pode ser devido à perda de capacidade de absorção de estresse geral da célula.

[000102] Adicionalmente, várias proteínas mutantes resistentes ao fármaco mostraram ser dependentes de HSP90 para sua estabilização e atividade, pavimentando o caminho para prova *in vivo* de estudos conceituais e projeto de testes clínicos para uso de inibidores de HSP90 contra certos tumores resistentes a fármaco. Exemplos incluem mutações c-KIT resistentes a imatinib em GIST (tumor estromal

gastrointestinal), mutantes EGFR (L858R/T790M) resistentes a gefitinib e erlotinib em NSCL, e mutante BCR-ABL(T315I) resistente a imatinib em CML. De fato, o inibidor de HSP90 IPI-504 relativo a 17-AAG recentemente recebeu o status de fármaco órfão para GIST após uma alta taxa de resposta ser observada em pacientes de GIST resistentes a Gleevec arrolados em um teste de Fase I.

[000103] Adicionalmente, a inibição de HSP90 pode ser em parte responsável pela atividade antitumor do inibidor de histona deacetilase recentemente aprovado pela FDA Vorinostat (ácido suberoilanicida hidroxâmico, ou SAHA). A atividade de HSP90 foi relatada como negativamente regulada por meio de acetilação direta do chaperone e inibidores de HDAC mostraram resultar no acúmulo de proteína HSP90 inativa acetilada e elevada degradação de proteínas clientes HSP90 comprometendo a função de HDAC no controle positivo da função de HSP90. Daí, o mecanismo clínico de ação de inibidores de HDAC sozinho ou em combinação poder em certos exemplos ser devido à inibição da função de HSP90.

[000104] A expressão de HSP90 no organismo hospedeiro foi implicada na mediação tanto de infecção como de replicação de uma ampla gama de patógenos virais. Os inibidores de HSP90 geldanamicina e radicicol prejudicam a replicação de vírus de RNA de filamento negativo e vírus de influenza desestabilizando a polimerase de RNA viral, e geldanamicina pode também inibir a replicação de vírus de hepatite C. HSP90 também direciona o dobramento e localização intracelular da polimerase de DNA do vírus simplex da herpes tipo 1 e é necessária para a atividade de transcriptase reversa de hepatite B. A inibição farmacológica de HSP90 foi considerada como prejudicando a replicação de vírus de RNA em cultura de células e animais infectados, sem selecionar a emergência de mutantes resistentes a fármaco. De fato, HSP90 pode estar amplamente implicada no desenvolvimento de re-

sistência a fármaco em micro-organismos, como discutido abaixo.

[000105] HSP90 também promove o crescimento e a sobrevivência de levedura patogênica, embora neste caso a enzima fúngica endógena esteja envolvida. Geldanamicina aumenta a suscetibilidade das espécies *Candida* e *Aspergillus* a outros antibióticos, e um anticorpo dirigido contra a levedura HSP90 (Mycograb) demonstrou recentemente realçar significativamente a atividade de anfotericina B em um estudo clínico duplo cego randomizado. Como no caso das células tumorais, HSP90 pode atuar através de mecanismos múltiplos, mas talvez de maior potencialidade seja o potencial para HSP90 fúngica promover resistência a fármaco. HSP90 endógena pode suportar a expressão das proteínas mutantes que conferem resistência a fármaco e inibidores de HSP90 parecem inibir a resistência a fármaco sob circunstâncias agudas de seleção, mas têm menos efeito na resistência que é adquirida por seleção mais gradual na presença de antibióticos. Assim, os inibidores de HSP90 podem ter utilidade cedo no tratamento de infecções fúngicas, antes que as mutações de resistência tenham uma chance para emergir. De maneira inesperada, os efeitos de indução de resistência a fármaco de HSP90 são mediados por calcineurina que está implicada igualmente tanto na resistência a ciclosporina A como na atividade de geldanamicina no parasita da malária *Plasmodium falciparum*.

[000106] A inibição de HSP90 igualmente recentemente mostrou melhorar dano e inflamação pulmonar em um modelo do camundongo de sepse aguda, sugerindo um papel mais amplo para inibidores de HSP90 no tratamento de doenças infecciosas e inflamatórias.

[000107] Além de câncer, diversas outras doenças podem ser favoráveis ao tratamento usando inibidores de HSP90. Estas incluem distúrbios neurodegenerativos e doenças infecciosas. Diversas doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer (AD) e demência

lobular frontotemporal, são caracterizadas pela acumulação de formas hiperfosforiladas ou mutadas da proteína Tau associada a microtúbulo. Estas proteínas Tau patogênicas formam agregados intracelulares conhecidos como os emaranhados neurofibrilares que foram propostos como tendo um papel causal na doença, mas podem alternativamente representar um mecanismo protetor celular contra a forma tóxica, solúvel de Tau. A degradação seletiva de proteínas Tau aberrantes pode, em consequência, representar uma estratégia terapêutica nova. Inibidores de HSP90 podem atingir esta degradação através de dois mecanismos complementares. Primeiramente, HSP90 parece estabilizar a p35 (uma proteína neuronal envolvida em fosforilação de Tau aberrante) e proteína Tau mutante (mas não o tipo selvagem): a atividade destas proteínas patogênicas, em consequência, seria reduzida pela inibição de HSP90. Em segundo lugar, a inibição de HSP90 induz a expressão de HSP70 que pode promover o dobramento produtivo de Tau e/ou degradação seletiva de proteínas Tau aberrantes. Além disso, HSP90 isolada do tecido cerebral afetado por AD mostrou afinidade marcadamente mais elevada para um inibidor de HSP90 em comparação com HSP90 de tecido cerebral normal, concordante com uma observação similar em células tumorais.

Referências:

1. Lai, B.T., et al. (1984) Quantitation and intracellular localization of the 85K heat shock protein by using monoclonal and polyclonal antibodies. *Mol Cell Biol* 4, 2802-2810.
2. Chen, B., et al. (2005) The HSP90 family of genes in the human genome: insights into their divergence and evolution. *Genomics* 86, 627-637.
3. Bracher, A., and Hartl, F.U. (2005) Towards a complete structure of Hsp90. *Structure* 13, 501-502.
4. Wegele, H., et al. (2004) Hsp70 and Hsp90--a relay

team for protein folding. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 151, 1-44.

5. Neckers, L. (2007) Heat shock protein 90: the cancer chaperone. *J Biosci* 32, 517-530.

6. Powers, M.V., and Workman, P. (2006) Targeting of multiple signalling pathways by heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitors. *Endocr Relat Cancer* 13 Suppl 1, S125-135.

7. Whitesell, L., and Lindquist, S.L. (2005) HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nat Rev Cancer* 5, 761-772.

8. Sreedhar, A.S., et al. (2004) Hsp90 isoforms: functions, expression and clinical importance. *FEBS Lett* 562, 11-15.

9. Conroy, S.E., et al. (1998) Autoantibodies to the 90kDa heat shock protein and poor survival in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 34, 942-943.

10. Pick, E., et al. (2007) High HSP90 expression is associated with decreased survival in breast cancer. *Cancer Res* 67, 2932-2937.

11. Kamal, A., et al. (2003) A high-affinity conformation of Hsp90 confers tumour selectivity on HSP90 inhibitors. *Nature* 425, 407-410.

12. Xu, W., and Neckers, L. (2007) Targeting the molecular chaperone heat shock protein 90 provides a multifaceted effect on diverse cell signaling pathways of cancer cells. *Clin Cancer Res* 13, 1625-1629.

13. Bagatell, R., e Whitesell, L. (2004) Altered Hsp90 function in cancer: a unique therapeutic opportunity. *Mol Cancer Ther* 3, 1021-1030.

14. Citri, A., et al. (2004) The achilles heel of ErbB-2/HER2: regulation by the Hsp90 chaperone machine and potential for pharmacological intervention. *Cell Cycle* 3, 51-60.

15. Shimamura, T., et al. (2005) Epidermal growth factor re-

ceptors harboring kinase domain mutations associate with the heat shock protein 90 chaperone and are destabilized following exposure to Geldanamycins. *Cancer Res* 65, 6401-6408.

16. Yang, S., et al. (2006) Association with HSP90 inhibits Cbl-mediated down-regulation of mutant epidermal growth factor receptors. *Cancer Res* 66, 6990-6997.

17. Xu, W., et al. (2007) Sensitivity of epidermal growth factor receptor and ErbB2 exon 20 insertion mutants to Hsp90 inhibition. *Br J Cancer*.

18. da Rocha Dias, S., et al. (2005) Activated B-Raf is an Hsp90 client protein that is targeted by the anticancer drug 17-allylamino-17-demethoxyGeldanamycin. *Cancer Res* 65, 10686-10691.

19. Grbovic, O.M., et al. (2006) V600E B-Raf requires the Hsp90 chaperone for stability and is degraded in response to HSP90 inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 57-62.

20. Fang, Y., et al. (1996) Hsp90 regulates androgen receptor hormone binding affinity *in vivo*. *J Biol Chem* 271, 28697-28702.

21. Nielsen, T.O., et al. (2004) Expression of the insulin-like growth factor I receptor and urokinase plasminogen activator in breast cancer is associated with poor survival: potential for intervention with 17-allylamino Geldanamycin. *Cancer Res* 64, 286-291.

22. Basso, A.D., et al. (2002) Akt forms an intracellular complex with heat shock protein 90 (Hsp90) e Cdc37 and is destabilized by inhibitors of Hsp90 function. *J Biol Chem* 277, 39858-39866.

23. Solit, D.B., et al. (2003) Inhibition of heat shock protein 90 function down-regulates Akt kinase and sensitizes tumors to Taxol. *Cancer Res* 63, 2139-2144.

24. Lewis, J., et al. (2000) Disruption of hsp90 function results in degradation of the death domain kinase, receptor-interacting protein (RIP), and blockage of tumor necrosis factor-induced nuclear

factor-kappaB activation. J Biol Chem 275, 10519-10526.

25. Wang, X., et al. (2006) 17-allylamino-17-demethoxyGeldanamycin synergistically potentiates tumor necrosis factor-induced lung cancer cell death by blocking the nuclear factor-kappaB pathway. Cancer Res 66, 1089-1095.

26. Fortugno, P., et al. (2003) Regulation of survivin function by Hsp90. Proc Natl Acad Sci U S A 100, 13791-13796.

27. Srethapakdi, M., et al. (2000) Inhibition of Hsp90 function by ansamycins causes retinoblastoma gene product-dependent G1 arrest. Cancer Res 60, 3940-3946.

28. de Carcer, G. (2004) Heat shock protein 90 regulates the metaphase-anaphase transition in a polo-like kinase-dependent manner. Cancer Res 64, 5106-5112.

29. Prince, T., et al. (2005) Cdk2: a genuine protein kinase client of Hsp90 and Cdc37. Biochemistry 44, 15287-15295.

30. Arlander, S.J., et al. (2003) Hsp90 inhibition depletes Chk1 e sensitizes tumor cells to replication stress. J Biol Chem 278, 52572-52577.

31. Mesa, R.A., et al. (2005) Heat shock protein 90 inhibition sensitizes acute myelogenous leukemia cells to cytarabine. Blood 106, 318-327.

32. Sanderson, S., et al. (2006) Benzoquinone ansamycin heat shock protein 90 inhibitors modulate multiple functions required for tumor angiogenesis. Mol Cancer Ther 5, 522-532.

33. Koga, F., et al. (2007) Low dose Geldanamycin inhibits hepatocyte growth factor and hypoxia-stimulated invasion of cancer cells. Cell Cycle 6, 1393-1402.

34. Webb, C.P., et al. (2000) The Geldanamycins are potent inhibitors of the hepatocyte growth factor/scatter factor-met-urokinase plasminogen activator-plasmin proteolytic network. Cancer Res 60,

342-349.

35. Eustace, B.K., et al. (2004) Functional proteomic screens reveal an essential extracellular role for hsp90 alpha in cancer cell invasiveness. *Nat Cell Biol* 6, 507-514.

36. Tsutsumi, S., e Neckers, L. (2007) Extracellular heat shock protein 90: A role for a molecular chaperone in cell motility e cancer metastasis. *Cancer Sci* 98, 1536-1539.

37. Compton, S.A., et al. (2006) Induction of nitric oxide synthase-dependent telomere shortening after functional inhibition of Hsp90 in human tumor cells. *Mol Cell Biol* 26, 1452-1462.

38. Queitsch, C., et al. (2002) Hsp90 as a capacitor of phenotypic variation. *Nature* 417, 618-624.

39. Rutherford, S.L., and Lindquist, S. (1998) Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature* 396, 336-342.

40. Marcu, M.G., et al. (2002) Heat shock protein 90 modulates the unfolded protein response by stabilizing IRE1alpha. *Mol Cell Biol* 22, 8506-8513.

41. Davenport, E.L., et al. (2007) Heat shock protein inhibition is associated with activation of the unfolded protein response (UPR) pathway in myeloma plasma cells. *Blood*.

42. Dermaut, B., et al. (2005) Tau is central in the genetic Alzheimer-frontotemporal dementia spectrum. *Trends Genet* 21, 664-672.

43. Luo, W., et al. (2007) Roles of heat-shock protein 90 in maintaining and facilitating the neurodegenerative phenotype in tauopatias. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 9511-9516.

44. Dou, F., et al. (2003) Chaperones increase association of tau protein with microtubules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 721-726.

45. Dickey, C.A., et al. (2007) The high-affinity HSP90-CHIP

complex recognizes and selectively degrades phosphorylated tau client proteins. *J Clin Invest* 117, 648-658.

46. Connor, J.H., et al. (2007) Antiviral activity and RNA polymerase degradation following Hsp90 inhibition in a range of negative strand viruses. *Virology* 362, 109-119.

47. Naito, T., et al. (2007) Involvement of Hsp90 in assembly and nuclear import of influenza virus RNA polymerase subunits. *J Virol* 81, 1339-1349.

48. Momose, F., et al. (2002) Identification of Hsp90 as a stimulatory host factor involved in influenza virus RNA synthesis. *J Biol Chem* 277, 45306-45314.

49. Hu, J., et al. (2004) Requirement of heat shock protein 90 for human hepatitis B virus reverse transcriptase function. *J Virol* 78, 13122-13131.

50. Okamoto, T., et al. (2006) Hepatitis C virus RNA replication is regulated by FKBP8 and Hsp90. *Embo J* 25, 5015-5025.

51. Nakagawa, S., et al. (2007) HSP90 Inhibitors suppress HCV replication in replicon cells and humanized liver mice. *Biochem Biophys Res Commun* 353, 882-888.

52. Burch, A.D., and Weller, S.K. (2005) Herpes simplex virus type 1 DNA polymerase requires the mammalian chaperone hsp90 for proper localization to the nucleus. *J Virol* 79, 10740-10749.

53. Geller, R., et al. (2007) Evolutionary constraints on chaperone-mediated folding provide an antiviral approach refractory to development of drug resistance. *Genes Dev* 21, 195-205.

54. Cowen, L.E., e Lindquist, S. (2005) Hsp90 potentiates the rapid evolution of new traits: drug resistance in diverse fungi. *Science* 309, 2185-2189.

55. Pacht, J., et al. (2006) A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated anfotericina B alone versus in combination

with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. Clin Infect Dis 42, 1404-1413

56. Chatterjee, A., et al. (2007) HSP90 Inhibitors Prolong Survival, Attenuate Inflammation and Reduce Lung Injury in Murine Sepsis. Am J Respir Crit Care Med.

57. Whitesell, L., et al. (1994) Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation. Proc Natl Acad Sci U S A 91, 8324-8328.

58. Solit, D.B., and Rosen, N. (2006) Hsp90: a novel target for cancer therapy. Curr Top Med Chem 6, 1205-1214.

[000108] Outra modalidade da descrição se refere a uma composição farmacêutica que compreende o composto da fórmula I, IB, IC, ID, IE ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[000109] Outra modalidade da descrição se refere a um método de inibir HSP90 em uma célula compreendendo contatar a célula em que a inibição de HSP90 é desejada com o composto da fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[000110] Outra modalidade da descrição se refere a um método de inibir HSP90 em uma célula compreendendo contatar uma célula em que a inibição de HSP90 é desejada com uma composição farmacêutica compreendendo o composto da fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[000111] Outra modalidade da descrição se refere a um método de tratar uma doença ou uma condição que envolve HSP90 compreendendo administrar a um animal, em necessidade do dito tratamento, o composto da fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[000112] Outra modalidade da descrição se refere a um método de tratar uma doença ou condição que envolve HSP90 compreendendo administrar a um animal, em necessidade do dito tratamento, uma composição farmacêutica que compreende o composto da fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade ainda adicional, a doença ou a condição sendo tratada é câncer.

[000113] Em outra modalidade, contempla-se que os compostos inibidores de HSP90 da fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser usados para tratar uma ou várias doenças ou condições selecionadas dentre câncer de mama, CML, carcinoma colorretal, glioma, melanoma, mieloma múltiplo, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma de célula renal, carcinoma de pulmão de célula pequena e UPR (resposta de proteína não dobrada).

[000114] Em outra modalidade, contempla-se que os compostos inibidores de HSP90 de fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser usados para tratar uma ou várias doenças ou condições selecionadas dentre doenças neurodegenerativas, doenças infecciosas, doenças inflamatórias, distúrbios autoimunes, ataque cardíaco, isquemia, distúrbios cardíacos, sepse, distúrbios fibrogenéticos (por exemplo, escleroderma, polimiosite, lúpus sistêmico, artrite reumatoide, cirrose hepática, formação de quelóide, nefrite intersticial, fibrose cística e fibrose pulmonar) e doenças metabólicas.

[000115] Outra modalidade da descrição se refere a uma composição farmacêutica que compreende um ou vários compostos da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos e um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[000116] Outra modalidade da descrição se refere a um método de inibir HSP90 em uma célula compreendendo contatar a célula em que a inibição de HSP90 é desejada, com um ou vários compostos da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[000117] Outra modalidade da descrição se refere a um método de inibir HSP90 em uma célula compreendendo contatar uma célula em que a inibição de HSP90 é desejada com uma composição farmacêutica compreendendo um ou vários compostos da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[000118] Outra modalidade da descrição se refere a um método de tratar uma doença ou uma condição que envolve HSP90 compreendendo administrar a um animal, em necessidade do dito tratamento, um ou vários compostos da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[000119] Outra modalidade da descrição se refere a um método de tratar uma doença ou uma condição que envolve HSP90 compreendendo administrar a um animal, em necessidade do dito tratamento, uma composição farmacêutica que compreende um ou vários compostos da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade ainda adicional, a doença ou a condição sendo tratada é câncer.

[000120] Em outra modalidade, contempla-se que os compostos inibidores de HSP90 da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem tratar uma ou várias indicações selecionadas dentre câncer de mama, CML, carcinoma colorretal, glioma, melanoma, mieloma múltiplo, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma de célula renal, carcinoma de pulmão de célula pequena e UPR (resposta de proteína não dobra-

da).

[000121] Os compostos inibidores de HSP90 de um ou vários compostos da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, são contemplados igualmente como úteis como capazes de tratar uma ou várias doenças ou condições selecionadas dentre doenças neurodegenerativas, doenças infecciosas, doenças inflamatórias, distúrbios autoimunes, ataque cardíaco, isquemia, distúrbios cardíacos, sepse, distúrbios fibrogenéticos (por exemplo, escleroderma, polimiosite, lúpus sistêmico, artrite reumatoide, cirrose hepática, formação de quелоide, nefrite intersticial, fibrose cística e fibrose pulmonar) e doenças metabólicas.

[000122] Diversas doenças neurodegenerativas ("tauopatias"), incluindo doença de Alzheimer (AD) e demência lobular frontotemporal, são caracterizadas pela acumulação de formas hiperfosforiladas ou mutadas da proteína Tau associada a microtúbulo. Contempla-se que os compostos inibidores de HSP90 descritos neste podem degradar proteínas Tau aberrantes por meio de dois mecanismos complementares. Primeiramente, HSP90 parece estabilizar a p35 (uma proteína neuronal envolvida em fosforilação de Tau aberrante) e proteína Tau mutante (mas não o tipo selvagem). Em segundo lugar, a inibição de HSP90 induz a expressão de HSP70 que pode promover o dobramento produtivo de Tau e/ou a degradação seletiva de proteínas Tau aberrantes.

[000123] Igualmente se contempla que os compostos inibidores de HSP90 descritos neste podem mediar e tratar infecção de uma ampla faixa de patógenos virais, incluindo vírus de RNA de fita de fita negativa e vírus de influenza, hepatite B, hepatite C e vírus de herpes simplex tipo 1.

[000124] Em outra modalidade, contempla-se que os compostos inibidores de HSP90 da fórmula I, IB, IC, ID ou IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser usados para tratar uma

doença neurodegenerativa caracterizada pela acumulação de formas hiperfosforiladas ou mutadas da proteína Tau associada a microtúbulo.

[000125] Em outra modalidade, contempla-se que os compostos inibidores de HSP90 da fórmula I, IB, IC, ID, IE, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser usados em um método de degradar proteínas Tau aberrantes em um animal compreendendo administrar um composto de acordo com a reivindicação 1 ao dito animal.

[000126] Em outra modalidade, contempla-se que um ou vários dos compostos inibidores de HSP90 da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser usados para tratar uma doença neurodegenerativa caracterizada pela acumulação de formas hiperfosforiladas ou mutadas da proteína Tau associada a microtúbulo.

[000127] Em outra modalidade, contempla-se que um ou vários dos compostos inibidores de HSP90 da Tabela I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser usados em um método de degradar proteínas Tau aberrantes em um animal compreendendo administrar um composto de acordo com a reivindicação 1 ao dito animal.

[000128] Em outras modalidades, qualquer um dos métodos acima de tratar qualquer uma das doenças ou condições descritas neste ainda compreende administrar tratamento de radiação ou um ou mais agentes terapêuticos selecionados dentre Camptotecina, Topotecan, 9-Nitrocamptotecina, 9-Aminocamptotecina, Karenitecin, Irinotecan, Etoposídeo, Fosfato do Etoposídeo, Teniposídeo, Amsacrina, Razoxana, Dexrazoxana, Mecloretamina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Clorambucila, Melfalan, Tiotepa, Trenimon, Trietilenomelamina, Dianidrolactitol, Dibromodulcitol, Busulfan, dimetilsulfato, Cloroetilnitrosourea, Carmustina, Lomustina, Metil-Lomustina, Estreptozotocina, Clorozotocina, Prednimustina, Estramustina, Procarbazina, Dacarbazina, Hexa-

metilmelamina, Pentametilmelamina, Temozolomida, Cisplatina, Carboplatina, Oxaliplatina, Bleomicina, Dactinomicina, Mitramicina, Rapa-
micina, Mitomicina C, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Metotrexato, Edatrexato, Trimetoprim, Nolatrexed, Raltitrexed, Hidroxiureia, 5-fluorouracila, Ftorafur, Capecitabina, Furtulon, Eniluracila, ara-C, 5-azacitidina, Gencitabina, Mercaptopurina, Tioguanina, Pentostatina, DNA antissenso, RNA antissenso, um híbrido antissenso DNA/RNA, uma ribozima, radiação ultravioleta, Vincristina, Vinblastina, Paclitaxel, Docetaxel, L-Asparaginase, um inibidor de quinase, Imatinib, Mitotano, Aminoglutetimida, Dietilestilbestrol, Etinil estradiol, Tamoxifeno, Anastrozol, propionato de Testosterona, Fluoximesterona, Flutamida, Leuprolida, Prednisona, caproato de Hidroxiprogesterona, acetato de Medroxiprogesterona, acetato de Megestrol, Interferon-alfa e Interleucina.

Abreviações e Definições

[000129] As seguintes abreviações e termos têm os significados indicados em todo o texto:

Abreviação Significado

Ac	Acetila
Br	Amplio
°C	Graus Celsius
c-	Ciclo
CBZ	CarboBenZóxi = benziloxicarbonila
D	Dupleto
Dd	Dupleto de dupleto
Dt	Dupleto de tripleto
DIPEA	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
EI	Ionização por impacto de elétrons

Abreviação	Significado
Et	Etila
G	grama(s)
GC	Cromatografia de gás
h or hr	hora(s)
HOAc	Ácido acético
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
L	litro(s)
M	molar or molaridade
M	Multipeto
Me	Metila
Mesil	Metanossulfonila
Mg	miligrama(s)
MHz	megahertz (frequência)
Min	minuto(s)
mL	mililitro(s)
mM	Milimolar
Mmol	milimol(s)
Mol	mol(s)
MS	Análise espectral de massa
MTBE	metil t-butil éter
N	normal ou normalidade
NBS	<i>N</i> -bromossuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorossuccinimida
nM	Nanomolar
NMO	Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NMR	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
PEG	polietileno glicol

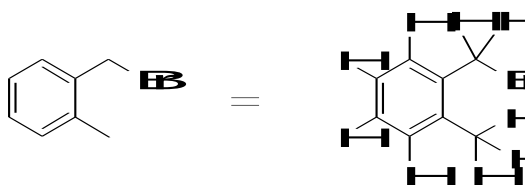
Abreviação	Significado
pEY	poliglutamina, tirosina
Ph	Fenila
PhOH	Fenol
PfP	Pentafluorofenol
PfPy	Pentafluoropiridina
PPTS	p-toluenossulfonato de piridínio
Py	Piridina
PyBroP	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio
Q	Quarteto
RT	Temperatura ambiente
Sat'd	Saturado
S	Singleto
s-	Secundário
t-	Terciário
t or tr	Tripleto
TBDMS	<i>t</i> -butildimetilsilila
TES	Trietilsilila
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetra-hidrofurano
TMOF	ortoformiato de trimetila
TMS	Trimetilsilila
Tosil	<i>p</i> -toluenossulfonila
Trt	trifenilmetila
uL	microlitro(s)
uM	Micromol(s) ou micromolar

[000130] Como usadas no presente relatório, as seguintes palavras e frases se destinam em geral a ter os significados como estabelecidos abaixo, exceto até onde o contexto em que elas são usadas indicar em contrário ou elas forem expressamente definidas para significar

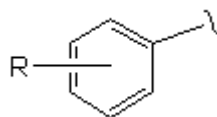
algo diferente.

[000131] O símbolo “-” significa uma ligação simples, “=” significa uma ligação dupla, “≡” significa uma ligação tripla, “-----” significa uma ligação simples ou dupla. Quando um grupo é ilustrado removido de sua fórmula original, o símbolo “~” será usado ao final da ligação que foi teoricamente clivada a fim de separar o grupo de sua fórmula estrutural original.

[000132] Quando estruturas químicas forem ilustradas ou descritas, a menos que explicitamente declarado em contrário, todos os carbonos são considerados como tendo substituição de hidrogênio para estar em conformidade com uma valência de quatro. Por exemplo, na estrutura no lado esquerdo do esquemático abaixo há nove hidrogênios implícitos. Os nove hidrogênios são ilustrados na estrutura à direita. Às vezes um átomo particular em uma estrutura é descrito em fórmula textual como tendo um hidrogênio ou hidrogênios com substituição (expressamente definido hidrogênio), por exemplo, -CH₂CH₂-. Aqueles versados na técnica entendem que as técnicas descritivas mencionadas anteriormente são comuns na técnica química para proporcionar brevidade e simplicidade à descrição de estruturas de outra forma complexas.



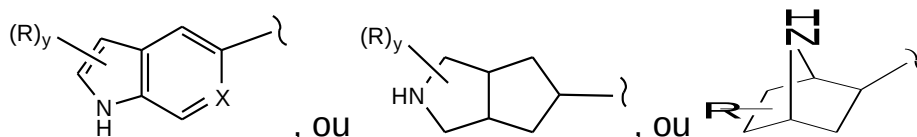
[000133] Se um grupo “R” é ilustrado como “flutuando” em um sistema de anel como, por exemplo, na fórmula:



então, a menos que de outra forma definido, um substituinte “R” pode residir em qualquer átomo do sistema de anel, supondo substituição de um hidrogênio ilustrado, implícito ou expressamente defini-

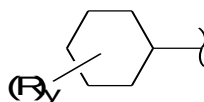
do de um dos átomos do anel, contanto que uma estrutura estável seja formada.

[000134] Se um grupo “R” é ilustrado como flutuando em um sistema de anel fundido como, por exemplo, nas fórmulas:



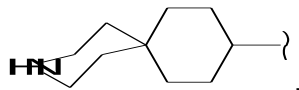
então, a menos que de outra forma definido, um substituinte “R” pode residir em qualquer átomo do sistema de anel fundido, supondo a substituição de um hidrogênio ilustrado (por exemplo, a -NH- na fórmula acima), hidrogênio implícito (por exemplo, como na fórmula acima, onde os hidrogênios não estão mostrados, mas entende-se estarem presentes), ou hidrogênio expressamente definido (por exemplo, onde na fórmula acima “X” é igual a =CH-) de um dos átomos do anel, contanto que uma estrutura estável seja formada. No exemplo ilustrado, o grupo “R” pode residir seja no anel de 5 membros ou no anel de 6 membros do sistema de anel fundido. Na fórmula ilustrada acima, quando y é 2, por exemplo, então os dois “R’s” podem residir em quaisquer dois átomos do sistema de anel, novamente supondo que cada um substitua um hidrogênio ilustrado, implícito ou expressamente definido no anel.

[000135] Quando um grupo “R” é ilustrado como existindo em um sistema de anel contendo carbonos saturados como, por exemplo, na fórmula:



onde, neste exemplo, “y” pode ser mais de um, supondo que cada um substitua um hidrogênio atualmente ilustrado, implícito ou expressamente definido no anel; então, a menos que de outra forma definido, quando a estrutura resultante é estável, dois “R’s” podem residir no mesmo carbono. Um exemplo simples é quando R é um grupo

metila; pode existir uma dimetila geminal em um carbono do anel ilustrado (um carbono “anular”). Em outro exemplo, dois R's no mesmo carbono, incluindo aquele carbono, podem formar um anel, assim criando uma estrutura de anel espirocíclico (um grupo “espirociclila”) com o anel ilustrado como, por exemplo, na fórmula:



[000136] “Administração” e variantes da mesma (por exemplo, “administrar” um composto) com referência a um composto desta revelação (isto é, um composto da fórmula I, II ou III como descrito neste) significa introduzir o composto ou um pró-fármaco do composto no sistema do animal em necessidade do tratamento. Quando um composto desta descrição ou pró-fármaco do mesmo é fornecido em combinação com um ou mais outros agentes ativos (por exemplo, cirurgia, radiação e quimioterapia, etc.), “administração” e suas variantes são cada qual entendidas como incluindo a introdução concorrente e sequencial do composto ou pró-fármaco do mesmo e outros agentes.

[000137] “Alquila” se destina a incluir moléculas tendo de 1 a 12 carbonos de tamanho (C-C₁₂)alquila, que podem ser de cadeia reta ou ramificada. Por exemplo, alquila pode se referir a uma n-hexila, iso-hexila, ciclobutiletila e similares. Alquila se destina a incluir grupos alquila inferiores de 1 a 6 carbonos de tamanho, tais como metila, etila, propila, isopropila, butila, s-butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila e similares. Um resíduo de alquila tendo um número específico de carbonos é nomeado, todos os isômeros geométricos tendo esse número de carbonos se destinam a ser englobados; assim, por exemplo, ou “butila” ou “C₄ alquila” se destinam a incluir n-butila, sec-butila, isobutila, t-butila; e, por exemplo, “propila” or “C₃ alquila” inclui cada um n-propila e isopropila.

[000138] -(C₁-C₆)alquila é um subconjunto de grupos alquila que são

de um a seis átomos de carbono de comprimento e podem ser de cadeia reta ou ramificada.

-(C₁-C₃)alquila é um subconjunto de grupos alquila que são de um a três átomos de carbono de comprimento e podem ser de cadeia reta ou ramificada.

[000139] "Cicloalquila" significa um sistema de anel não aromático monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 3 a cerca de 14 átomos de carbono, incluindo 5 a 10 átomos de carbono, ou 5 a 7 átomos de carbono no anel. Exemplos não limitadores de cicloalquilas monocíclicas incluem ciclopropila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e similares. Exemplos não limitadores de cicloalquilas multicíclicas incluem 1-decalina, norbornila, adamantila e similares. Cicloalquilas podem ser fundidas ou sistemas de anel em ponte ou sistemas espirocíclicos.

[000140] "Cicloalquilalquila" significa um grupo "cicloalquila", como definido neste, fixado a um grupo "alquila", como definido neste, em que o grupo alquila é fixado à fração original.

[000141] "Alquila substituída por um ou mais halo e hidróxi" significa um grupo alquila substituído por 1, 2 ou 3 hidróxi ou 1, 2 ou 3 halo.

[000142] "Alquileno" se refere a um grupo divalente de cadeia reta ou ramificada consistindo unicamente em átomos de carbono e hidrogênio, não contendo nenhuma insaturação e tendo de um a dez átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno e similares. Alquileno é um subconjunto de alquila, referindo-se aos mesmos resíduos que alquila, mas tendo dois pontos de fixação e, especificamente, completamente saturado. Exemplos de alquileno incluem etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), dimetilpropileno (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-) e ciclo-hexilpropileno (-CH₂CH₂CH(C₆H₁₃)).

[000143] "Alquenileno" se refere a um grupo divalente insaturado de cadeia reta ou ramificada consistindo unicamente em átomos de car-

bono e hidrogênio, tendo de dois a dez átomos de carbono. Alquenileno é um subconjunto de alquila, referindo-se aos mesmos resíduos que alquila, mas tendo dois pontos de fixação e, especificamente, insaturação de ligação dupla. A insaturação presente inclui pelo menos uma ligação dupla.

[000144] “Alquinileno” se refere a um grupo divalente insaturado de cadeia reta ou ramificada consistindo unicamente em átomos de carbono e hidrogênio tendo de dois a dez átomos de carbono, por exemplo, propilid-2-inila, *n*-butilid-1-inila e similares. Alquilidino é um subconjunto de alquila, referindo-se aos mesmos resíduos que alquila, mas tendo dois pontos de fixação e, especificamente, insaturação de ligação tripla. A insaturação presente inclui pelo menos uma ligação tripla.

[000145] Qualquer um dos grupos acima, “alquilenos”, “alquenilenos” e “alquinilenos”, quando opcionalmente substituídos, pode conter substituição por alquila que ela mesma contém insaturação. Por exemplo, 2-(2-feniletinil-but-3-enil)-naftaleno (nome IUPAC) contém um grupo *n*-butilid-3-inila com um substituinte vinila na posição 2 do dito grupo.

[000146] “Alcóxi” or “alcoxila” ambos se referem ao grupo -O-alquila, em que o termo “alquila” é como definido acima. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi e similares.

[000147] “Arila” significa um anel monocíclico ou multicíclico de seis a quatorze membros monovalente, em que o anel monocíclico é aromático e pelo menos um dos anéis no anel multicíclico é aromático. Um anel multicíclico que contém apenas um anel arila se destina a estar incluído dentro da definição de arila. Uma arila pode também ser de seis a dez membros ou de seis membros. Exemplos representativos não limitadores de arila incluem fenila, naftila e similares.

[000148] “Arilalquila” significa um resíduo em que uma porção arila, como definida acima, é fixada a uma estrutura principal via uma de

uma alquila (isto é, alquilenos, alquilenos ou alquilenos). Exemplos incluem benzila, fenetila, fenilvinila, fenilalila e similares. A porção “alquila” do grupo pode ser de um a dez carbonos, e em outra modalidade, um a seis carbonos; a última pode também ser denominada como C₁₋₆ arilalquila. Quando um grupo é denominado como “-(C₁₋₆)alquilarila”, uma porção arila é fixada a uma estrutura principal via um grupo alquilenos. Exemplos incluem benzila, fenetila e similares.

[000149] Em alguns exemplos, como apreciado por aqueles versados na técnica, dois grupos adjacentes em um sistema aromático podem ser fundidos juntos para formar uma estrutura em anel. A estrutura em anel fundida pode conter heteroátomos e pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos. Adicionalmente deve-se notar que carbonos saturados de tais grupos fundidos (isto é, estruturas de anel saturado) podem conter dois grupos de substituição.

[000150] “Fundidos-policíclicos” ou “sistema de anel fundido” se referem a um sistema de anel policíclico que contém anéis em ponte ou fundidos; isto é, quando dois anéis têm mais de um átomo compartilhado em suas estruturas de anel. Neste pedido, fundidos-policíclicos e sistemas de anel fundido incluem sistemas não aromáticos e aromáticos. Tipicamente, mas não necessariamente, fundidos-policíclicos compartilham um conjunto vicinal de átomos, por exemplo, naftaleno ou 1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno. Um sistema de anel espiral não é um fundido-policíclico por esta definição, mas os sistemas de anel policíclico fundido dos compostos descritos neste podem eles mesmos ter anéis espirais fixados aos mesmos via um átomo de anel simples do fundido-policíclico.

[000151] “Halogênio” ou “halo” ambos se referem a flúor, cloro, bromo ou iodo.

[000152] “Haloalquila” (que inclui alquila opcionalmente substituída por até 8 halogênios) e “haloarila” se refere genericamente a grupos

alquila e arila que são substituídos com um ou mais halogênios, respectivamente. Exemplos não limitadores de “haloalquila” incluem 3,3,3-triflúor-1-metilpropila, 2-metil-1-(trifluorometil)propila, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHCl}_2$ e $-\text{CF}_3$.

[000153] “Heteroátomo” se refere a O, S, N ou P. Em outro exemplo, o heteroátomo é O ou N. Em outro exemplo, o heteroátomo é O. Em outro exemplo, o heteroátomo é N.

[000154] “Heterociclila” se refere a um substituinte de anel de três a quinze membros estável que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, fósforo, oxigênio e enxofre. Para fins desta descrição, o substituinte heterociclila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, que pode incluir sistemas de anel fundidos ou em ponte assim como sistemas espirocíclicos. Os termos “heterocicloalquila” e “heteroarila” são grupos que estão englobados pelo termo mais amplo “heterociclila.” Os átomos de nitrogênio, fósforo, carbono or enxofre no grupo heterociclila podem ser opcionalmente oxidados até vários estados de oxidação. Em um exemplo específico, o grupo $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, se refere a $-\text{S}-$ (sulfeto), $-\text{S}(\text{O})-$ (sulfóxido) e $-\text{SO}_2-$ (sulfona) respectivamente. Por conveniência, nitrogênios, particularmente mas não exclusivamente, aqueles definidos como nitrogênios aromáticos anulares, se destinam a incluir sua forma correspondente *N*-óxido, embora não explicitamente definido como tal em um exemplo particular. Assim, para um composto desta descrição tendo, por exemplo, um anel piridila; o correspondente piridil-*N*-óxido se destina a estar incluído como outro composto da descrição. Além disso, átomos de nitrogênio anular podem ser opcionalmente quaternizados; e o substituinte do anel pode ser parcialmente ou completamente saturado ou aromático. Exemplos de grupos heterociclila incluem, mas não são limitados a, azetidínila, acridínila, benzodioxolila, benzodioxanila, benzofuranila, carbazóila,

cinolinila, dioxolanila, indolizinila, naftiridinila, perhidroazepinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, quinazolinila, quinoxalinila, quinolinila, isoquinolinila, tetrazóla, tetra-hidroisoquinolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxoazepinila, azepinila, pirrolila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazolila, pirazolidinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, di-hidropiridinila, tetra-hidropiridinila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxazolila, oxazolinila, oxazolidinila, triazolila, isoxazolila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolila, tiazolinila, ti-azolidinila, isotiazolila, quinuclidinila, isotiazolidinila, indolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, octa-hidroindolila, octa-hidroisoindolila, quinolila, isoquinolila, deca-hidroisoquinolila, benzimidazolila, tiadiazolila, benzopiranila, benzotiazolila, benzoxazolila, furila, tetra-hidrofurila, tetra-hidropiranila, tienila, benzotienila, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, tiamorfolinila sulfona, dioxafosfolanila, oxadiazolila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidroisoquinolinila e tetra-hidroquinolinila.

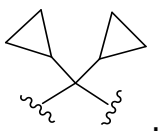
[000155] “Heterocicloalquila” se refere a um anel monocíclico ou multicíclico de 4-12 membros estável, em que pelo menos um dos anéis contém pelo menos um heteroátomo e em que não há anéis aromáticos. Heterocicloalquila se destina a incluir anéis multicíclicos em que um anel contém um heteroátomo e outro anel não contém um heteroátomo.

[000156] “Heterocicloalquilalquila” se refere a uma heterocicloalquila, como definido neste, fixada à porção principal por meio de uma “alquila”, como definida neste. Um exemplo não limitador de heterocicloalquila inclui piperadinila. Outro exemplo não limitador de heterocicloalquila inclui piperazinila. Outro exemplo não limitador de heterocicloalquila inclui furanila. Outro exemplo não limitador de heterocicloalquila inclui pirrolidinila. Outro exemplo não limitador de heterocicloalquila inclui morfolinila.

“Amino” se refere a -NH_2 .

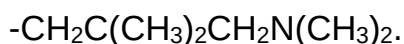
[000157] “Alquilamino” se refere a -NH(alquila) , em que “alquila” é como definido acima e em que a porção principal é fixada ao átomos de nitrogênio. Em um exemplo, alquilamino é (1R)-1,2-dimetilpropilamino. Em outro exemplo, alquilamino é (1S)-1,2-dimetilpropilamino. Em outro exemplo, alquilamino é propilamino. Em outro exemplo, alquilamino é (1R)-1-metilpropil]amino. Em outro exemplo, alquilamino é (1S)-1-metilpropil]amino. Em outro exemplo, alquilamino é (1R)-1,2,2-trimetilpropilamino. Em outro exemplo, alquilamino é (1S)-1,2,2-trimetilpropilamino. Em outro exemplo, alquilamino é 2-metil-1-(1-metiletil)propilamino.

[000158] “Gem-dicicloalquila” se refere a um grupo em que dois grupos cicloalquila são fixados ao mesmo átomo de carbono em um grupo alquila e o grupo alquila é fixado à porção principal. Um exemplo não limitador de gem-dicicloalquila é diciclopropilmetila tendo a seguinte estrutura:



[000159] “Dialquilamino” se refere a -N(alquila)_2 , em que “alquila” é como definido acima e em que a porção principal é fixada ao átomo de nitrogênio.

[000160] “Dialquilaminoalquila” se refere a $\text{-(alquil)N(alquila)}_2$, em que “alquila” é como definido acima. Um exemplo não limitador de “dialquilaminoalquila” inclui



[000161] “Aminoalquila” se refere a -(alquil)NH_2 , em que “alquila” é como definido acima e em que a porção principal é fixada ao grupo alquila. O grupo amino pode ser fixado em qualquer ponto ao longo do grupo alquila. Exemplos não limitadores de aminoalquila incluem $\text{-CH(NH}_2\text{)CH}_3$.

[000162] “Heteroarila” significa uma heterociclila (onde heterociclila é definida neste) aromática monocíclica ou sistema de anel (onde pelo menos um dos anéis no sistema bicíclico é aromático) heterociclila bicíclico de 5 a 12 membros onde o anel monocíclico e pelo menos um dos anéis no sistema de anel bicíclico contém um, dois, três, quatro ou cinco heteroátomo(s) selecionados de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre. O anel contendo o heteroátomo pode ser aromático ou não aromático. Exemplos representativos incluem piridinila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, triazolila, pirazinila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzdioxolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizinila, ftalazinila, piridazinila, triazinila, isoindolila, pteridinila, purinila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, tiadiazolila, furazani-la, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila e furopiridinila. Frações fundidas, em ponte e espirais também estão incluídas dentro do escopo desta definição.

[000163] “Carbonila” se refere ao grupo “-C(O)-” que é bivalente.

[000164] “Aminocarbonila” se refere ao grupo “-C(O)-NH₂” em que a porção principal é fixada ao grupo carbonila.

[000165] “Alcoxicarbonila” se refere ao grupo “-C(O)alcóxi” em que alcóxi é como definido acima e a porção principal é fixada à carbonila. Um exemplo não limitador inclui -C(O)-OC(CH₃)₃.

[000166] “Hidroxiálquinila” se refere a um grupo em que a porção principal é fixada ao grupo alquinila e um grupo hidroxila é fixado à alquinila. Um exemplo não limitador inclui 4-hidroxibut-1-in-1-ila.

[000167] “Hidroxiálquila” se refere a um grupo em que a porção principal é fixada ao grupo alquila e um grupo hidroxila é fixado à alquila, e em que a porção alquila é como definido neste.

[000168] “Amino(imino)alquila” se refere a um grupo representado

por -alquila-C(=NH)-NH₂, em que alquila é como definido acima. Um exemplo não limitante inclui amino(imino)metila.

[000169] “Di-hidroxialquila” se refere a um grupo em que a porção principal é fixada ao grupo alquila e dois grupos hidroxila são fixados à alquila, e em que a porção alquila é como definido neste.

[000170] “Alquilaminoalquila” se refere a -(alquil)NH(alquila), em que as porções “alquila” são como definido acima.

[000171] “Alquilaminoalquilamino” se refere a -N(H)(alquil)NH(alquila), em que “alquila” é como definido acima.

[000172] “Aminoalquilamino” se refere a -N(H)(alquil)NH₂, em que “alquila” é como definido acima.

[000173] “Arilalquilamino” se refere a -N(H)(alquil)arila, em que “alquila” e arila são como definido acima.

[000174] “Alquilsulfonilheterocicloalquilamino” se refere a -N(H)-alquilheterocicloalquil-S(O)₂-alquila, em que o amino é fixado à porção principal.

[000175] “Cicloalquilalquilamino” se refere a -N(H)-alquilocicloalquila, em que o amino é fixado à porção principal.

[000176] “Cicloalcoxi” se refere a -O-cicloalquila, em que cicloalquila é como definida acima e o oxigênio é fixado à porção principal.

[000177] “Dialquilaminoalcoxi” se refere a -(alcóxi)N(alquila)₂, em que “alcóxi” e “alquila” são ambos definidos acima. Um exemplo não limitador de “dialquilaminoalcóxi” inclui dimetilaminoetilóxi representado por -O-(CH₂)₂N(CH₃)₂.

[000178] “Alquilsulfonilalquilamino” se refere a -NH₂-S(O)₂-alquila, em que a porção amino deste grupo é fixada à porção principal e em que “alquila” é como definido acima. Um exemplo não limitador inclui metilsulfoniletilamino.

[000179] Quando uma porção do termo (tal como porção “alquila” de “arilalquila”) é denominada como sendo definida acima ou definida

neste, isto significa que esta porção tem o mesmo significado que a definição deste termo dentro deste relatório.

[000180] As frases “os compostos nesta descrição”, os compostos na descrição, os compostos descritos neste, compostos desta descrição e frases similares que contêm ambas as palavras “compostos” e “descrição” se destinam a significar compostos da fórmula I, II ou III, e todas as modalidades para cada um destes três compostos.

[000181] No caso onde há um ponto de fixação para um substituinte monovalente, tal como $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ ou $-\text{OH}$, a indicação de onde o ponto de fixação está não é necessária. Isto é, $-\text{CH}_3$ tem o mesmo significado que CH_3 , $-\text{NH}_2$ tem o mesmo significado que NH_2 e $-\text{OH}$ tem o mesmo significado que o OH .

[000182] Nas Tabelas I e II, onde parece estar uma valência vazia para oxigênio ou nitrogênio para qualquer um dos compostos listados nesta tabela, onde o nome da estrutura exige que a valência vazia seja preenchida com hidrogênio, supõe-se que a valência faltante esteja preenchida com hidrogênio para cada um destes casos.

[000183] Quando um grupo é denominado como “-(C1-C6)alquil heterocíclica” a heterocíclica é fixada a uma estrutura principal através de um grupo alquila.

[000184] “Hidroxiálquila” significa -alquil-OH, onde a alquila é como definido acima.

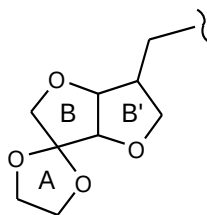
[000185] “Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou a circunstância subsequentemente descrita pode ou não pode ocorrer, e que o relatório inclui exemplos onde o dito evento ou a dita circunstância ocorre e exemplos em que não ocorre. Alguém versado na técnica compreenderia que no que diz respeito a qualquer molécula descrita como contendo um ou vários substituintes opcionais, simplesmente compostos estericamente práticos e/ou sinteticamente viáveis se destinam a estar incluídos. “Opcionalmente substituído” se refere a todos

os modificadores subsequentes em um termo. Assim, por exemplo, no termo “arilalquila opcionalmente substituída” tanto a porção “alquila” como a porção “arila” da molécula podem ou não podem ser substituídas.

[000186] A menos que especificado de outra maneira, o termo “opcionalmente substituído” se aplica à parte química imediatamente antes dela. Por exemplo, se um grupo variável (tal como R) é definido como arila, alquila opcionalmente substituída ou cicloalquila, então, somente o grupo alquila é substituído opcionalmente.

[000187] “Sistema de anel em ponte saturado” se refere a um sistema de anel bicíclico ou policíclico que não é aromático. Um sistema desses pode conter insaturação isolada ou conjugada, mas não anéis aromáticos ou heteroaromáticos na sua estrutura de núcleo (mas pode ter substituição aromática na mesma). Por exemplo, hexa-hidro-furo[3,2-b]furan, 2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-1H-indeno, 7-aza-biciclo[2.2.1]-heptano e 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-naftaleno estão todos incluídos na classe “sistema de anel em ponte saturado”.

[000188] “Espirociclila” or “anel espirocíclico” se refere a um anel que se origina de um carbono anular particular de outro anel. Por exemplo, como ilustrado abaixo, um átomo de anel de um sistema de anel em ponte saturado (anéis B e B'), mas não um átomo de cabeça de ponte, pode ser um átomo compartilhado entre o sistema de anel em ponte saturado e uma espirociclila (anel A) fixada ao mesmo. Uma espirociclila pode ser carbocíclica ou heteroalíclica.



[000189] Alguns dos compostos da descrição podem ter substituintes imino, amino, oxo ou hidróxi fora dos sistemas heterociclila aromáticos. Para finalidades desta descrição, compreende-se que tais substituintes

imino, amino, oxo ou hidróxi podem existir em sua forma tautomérica correspondente, isto é, amino, imino, hidróxi ou oxo, respectivamente.

[000190] “Animal” para as finalidades desta descrição inclui os seres humanos (que incluem os pacientes que recebem o tratamento) e outros animais, particularmente mamíferos e outros organismos. Assim, os métodos são aplicáveis tanto a terapia humana quanto a aplicações veterinárias. Em uma modalidade preferida o paciente é um mamífero e em uma modalidade mais preferida o paciente é ser humano.

[000191] “Doenças ou condições dependentes de quinase” se referem a condições patológicas que dependem da atividade de uma ou várias proteínas quinase. As quinases direta ou indiretamente participam dos caminhos de transdução de sinal de uma variedade de atividades celulares que incluem proliferação, adesão, migração, diferenciação e invasão. As doenças associadas às atividades de quinase incluem crescimento de tumor, neovascularização patológica que suporta o crescimento de tumor sólido e associadas com outras doenças onde a vascularização local excessiva é envolvida, tal como doenças oculares (retinopatia diabética, degeneração macular relativa à idade e similares) e inflamação (psoríase, artrite reumatoide e similares).

[000192] Embora não se deseje ser limitado à teoria, fosfatases podem igualmente desempenhar um papel nas “doenças ou condições dependentes de quinase” como cognatos de quinases; isto é, fosforilato quinases e fosfatases defosforilato, por exemplo, substratos de proteína. Em consequência, compostos desta descrição, embora modulando a atividade de quinase como descrito neste, podem igualmente modular, direta ou indiretamente, atividade de fosfatase. Esta modulação adicional, se presente, pode ser sinérgica (ou não) à atividade de compostos desta descrição para uma quinase ou família de quinase relativa ou de outra maneira interdependente. Em qualquer caso, como indicado previamente, os compostos desta descrição são úteis para

tratar doenças caracterizadas em parte por níveis anormais de proliferação de célula (isto é, crescimento de tumor), morte de célula programada (apoptose), migração e invasão de célula e angiogênese associada ao crescimento de tumor.

[000193] “Quantidade terapeuticamente eficaz” é uma quantidade de um composto desta descrição que quando administrada a um paciente melhora um sintoma da doença. A quantidade de um composto desta descrição que constitui “uma quantidade terapeuticamente eficaz” variará dependendo do composto, do estado da doença e de sua severidade, da idade do paciente a ser tratado e similares. A quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada rotineiramente por alguém versado na técnica tendo em conta o seu conhecimento e esta descrição.

[000194] “Câncer” como citado no relatório e nas reivindicações se refere a estados de doença celular-proliferativa incluindo mas não limitados a: Cardíaco: sarcoma (angiossarcoma, fibrossarcoma, rhabdossarcoma, lipossarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma; Pulmão: carcinoma broncogênico (célula escamosa, célula pequena não diferenciada, célula grande não diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma brônquico, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esôfago (carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, leiomiossarcoma, linfoma), estômago (carcinoma, linfoma, leiomiossarcoma), pâncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grosso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma); Trato Genitourinário: rim (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), bexiga e uretra (carcinoma de cé-

lula escamosa, carcinoma de célula transitória, adenocarcinoma), próstrata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionário, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Fígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Ossos: sarcoma osteogênico (osteossarcoma), fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula de retículo), mieloma múltiplo, cordoma de tumor de célula gigante maligno, osteocronfoma (exostoses osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, tumores de osteoma osteoide e de célula gigante; Sistema nervoso: crânio (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteíte deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatose), cérebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congênitos), neurofibroma da medula espinhal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pretumor), ovários (carcinoma ovariano [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma não classificado], tumores celulares granulosa-tecal, células tumorais Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de célula escamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrossarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de célula clara, carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrioide (rabdomyossarcoma embrional), tubos de Falópio (carcinoma); Hematológico: sangue (leucemia mieloide [aguda e crônica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplástica), doença de Hodgkin, linfoma não de Hodgkin [linfoma maligno]; Pele: melanoma

maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kaposi, nevo displástico mole, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoríase; e Glândulas adrenais: neuroblastoma. Assim, o termo “célula cancerígena” da maneira prevista neste, inclui uma célula afligida por qualquer uma das circunstâncias acima identificadas.

[000195] Um “sal farmaceuticamente aceitável” de um composto significa um sal que é farmaceuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto principal. Compreende-se que os sais farmaceuticamente aceitáveis são não tóxicos. Informações adicionais sobre sais farmaceuticamente aceitáveis apropriados podem ser encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que é incorporado neste para referência ou S. M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19 ambos os quais são incorporados neste para referência.

[000196] Exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares; assim como ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido glucoheptônico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-

fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e similares.

[000197] Exemplos de sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles formados quando um próton ácido presente no composto principal é substituído por um íon metálico, tal como sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, sais de alumínio e similares. Os sais preferíveis são os sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio. Sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas que incluem aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas. Exemplos de bases orgânicas incluem isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2 dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclo-hexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, trometamina, N-metilglucamina, resinas de poliamina, e similares. Bases orgânicas exemplares são isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclo-hexilamina, colina e cafeína.

[000198] “Profármaco” se refere a compostos que são transformados (tipicamente rapidamente) *in vivo* para render o composto principal das fórmulas acima, por exemplo, por hidrólise no sangue. Os exemplos comuns incluem, mas não são limitados a, formas éster e amida de um composto que tem uma forma ativa carregando uma porção de ácido carboxílico. Exemplos de ésteres farmacologicamente aceitáveis dos compostos desta descrição incluem, mas não são limitados a, ésteres de alquila (por exemplo, com entre cerca de um e cerca de seis carbo-

nos) o grupo alquila é uma cadeia reta ou ramificada. Os ésteres aceitáveis igualmente incluem ésteres de cicloalquila e ésteres de arilalquila, tais como, mas não limitados a, benzila. Exemplos de amidas farmacologicamente aceitáveis dos compostos desta descrição incluem, mas não são limitados a, amidas primárias e amidas de alquila secundária e terciária (por exemplo, tendo entre cerca de um e cerca de seis carbonos). Amidas e ésteres dos compostos desta descrição podem ser preparados de acordo com métodos convencionais. Uma discussão completa de profármacos é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos os quais incorporados neste para referência para todas as finalidades.

[000199] "Metabólito" se refere ao produto de quebra ou final de um composto ou de seu sal produzido por metabolismo ou biotransformação no corpo de animal ou ser humano; por exemplo, biotransformação para uma molécula mais polar, tal como por oxidação, redução ou hidrólise, ou para um conjugado (vide Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8^{sup}.th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990 para uma discussão de biotransformação). Como usado neste, o metabólito de um composto desta descrição ou seu sal pode ser a forma biologicamente ativa do composto no corpo. Em um exemplo, um pró-fármaco pode ser usado de modo que a forma biologicamente ativa, um metabólito, seja liberada *in vivo*. Em outro exemplo, um metabólito biologicamente ativo é descoberto fortuitamente, isto é, nenhum projeto de pró-fármaco *per se* foi empreendido. Um ensaio para a atividade de um metabólito de um composto desta descrição é conhecido daqueles versados na técnica à luz da descrição presente.

[000200] Os compostos desta descrição igualmente incluem derivados de N-óxido e derivados protegidos de compostos da fórmula I, II ou III. Por exemplo, quando compostos da fórmula I contêm um átomo de nitrogênio oxidável, o átomo de nitrogênio pode ser convertido a um N-óxido por métodos conhecidos na técnica. Quando os compostos da fórmula I contêm grupos tais como hidróxi, carbóxi, tiol ou qualquer grupo contendo um átomo de nitrogênio, estes grupos podem ser protegidos com um “grupo de proteção” ou “grupo protetor” apropriado. Uma lista detalhada de grupos protetores apropriados pode ser encontrada em T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991, cuja descrição é incorporada neste para referência em sua totalidade. Os derivados protegidos dos compostos de fórmula I podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica.

[000201] “Tratamento” ou “tratar” uma doença, distúrbio ou síndrome, como usado neste, inclui (i) impedir a doença, o distúrbio ou a síndrome de ocorrer em um ser humano, isto é, fazer com que os sintomas clínicos da doença, do distúrbio ou da síndrome não se desenvolvam em um animal que possa ser exposto a ou predisposto à doença, ao distúrbio ou a síndrome, mas ainda não experimentou nem exibiu sintomas da doença, do distúrbio ou da síndrome; (ii) inibir a doença, o distúrbio ou a síndrome, isto é, prendendo seu desenvolvimento; e (iii) aliviar a doença, o distúrbio ou a síndrome, isto é, causando a regressão da doença, do distúrbio ou da síndrome. Como é conhecido na técnica, ajustes para liberação sistêmica versus localizada, idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, interação de fármaco e a severidade da condição podem ser necessários e serão verificados por experimentação rotineira por alguém versado na técnica.

[000202] Alguém versado na técnica compreenderia que determinados complexos proteína-ligante cristalizados, em particular complexos

de HSP90-ligante e suas coordenadas de estrutura de raios X correspondentes, podem ser usados para revelar novas informações estruturais úteis para compreender a atividade biológica de quinase como descrito neste. Também, as características estruturais chave das proteínas acima mencionadas, particularmente a forma do local de ligação do ligante, são úteis em métodos para projetar ou identificar moduladores seletivos de quinases e em resolução de estruturas de outras proteínas com características similares. Tais complexos proteína-ligante, tendo compostos desta descrição como seu componente ligante, são um aspecto desta descrição.

[000203] Também, alguém versado na técnica apreciaria que tais cristais de qualidade de raios X apropriados pudessem ser usados como parte de um método de identificar um agente candidato capaz de ligar e modular a atividade de quinase. Tais métodos podem ser caracterizados pelos seguintes aspectos: a) introduzir em um programa de computador apropriado, informação que define um domínio de ligação de ligante de uma quinase em uma conformação (por exemplo, como definido pelas coordenadas de estrutura de raios X obtidas de cristais de qualidade de raios X apropriados como descritos acima) em que o programa de computador cria um modelo das estruturas tridimensionais do domínio de ligação de ligando, b) introduzir um modelo da estrutura tridimensional de um agente candidato no programa de computador, c) sobrepor o modelo do agente candidato no modelo do domínio de ligação de ligante, e d) avaliar se o modelo do agente candidato cabe espacialmente no domínio de ligação de ligante. Os aspectos a-d não são realizados necessariamente na ordem acima mencionada. Tais métodos podem ainda envolver: executar projeto de fármaco racional com o modelo da estrutura tridimensional e selecionar um agente candidato potencial conjuntamente com a modelagem de computador.

[000204] Adicionalmente, a pessoa qualificada na técnica apreciaria

que tais métodos pudessem ainda envolver: empregar um agente candidato, assim determinado para caber espacialmente no domínio de ligação de ligante, em um ensaio da atividade biológica para modulação de quinase, e determinar se o dito agente candidato modula a atividade de quinase no ensaio. Tais métodos podem igualmente incluir a administração do agente candidato, determinado a modular a atividade de quinase, a um mamífero que sofre de uma condição tratável por modulação de quinase, tal como aquele descrito acima.

[000205] Também, a pessoa versada na técnica apreciaria que os compostos descritos neste pudessem ser usados em um método de avaliar a capacidade de um agente de teste se associar com uma molécula ou um complexo molecular que compreende um domínio de ligação de ligante de uma quinase. Tal método pode ser caracterizado pelos seguintes aspectos: a) criar um modelo de computador de um bolsão de ligação de quinase usando coordenadas de estrutura obtidas de cristais de qualidade de raios X apropriados, b) empregar algoritmos computacionais para executar uma operação de encaixe entre o agente de teste e o modelo de computador do bolsão de ligação, e c) analisar os resultados da operação de encaixe para quantificar a associação entre o agente de teste e o modelo de computador do bolsão de ligação.

Administração Geral

[000206] Em determinadas outras modalidades preferidas, a administração pode preferivelmente ser pela via oral. A administração dos compostos desta descrição, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, na forma pura ou em uma composição farmacêutica apropriada, pode ser realizada através de quaisquer modos aceitos de administração ou agentes para servir a utilidades similares. Assim, a administração pode ser, por exemplo, oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular ou subcutânea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesi-

cal, intracisternal ou retal, na forma de sólido, semissólido, pó liofilizado ou formas de dosagem líquidas tais como, por exemplo, comprimidos, supositórios, pílulas, cápsulas elásticas macias e cápsulas de gelatina duras, pós, soluções, suspensões ou aerossóis, ou similares, preferivelmente em formas de dosagem unitária apropriadas para administração simples de dosagens precisas.

[000207] As composições incluirão um veículo ou excipiente farmacêutico convencional e um composto desta descrição como o/um agente ativo e, além disso, podem incluir veículos e adjuvantes, etc.

[000208] Adjuvantes incluem agentes de conservação, umectação, suspensão, adoçamento, flavorização, perfumação, emulsificação e agentes distribuidores. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser assegurada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e similares. Pode igualmente ser desejável incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio e similares. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser causada pelo uso de agentes que retardam a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

[000209] Se desejado, uma composição farmacêutica dos compostos nesta descrição pode igualmente conter quantidades menores de substâncias auxiliares, tais como agentes de umectação ou emulsificação, agentes de tamponamento de pH, antioxidantes e similares tais como, por exemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

[000210] A escolha da formulação depende de vários fatores, tais como o modo de administração da fármaco (por exemplo, por administração oral, formulações na forma de comprimidos, pílulas ou cápsulas são preferidas) e a biodisponibilidade da substância farmacológica. Recentemente, formulações farmacêuticas foram desenvolvidas espe-

cialmente para fármacos que mostram biodisponibilidade ruim com base no princípio de que a biodisponibilidade pode ser aumentada aumentando a área de superfície, isto é, diminuindo o tamanho de partícula. Por exemplo, a patente US 4.107.288 descreve uma formulação farmacêutica que tem partículas na faixa de tamanho de 10 a 1.000 nanômetros em que o material ativo é suportado em uma matriz reticulada de macromoléculas. A patente US 5.145.684 descreve a produção de uma formulação farmacêutica em que a substância farmacológica é pulverizada a nanopartículas (tamanho de partícula médio de 400 nanômetros) na presença de um modificador de superfície e, então, dispersada em um meio líquido para dar uma formulação farmacêutica que exiba biodisponibilidade notavelmente elevada.

[000211] As composições apropriadas para injeção parenteral podem compreender soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas estéreis fisiologicamente aceitáveis e pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Exemplos de portadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos apropriados incluem água, etanol, polióis (propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerol e similares), misturas apropriadas dos mesmos, óleos vegetais (tais como óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etila. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula exigido no caso de dispersões e pelo uso de tensoativos.

[000212] Uma via da administração preferível é oral usando um regime de dosagem diário conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau de severidade do estado da doença a ser tratada.

[000213] Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um

excipiente habitual inerte (ou veículo), tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcio ou (a) enchimentos ou prolongadores, como por exemplo, amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, ácido silícico, (b) ligantes, como por exemplo, derivados de celulose, amido, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e goma acácia, (c) umectantes, como por exemplo, glicerol, (d) agentes de desintegração, como por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, croscarmelose de sódio, silicatos complexos e carbonato de sódio, (e) retardadores de solução, como por exemplo, parafina, (f) aceleradores de absorção, como por exemplo, compostos de amônio quaternário, (g) agentes umectantes, como por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, estearato de magnésio e similares, (h) adsorventes, como por exemplo, caulim e bentonita e (i) lubrificantes, como por exemplo, talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio ou misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem igualmente compreender agentes de tamponamento.

[000214] As formas de dosagem sólidas, como descrito acima, podem ser preparadas com revestimentos e cascas, tais como revestimentos entéricos e outros bem conhecidos na técnica. Elas podem conter agentes pacificadores e podem igualmente ser de tal composição que liberam o composto ou os compostos ativos em uma determinada parte do trato intestinal de uma maneira retardada. Exemplos de composições implantadas que podem ser usadas são substâncias e ceras poliméricas. Os compostos ativos podem igualmente estar em forma microencapsulada, se apropriado, com os um ou mais dos excipientes acima mencionados.

[000215] As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Tais formas de dosagem são preparadas, por

exemplo, por dissolução, dispersão, etc., de um composto (ou compostos) desta descrição, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um veículo como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e similares; agentes de solubilização e emulsificadores como, por exemplo, álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etil, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida; óleos, em particular, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de germe de milho, óleo de oliva, óleo de rícino, e óleo de gergelim, glicerol, álcool de tetra-hidrofurfurila, polietilenoglicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano; ou misturas destas substâncias, e similares, para desse modo formarem uma solução ou uma suspensão.

[000216] As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois de isoestearila etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitol e sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, ou misturas destas substâncias, e similares.

[000217] As composições para as administrações retais são, por exemplo, supositórios que podem ser preparados misturando os compostos desta descrição com, por exemplo, excipientes ou veículos não irritantes apropriados, tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou uma cera de supositório, que são sólidos a temperaturas ordinárias, mas líquidos na temperatura do corpo e, em consequência, derretem enquanto em uma cavidade corporal apropriada e liberam o componente ativo na mesma.

[000218] As formas de dosagem para administração tópica de um composto desta descrição incluem unguentos, pós, pulverizações e inalantes. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo fisiologicamente aceitável e quaisquer conservantes,

tampões ou propelentes como possa ser exigido. As formulações oftálmicas, unguentos oculares, pós e soluções são contempladas igualmente para os compostos desta descrição.

[000219] Gases comprimidos podem ser usados para dispersar um composto desta descrição na forma de aerossol. Os gases inertes apropriados para esta finalidade são nitrogênio, dióxido de carbono, etc.

[000220] Geralmente, dependendo do modo pretendido de administração, as composições farmacêuticamente aceitáveis conterão aproximadamente 1% a aproximadamente 99% por peso de um composto (ou compostos) desta descrição, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e 99% a 1% por peso de um excipiente farmacêutico apropriado. Em um exemplo, a composição estará entre aproximadamente 5% e aproximadamente 75% por peso de um composto (ou compostos) desta descrição, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, com o resto sendo excipientes farmacêuticos apropriados.

[000221] Os métodos reais de preparar tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão aparentes, àqueles versados na técnica; por exemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). A composição a ser administrada, em qualquer caso, conterá uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto desta descrição, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para tratamento de um estado de doença de acordo com os ensinamentos desta descrição.

[000222] Os compostos desta descrição, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são administrados em uma quantidade terapêuticamente eficaz que variará dependendo de uma variedade de fatores que incluem a atividade do composto específico empregado, a estabilidade metabólica e a duração da ação do composto, a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo, a dieta, o modo e tempo de adminis-

tração, taxa de excreção, combinação de fármacos, a severidade dos estados da doença particular e o hospedeiro que se submete à terapia. Os compostos desta descrição podem ser administrados a um paciente a níveis de dosagem de cerca de 0,1 a aproximadamente 1.000 mg por dia. Para um adulto humano normal que tem um peso corporal de aproximadamente 70 quilogramas, uma dosagem de cerca de 0,01 a aproximadamente 100 mg por quilograma de peso corporal por dia é um exemplo. A dosagem específica usada, entretanto, pode variar. Por exemplo, a dosagem pode depender de um número de fatores que incluem as exigências do paciente, a severidade da condição que está sendo tratada e a atividade farmacológica do composto que está sendo usado. A determinação de dosagens ótimas para um paciente particular é conhecida de alguém versado na técnica.

[000223] As composições incluirão um veículo ou excipiente farmacêutico convencional e um composto desta descrição como o/um agente ativo e, além disso, podem incluir outros agentes medicinais e agentes farmacêuticos. As composições dos compostos desta descrição podem ser usadas em combinação com agentes anticâncer e/ou outros agentes que são administrados geralmente a um paciente que está sendo tratado para câncer, por exemplo, cirurgia, agente(s) de radiação e/ou quimioterapêuticos. Agentes quimioterapêuticos que podem ser úteis para administração em combinação com compostos da fórmula I no tratamento de câncer incluem agentes de alquilação, agentes contendo platina.

[000224] Se formulados como uma dose fixa, tais produtos de combinação empregam os compostos desta descrição dentro da faixa de dosagem descrita acima e outros agentes farmacêuticamente ativos dentro de sua faixa de dosagem aprovada. Os compostos desta descrição podem alternativamente ser usados sequencialmente com os agentes aceitáveis farmacêuticamente conhecidos quando uma formu-

lação de combinação é imprópria.

[000225] As formulações farmacêuticas representativas que contêm os compostos descritos neste são descritas abaixo.

Procedimentos Sintéticos

[000226] Os compostos descritos neste, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ter átomos de carbono assimétricos, átomos de enxofre oxidados ou átomos de nitrogênio quaternizados em sua estrutura.

[000227] Os compostos descritos neste e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem existir como estereoisômeros únicos, racematos e como misturas de enantiômeros e diastereômeros. Os compostos descritos neste podem igualmente existir como isômeros geométricos. Todos esses estereoisômeros únicos, racematos e misturas dos mesmos, e isômeros geométricos se destinam a estar dentro do escopo dos compostos descritos neste.

[000228] Supõe-se que ao considerar descrições genéricas de compostos do descrito neste com a finalidade de construir um composto, tal construção resulta na criação de uma estrutura estável. Isto é, alguém versado na técnica reconheceria teoricamente alguns construtos que não seriam considerados normalmente como compostos estáveis (isto é, estericamente práticos e/ou sinteticamente viáveis, *supra*).

[000229] Os métodos para a preparação e/ou separação e isolamento de estereoisômeros únicos de misturas racêmicas ou misturas não racêmicas de estereoisômeros são conhecidos na técnica. Por exemplo, isômeros (R)- e (S)- oticamente ativos podem ser preparados usando síntons quirais ou reagentes quirais, ou ser resolvidos usando técnicas convencionais. Os enantiômeros (isômeros R- e S-) podem ser resolvidos por métodos conhecidos daqueles versados na técnica, por exemplo, por: formação de sais ou complexos diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização; através de for-

mação de derivados diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, pela cristalização, reação seletiva de um enantiômero com um reagente específico de enantiômero, por exemplo, oxidação ou redução enzimática, seguida pela separação dos enantiômeros modificados e não modificados; ou cromatografia gás-líquido ou líquida em um ambiente quiral, por exemplo, em um suporte quiral, tal como sílica com um ligando quiral de ligação ou na presença de um solvente quiral. Apreciar-se-á que onde um enantiômero desejado é convertido em outra entidade química por um dos procedimentos de separação descritos acima, uma etapa adicional possa ser exigida para liberar a forma enantiomérica desejada. Alternativamente, o enantiômero específico pode ser sintetizado por síntese assimétrica usando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente ativos ou convertendo um enantiômero no outro por transformação assimétrica. Para uma mistura de enantiômeros, enriquecida em um enantiômero particular, o enantiômero componente principal pode ainda ser enriquecido (com perda concomitante no rendimento) por recristalização.

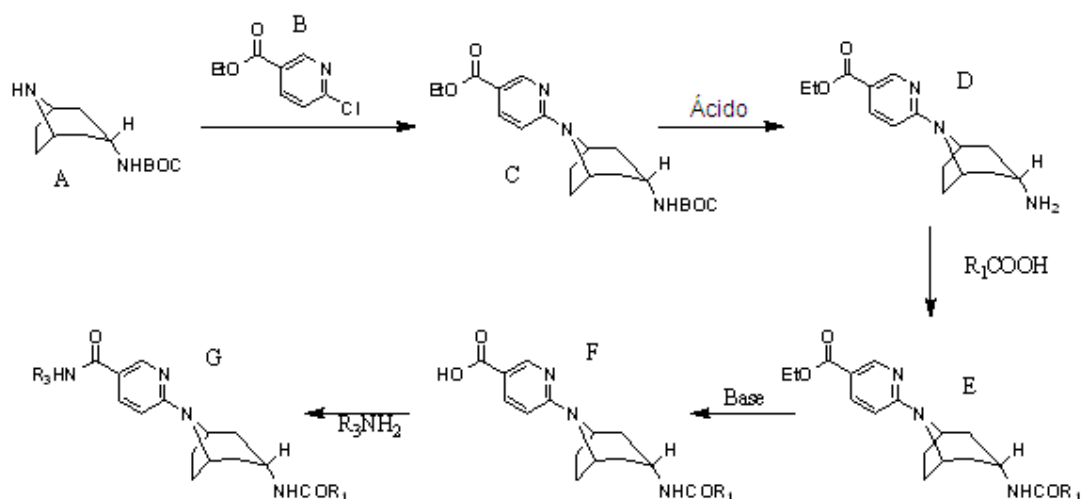
[000230] Além disso, os compostos desta descrição podem existir em forma não solvatada assim como em forma solvatada com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como água, etanol e similares. Geralmente, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para as finalidades dos compostos desta descrição.

[000231] Além disso, pretende-se que a presente descrição cubra os compostos feitos ou usando técnicas sintéticas orgânicas padrão, incluindo química combinatória, ou por métodos biológicos, tais como digestão bacteriana, metabolismo, conversão enzimática e similares.

[000232] Os exemplos e esquema abaixo ilustram o procedimento sintético geral para os compostos descritos neste. A síntese dos compostos descritos neste não é limitada por estes exemplos e esquemas.

A pessoa versada na técnica saberá que outros procedimentos podem ser usados para sintetizar os compostos descritos neste e que os procedimentos descritos nos exemplos e esquemas é somente um tal procedimento. Nas ilustrações abaixo, alguém versado na técnica reconheceria que condições de reação específicas, reagentes adicionados, solventes e temperaturas de reação podem ser modificados para a síntese de compostos específicos que caem dentro do escopo desta descrição.

ESQUEMA SINTÉTICO 1:



[000233] O Esquema 1 descreve a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 1 onde R_1 e R_3 são como definidos no relatório.

[000234] No Esquema 1, o composto (B) é adicionado ao composto (A) sob condições apropriadas de reação para sofrer uma reação de substituição nucleofílica aromática para chegar ao composto (C). O composto (C) é, então, desprotegido sob condições ácidas, tal como HCl, para remover Boc e chegar ao composto (D). Ao composto (D), $R_1\text{COOH}$ é adicionado sob condições apropriadas de reação e com um reagente apropriado de acoplamento, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (E). O carboxilato do composto (E) é, então, hidrolisado sob circunstâncias básicas para render o ácido carboxílico do composto (F). $R_3\text{NH}_2$ é, então, adicionado ao composto F sob condições apropriadas de reação e com um re-

agente apropriado de acoplamento, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (G).

EXEMPLO 1: 6-[3-endo-({[(2-metil-3-metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-({4-[4-(2-metilpropil)piperazin-1-il]fenil}metil)piridina-3-carboxamida.

[000235] ETAPA 1: Cloridrato de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-ilcarbamato de 1,1-dimetiletila (sintetizado de acordo com o método da preparação de reagente 1) (10,44 g, 40 mmols), 6-cloronicotinato de etila (7,4 g, 40 mmols) e trietilamina (22,4 mL, 160 mmols) foram adicionados a 1,2-dimetoxietano (40 mL) e a suspensão resultante foi aquecida a 125°C por 24 horas em um vaso tubular selado. Ao resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila (200 mL), a seguir lavada, então, com água (200 mL). A camada orgânica foi lavada duas vezes com ácido cítrico aquoso a 10% (2x 100 mL), salmoura, então, seca sobre sulfato de sódio anidro. Filtração e concentração permitiram um resíduo sólido que foi, então, suspenso em éter etílico. O sólido foi coletado por filtração, então, lavado com éter etílico adicional para dar 6-[3-endo-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila (6,78 g, rendimento de 45%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,63 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,53 (br s, 2H), 4,24 (q, 2H), 3,43 (br s, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 4H), 1,75 (br d, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (tr, 3H).

[000236] ETAPA 2: A uma solução de 6-[3-endo-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila (2,83 g, 7,54 mmols) em etanol (20 mL) foi adicionada uma solução de ácido clorídrico a 4N em dioxano (20 mL), e a mistura de reação foi recirculada por 2 min. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila (100 mL), e carbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado até a cama-

da aquosa alcançar pH 10. As camadas foram separadas, a camada aquosa foi ainda extraída com acetato de etila (2 x 50 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas sobre sulfato de sódio e concentradas para dar 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxilato de etila (1,88 g, 90% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,65 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,59 (br s, 2H), 4,30 (q, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,30-2,05 (m, 6H), 1,58 (d, 2H), 1,35 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 276 (MH^+).

[000237] ETAPA 3: Uma solução de 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxilato de etila (2,63 g, 9,55 mmols), ácido 3-metóxi-2-metilbenzoico (1,59 g, 9,55 mmols), HATU (3,63 g, 9,55 mmols) e di-isopropiletilamina (3,70 g, 28,65 mmols) em dimetilformamida (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 dias. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (150 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado (50 mL), cloreto de lítio aquoso a 5% (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de sódio e seca para proporcionar 6-[3-endo-([2-metil-3-metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila bruto (4,73 g). MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$: 424 (MH^+).

[000238] ETAPA 4: Uma suspensão de 6-[3-endo-([2-metil-3-metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila bruto (4,72 g, max. 9,55 mmols) e hidróxido de potássio (1,07 g, 19,10 mmols) em metanol (90 mL) e água (30 mL) foi agitada a 60°C por 2 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente parte do metanol foi evaporada, água foi adicionada à mistura resultante e o pH ajustado para 5 com ácido clorídrico aquoso a 1N. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco para dar ácido 6-[3-endo-([2-metil-3-metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-

il]piridina-3-carboxílico (3,14 g, 83% de rendimento em duas etapas). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 12,45 (s, 1H), 6,83 (br s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,60 (br s, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,87 (d, 2H); MS (EI) for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: 396 (MH^+).

[000239] ETAPA 5: Uma solução de 4-[4-(aminometil)fenil]piperazina-1-carboxilato de tert-butila (223 mg, 0,77 mmol), ácido 6-[3-endo-({[2-metil-3-metiloxi]fenil]-carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxílico (324 mg, 0,77 mmol), HATU (291 mg, 0,77 mmol) e di-isopropiletilamina (302 mg, 2,34 mmols) em dimetilformamida (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado (25 mL), cloreto de lítio aquoso a 5% (2 x 25 mL), e salmoura (25 mL), seca sobre sulfato de sódio e seca para fornecer 4-(4-({[6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-il]carbonil}amino]metil}fenil)piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (498 mg, 97% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,58 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,92 (m, 4H), 6,53 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,13 (t, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,48 (s, 9H); MS (EI) for $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5$: 669 (MH^+).

[000240] ETAPA 6: A uma solução de 4-(4-({[6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-il]carbonil}amino]metil}fenil)piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (495 mg, 0,74 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionada uma solução de ácido clorídrico a 4N em dioxano (5 mL), e a mistura de reação foi recirculada por 2 min. A concentração e purificação por HPLC prepara-

tória (acetato de amônio-acetonitrila aquoso 0,1%) forneceu sal de acetato de 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(4-piperazin-1-ilfenil)metil]piridina-3-carboxamida (45 mg, 9% yield). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,47 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,92 (s, 6H), 1,90 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$: 569 (MH^+).

[000241] ETAPA 7: Uma mistura de 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(4-piperazin-1-ilfenil)metil]piridina-3-carboxamida (276 mg, 0,30 mmol), 1-iodo-2-metilpropano (62 mg, 0,34 mmol) e carbonato de cézio (500 mg, 1,50 mmol) em dimetilformamida (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Purificação por HPLC preparatória (acetato de amônio-acetonitrila aquoso 0,1%) forneceu sal de acetato de 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-({4-[4-(2-metilpropil)piperazin-1-il]fenil}metil)piridina-3-carboxamida (17 mg, 8% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,59 (br s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,23 (m, 5H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 0,94 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_3$: 625 (MH^+).

[000242] Usando técnicas sintéticas análogas e substituindo por reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [1(A)-1(FC)] foram preparados. Materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente a menos que de outra forma indicado.

[000243] 1(B): N-ciclopropil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usan-

do ciclopropilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{25}H_{30}N_4O_3$: 435 (MH^+).

[000244] 1(C): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[2-(metiloxi)etil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-metoxietilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{25}H_{32}N_4O_4$: 453 (MH^+).

[000245] 1(D): N-[2-(dimetilamino)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-(dimetilamino)etilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{26}H_{35}N_5O_3$: 466 (MH^+).

[000246] 1(E): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-morfolin-4-ilet)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-(morfolin-4-il)etilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{28}H_{37}N_5O_4$: 507,99 (MH^+).

[000247] 1(F): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-aminometilpiridina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{28}H_{31}N_5O_3$: 485,97 (MH^+).

[000248] 1(G): N-ciclopentil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando ciclopentilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{27}H_{34}N_4O_3$: 463,02 (MH^+).

[000249] 1(H): N-[(2-clorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usan-

do 2-clorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$: 519,99 (MH^+).

[000250] 1(I): N-[(4-clorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-clorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$: 519,93 (MH^+).

[000251] 1(J): N-{2-[3,4-bis(metiloxi)fenil]etil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3,4-dimetoxifenetilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{32}H_{38}N_4O_5$: 558,94 (MH^+).

[000252] 1(K): N-(furan-2-ilmetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando furfurilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{27}H_{30}N_4O_4$: 474,97 (MH^+).

[000253] 1(L): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-metilpropil)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando isobutilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{26}H_{34}N_4O_3$: 451,01 (MH^+).

[000254] 1(M): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-{[4-(metiloxi)fenil]metil}piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-metoxibenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{34}N_4O_4$: 514,97 (MH^+).

[000255] 1(N): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[3-(metiloxi)propil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-

metoxipropilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{26}H_{34}N_4O_4$: 497,00 (MH^+).

[000256] 1(O): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(4-metilfenil)metil]piridina-3-carboxamida.

Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-metilbenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{34}N_4O_3$: 498,98 (MH^+).

[000257] 1(P): N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando piperonilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{32}N_4O_5$: 528,94 (MH^+).

[000258] 1(Q): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-prop-2-in-1-ilpiridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando propargilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{25}H_{28}N_4O_3$: 432,98 (MH^+).

[000259] 1(R): N-([3,4-bis(metiloxi)fenil]metil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3,4-dimetoxibenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{31}H_{36}N_4O_5$: 544,96 (MH^+).

[000260] 1(S): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{42}N_6O_3$: 535,03 (MH^+).

[000261] 1(T): N-[2-(etiltio)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando

do 2-(etiltio)etilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{26}H_{34}N_4O_3S$: 482,97 (MH^+).

[000262] 1(U): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(1S,2S)-2-[(fenilmetil)oxi]ciclopentil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (1S,2S)-2-(benziloxi)ciclopentilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{34}H_{40}N_4O_4$: 568,98 (MH^+).

[000263] 1(V): N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (6-cloropiridin-3-il)metilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{28}H_{30}ClN_5O_3$: 520,92 (MH^+).

[000264] 1(W): N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-cloro-6-fluorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{30}ClFN_4O_3$: 537,90 (MH^+).

[000265] 1(X): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[2-(metiltio)etil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-(metiltio)etilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{25}H_{32}N_5O_3S$: 469,45 (MH^+).

[000266] 1(Y): N-butil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando butilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{26}H_{34}N_4O_3$: 451,08 (MH^+).

[000267] 1(Z): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(3-morfolin-4-ilpropil)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-(morfolin-

4-il)propilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{39}N_5O_4$: 522,08 (MH^+).

[000268] 1(AA): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-piridin-4-ilet)piridina-3-carboxamida.

Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-(piridin-4-il)etilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{33}N_5O_3$: 500,45 (MH^+).

[000269] 1(AB): N-{2-[(1-metilet)oxi]etil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-[(1-metilet)oxi]etilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{27}H_{36}N_4O_4$: 481,07 (MH^+).

[000270] 1(AC): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-piridin-3-ilet)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-(piridin-3-il)etilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{33}N_5O_3$: 499,99 (MH^+).

[000271] 1(AD): N-[4,4-bis(metiloxi)butil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4,4-bis(metiloxi)butilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{28}H_{38}N_4O_5$: 511,04 (MH^+).

[000272] 1(AE): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (5-metilpirazin-2-il)metilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{28}H_{32}N_6O_3$: 501,57 (MH^+).

[000273] 1(AF): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[3-(propiloxi)propil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-

(propiloxi)propilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{28}H_{38}N_4O_4$: 495,05 (MH^+).

[000274] 1(AG): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-({[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]metil}piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3,4,5-tris(metiloxi)benzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{32}H_{38}N_4O_6$: 575,32 (MH^+).

[000275] 1(AH): N-({[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3,5-bis(metiloxi)benzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{31}H_{36}N_4O_5$: 544,97 (MH^+).

[000276] 1(AI): N-[(1S)-1-(4-({[2-(dietilamino)etil]oxi}fenil)etil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-({[4-[(1S)-1-aminoetil]fenil]oxi}-N,N-dietiletanamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 4) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,59 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,90 (m, 3H), 6,74 (d, 1H), 5,18 (q, 1H), 4,59 (br s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,67 (q, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,53 (d, 3H), 1,09 (t, 6H); MS (EI) para $C_{36}H_{47}N_5O_4$: 614 (MH^+).

[000277] 1(AJ): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-({[4-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil}piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-trifluorometoxibenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{31}F_3N_4O_4$: 569,59 (MH^+).

[000278] 1(AK): N-(ciclopropilmetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-

(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando ciclopropilmetilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{26}H_{32}N_4O_3$: 499,39 (MH^+).

[000279] 1(AL): N-([2,4-bis(metiloxi)fenil]metil)-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2,4-bis(metiloxi)benzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{31}H_{36}N_4O_5$: 545,66 (MH^+).

[000280] 1(AM): N-[(4-bromofenil)metil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-bromobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{31}BrN_4O_3$: 564 (MH^+).

[000281] 1(AN): N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{28}H_{36}N_4O_5$: 509 (MH^+).

[000282] 1(AO): 6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3S)-1-(fenilmetil)pirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (S)-1-benzilpirrolidin-3-amina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{33}H_{39}N_5O_3$: 554 (MH^+).

[000283] 1(AP): 6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3R)-1-(fenilmetil)pirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (R)-1-benzilpirrolidin-3-amina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{33}H_{39}N_5O_3$: 554 (MH^+).

[000284] 1(AQ): N-[3-(dietilamino)propil]-6-[3-endo-([2-metil-3-

(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-(dietilamino)propilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{41}N_5O_3$: 508 (MH^+).

[000285] 1(AR): N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-(1-metiletiloxi)propilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{28}H_{38}N_4O_4$: 495 (MH^+).

[000286] 1(AS): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-propilpiridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando propilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{25}H_{32}N_4O_3$: 437 (MH^+).

[000287] 1(AT): N-[2-(dietilamino)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-(dietilamino)etilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{28}H_{39}N_5O_3$: 494 (MH^+).

[000288] 1(AU): N-(3-metilbutil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-metilbutilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{27}H_{36}N_4O_3$: 465 (MH^+).

[000289] 1(AV): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3-metilfenil)metil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-metilbenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{34}N_4O_3$: 499 (MH^+).

[000290] 1(AW): N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-

(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-fluorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{31}FN_4O_3$: 503 (MH^+).

[000291] 1(AX): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(2-metilfenil)metil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-metilbenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{34}N_4O_3$: 499 (MH^+).

[000292] 1(AY): N-[(3-clorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-clorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$: 520 (MH^+).

[000293] 1(AZ): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(tetra-hidrofuran-2-ilmetil)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando tetra-hidrofurfurilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{27}H_{34}N_4O_4$: 479 (MH^+).

[000294] 1(BA): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{37}N_5O_4$: 520 (MH^+).

[000295] 1(BB): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{39}N_5O_3$: 506 (MH^+).

[000296] 1(BC): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-

8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-piperidin-1-iletíl)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-(piperidin-1-il)etilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{39}N_5O_3$: 506 (MH^+).

[000297] 1(BD): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-{[2-(metiloxi)fenil]metil}piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-metoxibenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{34}N_4O_4$: 515 (MH^+).

[000298] 1(BE): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-{[3-(metiloxi)fenil]metil}piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-metoxibenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{34}N_4O_4$: 515 (MH^+).

[000299] 1(BF): N-[(2-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-fluorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{31}FN_4O_3$: 503 (MH^+).

[000300] 1(BG): N-[(4-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-fluorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{31}FN_4O_3$: 503 (MH^+).

[000301] 1(BH): N-[(1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-amino-(1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]heptano na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{36}N_4O_3$: 489 (MH^+).

[000302] 1(BI): N-(3,3-dimetilbutil)-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3,3-dimetilbutilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{28}H_{38}N_4O_3$: 479 (MH^+).

[000303] 1(BJ): N-{[2,3-bis(metiloxi)fenil]metil}-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2,3-dimetoxibenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{31}H_{36}N_4O_5$: 545 (MH^+).

[000304] 1(BK): N-{[2-(etiloxi)fenil]metil}-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-etoxibenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{31}H_{36}N_4O_4$: 529 (MH^+).

[000305] 1(BL): 6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 1-benzil-4-aminopiperidina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{34}H_{41}N_5O_3$: 463 (MH^+).

[000306] 1(BM): 4-[(6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridin-3-il]carbonil)amino]piperidina-1-carboxilato de etila. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-aminopiperidina-1-carboxilato de etila na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{39}N_5O_5$: 550 (MH^+).

[000307] 1(BN): 6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-tienilmetil)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-aminometiltiofeno na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS

(EI) para $C_{27}H_{30}N_4O_3S$: 491 (MH^+).

[000308] 1(BO): N-ciclobutil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando ciclobutilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{26}H_{32}N_4O_3$: 449 (MH^+).

[000309] 1(BP): N-[3-(etiloxi)propil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-(etiloxi)propilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{27}H_{36}N_4O_4$: 481 (MH^+).

[000310] 1(BQ): N-[3-(dimetilamino)propil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-(dimetilamino)propilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{27}H_{37}N_5O_3$: 480 (MH^+).

[000311] 1(BR): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-trifluorometilbenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{31}F_3N_4O_3$: 553 (MH^+).

[000312] 1(BS): N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2,4-difluorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{30}F_2N_4O_3$: 521 (MH^+).

[000313] 1(BT): N-[(2,5-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2,5-difluorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e

7. MS (EI) para $C_{29}H_{30}F_2N_4O_3$: 521 (MH^+).

[000314] 1(BU): N-[(2,6-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2,6-difluorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{30}F_2N_4O_3$: 521 (MH^+).

[000315] 1(BV): N-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3,4-difluorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{29}H_{30}F_2N_4O_3$: 521 (MH^+).

[000316] 1(BW): N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{28}H_{34}N_6O_3$: 503 (MH^+).

[000317] 1(BX): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-metilfenil)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-metilanilina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,61 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (d, 2H). MS (EI) para $C_{29}H_{32}N_4O_3$: 485,6 (MH^+).

[000318] 1(BY): N-(3,5-dimetilfenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3,5-dimetilanilina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,83 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04

(dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,59 (s, br, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,21 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (d, 2H). MS (EI) para $C_{30}H_{34}N_4O_3$: 499,4 (MH^+).

[000319] 1(BZ): N-1,3-benzodioxol-5-il-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando benzo[d][1,3]dioxol-5-amina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,88 (t, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,59 (s, br, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,87 (d, 2H). MS (EI) para $C_{29}H_{30}N_4O_5$: 515,5 (MH^+).

[000320] 1(CA): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(4-metilfenil)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-metilanilina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,90 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,27 (m, 5H), 2,12 (m, 5H), 1,99 (m, 2H), 1,87 (d, 2H). MS (EI) para $C_{29}H_{32}N_4O_3$: 485,8 (MH^+).

[000321] 1(CB): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3-metilfenil)metil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-metilanilina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{30}H_{34}N_4O_3$: 499 (MH^+).

[000322] 1(CC): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[2-(metiloxi)fenil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-metoxianilina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN

(400 MHz, d6-DMSO): 9,22 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,57 (s, br, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,87 (m, 3H). MS (EI) para C₂₉H₃₂N₄O₄: 501 (MH⁺).

[000323] 1(CD): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[3-(metiloxi)fenil]piridina-3-carboxamida.

Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-metoxianiline na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): 9,93 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 4,57 (s, br, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (d, 2H). MS (EI) para C₂₉H₃₂N₄O₄: 501 (MH⁺).

[000324] 1(CE): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[4-(metiloxi)fenil]piridina-3-carboxamida.

Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-metoxianilina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): 9,87 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 4,58 (s, br, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (d, 2H). MS (EI) para C₂₉H₃₂N₄O₄: 501 (MH⁺).

[000325] 1(CF): N-(3-clorofenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-cloroanilina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): 10,14 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,02 (1H), 6,85 (m, 2H), 4,60 (s, br, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,87 (d,

2H). MS (EI) para $C_{28}H_{29}ClN_4O_3$: 506 (MH^+).

[000326] 1(CG): N-(4-fluorofenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-fluoroanilina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 10,04 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,59 (s, br, 2H), 3,83 (m 1H), 3,80 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,14 (m, 5H), 1,99 (m, 2H), 1,87 (d, 2H). MS (EI) para $C_{28}H_{29}FN_4O_3$: 489 (MH^+).

[000327] 1(CH): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)etil]piridina-3-carboxamida. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,76 (br s, 2H), 9,46 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,24 (tr, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,20-5,10 (br m, 1H), 4,01 (br, 4H), 3,92 (br, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (br, 4H), 2,35-2,28 (br m, 2H), 2,20-2,00 (br m, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,52 (d, 3H). Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-(5-(1-aminoetil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butila na etapa 5 (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 7), então omissão da etapa 6.

[000328] 1(Cl): N-[1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 8) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$): 8,59 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,24-7,19 (m, 4H), 6,92 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,61 (br, 2H), 4,25 (q, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,21, (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,64 (br, 1H), 1,57 (d, 3H); MS (EI) para $C_{30}H_{32}BrFN_4O_3$: 696 (MH^+).

[000329] 1(CJ): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-{{[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]metil}piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzilamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 2) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,81 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,01 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,61 (m, 4H), 4,23 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,47 (q, 2H), 3,08 (d, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,42 (m, 8H), 2,19 (m, 4H), 1,99 (d, 2H), 1,92-1,80 (br m, 6H), 1,21 (m, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_3$: 582 (MH^+).

[000330] 1(CK): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (3R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de 1,1-dimetiletila na etapa 5, então omissão da etapa 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,48 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33-8,38 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,86 (br s, 2H), 4,52-4,57 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,19-3,29 (m, 2H), 2,30 (d, 2H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,98-2,06 (m, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$: 464 (MH^+).

[000331] 1(CL): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-piperidin-3-ilpiridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 1,1-dimetiletil-3-aminopiperidina-1-carboxilato na etapa 5, então, omissão da etapa 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,43 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,88 (br s, 2H), 4,19-4,27 (m, 1H), 3,88-3,93 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,87-2,96 (m, 2H), 2,30 (d, 2H), 2,15 (s, 4H), 1,98-2,06 (m, 3H), 1,87-1,92 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: 478 (MH^+).

[000332] 1(CM): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-piperidin-4-ilpiridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 1,1-dimetiletil-4-aminopiperidina-1-carboxilato na etapa 5, então omissão da etapa 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,02 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,31 (d, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,30 (d, 2H), 2,15 (s, 4H), 1,94-2,10 (m, 5H), 1,80 (q, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: 478 (MH^+).

[000333] 1(CN): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(pirrolidin-3-ilmetil)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 1,1-dimetiletil-3-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato na etapa 5, então omissão da etapa 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,31 (t, 2H), 9,14 (t, 1H), 8,77 (br s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,35-8,40 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,65-3,74 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 1H), 2,89 (s, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,31 (d, 2H), 2,15 (s, 4H), 1,98-2,05 (m, 4H), 1,63-1,70 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: 478 (MH^+).

[000334] 1(CO): N-cyclohexyl-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando ciclo-hexilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,59 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,73 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,19 (d, 2H), 2,14 (s, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 2H), 1,72-1,85 (m, 5H), 1,60 (d, 1H), 1,29 (t, 3H), 1,01-1,19 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$: 477

(MH⁺).

[000335] 1(CP): N-metil-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando metilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,47 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,86-3,92 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,78 (d, 2H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,11-2,16 (m, 5H), 1,99-2,02 (m, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,93 (s, 1H). MS (EI) para C₂₃H₂₈N₄O₃: 409 (MH⁺).

[000336] 1(CQ): N-etil-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando etilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,59 (d, 1H), 8,21 (t, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,22-3,29 (m, 2H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,10 (t, 3H). MS (EI) para C₂₄H₃₀N₄O₃: 423 (MH⁺).

[000337] 1(CR): 6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(1R)-1-feniletil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (1R)-1-feniletanamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,72 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,31-7,39 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,12-5,19 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,24 (d, 2H), 2,14 (s, 4H), 2,11 (s, 1H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,47 (d, 3H). MS (EI) para C₃₀H₃₄N₄O₃: 499 (MH⁺).

[000338] 1(CS): 6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-feniletil]piridina-3-carboxamida.

Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (1S)-1-feniletanamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,74 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,02-7,05 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,12-5,19 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (d, 2H), 2,14 (s, 4H), 2,11 (s, 1H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,47 (d, 3H). MS (EI) para C₃₀H₃₄N₄O₃: 499 (MH⁺).

[000339] 1(CT): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-fenilpropil]piridina-3-carboxamida.

Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (1R)-1-fenilpropan-1-amina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,61 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,86-4,92 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,24 (d, 2H), 2,14 (s, 4H), 2,10 (s, 1H), 1,97-2,02 (m, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 0,90 (t, 3H). MS (EI) para C₃₁H₃₆N₄O₃: 513 (MH⁺).

[000340] 1(CU): N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (1R)-1-(4-clorofenil)etanamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,71 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,39 (s, 4H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,09-5,17 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 2,08-2,12 (m, 2H), 2,00-2,02 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,46 (d, 3H). MS (EI) para C₃₀H₃₃ClN₄O₃: 533 (MH⁺).

[000341] 1(CV): N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do

exemplo 1 usando Cloridrato de L-alaninamida na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,56 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,37-4,44 (m, 1H), 3,87-3,91 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,24-2,29 (m, 2H), 2,15 (s, 4H), 2,09-2,13 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,32 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$: 466 (MH^+).

[000342] 1(CW): N-hidróxi-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando cloridrato de hidroxilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,18 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,56 (br s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,34 (s, 6H), 2,20 (d, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,07-2,11 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,84-1,87 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: 410 (MH^+).

[000343] 1(CX): N-{8-[5-(hidrazinocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-3-(metiloxi)benzamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando cloridrato de hidrazina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11,11 (br s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,07-2,12 (m, 1H), 1,98-2,00 (m, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,89 (s, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$: 411 (MH^+).

[000344] 1(CY): 6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(1-metilpiperidin-4-il)piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 1-metilpiperidin-4-amina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e

7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,47 (br s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 1,03 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,81 (br s, 2H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,43 (d, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,98-3,11 (m, 3H), 2,76 (t, 1H), 2,71-2,74 (m, 3H), 2,28 (d, 2H), 2,15 (s, 4H), 1,84-2,05 (m, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 492 (MH^+).

[000345] 1(CZ): N-(1-metiletil)-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando propan-2-amina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,59 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,34 (s, 4H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 2,06-2,12 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 2H), 1,85 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,14 (d, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$: 437 (MH^+).

[000346] 1(DA): 2-[(1-etilpropil)amino]-N4-[8-(5-{[3R]-pirrolidin-3-ilaminocarbonil}piridina-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-etilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3 e 1,1-dimetiletil (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato na etapa 5, então, omissão da etapa 7. MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_3$: 548,4 (MH^+).

[000347] 1(DB): 2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5-([(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino)carbonil]piridina-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-etilpropil)amino]benzoico na etapa 3 (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) e cloridrato de (3R)-1-(1-metiletil)pirrolidina-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na eta-

pa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{33}H_{47}N_7O_3$: 590,4 (MH^+).

[000348] 1(DC): 2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5-({[(3S)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridina-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-etilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3 e cloridrato de (3S)-1-(1-metiletil)pirrolidina-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{33}H_{47}N_7O_3$: 590,4 (MH^+).

[000349] 1(DD): 2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5-({[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridina-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-etilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3 e (3R)-1-etilpirrolidina-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{33}H_{47}N_7O_3$: 590,4 (MH^+).

[000350] 1(DE): 2-[(1-etilpropil)amino]-2-metil-N4-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridina-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(1-etilpropil)amino]-2-metil benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 42) na etapa 3 e cloridrato de (3R)-1-(1-metiletil)pirrolidina-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{34}H_{49}N_7O_3$: 604,4 (MH^+).

[000351] 1(DF): 2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5-({[(3S)-pirrolidin-3-ilamino}carbonil)piridina-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-

1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(1-etilpropil)amino]-2-metil benzoico na etapa 3 (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 42) e 1,1-dimetiletil (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato na etapa 5, então, omissão da etapa 7. MS (EI) para $C_{34}H_{49}N_7O_3$: 562,2 (MH^+).

[000352] 1(DG): 5-[(1-etilpropil)amino]-2-metil-N4-{8-(5-([(3R)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]amino)carbonil)piridina-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(1-etilpropil)amino]-2-metil benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 42) na etapa 3 e (3R)-1-(1-metiletil)piperidina-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. MS (EI) para $C_{35}H_{51}N_7O_3$: 618,3 (MH^+).

[000353] 1(DH): N-[(4-{[2-(dietilamino)etil]oxi}fenil)metil]-6-[3-endo-([(2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-{4-(aminometil)fenil]oxi}-N,N-dietiletanamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 4) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H -RMN(CD_3OD): 8,50 (d, 1H), 8,35(d, 1H), 7,35(s, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23(t, 1H), 7,02-6,98(m, 3H), 6,89(d, 1H), 4,83(s, 2H), 4,51(s, 2H), 4,33(t, 3H), 4,21-4,18(m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61(t, 2H), 3,38-3,36(m, 2H), 3,30-3,29(m, 4H), 2,10(s, 3H), 2,03(s, 2H), 2,00(s, 2H), 1,36(t, 6H). MS (EI) para $C_{35}H_{45}N_5O_4$: 601 (MH^+).

[000354] 1(DI): N-[(3-{[2-(dietilamino)etil]oxi}fenil)metil]-6-[3-endo-([(2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-{3-(aminometil)fenil]oxi}-N,N-dietiletanamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 4) na etapa 5, en-

tão, omissão das etapas 6 e 7. ^1H -RMN (CD_3OD): 8,50(s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21(dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,26(t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,01-6,94 (m, 3H), 6,93-6,90(m, 2H), 4,68(s, 2H), 4,55(s, 2H), 4,34(t, 2H), 4,06-4,05(m, 1H), 3,84(s, 3H), 3,59(t, 2H), 3,37-3,35(m, 2H), 3,35-2,33 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,28(s, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,38 (t, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_4$: 601 (MH^+).

[000355] 1(DJ): N-(8-{5-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]amino}-carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando monoamida de ácido tereftálico na etapa 3 e 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7.

[000356] ^1H -RMN (CD_3OD): 8,60(s, 1H), 8,00-7,95(m, 3H), 7,83(d, 2H), 7,25(d, 2H), 6,95(d, 2H), 6,75(s, 1H), 4,62(s, 2H), 4,47(s, 2H), 4,00-4,01(m, 1H), 3,28- 3,21 (m, 4H), 2,87-2,82 (m, 4), 2,51(s, 3H), 2,31-2,16(m, 8H). MS (EI) para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_3$: 583(MH^+).

[000357] 1(DK): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 9,79(s, 1H), 8,71(d, 1H), 8,23(d, 1H), 8,03(d, 1H), 7,58(d, 2H), 7,23(t, 1H), 7,02(d, 1H), 6,92-6,90(m, 2H), 6,80(d, 1H), 4,58(s, 2H), 3,82(s, 1H), 3,81(s, 3H), 3,09-2,98(m, 4H), 2,46-2,23 (m, 4H), 2,25(s, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,15(s, 3H), 2,11-1,98(m, 4H), 1,86(d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$: 569 (MH^+).

[000358] 1(DL): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H -RMN (CD_3OD): 8,59(s, 1H), 8,45(d, 1H), 8,35(dd, 1H),

7,64(d, 2H), 7,28-7,23(m, 3H), 7,02(d, 1H), 6,91(d, 1H), 4,73(s, 2H), 3,85-3,82(m, 1H), 3,62(s, 3H), 3,31(s, 1H), 3,30(s, 1H), 3,15(t, 2H), 2,99(s, 1H), 2,92(s, 3H), 2,85(s, 1H), 2,36-2,34(m, 4H), 2,26(s, 3H), 2,15-2,09(m, 2H), 1,96-1,93(m, 2H). MS (EI) para $C_{34}H_{41}N_5O_3$: 569 (MH^+).

[000359] 1(DM): N-(4-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-[2-(dietilamino)ethoxi]anilina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H -RMN (CD_3OD): 8,57(d, 1H), 8,46(d, 1H), 8,34(d, 1H), 7,64(s, 1H), 7,62(s, 1H), 7,24(t, 2H), 7,07-7,03(m, 3H), 6,91(d, 2H), 4,73(s, 2H), 4,36(t, 2H), 4,04-4,02(m, 1H), 3,85(s, 3H), 3,60(t, 2H), 2,99(s, 6H), 2,35-2,33(m, 4H), 2,22(s, 3H), 2,13-2,12(m, 4H). MS (EI) para $C_{32}H_{39}N_5O_4$: 559 (MH^+).

[000360] 1(DN): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-metilpropil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (S)-(+)-2-butilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7.

^1H -RMN ($DMSO-d_6$): 8,49(s, 1H), 8,31(d, 1H), 8,27-8,24(m, 1H), 7,22(t, 2H), 7,04(d, 1H), 6,88(d, 1H), 4,72(s, 2H), 3,92-3,91(m, 1H), 3,81(s, 3H), 2,27-2,15(m, 4H), 2,06(s, 3H), 2,01-1,99(m, 4H), 1,52-1,47(m, 2H), 1,14(d, 2H), 0,88(t, 2H). MS (EI) para $C_{26}H_{34}N_4O_3$: 451 (MH^+).

[000361] 1(DO): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (3R)-1-metilpirrolidin-3-amina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H -RMN (CD_3OD): 8,51-8,50(m, 1H), 8,39(d, 1H), 7,39(d, 1H), 7,24(t, 1H), 7,03(d, 1H), 6,91(d, 1H), 4,77(s, 2H), 4,70(s, 1H), 4,11-4,07(m, 1H), 3,92-3,90(m, 1H), 3,85(s, 3H), 3,81-3,78(m, 1H), 3,51-

3,49(m, 2H), 3,21-3,19(m, 1H), 3,04(s, 2H), 2,98(s, 3H), 2,42-2,40(m, 1H), 2,37-2,34(m, 4H), 2,22(s, 3H), 2,19-2,15(m, 4H). MS (EI) para $C_{27}H_{35}N_5O_3$: 479 (MH^+).

[000362] 1(DP): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando (3S)-1-metilpirrolidin-3-amina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H -RMN (CD_3OD): 8,47(s, 1H), 8,38(d, 1H), 7,39(d, 1H), 7,25(t, 1H), 7,03(d, 1H), 6,91(d, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,65-4,60(m, 1H), 4,11-4,01(m, 2H), 3,84(s, 3H), 3,81-3,78(m, 1H), 3,45-3,40(m, 1H), 3,22-3,20(m, 1H), 3,11(s, 2H), 2,28(s, 3H), 2,65-2,60(m, 1H), 2,44-2,40(m, 4H), 2,21(s, 3H), 2,18-2,16(m, 4H). MS (EI) para $C_{27}H_{35}N_5O_3$: 479 (MH^+).

[000363] 1(DQ): N-[(2-cloro-3,6-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado como o sal trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-cloro-3,6-difluorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,71 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,03-6,85 (m, 3H), 4,62-4,56 (m, 4H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,15-1,86 (m, 9H). MS (EI) para $C_{29}H_{29}ClF_2N_4O_3$: 556 (MH^+).

[000364] 1(DR): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]piridina-3-carboxamida. Preparado como o sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 1 usando (1S)-1-[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]etanamina dicloridrato (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 3) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 10,99 (br s, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38-8,33 (m, 2H), 7,38-7,22 (m, 4H), 7,04-6,87 (m,

4H), 5,13-5,05 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 5H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,16-3,04 (m, 4H), 2,79 (d, 3H), 2,34-1,98 (m, 8H), 1,45 (d, 3H). MS (EI) para $C_{35}H_{44}N_6O_3$: 597 (MH^+).

[000365] 1(DS): N-[[4-flúor-3-(metiloxi)fenil]metil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado como o sal trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 1 usando 4-flúor-3-metoxibenzilamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 6) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,95 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,25-7,11 (m, 3H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,89-6,83 (m, 2H), 4,63 (br s, 2H), 4,44 (d, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 6H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 5H), 2,05-1,90 (m, 4H). MS (EI) para $C_{30}H_{33}FN_4O_4$: 533 (MH^+).

[000366] 1(DT): N-[[3-flúor-4-(metiloxi)fenil]metil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado como o sal trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-flúor-4-metoxibenzilamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 6) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,93 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,17-7,00 (m, 5H), 6,87 (d, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 6H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,17-1,89 (m, 9H). MS (EI) para $C_{30}H_{33}FN_4O_4$: 533 (MH^+).

[000367] 1(DU): N-[[2-cloro-4-(metiloxi)fenil]metil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado como o sal trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-cloro-4-metoxibenzilamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 6) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400

MHz, d₆-DMSO): 8,89 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 3H), 6,93-6,85 (m, 2H), 4,63 (br s, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 5H), 2,04-1,90 (m, 4H). MS (EI) para C₃₀H₃₃ClN₄O₄: 549 (MH⁺).

[000368] 1(DV): N-{{[2,6-diflúor-4-(metiloxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado como o sal trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 1 usando 2,6-Diflúor-4-metoxibenzilamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 6) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,78 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,77-6,71 (m, 2H), 4,64 (br s, 2H), 4,42 (d, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 5H), 2,04-1,91 (m, 4H). MS (EI) para C₃₀H₃₂F₂N₄O₄: 551 (MH⁺).

[000369] 1(DW): N-{{[2-flúor-6-(metiloxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado como o sal trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 1 usando 2-flúor-6-metoxibenzilamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 6) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,52 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,36-7,21 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,90-6,78 (m, 3H), 4,64 (br s, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 5H), 2,04-1,90 (m, 4H). MS (EI) para C₃₀H₃₃FN₄O₄: 533 (MH⁺).

[000370] 1(DX): N-{{[4-flúor-2-(metiloxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado como o sal trifluoroacetato de

acordo com o método do exemplo 1 usando 4-flúor-2-metoxibenzilamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 6) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,82 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,76-6,70 (m, 1H), 4,65 (br s, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 5H), 2,05-1,92 (m, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_4$: 533 (MH^+).

[000371] 1(DY): N-[(2-cloro-6-flúor-3-metilfenil)metil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado como o sal trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 1 usando 1-(2-cloro-6-flúor-3-metilfenil)metanamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 6) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,68 (br s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,62 (br s, 2H), 4,57 (d, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 5H), 2,04-1,90 (m, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClFN}_4\text{O}_3$: 551 (MH^+).

[000372] 1(DZ): 6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 2,3,6-trifluorobenzilamina na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,73-8,67 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95-7,90 (d, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,03-6,99 (d, 1H), 6,88-6,84 (d, 1H), 6,75-6,71 (d, 1H), 4,57-4,47 (m, 4H), 3,87-3,77 (m, 4H), 2,23-2,16 (d, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,88-1,79 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 539 (MH^+).

1(EA): N-[[3-flúor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]-6-[3-

endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-flúor-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzilamina (sintetizado de acordo com o método de preparação de reagente 5) na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,79-8,73 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 3H), 6,88-6,84 (d, 1H), 6,78-6,72 (d, 1H), 4,61-4,50 (m, 2H), 4,40-4,35 (d, 2H), 3,88-3,78 (m, 4H), 3,32-3,30 (m, 4H), 3,11-2,96 (br, s, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,89-1,79 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{FN}_6\text{O}_3$: 601 (MH^+).

[000373] 1(EB): N-(2,3-di-hidroxipropil)-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 usando 3-aminopropano-1,2-diol na etapa 5, então, omissão das etapas 6 e 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,61 (s, 1H), 8,23-8,18 (m, 2H), 7,97-7,92 (d, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,04-6,99 (d, 1H), 6,88-6,84 (d, 1H), 6,76-6,72 (d, 1H), 4,84-4,81 (d, 2H), 4,60-4,50 (m, 4H), 3,88-3,78 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,89-1,79 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$: 469 (MH^+).

[000374] 1(EC): N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]-6-[3-endo- ([2-metil-3-(metilóxi) fenil] carbonil} amino)-8-azabicyclo [3,2,1] oct-8-il] piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (1S,2S)-2-aminociclopentanol na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,60 (s, 1H), 8,24-8,20 (d, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,04-6,99 (d, 1H), 6,88-6,84 (d, 1H), 6,77-6,71 (d, 1H), 4,80-4,76 (d, 2H), 4,60-4,50 (br, s, 2H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 4H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,89-1,79 (d, 2H), 1,70-1,60 (m,

4H), 1,51-1,40 (m, 2H). MS (EI) para $C_{27}H_{34}N_4O_4$: 479 (MH^+).

[000375] 1(ED): N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclo-hexil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (1S,2S)-2-aminociclo-hexanol na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,60 (s, 1H), 8,24-8,20 (d, 1H), 7,98-7,93 (d, 1H), 7,88-7,84 (d, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,04-6,99 (d, 1H), 6,88-6,84 (d, 1H), 6,77-6,71 (d, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,58-4,50 (br. s, 2H), 3,87-3,78 (m, 4H), 3,66-3,54 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 3H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,27-1,16 (m, 4H). MS (EI) para $C_{28}H_{36}N_4O_4$: 493 (MH^+).

[000376] 1(EE): N-azetidin-3-il-6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida.

Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de 1,1-dimetiletil-3-aminoazetidino-1-carboxilato na etapa 5, então omissão da etapa 7, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,25 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,61 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,75-4,84 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,07-4,19 (m, 4H), 3,87 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (d, 2H), 2,08-2,14 (m, 4H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,92 (s, 1H). MS (EI) para $C_{25}H_{31}N_5O_3$: 450 (MH^+).

[000377] 1(EF): N-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (S)-2-aminopropan-1-ol na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,60 (s, 1H), 8,25-8,20 (d, 1H), 7,97-7,92 (d, 1H), 7,87-7,81 (d, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,04-6,99 (d, 1H), 6,88-6,84 (d, 1H), 6,76-6,72 (d, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,60-4,50 (br. s, 2H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 4H), 3,48-3,40 (m, 1H),

2,24-2,16 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,89-1,79 (d, 2H), 1,14-1,08 (d, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{32}N_4O_4$: 453 (MH^+).

[000378] 1(EG): N-[(2S)-2-hidroxipropil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (S)-1-aminopropan-2-ol na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,60 (s, 1H), 8,24-8,16 (m, 2H), 7,97-7,92 (d, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,04-6,99 (d, 1H), 6,88-6,84 (d, 1H), 6,76-6,72 (d, 1H), 4,76-4,73 (d, 1H), 4,57-4,52 (br. s, 2H), 3,87-3,79 (m, 4H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,89-1,79 (d, 2H), 1,07-1,03 (d, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{32}N_4O_4$: 453 (MH^+).

[000379] 1(EH): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-[3-(metilóxi)fenil]etil]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (S)-1-(3-metoxifenil)etanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,64 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,54 (bs, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,44 (d, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{36}N_4O_4$: 529 (MH^+).

[000380] 1(EI): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(4-morfolin-4-ilfenil)metil]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (4-morfolinofenil)metanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,70 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,54 (bs, 2H), 4,32 (d, 2H), 3,83 (m,

1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (d, 2H). MS (EI) para C₃₃H₃₉N₅O₄: 570 (MH⁺).

[000381] 1(EJ): N-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (S)-3-metilbutan-2-amina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,61 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,52 (bs, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,08 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,86 (d, 3H). MS (EI) para C₂₇H₃₆N₄O₃: 465 (MH⁺).

[000382] 1(EK): N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (R)-3-metilbutan-2-amina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,60 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,53 (bs, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,08 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,86 (d, 3H). MS (EI) para C₂₇H₃₆N₄O₃: 465 (MH⁺).

[000383] 1(EL): N-[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (S)-1-metóxiopropan-2-amina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,59 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,54 (bs, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,39 (d, 0,5H), 3,37 (d, 0,5H), 3,26 (d, 0,5H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (d, 0,5H), 2,19 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,07 (d, 3H). MS

(EI) para $C_{26}H_{34}N_4O_4$: 467 (MH^+).

[000384] 1(EM): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-((1S)-1-[4-(metilóxi)fenil]etil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,63 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,87 (m, 3H), 6,74 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,52 (bs, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,42 (d, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{36}N_4O_4$: 528 (M).

[000385] 1(EN): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-((1R)-1-[4-(metilóxi)fenil]etil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (R)-1-(4-metoxifenil)etanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,63 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,86 (m, 3H), 6,74 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,53 (bs, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,43 (d, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{36}N_4O_4$: 529 (MH^+).

[000386] 1(EO): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-((1-fenila etil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de 1-fenila etanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,65 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,54 (bs, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,45 (d, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{34}N_4O_3$: 499 (MH^+).

[000387] 1(EP): N-[1-(4-clorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-

(metilóxi)fenil [carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de 1-(4-clorofenil)etanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,63 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,54 (bs, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,44 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$: 535 (MH^+).

[000388] 1(EQ): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(1-fenil piperidin-4-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de 1-fenil piperidin-4-amina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,61 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 4,54 (bs, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (d, 4H), 1,64 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$: 554 (MH^+).

[000389] 1(ER): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(4-pirrolidin-1-il)fenil]metil]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (4-(pirrolidin-1-il)fenil)metanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,62 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,47 (m, 2H), 4,52 (bs, 2H), 4,32 (d, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 6H), 1,84 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$: 553 (M).

[000390] 1(ES): N-[(1S)-1-(4-{[2-(dietilamino)etil]oxi}-2-fluorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil]amino)-8-

azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (S)-2-(4-(1-aminoetil)-3-fluorofenóxi)-N,N-dietiletanamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 4) na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,64 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,73-6,79 (m, 3H), 5,30 (m, 1H), 4,54 (bs, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,52 (dd, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,41 (d, 3H), 0,96 (t, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{FN}_5\text{O}_3$: 633 (MH^+).

[000391] 1(ET): N-{1-[3,4-bis(metilóxi)fenil]etil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil}piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de 1-(3,4-dimetoxifenil)etanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,63 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, s, 2H), 6,86 (m, 3H), 6,74 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,54 (bs, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,43 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$: 559 (MH^+).

[000392] 1(EU): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil}piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,68 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,87 (m, 3H), 6,74 (d, 1H), 4,53 (bs, 2H), 4,33 (d, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,42 (m,

4H), 2,20 (s, m, 5H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (d, 2H). MS (EI) para $C_{34}H_{42}N_6O_3$: 583 (MH^+).

[000393] 1(EV): N-{(1S)-1-[2-flúor-4-(metilóxi)fenil]etil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado como o sal de cloridrato de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de cloridrato de (1S)-1-(2-flúor-4-metoxifenil)etanamina na etapa 5, e então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): 8,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,77-6,64 (m, 3H), 5,43-5,35 (m, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,35-2,06 (m, 9H), 1,90 (d, 2H), 1,52 (d, 3H); MS (EI) para $C_{31}H_{35}FN_4O_4$: 547 (MH^+).

[000394] 1(EW): N-{{[2-flúor-4-(metilóxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (2-flúor-4-metoxifenil)metanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): 8,60 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,77-6,66 (m, 3H), 4,60 (br s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,35-2,07 (m, 9H), 1,91 (d, 2H); MS (EI) para $C_{30}H_{33}FN_4O_4$: 533 (MH^+).

[000395] 1(EX): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de (2,4,6-trifluorofenil)metanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,23-7,11 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,51 (br s, 2H), 4,41 (d, 2H), 3,85-3,74 (m, 4H), 2,23-1,99 (m, 7H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,81 (d, 2H); MS (EI) para $C_{29}H_{29}F_3N_4O_3$: 537 (M-H).

[000396] 1(EY): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}metil}piridino-3-carboxamida. Preparado como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de 1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): 8,61 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,93-6,85 (m, 3H), 6,76 (d, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,39-3,22 (m, 4H), 2,89-2,81 (m, 4H), 2,54-2,51 (m, 3H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,23-2,08 (m, 7H), 1,96 (s, 3H), 1,90 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3$: 583 (MH^+).

[000397] 1(EZ): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-{{2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}metil}piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de 1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,65-8,58 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,19-7,12 (m, 3H), 7,07-6,93 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,53-4,41 (m, 4H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,89-2,81 (m, 4H), 2,68-2,56 (m, 4H), 2,31 (br s, 3H), 2,18-1,98 (m, 7H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,78 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3$: 583 (MH^+).

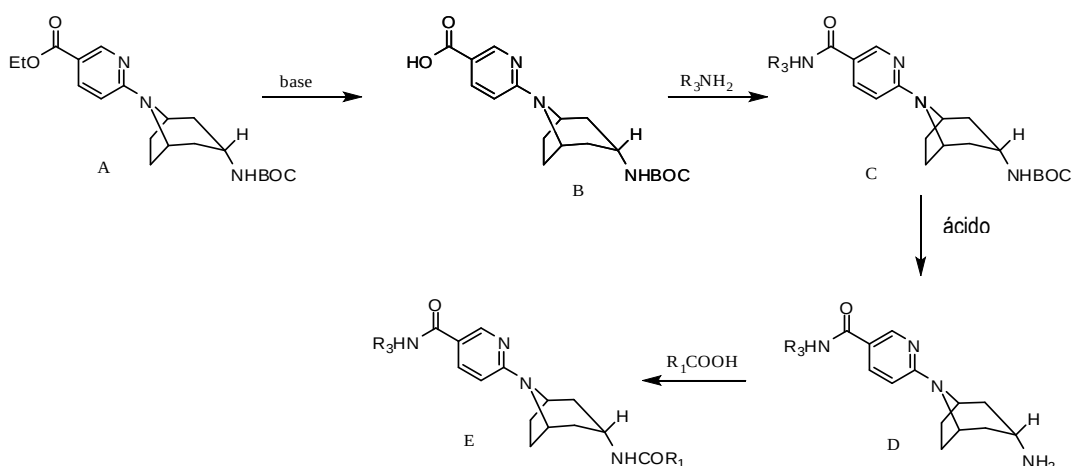
[000398] 1(FA): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(2,4,5-trifluorofenil)metil]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de 2,4,5-trifluorobenzilamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,77 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,53 (br s, 2H), 4,41 (d, 2H), 3,87-3,74 (m, 4H), 2,25-1,75 (m, 11H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 537 (M-H).

[000399] 1(FB): N-(2-hidroxietil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida.

Preparado de acordo com o método do exemplo 1 pelo uso de etanolamina na etapa 5, então omissão das etapas 6 e 7, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): 8,46 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,91(d, 1H), 4,71 (br s, 2H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,24-2,18 (m, 9H), 2,14 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$: 439 (MH^+).

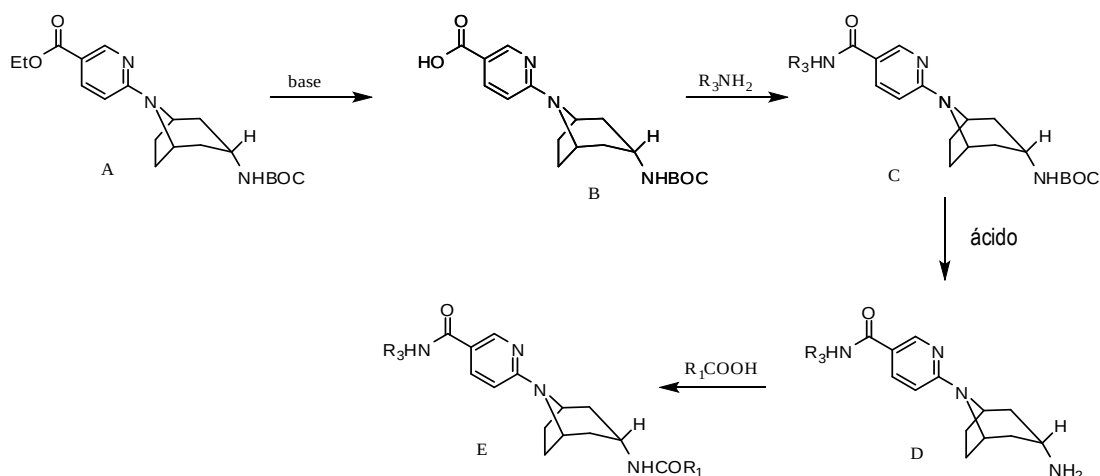
[000400] 1(FC): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(4-piperazin-1-ilfenil)metil]piridino-3-carboxamida. Preparado como o sal de acetato no exemplo 1 etapa 5, ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,47 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,92 (s, 6H), 1,90 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$: 569 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 2:



ESQUEMA SINTÉTICO 2:

SYNTHETIC SCHEME 2:



[000401] O esquema 2 geralmente descreve a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 2, em que R_1 e R_3 são como definido na descrição.

[000402] No esquema 2, o carboxilato do composto (A) é hidrolisado para formar o composto (B) mediante condições acídicas, tal como com o uso de KOH. O R_3NH_2 é então adicionado ao composto (B) mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (C). O composto (C) é então desprotegido mediante condições acídicas, tais como com o uso de HCl, para remover BOC e formar o composto (D). Ao composto (D) é adicionado R_1COOH mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (E).

[000403] EXEMPLO 2: 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}-amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida.

[000404] ETAPA 1: Uma mistura de 6-[3-endo-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxilato de etila (preparada no exemplo 1) (13,56 g, 36,12 mmols) e hidróxido de potássio (4,05 g, 72,23 mmols) em metanol (120 mL) e

água (40 mL) foi agitada a 70 °C por 1 h. A mistura reacional foi concentrada e então acidificada para pH 5 com ácido clorídrico aquoso a 1N. O precipitado foi colhido por filtração, lavado com água e seco para dar ácido 6-[3-endo-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxílico (11,69 g, 93% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,46 (br s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,52 (br s, 2H), 3,44 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,75 (d, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (EI) para C₁₈H₂₅N₃O₄: 348 (MH⁺).

[000405] ETAPA 2: Uma mistura de 6-[3-endo-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxílico ácido (643 mg, 1,85 mmol), benzilamina (198 mg, 1,85 mmol), HATU (704 mg, 1,85 mmol), e di-isopropiletilamina (598 mg, 4,63 mmols) em DMF (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (100 mL), lavada com água (50 mL), cloreto de lítio 5% (2 x 50 mL), e salmoura (50 mL), foi seca sobre sulfato de sódio e, a seguir, filtrada e concentrada. O sólido resultante foi triturado com acetato de etila (10 mL) e então foi seco para fornecer [8-(5-{{(fenil metil)amino}carbonil}piridino-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetiletila (612 mg, 76% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,79 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,23 (m, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,49 (br s, 2H), 4,45 (d, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,72 (d, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (EI) para C₂₅H₃₂N₄O₃: 437 (MH⁺).

[000406] ETAPA 3: Uma solução de [8-(5-{{(fenil metil)amino}carbonil}piridino-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetiletila (13,49 g, 30,90 mmols) em metanol (75 mL) e HCl a 4M em dioxano (75 mL) foi refluxada por 2 min. A mistura reacional foi concentrada, e água (500 mL) foi adicionada. A solução

aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 150 mL), e então foi basificada para pH 11 com hidróxido de sódio a 50%. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 250 mL), e os extratos orgânicos foram lavados com salmoura (50 mL). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridino-3-carboxamida (9,40 g, 90% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO-}d_6$): δ 8,76 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,23 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,49 (br s, 2H), 4,45 (d, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,57 (br s, 2H), 1,42 (d, 2H).

[000407] ETAPA 4: Uma mistura de ácido 3-(metilóxi)-2-metilbenzoico (22 mg, 0,13 mmol), 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridino-3-carboxamida (44 mg, 0,13 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), e di-isopropiletilamina (52 mg, 0,40 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 5 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 30 mL), cloreto de lítio a 5% (20 mL), e salmoura (20 mL), seca sobre sulfato de sódio e, a seguir, foi filtrada e concentrada. O sólido resultante foi suspenso em acetonitrila e o produto insolúvel foi coletado por filtração e então lavado com metanol (3x) para fornecer o composto do título (19 mg, 22% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,80 (t, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,55 (br s, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,85 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$: 485 (MH^+).

[000408] Usando técnicas sintéticas análogas e substituindo com reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [2(A)-2(AU)] foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente a menos que indicado de outro modo.

[000409] (2B): N-[8-(5-[[fenil metil]amino]carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-1H-indol-4-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de indol-4-carboxílico ácido na etapa 4, ^1H -RMN(400 MHz, DMSO- d_6): 11,31(s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,54(d, 2H), 7,45(t, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,78 (t, 1H), 4,62 (br s, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,94 (br s, 1H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 6H). MS(EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$: 478 (M^-).

[000410] (2C): 6-(3-endo-[[3-hidróxi-2-metilfenil]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 3-hidróxi-2-metilbenzoico na etapa 4, ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9,50 (br s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,25-7,07 (m, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,62 (br s, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,86 (br s, 1H), 2,26-2,24 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 4H). MS(EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$: 471 (MH^+).

[000411] (2D): 6-(3-endo-[[3-amino-2-metilfenil]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 3-amino-2-metilbenzoico na etapa 4, ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,80 (t, 1H), 8,65 (br s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 3H), 7,25-7,24 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,97 (br s, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,82 (s, 1H), 2,21-2,08 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 7H), 1,97-1,84 (m, 2H). MS(EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$:

468 (M^-).

[000412] (2E): N-[8-(5-[[fenil metil]amino]carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido tereftálico

monoamida na etapa 4, ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,80 (t, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,86 (s, 1H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,11-1,90 (m, 6H). MS(EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$: 484 (MH^+).

[000413] (2F): 2-metil-N1-[8-(5-[[fenil metil]amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 11) na etapa 4, ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,82 (t, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 3H), 7,29-7,14 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,87 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,22-2,20 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 4H). MS(EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$: 496 (M^+).

[000414] (2G): 2-metil-N-[8-(5-[[fenil metil]amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,3-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 3-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 10) na etapa 4, ^1H -RMN(400 MHz, DMSO-d_6): 8,87 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,32-7,30 (m, 4H), 7,27 (s, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,87 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 4H), 1,97-1,86 (m, 2H). MS(EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$: 498 (MH^+).

[000415] (2H): 6-[3-endo-([4-(hidroximetil)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridino-3-carboxamida.

Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de 3-(aminometil)piridino na etapa 2 e ácido 4-(hidroximetil)benzoico na etapa 4, ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,61(s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21(d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,50-

7,45 (m, 3H), 6,81 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 2,30-2,18 (m, 6H), 2,00-1,96 (m, 2H). MS(EI) para $C_{27}H_{29}N_5O_3$: 472 (MH⁺).

[000416] (2I): N-[8-(5-[(piridin-3-ilmetil)amino]carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de 3-(aminometil)piridino na etapa 2 e ácido tereftálico monoamida na etapa 4, ¹H-RMN(400 MHz, CD₃OD): 8,53 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,54 (brs, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,92 (br s, 1H), 2,19-2,2,10 (m, 6H), 1,89-1,83 (m, 2H). MS(EI) para $C_{27}H_{28}N_6O_3$: 485 (MH⁺).

[000417] (2J): 6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de 2-(aminometil)-5-metilpirazino na etapa 2 e ácido 4-(hidroximetil)benzoico na etapa 4, ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,55 (s, 1H), 8,40- 8,39 (m, 2H), 7,91 (dd, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,54(s, 2H), 3,92 (br s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 6H), 1,89-1,83 (m, 2H). MS (EI) para $C_{27}H_{30}N_6O_3$: 487 (MH⁺).

[000418] (2K): N-{8-[5-({[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de 2-(aminometil)-5-metilpirazino na etapa 2 e monoamida de ácido tereftálico na etapa 4, ¹H-RMN(400 MHz, CD₃OD): 8,51-8,45 (m, 4H), 8,25 (d, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,10 (br s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38-2,24 (m, 6H), 2,16-2,12 (m, 2H). MS(EI) para $C_{27}H_{29}N_7O_3$: 500 (MH⁺).

[000419] (2L): 6-(3-endo-({[(5-metil-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-

il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 5-metil-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico (vide: J. Med. Chem. 1997, 40, 18-23) na etapa 5, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,82-8,77 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 3H), 4,54 (br s, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,30-4,22 (m, 4H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,22-1,94 (m, 9H), 1,87-1,80 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$: 513 (MH^+).

[000420] (2M): 6-(3-endo-{[(4-metil-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 4-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (vide: J. Med. Chem. 1997, 40, 18-23, Preparado usando bromoclorometano no lugar de dibromoetano) na etapa 5, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,82-8,77 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,54 (br s, 2H), 4,45 (d, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 5H), 2,11-1,95 (m, 4H), 1,88-1,81 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$: 499 (MH^+).

[000421] (2N): 6-(3-endo-{[(5-metil-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil}piridino-3-carboxamida. Preparado como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzilamina na etapa 2 e ácido 5-metil-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico (J. Med. Chem. 1997, 40, pp18-23) na etapa 5, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,72-8,66 (m, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,81-6,72 (m, 3H), 4,54 (br s, 2H), 4,37-4,21 (m, 6H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 4H), 2,45-2,41 (m, 4H), 2,23-2,13 (m, 8H), 2,10-1,94 (m, 4H),

1,90-1,80 (m, 7H). MS (EI) para $C_{35}H_{42}N_6O_4$: 611 (MH^+).

[000422] (2O): 6-(3-endo-{[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 7-metil-1-benzofuran-6-carboxílico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 15) na etapa 5, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,82-8,78 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 4,57 (br s, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,98 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,65-2,20 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H). MS (EI) para $C_{30}H_{30}N_4O_3$: 495 (MH^+).

[000423] (2P): 8-metil-N-[8-(5-{[(fenil metil)amino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]quinolina-7-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 8-metilquinolina-7-carboxílico (vide: US2006069144) na etapa 5, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,99 (dd, 1H), 8,85-8,80 (m, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 4,59 (br s, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,28-2,13 (m, 4H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H). MS (EI) para $C_{31}H_{31}N_5O_2$: 506 (MH^+).

[000424] (2Q): 3-metil-4-({[8-(5-{[(fenil metil)amino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]amino}carbonil)fenil carbamato. Sintetizado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 2 usando ácido 4-[(aminocarbonil)oxi]-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 12) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 9,00-8,93 (br s, 1H), 8,59-8,56 (s, 1H), 8,33-8,29 (s, 1H), 8,15-8,10 (d, 1H), 7,37-7,21 (m, 6H), 7,05-6,90 (m, 3H), 4,67-4,59 (br s, 2H), 4,50-4,45 (d, 2H), 4,40-4,00 (br s, 2H), 3,91-3,84 (br s, 2H), 2,36-2,32 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 2H),

2,05-1,99 (m, 2H), 1,97-1,89 (d, 2H). MS (EI) para $C_{29}H_{31}N_5O_4 \cdot C_2H_1O_2F_3$: 514 (MH^+).

[000425] (2R): 2-metil-3-({[8-(5-{{(fenil metil)amino}carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]amino}carbonil)fenil carbamato. Sintetizado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 2 usando ácido 3-[(aminocarbonil)oxi]-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 12) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,51-8,48 (d, 1H), 8,48-8,46 (s, 1H), 8,28-8,23 (d, 1H), 7,38-7,12 (m, 8H), 4,72-4,67 (br s, 2H), 4,58-4,56 (s, 2H), 2,39-2,05 (m, 11H). MS (EI) para $C_{29}H_{31}N_5O_4 \cdot C_2H_1O_2F_3$: 514 (MH^+).

[000426] (2S): 6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)-2-metilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Sintetizado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 2 usando ácido 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 13) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,37-8,33 (d, 2H), 8,25-8,20 (d, 1H), 7,28-7,13 (m, 8H), 4,64-4,60 (br s, 2H), 4,52,4,50 (s, 2H), 4,49-4,47 (s, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 2,33-2,30 (s, 3H), 2,29-2,00 (m, 8H). MS (EI) para $C_{29}H_{31}N_5O_4 \cdot C_2H_1O_2F_3$: 485 (MH^+).

[000427] (2T): 6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)-2-metilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridino-3-carboxamida. Sintetizado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 2 usando (piperidin-3-il)metilamina na etapa 2 e ácido 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 13) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,86-8,81 (d, 1H), 8,76-8,70 (d, 1H), 8,52-8,47 (m, 2H), 8,29-8,23 (d, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,36-7,30 (d, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 4,76-4,69 (br s, 4H), 4,62-4,59 (s, 2H), 4,49-4,47 (s, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 2,83-2,80 (s, 3H), 2,45-2,07 (m, 8H). MS (EI) para $C_{28}H_{31}N_5O_3 \cdot C_2H_1O_2F_3$: 486 (MH^+).

[000428] (2U): 6-{3-endo-[(4-amino(imino)metil]fenil}carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de de ácido 4-aminobenzoico cloridrato na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,53 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,71 (br s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 2,30 (m, 6H), 2,11 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$: 407 (MH^+).

[000429] (2V): 6-[3-endo-([3-(metilóxi)-2-propilfenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 3-metóxi-2-propilbenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 18) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,47 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,27-7,16 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,68 (br s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,33 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,06 (d, 2H), 1,57 (m, 2H), 0,92 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$: 513 (MH^+).

[000430] (2W): 6-[3-endo-([3-(metilóxi)-2-prop-2-en-1-ilfenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 3-(metilóxi)-2-prop-2-en-1-ilbenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 19) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,46 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,37-7,23 (m, 6H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,68 (br s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,51 (d, 2H), 2,31 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,07 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$: 511 (MH^+).

[000431] (2X): N_4 -(8-{5-[(ciclopentilamino)carbonil]piridin-2-il}-8-

azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ciclopentilamina na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-3-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,57 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,62 (br s, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,24 (m, 6H), 1,97 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,60 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 538 (MH^+).

[000432] (2Y): N4-(8-{5-[(ciclopentilamino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-[(4-trans-hidroxiciclohexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ciclopentilamina na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,57 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,63 (br s, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,20 (m, 8H), 1,99 (m, 6H), 1,78 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,38 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4$: 575 (MH^+).

[000433] (2Z): N-[8-(5-[[fenil metil]amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-1H-indol-6-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 1H-indol-6-carboxílico na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 11,39 (s, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,32 (m, 4,5H), 7,24 (m, 0,5H), 6,78 (d, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,60 (bs, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,84 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 1,94 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$: 480 (MH^+).

[000434] (2AA): 1-metil-N-[8-(5-[[fenil metil]amino]carbonil]piridin-2-

il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-1H-indol-4-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 1-metil-1H-indol-4-carboxílico na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,81 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 4,60 (bs, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 1,94 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$: 494 (MH^+).

[000435] (2AB): 6-(3-endo-[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Isolado na forma de sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-carboxílico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 16) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,02 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 4,65 (s amplo, 2H), 4,53 (t, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,20 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,97 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$: 497 (MH^+).

[000436] (2AC): 6-(3-endo-[(8-metil-3,4-di-hidro-2H-cromen-7-il)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 8-metil-3,4-di-hidro-2H-cromeno-7-carboxílico (Sawada, Y. et al, *Pest Management Science*, 2003, 59(1), 36-48,) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,79 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,72 (t, 2H), 4,52 (s amplo, 2H), 4,44 (d, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,72 (t, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,84 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$: 511 (MH^+).

[000437] (2AD): 4-metil-N-[8-(5-[(fenil metil)amino]carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-1H-benzimidazol -5-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 7-

metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 23) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,81 (m, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,14 (s amplo, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 4,57 (s amplo, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,64 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$: 495 (MH^+).

[000438] (2AE): N-[8-(5-(((fenil metil)amino)carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-1H-benzimidazol-5-carboxamida. Isolado como o sal detrifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 1H-benzimidazol-5-carboxílico na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,07 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,71 (s amplo, 2H), 4,49 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,08 (m, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$: 481 (MH^+).

[000439] (2AF): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(((3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il)amino)carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de (R)-1-isopropilpirrolidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,62 (d, 1H), 8,32-8,24 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,58 (br s, 2H), 4,48-4,35 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,65-2,55 (m, 7H), 3,03 (dd, 2H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 4H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,29-1,04 (m, 7H), 0,54-0,49 (m, 2H), 0,27-0,22 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$: 574 (MH^+).

[000440] (2AG): 5-[(1-etilpropil)amino]-N-{8-[5-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método

do exemplo 2 pelo uso de 1-(etilpirrolidin-2-il)metanamina na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-[(1-etilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 42) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,58 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,16 (br s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,54 (br s, 2H), 3,82 (br s, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16-1,94 (m, 5H), 1,92-1,83 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,68-1,42 (m, 7H), 1,04 (t, 3H), 0,88 (t, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_3$: 604 (MH^+).

[000441] (2AH): N4-(8-{5-[(ciclopentilamino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-{[3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-4-(metilóxi)fenil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ciclopentilamina na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-3-{[3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-4-(metilóxi)fenil]amino}benzoico (preparado de acordo com os métodos de preparação de reagente 40) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,57 (br s, 2H), 4,36 (m, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,21 (m, 2H), 2,09 (br s, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,88 (d, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_5$: 670 (MH^+).

[000442] (2AI): 6-[3-endo-([2-iodo-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 2-iodo-3-metóxi benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 21) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,95 (br. s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38-8,34 (d, 1H), 8,16-8,09 (d, 1H), 7,42-7,22 (m, 4H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,88-6,84 (d, 2H), 4,66-4,59 (m, 2H), 4,50-4,45 (d, 2H), 3,92-3,83 (m, 4H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,02-1,89

(m, 4H). MS (EI) para $C_{28}H_{29}N_4O_3$: 597 (MH^+).

[000443] (2AJ): 2,6-dimetil-N1-[8-(5-((fenil metil)amino)carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2,6-dimetilbenzoico na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,83-8,77 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,41-8,37 (d, 1H), 8,01-7,96 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,36-7,21 (m, 6H), 6,78-6,74 (d, 1H), 4,59-4,53 (m, 2H), 4,48-4,44 (d, 2H), 3,96-3,91 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,21-2,11 (m, 4H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H). MS (EI) para $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 512 (MH^+).

[000444] (2AK): 2-[(4-trans-hidroxiciclo-hexil)amino]-N4-[8-[5-((1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il)amino)carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de (3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-amina na etapa 2 (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) e ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(trans-4-hidroxiciclo-hexil)amino]-benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,63-8,60 (d, 1H), 8,24-8,16 (m, 3H), 8,00-7,87 (m, 2H), 7,68-7,63 (d, 1H), 7,31-7,25 (br. s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,85-6,80 (d, 1H), 6,78-6,73 (d, 1H), 4,64-4,51 (m, 3H), 4,39-4,29 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), 2,84-2,87 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,12-1,92 (m, 4H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,37-1,17 (m, 6H), 1,06-0,99 (m, 6H), 0,97-0,93 (m, 2H). MS (EI) para $C_{34}H_{47}N_7O_4$: 618 (MH^+).

[000445] (2AL): 6-[3-endo-((4-(hidroximetil)fenil)carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 4-(hidroximetil)benzoico na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): 8,62 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 4H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,62 (br s,

2H), 4,55 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 2,35-2,09 (m, 6H), 1,96 (d, 2H); MS (EI) para $C_{28}H_{30}N_4O_3$: 471 (MH^+).

[000446] (2AO): 6-(3-endo-{[(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)acetil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenil metil)piridino-3-carboxamida. Preparado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 2-amino-6-cloro-9H-purina - 9-acético na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): 8,45 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,67 (br s, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,33-3,28 (s, 2H), 2,38-2,16 (m, 6H), 1,99 (d, 2H); MS (EI) para $C_{27}H_{28}ClN_9O_2$: 456 (MH^+).

[000447] (2AP): 6-[3-endo-({[2-metil-3,4-bis(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridino-3-carboxamida. Preparado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 3,4-dimetóxi-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 17) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): 8,42 (d, 1H), 8,36-8,29 (m, 2H), 7,38-7,23 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,72 (br s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 6H), 2,45-2,20 (m, 9H), 2,14 (d, 2H); MS (EI) para $C_{30}H_{34}N_4O_4$: 515 (MH^+).

[000448] (2AQ): 6-[3-endo-({[2-bromo-3-(metilóxi)fenil]carbonyl}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 2-bromo-3-metóxi-benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 20) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,80 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,54 (br s, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,90-3,80 (m, 4H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,83 (d, 2H); MS (EI) para $C_{28}H_{29}BrN_4O_3$: 547 (M-H).

[000449] (2AR): 4-metil-N-(8-{5-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]me-

til}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-1H-benzimidazol -5-carboxamida. Preparado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 7-metil-1H-benzimidazol -6-carboxílico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 23) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): 9,38 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 4,71 (br s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,07-2,94 (m, 5H), 2,69 (s, 3H), 2,43-2,16 (m, 6H), 2,09 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_2$: 593 (MH^+).

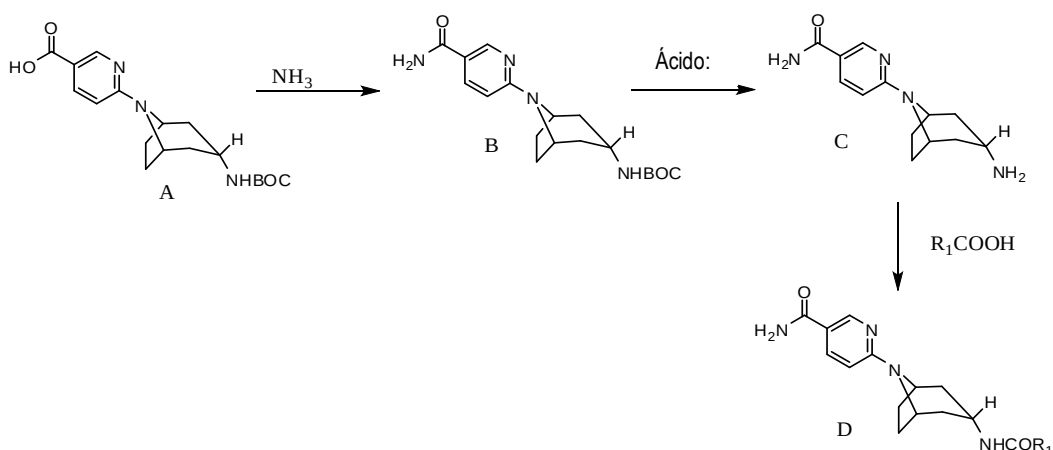
[000450] (2AS): N4-(8-{5-[(ciclopentilamino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 4-aminocarbonil-3-(ciclopropilmetil)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,59 (d, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,28 (br s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,55 (br s, 2H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,04 (t, 2H), 2,25-1,79 (m, 10H), 1,76-1,43 (m, 6H), 1,17-1,05 (m, 1H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,27-0,22 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3$: 531 (MH^+).

[000451] 2(AT): 6-(3-endo-{[(2,3-dimetilfenil)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de ácido 2,3-dimetilbenzoico na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,81-8,79 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,23-7,07 (m, 3H), 6,76 (d, 1H), 4,55 (br s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,85 (br s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,09-2,08 (m, 2H), 1,98-1,97 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H). MS(EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$: 469 (MH^+).

[000452] 2(AU): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-[8-(5-

{[metil(metilóxi)amino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 2 pelo uso de cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,55 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,63 (br s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,08 (d, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,97 (d, 2H), 1,15 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,29 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$: 507 (MH^+).

! ESQUEMA SINTÉTICO 3:



[000453] O Esquema 3 descreve em geral a síntese de todos o(s) composto(s) listados no Exemplo 3, em que R_1 é como definido no relatório.

[000454] No Esquema 3, amônia é adicionada ao composto (A) mediante condições reacionais adequadas para formar o composto (B). O composto B é então desprotegido mediante condições acídicas, tais como com uso de HCl , para remover BOC e formar o composto (C). Ao composto (C) é adicionado R_1COOH mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (D).

[000455] EXEMPLO 3: 6-[3-endo-({[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida.

[000456] ETAPA 1: Ao ácido 6-(3-endo-(terc-butoxicarbonilamino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)nicotínico (preparado no exemplo 2) (4,43 g, 12,8 mmols) em THF (100 ml) foi adicionada trietilamina (2,69 ml, 19,2 mmols) e cloroformiato de isobutila (1,67 ml, 13,4 mmols). A mistura foi agitada a 0°C por 1 hora, tempo em que uma solução aquosa concentrada de amônia a 28% (20 ml) foi adicionada. A mistura reacional foi agitada por 3 horas e então o volume foi reduzido *em vácuo*. A mistura resultante foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada *em vácuo* para fornecer (1,85 g, 42% de rendimento) de 8-(5-carbamoilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-endo-ilcarbamato de terc-butila, que foi usado sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,60 (s, 1H), 7,94-7,88 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,72-6,67 (d, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,86-1,87 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). MS (EI) para C₁₈H₂₆N₄O₃: 347 (MH⁺).

[000457] ETAPA 2: Ao 8-(5-carbamoilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-endo-ilcarbamato de terc-butila (1,85 g, 5,3 mmols) em metanol (20 ml) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio a 4N em dioxano (2,65 ml) e a mistura reacional foi refluxada por 5 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada e seca para fornecer 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)nicotinamida como o sal de cloridrato (1,31 g, 100% de rendimento). MS (EI) para C₁₃H₁₈N₄O: 247 (MH⁺).

[000458] ETAPA 3: Uma mistura de sal de cloridrato de 8-(5-carbamoilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-endo-ilcarbamato de terc-butila (0,050 g, 0,157 mmols), ácido 2-flúor-3-metoxibenzoico

(0,027 g, 0,157 mmol), HOAt (0,314 ml, solução de dimetilformamida a 0,5 M, 0,157 mmol), HATU (0,060 g, 0,157 mmol), e N-metilmorfolino (0,069 ml, 0,628 mmol) em dimetilformamida (0,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. A mistura reacional foi vertida em água (2 ml) e o precipitado resultante foi colhido por filtração. A massa do filtro foi lavada com água (2 x 1 mL), e seca para dar 6-[3-endo-({[2-flúor-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida (0,038 g, 61% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,62 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,12 (br s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,54 (br s, 2H), 3,90-3,82 (m, 4H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,83 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3$: 415 (MH^+).

[000459] Usando técnicas sintéticas análogas e substituindo com reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [(3B)-(3Q)] foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente a menos que indicado de outro modo.

[000460] (3B): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de ácido 2-metil-3-metoxibenzoico na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,62 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,12 (br s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,54 (br s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$: 395 (MH^+).

[000461] (3C): 6-[3-endo-({[2-cloro-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de ácido 2-cloro-3-metóxibenzoico na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,62 (d, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,31-7,25 (m,

1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,12 (br s, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,55 (br s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,12-1,90 (m, 4H), 1,84 (d, 2H); MS (EI) para $C_{21}H_{23}FN_4O_3$: 399 (MH⁺).

[000462] (3D): 6-(3-endo-[(4-amino-2-metilfenil)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de 4-amino-2-metilbenzoico ácido na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,62 (s, 1H), 8,01-7,96 (d, 1H), 7,18-7,14 (d, 1H), 6,77-6,73 (d, 1H), 6,55-6,50 (m, 2H), 4,64-4,58 (br. s, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,11 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,90-1,88 (m, 2H). MS (EI) para $C_{21}H_{25}N_5O_2$: 380 (MH⁺).

[000463] (3E): 6-[3-endo-([4-(hidroximetil)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de ácido 4-(hidroximetil)benzoico na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,62 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,12 (br s, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,32 (t, 1H), 4,62-4,52 (m, 4H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,13-1,86 (m, 6H); MS (EI) para $C_{21}H_{24}N_4O_3$: 379 (M-H).

[000464] (3F): N-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de monoamida de ácido tereftálico na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,54 (br s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,12-8,04 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,38-7,26 (m, 2H), 6,99 (br s, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,18-1,92 (m, 6H); MS (EI) para $C_{22}H_{26}N_4O_4$: 409 (M-H).

[000465] (3G): 6-[3-endo-([4-(hidroximetil)-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 3

pelo uso de ácido 4-(hidroximetil)-3-metoxibenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 24) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,62 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,98-7,92 (m, 3H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,13 (br s, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,57 (br s, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,14-1,96 (m, 4H), 1,91 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$: 392 (M-H).

[000466] (3J): 6-[3-endo-({[2-(4-hidroxibut-1-in-1-il)-3-(metilóxi)fenil]-carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de ácido 2-(4-hidroxibut-1-inil)-3-metoxibenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 28) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,61 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,55 (br s, 2H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,83 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$: 449 (MH $^+$).

[000467] (3K): N_4 -{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-{{[2-(metilóxi)etil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de ácido 4-aminocarbonil-3-(2-metoxietilamino)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 8,53 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,54 (br, 2H), 3,91 (tr, 1H), 2,55 (tr, 2H), 3,30 (tr, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 7H), 1,89 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$: 467 (MH $^+$).

[000468] (3L): N_4 -{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-[(2-morfolin-4-iletil)oxibenzeno-1,4-dicarboxilato. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de ácido 4-aminocarbonil-3-(2-morfolinoetóxi)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 27) na etapa 3, ^1H RMN (400

MHz, d₄-MeOH): 8,50(d, 1H), 8,40(d, 1H), 8,23(dd, 1H), 7,68(d, 1H), 7,62(s, 1H), 7,55(d, 1H), 7,15(d, 1H), 4,72(s, 2H), 4,61(s, 2H), 4,09-3,99(m, 4H), 3,62-3,60(m, 4H), 2,37-2,26(m, 6H), 2,15(d, 2H). MS(EI) para C₂₇H₃₄N₆O₅: 523(MH⁺).

[000469] (3M): N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-[(4-hidroxiciclo-hexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(trans-4-hidroxiciclo-hexil)-amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,62 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,95 (dd, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,57 (br s, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,10-1,81 (m, 10H), 1,25 (m, 4H); MS (EI) para C₂₇H₃₄N₆O₄: 507 (MH⁺).

[000470] (3N): 2-(acetilamino)-N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de ácido 3-(acetilamino)-4-(aminocarbonil)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 29) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 8,68 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,54 (br, 2H), 3,93 (tr, 1H), 2,18 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (m, 3H), 1,86 (m, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₆N₆O₄: 451 (MH⁺).

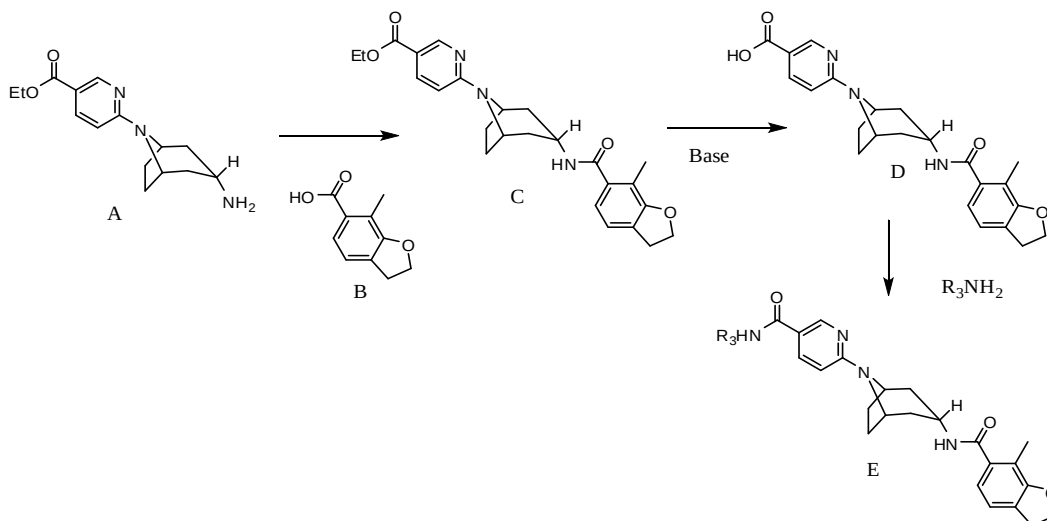
[000471] (3O): N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-1H-indol-4,7-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de ácido 7-carbamoil-1H-indol-4-carboxílico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 30) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 11,28 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,18 (bs, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,52 (bs, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,78 (bs, 1H),

6,76 (d, 1H), 4,54 (bs, 2H), 3,84 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,96 (m, 2H). MS (EI) para $C_{23}H_{24}N_6O_3$: 432 (MH^+).

[000472] (3P): $N4-\{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il\}-2-\{[2-(metilsulfonil)etil]amino\}benzeno-1,4-dicarboxamida$. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-{[2-(metilsulfonil)etil]-amino}benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,64 (d, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,36 (br s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,57 (br s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,90 (d, 2H); MS (EI) para $C_{24}H_{30}N_6O_5S$: 515 (MH^+).

[000473] (3Q): $N4-\{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il\}-2-(ciclobutilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida$. Preparado de acordo com o método do exemplo 3 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclobutil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO: 8,62 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,74 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,57 (br s, 2H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,13-1,70 (m, 10H); MS (EI) para $C_{25}H_{30}N_6O_3$: 463 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 4:



[000474] O esquema 4 em geral descreve a síntese de todos os composto(s) listados no Exemplo 4, em que R₃ é como definido no relatório.

[000475] No Esquema 4, o composto (B) é adicionado ao composto (A) mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (C). O carboxilato do composto C é hidrolisado com uma base, tal como LiOH, para formar o composto (D). Ao composto (D) é adicionado R₃NH₂ mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como HOBT e EDCI, para condensar e formar a ligação de amida no composto (E).

[000476] EXEMPLO 4: N-(1-etilazetidín-3-il)-6-(3-endo-[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida.

[000477] ETAPA 1: Para uma solução de ácido 7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-carboxílico (sintetizada na preparação de reagente 16) (1,72 g, 9,63 mmols), HATU (3,66 g, 9,63 mmols), e DIEA (6,70 ml, 38,5 mmols) em DMF (25 mL) foi adicionado 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxilato de etila (sintetizado no exemplo 1) (2,68 g, 9,63 mmols). A mistura foi agitada a 30°C por 22

horas, tempo no qual a mesma foi separada entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi separada e lavada com cloreto de lítio e, a seguir, com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e então concentrada *em vácuo* para fornecer (5,39 g, 129%) de 6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxilato de etila que foi usado sem purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,67-8,64 (s, 1H), 8,18-8,13 (s, 1H), 7,98-7,89 (d, 1H), 7,13-7,07 (d, 1H), 6,83-6,73 (m, 2H), 4,64-4,50 (m, 4H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,26-2,18 (d, 2H), 2,16-2,12 (s, 3H), 2,10-1,85 (m, 6H), 1,32-1,26 (m, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$: 436 (MH^+).

[000478] ETAPA 2: Para uma solução de 6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxilato de etila (4,19 g, 9,63 mmols) em metanol (100 ml) foi adicionado hidróxido de lítio a 2M (24,0 ml, 48,0 mmols). A mistura foi agitada a 50°C por 24 horas, tempo no qual o volume foi reduzido *em vácuo*, o pH foi ajustado para 5 com ácido clorídrico a 1N, e a mesma foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada *em vácuo* para fornecer (3,27 g, 83%) de ácido 6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxílico, que foi usado sem purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 12,65-12,34 (br. s, 1H), 8,64-8,61 (s, 1H), 8,16-8,12 (d, 1H), 7,93-7,89 (d, 1H), 7,13-7,07 (d, 1H), 6,82-6,79 (d, 1H), 6,76-6,72 (d, 1H), 4,62-4,50 (m, 4H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,26-2,18 (d, 2H), 2,15-2,12 (s, 3H), 2,10-1,85 (m, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: 408 (MH^+).

[000479] ETAPA 3: A uma solução de ácido 6-(3-endo-[[7-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-

il)piridino-3-carboxílico (236 mg, 0,580 mmol), HOBT (94 mg, 0,696 mmol), N-metilmorfolino (127 µL, 1,16 mmol) e EDCI (133 mg, 0,696 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado 3-aminoazetidino-1-carboxilato de terc-butila (120 mg, 0,696 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 5 h, tempo no qual a mesma foi concentrada *em vácuo* e então purificada por cromatografia rápida (metanol a 5% em eluente de diclorometano) para fornecer 3-({[6-(3-endo-{{(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil}amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridin-3-il]carbonil}amino)azetidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (270 mg, 83%) como um pó branco. MS (EI) para C₃₁H₃₉N₅O₅: 560 (M-H).

[000480] ETAPA 4: A uma solução de 3-({[6-(3-endo-{{(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil}amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridin-3-il]carbonil}amino)azetidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (270 mg, 0,480 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio (em dioxano a 4,0M, 500 µ L) à temperatura ambiente e agitada por 15 h. A suspensão branca foi filtrada e o produto foi lavado com dietil éter para dar sal de cloridrato de N-azetidin-3-il-6-(3-endo-{{(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil}amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida (233 mg, 97%). MS (EI) para C₂₆H₃₁N₅O₃: 462 (MH⁺).

[000481] ETAPA 5: A uma solução de sal de cloridrato de N-azetidin-3-il-6-(3-endo-{{(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil}amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida (50 mg, 0,100 mmol) em metanol (1 mL) e tetra-hidrofurano (1 mL) a 0°C foi adicionado acetaldéido (11 µ L, 0,200 mmol). A mistura reacional foi agitada a 0°C por 20 min, tempo no qual cianoboroidreto de sódio (13 mg, 0,200 mmol) foi adicionado e então agitado em temperatura ambiente por 5 h. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com ácido clorídrico aquoso a 1N e então foi diluída com água. A solução foi purificada por

HPLC preparatória (0,1% de acetato de amônio aquoso-acetonitrila) para fornecer o composto do título (11,7 mg) como um pó branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,59 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,55-4,51 (m, 4H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,85-3,79 (br m, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: 490 (MH^+).

[000482] Usando técnicas sintéticas análogas e substituindo com reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [(4A)-(4AC)] foram preparados. Os reagentes de partida alternativos foram obtidos comercialmente a menos que indicado de outro modo.

[000483] (4B): 6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-{(1S)-1-[3-(metilóxi)fenil]etil}piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (S)-1-(3-metoxifenil)etanamina na etapa 4, e então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,72 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,66 (bs, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,46 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$: 541 (MH^+).

[000484] (4C): 6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil}piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metanamina na etapa 4, e então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,70 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,58 (m, 4H), 4,34 (d, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,43 (m,

4H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,84 (d, 2H). MS (EI) para $C_{35}H_{42}N_6O_3$: 595 (MH^+).

[000485] (4D): 6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida.

Isolado como sal de cloridrato. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de amônia na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,44 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,71 (br s, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,23 (t, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (d, 2H); MS (EI) para $C_{23}H_{26}N_4O_3$: 407 (MH^+).

[000486] (4E): 6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-{(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (S)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)etanamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 3) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$ w/ 10% de CD_3OD): 8,59 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,83 (dd, 4H), 6,57 (d, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,57 (t, 3H), 4,06 (m, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,12 (dd, 4H), 2,70 (s, 4H), 2,55 (dd, 4H), 2,35-2,20 (br m, 8H), 2,19-2,04 (br m, 4H), 1,83 (br d, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,41 (s, 2H). MS (EI) para $C_{36}H_{44}N_6O_3$: 609 (MH^+).

[000487] (4F): 6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil metil}piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzilamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 2) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,41 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (dd, 4H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,75 (br s, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,09 (t, 1H), 3,60 (br d, 2H), 3,21 (br m, 6H), 2,91 (s, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,40-1,85 (br m, 11H).).

MS (EI) para $C_{36}H_{43}N_5O_3$: 593 (MH^+).

[000488] (4G): N-[(4-{[2-(dietilamino)etil]oxi}fenil)metil]-6-(3-endo-[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de 2-[4-(aminometil)fenóxi]-N,N-dietiletilamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 4) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN(400 MHz, CD_3OD): 8,40 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,39- 7,33 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 7,01- 6,99 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,56- 4,36 (m, 4H), 4,34- 4,33 (m, 2H), 4,09 (t, 1H), 3,60 (q, 2H), 3,32-3,31(m, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,38-2,33 (m, 4H), 2,32- 2,24 (m, 8H), 1,38(s, 2H), 1,37(s, 2H), 1,35 (s, 2H); MS(EI) para $C_{36}H_{45}N_5O_4$: 612 (MH^+).

[000489] (4H): cloridrato de N-(ciclopropilmetil)-6-(3-endo-[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de ciclopropilmetanamina na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,70-8,60 (br. s, 1H), 8,52-8,47 (s, 1H), 8,27-8,16 (d, 2H), 7,22-7,09 (m, 2H), 6,84-6,79 (d, 1H), 4,78-4,65 (br. s, 2H), 4,59-4,49 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 4H), 2,32-2,24 (d, 2H), 2,18-1,97 (m, 9H), 1,07-0,97 (m, 1H), 0,47-0,40 (m, 2H), 0,26-0,19 (m, 2H). MS (EI) para $C_{27}H_{32}N_4O_3$: 461 (MH^+).

[000490] (4I): N-[2-(dietilamino)etil]-6-(3-endo-[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida. Isolado como sal de cloridrato. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de N,N-dietiletano-1,2-diamina na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 9,08 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30-8,20 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 4,77 (br s, 2H), 4,54 (t, 2H), 3,87 (br s, 1H), 3,66- 3,61 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 8H), 2,30-1,95 (m, 11H), 1,25-1,21 (t, 6H).

MS (EI) para $C_{29}H_{39}N_5O_3$: 506 (MH^+).

[000491] (4J): 6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (*R*)-1-metilpirrolidin-3-amina na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN(400 MHz, CD_3OD): 8,50 (s, 1H), 8,40(s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,80(s, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,55(t, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,98-3,88(m, 1H), 3,77-3,75(m, 2H), 3,49-3,41(m, 2H), 3,34(t, 4H), 3,05(s, 1H), 2,98(s, 2H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,38- 2,19(m, 8H), 2,18 (s, 3H); MS(EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 490 (MH^+).

[000492] (4K): 6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (*S*)-1-metilpirrolidin-3-amina na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,50(s, 1H), 8,40(s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66-4,60(m, 1H), 4,57(t, 3H), 4,10-4,08(m, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,23(t, 3H), 3,18 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,70-2,60(m, 1H), 2,38-2,19(m, 8H), 2,26 (s, 3H); MS(EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 490 (MH^+).

[000493] (4L): 6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de 1-metilpiperidin-4-amina na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,62-8,58 (s, 1H), 8,15-8,11 (d, 1H), 8,05-8,00 (d, 1H), 7,95-7,90 (d, 1H), 7,13-7,09 (d, 1H), 6,82-6,78 (d, 1H), 6,76-6,72 (d, 1H), 4,58-4,48 (m, 4H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 2H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,39-2,30 (br. s, 4H), 2,25-2,17 (d, 2H), 2,15-2,12 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,93-1,90 (s, 3H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,68-1,55 (m, 2H). MS

(EI) para $C_{27}H_{37}N_5O_3$: 504 (MH^+).

[000494] (4M): N-[(1S)-1-(4-{[2-(dietilamino)etil]oxi}fenil)etil]-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (S)-2-[4-(1-aminoetil)fenóxi]-N,N-dietiletilamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 4) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,59 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,22-5,14 (m, 1H), 4,64-4,52 (m, 4H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 6H), 2,33-2,09 (m, 9H), 1,89 (d, 2H), 1,53 (d, 3H), 1,31 (t, 6H); MS (EI) para $C_{37}H_{47}N_5O_4$: 626 (MH^+).

[000495] (4N): 7-metil-N-(8-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de 1-metilpiperazina na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,29 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,60 (m, 4H), 4,24 (q, 1H), 3,39 (br s, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,45 (br s, 3H), 2,37-2,12 (br m, 7H), 2,05-1,95 (br m, 3H), 1,81 (br d, 2H), 1,25 (s, 3H). MS (EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 490 (MH^+).

[000496] (4O): N-(1-etilpiperidin-3-il)-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de 1-etilpiperidin-3-amina na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,64 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,36-4,22 (br m, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,75-2,15 (br m, 11H), 2,07-1,95 (br m, 2H), 1,80 (br d, 4H), 1,60 (br s, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,09 (br s, 2H). MS (EI) para $C_{30}H_{39}N_5O_3$: 518 (MH^+).

[000497] (4P): 6-(3-endo-[[7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (R)-1-isopropilpirrolidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,61 (d, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,56-4,51 (m, 4H), 4,41 (br m, 1H), 3,82 (br m, 1H), 3,20 (t, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,13 (br m, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$: 518 (MH^+).

[000498] (4Q): 6-(3-endo-[[7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (S)-1-metilpiperidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,60 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,56-4,51 (m, 4H), 3,84-3,79 (br m, 2H), 3,20 (t, 4H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 504 (MH^+).

[000499] (4R): 6-(3-endo-[[7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (S)-1-isopropilpirrolidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,64 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,59 (t, 3H), 4,23 (q, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,18 (br s, 1H), 2,98 (br d, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,59 m, 1H),

2,47-2,32 (br m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,25-2,19 (br m, 2H), 2,01 (q, 2H), 1,82 (d, 3H), 1,19 (t, 6H). MS (EI) para $C_{30}H_{39}N_5O_3$: 518 (MH^+).

[000500] (4S): N-[(3S)-1-etilpirrolidin-3-il]-6-(3-endo-[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (S)-1-etilpirrolidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,60 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,62 (m, 4H), 4,23 (q, 1H), 3,24 (t, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,76 (br m, 1H), 2,55-2,45 (br m, 3H), 2,43-2,26 (br m, 6H), 2,25-2,18 (br m, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,82 (br d, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,12 (t, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{37}N_5O_3$: 504 (MH^+).

[000501] (4T): 6-(3-endo-[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]-amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de 1-(1-metiletil)piperidin-4-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,53 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,77 (d, d, 1H), 4,60 (m, 4H), 4,22 (q, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,24 (t, 2H), 2,81 (d, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,32 (m, 8H), 2,22 (m, 2H), 2,11-1,98 (br m, 4H), 1,82 (br m, 4H), 1,67 (br s, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,05 (d, 6H). MS (EI) para $C_{31}H_{41}N_5O_3$: 532 (MH^+).

[000502] (4U): N-[1-etilpiperidin-4-il]-6-(3-endo-[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de 1-etilpiperidin-4-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,86

(d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 4,60 (m, 4H), 4,22 (q, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,24 (t, 2H), 2,93 (br d, 2H), 2,47 (q, 2H), 2,37-2,28 (br m, 5H), 2,27-1,96 (br m, 6H), 1,81 (br d, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,11 (t, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{39}N_5O_3$: 518 (MH^+).

[000503] (4V): N-[(3R)-1-etilpiperidin-3-il]-6-(3-endo-[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (R)-1-metilpiperidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,60 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,56-4,51 (m, 4H), 3,82 (br m, 1H), 3,20 (t, 2H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 4H), 1,07 (br m, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{39}N_5O_3$: 516 (M-H).

[000504] (4W): 6-(3-endo-[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[1-(1-metiletil)azetidin-3-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de acetona na etapa 6, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,60 (d, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,56-4,51 (m, 4H), 4,40 (br m, 1H), 3,82 (br m, 1H), 3,61 (br s, 1H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 0,91 (d, 6H). MS (EI) para $C_{29}H_{37}N_5O_3$: 504 (MH^+).

[000505] (4X): N-(1-metilazetidin-3-il)-6-(3-endo-[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de 1-metilazetidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,60 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,74 (d, 1H),

4,56-4,51 (m, 4H), 4,43-4,38 (m, 1H), 3,82 (br m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 4H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H). MS (EI) para $C_{27}H_{33}N_5O_3$: 476 (MH^+).

[000506] (4Y): N-[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (R)-1-etilpirrolidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, MS (EI) para $C_{29}H_{37}N_5O_3$: 504 (MH^+).

[000507] (4Z): 6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (R)-1-isopropilpiperidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,60 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,59 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,70-2,50 (br m, 3H), 2,40-1,45 (br m, 8H), 1,01 (dd, 6H). MS (EI) para $C_{31}H_{41}N_5O_3$: 532 (MH^+).

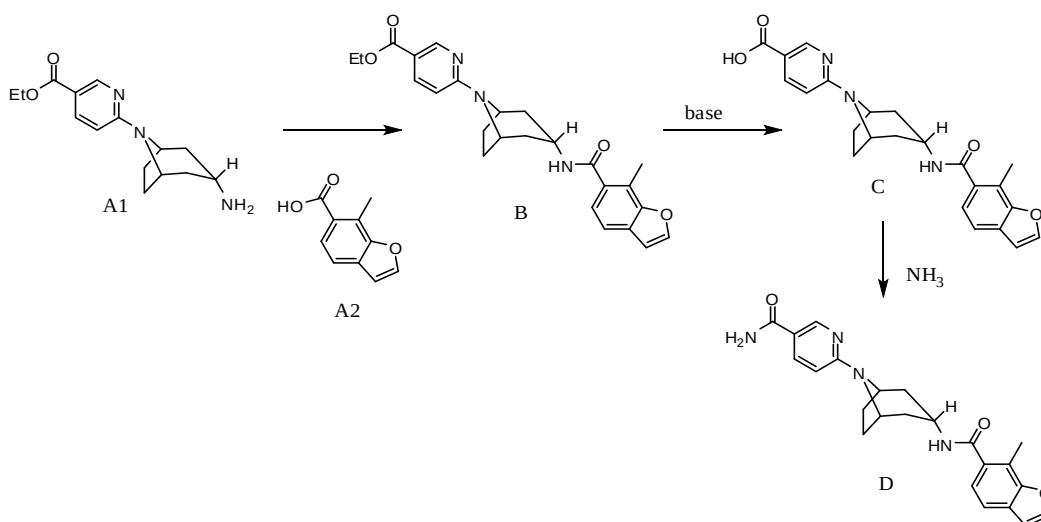
[000508] (4AA): N-[(3S)-1-etilpiperidin-3-il]-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (S)-1-etilpiperidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, MS (EI) para $C_{30}H_{39}N_5O_3$: 518 (MH^+).

[000509] (4AB): 6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (S)-1-isopropilpiperidin-3-

amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,60 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,59 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,79-2,42 (br m, 4H), 2,39-2,30 (br m, 6H), 2,28-2,11 (br m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,92-1,44 (br m, 6H), 1,01 (dd, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3$: 532 (MH^+).

[000510] (4AC): 6-(3-endo-[[[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]-amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 4 pelo uso de (R)-1-metilpiperidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 4, então omissão das etapas 5 e 6, MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 504 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 5:



[000511] Esquema 5 em geral descreve a síntese de todos os composto(s) listados no Exemplo 5,

[000512] No Esquema 5, composto (A2) é adicionado ao composto (A1) mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (B). O carboxilato do composto B é hidrolisado com uma base, tal como KOH, para formar o composto (C). Ao composto (C) é adicionada NH_3 mediante condições reacionais apropriadas para formar o composto (D).

[000513] EXEMPLO 5: 6-(3-endo-[[[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida.

[000514] ETAPA 1: Uma solução de 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxilato de etila (191 mg, 0,69 mmol, sintetizado no exemplo 1, etapa 2, ácido 7-metil-1-benzofuran-6-carboxílico (sintetizado na preparação de reagente 15) (122 mg, 0,69 mmol), HATU (262 mg, 0,69 mmol), e di-isopropiletilamina (267 mg, 2,07 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 23 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (100 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado (50 mL), cloreto de lítio aquoso a 5% (2 x 20 mL), e salmoura (20 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e seca para dar 6-(3-endo-[[[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxilato de etila (329 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,66 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,91 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,29 (t, 3H); MS (EI) para C₂₅H₂₇N₃O₄: 434 (MH⁺).

[000515] ETAPA 2: Uma suspensão de 6-(3-endo-[[[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxilato de etila (324 mg, 0,75 mmol) e hidróxido de potássio (84 mg, 1,50 mmol) em metanol (9 mL) e água (3 mL) foi agitada a 60 °C por 3 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, um pouco do metanol foi evaporado, água foi adicionada à mistura resultante, e o pH foi ajustado para 5 com ácido clorídrico aquoso a 1N. O precipitado foi colhido por filtração, lavado com água, e seco para fornecer ácido 6-(3-endo-[[[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxílico (204 mg, 67% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,47 (br s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,77 (d,

1H), 4,60 (br s, 2H), 3,91 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,90 (d, 2H); MS (EI) para $C_{23}H_{23}N_3O_4$: 406 (MH^+).

[000516] ETAPA 3: Amônia foi borbulhada através de uma solução de ácido 6-(3-endo-[[7-metil-1-benzofuran-6-il]carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxílico (70 mg, 0,17 mmol) e HATU (66 mg, 0,17 mmol) in DMF (3 mL) para 15 min, e a mistura reacional foi agitada por 80 min em temperatura ambiente. A introdução de amônia foi então repetida por mais 15 min, e a agitação a temperatura ambiente foi continuada por 22 h. A mistura foi vertida em água, o produto precipitado foi colhido por filtração e, a seguir, foi ainda purificado por HPLC de fase reversa preparatória (eluente de ácido trifluoroacético-acetonitrila a 0,1%). As frações puras foram concentradas e o resíduo foi liofilizado a partir do ácido clorídrico aquoso a 1N para fornecer cloridrato de 6-(3-endo-[[7-metil-1-benzofuran-6-il]carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida (28 mg, 37% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,47 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,75 (br s, 2H), 4,15 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,26 (m, 2H), 2,19 (d, 2H); MS (EI) para $C_{23}H_{24}N_4O_3$: 405 (MH^+).

[000517] Usando técnicas sintéticas análogas e substituindo com reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [(5B)-(5D)] foram preparados. Os reagentes de partida alternativos foram obtidos comercialmente a menos que indicado de outro modo.

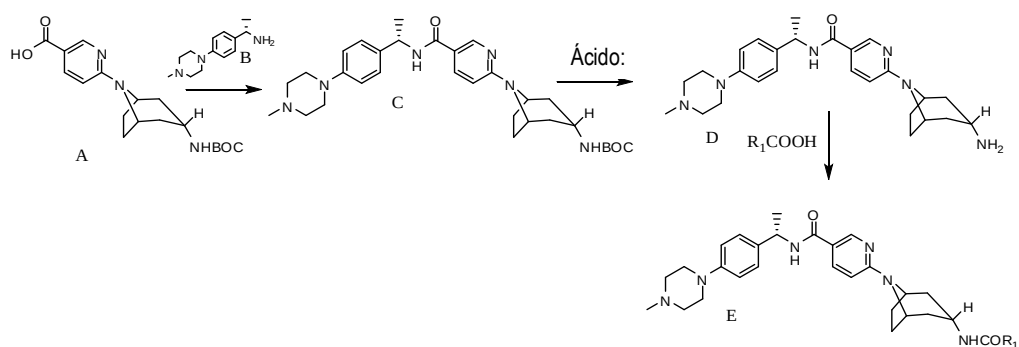
[000518] (5B): 6-(3-endo-[[7-metil-1-benzofuran-6-il]carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 5 pelo uso de (1S)-1-[4-(4-metilpiperizin-1-il)fenil]etanamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 3) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,51 (d, 1H),

6,32 (d, 1H), 6,14 (1H), 5,25 (m, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,25 (q, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,41-2,29 (br m, 5H), 2,27-2,18 (br m, 2H), 2,09-1,98 (br m, 2H), 1,56 (d, 3H). MS (EI) para $C_{36}H_{42}N_6O_3$: 606 (MH^+).

[000519] (5C): 6-(3-endo-[[[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]metil]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 5 pelo uso de 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzilamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 2) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 10,25 (d, 1H), 8,82 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38-7,17 (br m, 5H), 7,00 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,11 (br s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,47 (d, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,04 (br s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,16-1,81 (br m, 6H). MS (EI) para $C_{36}H_{41}N_5O_3$: 592 (MH^+).

[000520] (5D): 6-(3-endo-[[[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]piridino-3-carboxamida. Preparado como o sal de cloridrato de acordo com o método do exemplo 5 pelo uso de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzilamina na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 10,95 (br s, 1H), 9,32 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38-8,32 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,00-6,95 (m, 3H), 4,56 (br s, 2H), 3,96 (br s, 1H), 3,77 (d, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,17-3,02 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,53 (2, 3H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,24-2,01 (m, 6H). MS (EI) para $C_{35}H_{40}N_6O_3$: 593 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 6:



[000521] O Esquema 6 em geral descreve a síntese de todos os composto(s) listados no Exemplo 6, em que R₁ é como definido na especificação.

[000522] Ao composto (A) é adicionado o composto (B) mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (C). O composto (C) é desprotegido para formar o composto (D) mediante condições acídicas, tal como com o uso de HCl. Ao composto (D) é adicionado R₁COOH mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (E).

[000523] EXEMPLO 6: 6-(3-endo-{[(3-hidróxi-2-metilfenil)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-{(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida.

[000524] ETAPA 1: Uma solução de ácido 6-[3-endo-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxílico (preparada no exemplo 2) (164 mg, 0,47 mmol), dicloridrato de (1S)-1-[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]etanamina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 3) (140 mg, 0,47 mmol), HATU (180 mg, 0,47 mmol) e *N*-metilmorfolino (516 µl, 4,7 mmols) em dimetilformamida (3 mL) foi aquecida a 40°C por 15 horas. No resfriamento à temperatura ambiente, a solução foi diluída com acetato de etila, então foi lavada com cloreto de lítio aquoso a 5%, hidróxido de sódio aquoso a 0,5N, salmoura, e então foi seca sobre sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração forneceram um resíduo alaranjado que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 5-10% de metanol em diclorometano. As frações puras foram agrupadas e concentradas para fornecer 192 mg, 0,35 mmol (74%) de (8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]etil]amino}carbonil]piridin-

2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)carbamato de 1,1-dimetiletila como uma espuma amarela. MS (EI) para $C_{31}H_{44}N_6O_3$: 549 (MH^+).

[000525] ETAPA 2: Para uma solução de (8-{5-[(1*S*)-1-[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)carbamato de 1,1-dimetiletila (192 mg, 0,35 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio a 4N em dioxano (2 mL), e a mistura reacional foi refluxada por 2 min. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila e basificada usando hidróxido de sódio aquoso a 1N até o pH lido ser 10. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi adicionalmente extraída usando acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e então secas sobre sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração forneceram um resíduo incolor que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 5-10% de um (solução aquosa de amônia concentrada a 10% em metanol) em clorofórmio. As frações puras foram agrupadas e concentradas para dar 6-(3-endo-[amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-*N*-{(1*S*)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida como uma espuma branca. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,53 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,47 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,28-5,21 (m, 1H), 4,51 (br s, 2H), 3,26-3,18 (m, 5H), 2,58-2,55 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,56 (d, 3H), 1,48-1,44 (m, 2H). MS (EI) para $C_{26}H_{36}N_6O_1$: 449 (MH^+).

[000526] ETAPA 3: Uma solução de 6-(3-endo-[amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-*N*-{(1*S*)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida, ácido 3-Hidróxi-2-metilbenzoico (8,5 mg, 0,06 mmol), HATU (22 mg, 0,06 mmol), e *N*-metilmorfolino (18 μ L, 0,17 mmol) em dimetilformamida (1 mL) foi agitada a 40°C por 15 horas. A mistura reacional foi purificada por HPLC de fase reversa prepa-

rativa (eluente de acetonitrila aquosa tamponada com acetato de amônio) para fornecer 17 mg, 0,03 mmol (50%) de sal de acetato de 6-(3-endo-[[[(3-hidróxi-2-metilfenil)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]piridino-3-carboxamida.

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,96 (dd 1H), 7,22 (d, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,91-6,83 (m, 3H), 6,75-6,70 (m, 2H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,53 (br s, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,71-3,10 (m, 4H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,11-1,82 (m, 12H), 1,42 (d, 3H). MS (EI) para C₃₄H₄₂N₆O₃: 583 (MH⁺).

[000527] Usando técnicas sintéticas análogas e substituindo com reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [(6B-6U)] foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente a menos que indicado de outro modo.

[000528] (6B): N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino}-carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-1,3-benzotiazol-5-carboxamida. Preparada como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido benzotiazol-5-carboxílico na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,51 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,05-5,12 (m, 1H), 4,59 (br s, 2H), 3,90 (br s, 1H), 3,08 (t, 4H), 2,43 (t, 4H), 2,24-2,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,03-2,05 (m, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,43 (d, 3H). MS (EI) para C₃₄H₃₉N₇O₂S: 610 (MH⁺).

[000529] (6C): 6-(3-endo-[[[(8-metil-3,4-di-hidro-2H-cromen-7-il)carbonil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]piridino-3-carboxamida. Preparada como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 8-metil-3,4-di-hidro-2H-cromeno-7-carboxílico (Sawada, Y. et al,

Pest Management Science, 2003, 59(1), 36-48,) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,53 (br s, 2H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,80 (br s, 1H), 3,10-3,06 (m, 4H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 4H), 2,20-2,02 (m, 10H), 2,00-1,81 (m, 9H), 1,41 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_3$: 623 (MH^+).

[000530] (6D): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiltio)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-((1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida. Preparada como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 2-metil-3-(metiltio)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 33) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,22-2,96 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,60-2,55 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 5H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,56 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 613 (MH^+).

[000531] (6E): 2-metil-3-(metilóxi)-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-3-(metilóxi)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 34) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,71 (d, 1H), 8,56-8,48 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 5,19-5,13 (m, 1H), 4,66 (br s, 2H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 4H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 4H), 2,38-2,15 (m, 8H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,54 (d, 3H), 1,34-1,26 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_4$: 640 (MH^+).

[000532] (6F): 6-{3-endo-[(3-[(4-hidroxiciclo-hexil)amino]fenil]-

carbonil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-((1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 3-[(trans-4-hidroxibicyclo-hexil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 37) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,63 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,84-6,89 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 6,67-6,70 (m, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,04-5,11 (m, 1H), 4,56 (br s, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,34 (s, 5H), 3,08 (t, 4H), 2,49-2,51 (m, 6H), 2,21 (s, 5H), 1,82-2,02 (m, 6H), 1,62 (s, 1H), 1,42 (d, 3H), 1,12-1,31 (m, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_3$: 666 (MH^+).

[000533] (6G): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-(fenil amino)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(fenil amino)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3, MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: 257 (MH^+); ^1H RMN (400MHz, d_4 -metanol): 8,49, (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,25-7,15 (m, 6H), 6,97 (m, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 5,06 (q, 1H), 4,47 (br, 2H), 3,85 (tr, 1H), 3,14 (br, 4H), 2,73 (br, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,13-1,97 (m, 6H), 1,81 (d, 2H), 1,42 (d, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_3$: 689 (MH^+).

[000534] (6H): 1,4-dimetil-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-1H-benzimidazol -5-carboxamida. Preparada como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 1,4-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 35) na etapa 3, ^1H RMN (400MHz, d_4 -metanol): 8,60 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 5,17 (q, 1H), 4,61 (br, 2H), 4,04 (tr, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,22 (br, 4H), 2,78 (br, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,35-

2,10 (m, 5H), 1,95 (br, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,92 (br, 1H), 1,52 (d, 3H); MS (EI) para $C_{36}H_{44}N_8O_2$: 621 (MH^+).

[000535] (6I): 4-metil-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-metil-1H-benzotriazol-5-carboxílico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 22) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,63 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,56 (s amplo, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 2,24 (d, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 6H), 1,42 (d, 3H). MS (EI) para $C_{34}H_{41}N_9O_2$: 608 (MH^+).

[000536] (6J): 2-(metilóxi)-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(metilóxi)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 26) na etapa 3, ^1H RMN (CD_3OD): 8,60 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,03-4,00 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,31-2,16 (m, 6H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,53 (d, 3H). MS (EI) para $C_{35}H_{43}N_7O_4$: 626 (MH^+).

[000537] (6K): 2-(ciclobutiloxi)-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclobutiloxi)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 25) na etapa 3, ^1H RMN (CD_3OD): 8,46 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34-7,32 (m,

3H), 7,23 (d, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,18-5,17 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,29-3,25 (m, 4H), 3,06-2,98 (m, 4H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,37-2,26 (m, 4H), 2,17 (d, 2H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,78-1,53 (m, 3H). MS (EI) para $C_{38}H_{47}N_7O_4$: 666(MH⁺).

[000538] (6L): 6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilamino)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-((1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida. Preparada como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 2-metil-3-(metilamino)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 31) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,63 (s, 1H), 8,44-8,40 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99-7,94 (d, 1H), 7,24-7,18 (d, 2H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,91-6,85 (d, 2H), 6,76-6,71 (d, 1H), 6,55-6,49 (m, 2H), 5,19-5,16 (br. s, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,58-4,50 (br. s, 2H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,11-3,05 (m, 4H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 5H), 2,12-2,00 (m, 5H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 5H), 1,44-1,39 (d, 3H). MS (EI) para $C_{35}H_{45}N_7O_2$: 596 (MH⁺).

[000539] (6M): 6-[3-endo-({[3-(dimetilamino)-2-metilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-N-((1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida. Preparada como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 3-(dimetilamino)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 32) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,63 (s, 1H), 8,44-8,40 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99-7,94 (d, 1H), 7,25-7,17 (m, 3H), 7,13-7,09 (d, 1H), 6,95-6,91 (d, 1H), 6,91-6,85 (d, 2H), 6,76-6,71 (d, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,58-4,50 (br. s, 2H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,11-3,05 (m, 4H), 2,63 (s, 6H), 2,46-2,40 (m, 4H), 2,26-2,18 (m, 5H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 5H), 1,44-1,39 (d, 3H). MS (EI) para $C_{36}H_{47}N_7O_2$: 610 (MH⁺).

[000540] (6N): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]-amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-(piridin-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxilato. Preparado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-aminocarbonil-3-(piridino-4-ilamino)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₄-metanol): 8,42 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,18-8,10 (m, 3H), 7,81-7,71 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 3H), 6,94-6,88 (m, 2H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,00 (br s, 2H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,99-2,85 (m, 5H), 2,31-1,98 (m, 8H), 1,45 (d, 3H); MS (EI) para C₃₉H₄₅N₉O₃: 688 (MH⁺).

[000541] (6O): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]-amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-aminocarbonil-3-(1-metilsulfonil)piperidin-4-ilamino)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₄-metanol): 8,50 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,02 (br s, 1H), 6,89-6,82 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,53 (br s, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,61-3,47 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 4H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,70-2,63 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,25-1,99 (m, 8H), 1,91-1,79 (m, 3H), 1,63-1,46 (m, 2H), 1,43 (d, 3H); MS (EI) para C₄₀H₅₃N₉O₅S: 772 (MH⁺).

[000542] (6P): 2-(ciclobutilamino)-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado como o sal de trifluoroacetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-aminocarbonil-3-(ciclobutilamino)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₄-metanol): 8,45 (d, 1H), 8,34-8,28 (m, 2H), 7,64 (d,

1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,73 (br s, 2H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,07-2,94 (m, 5H), 2,54-2,11 (m, 8H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,54 (d, 3H); MS (EI) para C₃₈H₄₈N₈O₃: 665 (MH⁺).

[000543] (6Q): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-{[3,4,5-tris(metilóxi)fenil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-aminocarbonil-3-(3,4,5-trimetoxifenilamino)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₄-metanol): 8,58 (d, 1H), 7,95 (dd, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,08 (dd, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,19-5,12 (m, 1H), 4,57 (br s, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 4H), 2,89-2,82 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,09 (br s, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,89 (d, 2H), 1,52 (d, 3H); MS (EI) para C₄₃H₅₂N₈O₆: 777 (MH⁺).

[000544] (6R): 3-(etilamino)-2,5-dimetil-N1-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(etilamino)-2,5-dimetilbenzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 36) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,59 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,17 (q, 1H), 4,60 (br, 2H), 3,99 (t, 1H), 3,28-3,19 (m, 4H), 3,11 (q, 2H), 2,79-2,74 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,17 (t, 3H); MS (EI) para C₃₈H₅₀N₈O₃: 667 (MH⁺).

[000545] (6S): 2-[(4-hidroxiciclo-hexil)amino]-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-

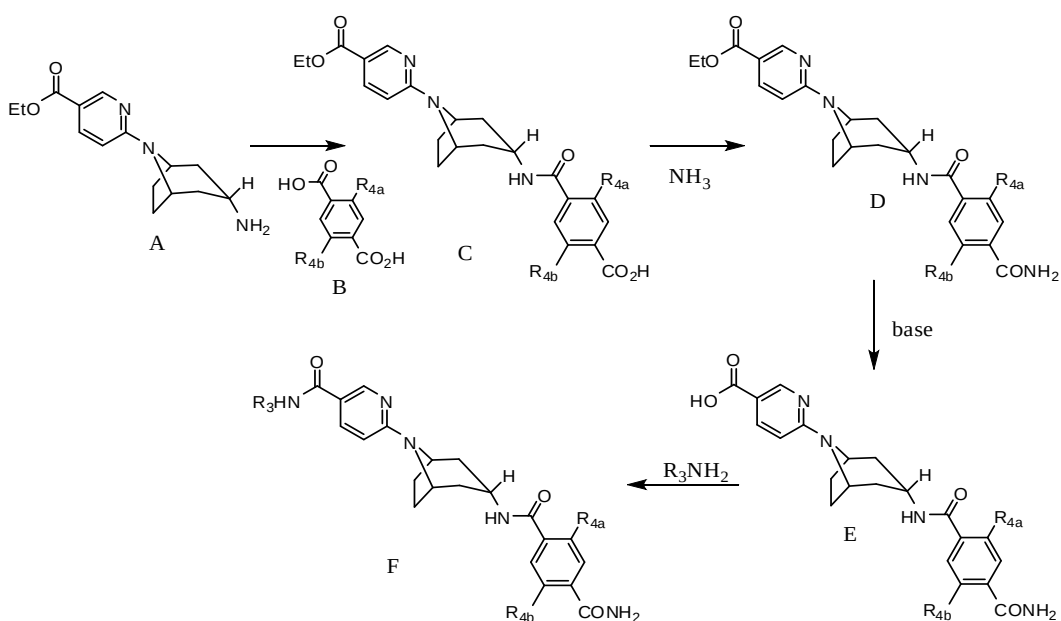
metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(trans-4-hidroxiciclo-hexil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, d_4 -metanol): 8,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,89 (dd, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,30-2,12 (m, 8H), 1,98 (m, 4H), 1,53 (d, 3H), 1,50-1,26 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_4$: 709 (MH^+).

[000546] (6T): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,63 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,36 (br s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,57 (br s, 2H), 3,83 (br s, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,07 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,42 (d, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$: 717 (MH^+).

[000547] (6U): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 6 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 3, ^1H RMN (400MHz, d_4 -metanol): 8,59, (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,29

(d, 2H), 7,05 (br s, 1H), 6,98-6,89 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,62 (br s, 2H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 4H), 3,08 (d, 2H), 2,92-2,87 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,30-2,14 (m, 6H), 1,98-1,92 (m, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,20-1,11 (m, 1H), 0,60-0,055 (m, 2H), 0,31-0,26 (m, 2H); MS (EI) para $C_{38}H_{48}N_8O_3$: 665 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 7:



[000548] O Esquema 7 em geral descreve a síntese de todos os composto(s) listados no Exemplo 7, em que R_3 , R_{4a} , e R_{4b} são como definido no relatório. Este esquema é aplicável quando R_{4a} e R_{4b} são os mesmos.

[000549] No Esquema 7, ao composto (A) é adicionado o composto (B) mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (C). Ao composto (C) é adicionada NH_3 mediante condições reacionais apropriadas para formar o composto (D). O carboxilato do composto (D) é então hidrolisado com uma base, tal como LiOH, para formar o composto (E). Ao composto (E) é adicionada R_3NH_2 e um agente de acoplamento adequado, tal como HOBT e EDCI, mediante condições reacionais apropriadas para formar o composto (F).

[000550] EXEMPLO 7: 2,5-dimetil-N-{8-[5-(((3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il)amino)carbonil]piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida

[000551] ETAPA 1: Uma solução de ácido 2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxílico (1,14 g, 5,86 mmols), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (2,23 g, 5,86 mmols) e N,N-di-isopropiletilamina (4,7 mL, 27 mmols) em N,N-dimetilformamida (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A seguir, cloridrato de 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxilato de etila (preparado no exemplo 1) (1,66 g, 5,32 mmols) foi adicionado e a solução resultante foi agitada a 50°C por 12 horas. Mediante o resfriamento até a temperatura ambiente, a solução foi concentrada *em vácuo*. O resíduo foi dividido em duas porções e ambas as porções foram absorvidas em 10 mL de N,N-dimetilformamida, e hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (1,11 g, 2,93 mmols) e N,N-di-isopropiletilamina (2,3 mL, 13 mmols) foram adicionados a cada uma. As soluções foram aquecidas a 50°C e amônia (gás) foi borbulhada através das soluções por 20 minutos. As soluções foram combinadas, e então o solvente foi removido *em vácuo*. O material bruto foi separado entre água e metanol 10% em diclorometano. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída (2 x 100 mL diclorometano). As camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradas. O sólido bruto foi triturado com metanol/hexanos/acetato de etila e o sólido foi coletado por filtração para dar 6-[3-endo-({[4-(aminocarbonil)-2,5-dimetilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxilato de etila (1,79 g, 75% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,58 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,64 (s amplo, 2H), 4,27 (q, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24

(m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,30 (t, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{38}N_4O_4$: 451 (MH^+).

[000552] ETAPA 2: A uma solução de 6-[3-endo-({[4-(aminocarbonil)-2,5-dimetilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxilato de etila (1,00 g, 2,21 mmols) em metanol (6,0 mL) e tetra-hidrofurano (6,0 mL) foram adicionados 3,0 mL de hidróxido de lítio a 2,0 M (aquoso) e a solução resultante foi aquecida a 50°C por uma hora. Os solventes orgânicos foram removidos *em vácuo*, e a solução aquosa remanescente foi levada para pH 2 usando ácido clorídrico aquoso concentrado. O sólido, desse modo formado, foi coletado por filtração e seco *em vácuo* para dar 1,18 g (70% de rendimento) do ácido 6-[3-endo-({[4-(aminocarbonil)-2,5-dimetilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxílico desejado, que foi usado sem purificação adicional na etapa 3.

[000553] ETAPA 3: Uma solução de ácido 6-[3-endo-({[4-(aminocarbonil)-2,5-dimetilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxílico (0,050 g, 0,12 mmol), cloridrato de (3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-amina (sintetizado na preparação de reagente 9) (0,14 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,019 g, 0,14 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (0,027 g, 0,14 mmol), e 4-metilmorfolino (0,05 mL, 0,5 mmol) em N,N-dimetilformamida (2,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A solução foi então diluída com água e purificada por HPLC (acetonitrila/água de fase-reversa com acetato de amônio a 0,1%). A concentração *em vácuo* e a liofilização a partir da água forneceu 0,034 g (54% de rendimento) do 2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida desejado como o sal de acetato. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,61 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,70 (s amplo, 1H), 7,40 (s amplo, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,74 (d, 1H),

4,55 (s amplo, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,81 (t, 1H), 2,67 (t, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,02 (t, 6H). MS (EI) para $C_{30}H_{40}N_6O_3$: 533 (MH^+).

[000554] Usando técnicas sintéticas análogas e substituindo com reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [(7B)-(7S)] foram preparados. Os reagentes de partida alternativos foram obtidos comercialmente a menos que indicado de outro modo.

[000555] (7B): 2,5-dimetil-N-[8-(5-[[fenilmetil]amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 7 pelo uso de 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridino-3-carboxamida (sintetizado no exemplo 2) na etapa 1 e omitindo as etapas 2 e 3, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,90 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,92 (br s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,30-1,90 (m, 8H). MS (EI) para $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 512 (MH^+).

[000556] (7C): 2,5-dicloro-N-[8-(5-[[fenilmetil]amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 7 como um sal de acetato pelo uso de ácido 2,5-diclorotereftálico e 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridino-3-carboxamida (sintetizado no exemplo 2) na etapa 1 e omitindo as etapas 2 e 3, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,83-8,78 (m, 1H), 8,67-8,64 (d, 1H), 8,57-8,54 (d, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,80-7,77 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,26-6,21 (m, 1H), 4,59-4,53 (br. s, 2H), 4,48-4,44 (d, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,86-1,78 (d, 2H). MS (EI) para $C_{28}H_{27}Cl_2N_5O_3$: 553 (MH^+).

[000557] (7D): 2,5-dimetil-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-

il)fenil [etil]amino)carbonil]piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 7 como um sal de acetato pelo uso de 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-*N*-{(1*S*)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida (sintetizada no exemplo 6) na etapa 1 e omitindo as etapas 2 e 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,66-8,61 (s, 1H), 8,47-8,41 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-7,94 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,95-6,88 (d, 2H), 6,79-6,71 (d, 1H), 5,13-5,03 (m, 1H), 4,59-4,53 (br. s, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,27-3,15 (br. s, 4H), 2,93-2,81 (br. s, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24-2,16-(d, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,87-1,80 (d, 2H), 1,46-1,39 (d, 3H). MS (EI) para C₃₆H₄₅N₇O₃: 624 (MH⁺).

[000558] (7E): *N*-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 7 como um sal de acetato pelo uso de 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida (sintetizada no exemplo 3) na etapa 1 e omitindo as etapas 2 e 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,51 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,90-7,83 (br. s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33-7,26 (br. s, 1H), 7,25-7,17 (d, 1H), 7,13-7,04 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,66-4,55 (br. s, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,93-1,86 (d, 2H). MS (EI) para C₂₈H₂₇N₅O₃: 422 (MH⁺).

[000559] (7F): 2,5-dimetil-*N*-{8-[5-({[(3*S*)-1-metilpiperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 7 pelo uso de cloridrato de (3*S*)-1-metilpiperidin-3-amina (sintetizada de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,59 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,93

(m, 2H), 7,70 (s amplo, 1H), 7,40 (s amplo, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,55 (s amplo, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,83 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,27 (m, 2H). MS (EI) para $C_{30}H_{40}N_6O_3$: 519 (MH^+).

[000560] (7G): N-{8-[5-({[(3R)-1-etilpiperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 7 pelo uso de cloridrato de (3R)-1-etilpiperidin-3-amina (sintetizada de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,60 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,70 (s amplo, 1H), 7,40 (s amplo, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,55 (s amplo, 2H), 3,88 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,01 (t, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{40}N_6O_3$: 533 (MH^+).

[000561] (7H): 2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 7 pelo uso de cloridrato de (3R)-1-metilpiperidin-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,59 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,70 (s amplo, 1H), 7,40 (s amplo, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,55 (s amplo, 2H), 3,89 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,27 (m, 2H). MS (EI) para $C_{29}H_{38}N_6O_3$: 519 (MH^+).

[000562] (7I): 2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como o sal de acetato de acordo com o

método do exemplo 7 pelo uso de (3*R*)-1-metilpirrolidin-3-amina na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,60 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,70 (s amplo, 1H), 7,40 (s amplo, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,54 (s amplo, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,72 (m, 1H). MS (EI) para C₂₈H₃₆N₆O₃: 505 (MH⁺).

[000563] (7J): 2,5-dimetil-N-[8-(5-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 7 pelo uso de 1-metilpiperidin-4-amina na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,59 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,69 (s amplo, 1H), 7,39 (s amplo, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,55 (s amplo, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,54 (m, 2H). MS (EI) para C₂₉H₃₈N₆O₃: 519 (MH⁺).

[000564] (7K): N-[8-(5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 7 pelo uso de 1-etilpiperidin-4-amina (sintetizada de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,59 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,70 (s amplo, 1H), 7,40 (s amplo, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,55 (s amplo, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,90 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,00 (t, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₀N₆O₃: 533 (MH⁺).

[000565] (7L): 2,5-dimetil-N-{8-[5-({[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]amino}carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il]benzeno-

1,4-dicarboxamida. Preparado como o sal de acetato de acordo com o método do exemplo 7 pelo uso de cloridrato de 1-(1-metiletil)piperidin-4-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,59 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,70 (s amplo, 1H), 7,40 (s amplo, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,54 (s amplo, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,96 (d, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3$: 547 (MH^+).

[000566] (7M): N-{8-[5-({[(3S)-1-etilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 7 como sal de cloridrato pelo uso de cloridrato de (3S)-1-etilpirrolidin-3-amina (sintetizada de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 10% p/p CD_3OD): 8,68 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,61 (br s, 1H), 3,66 (br s, 1H), 3,51 d, 1H), 3,12-2,94 (m, 3H), 2,85 (q, 1H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,22-2,07 (m, 4H), 1,91 (br d, 2H), 1,33 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4$: 519 (MH^+).

[000567] (7N): 2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 7 como um sal de acetato pelo uso de cloridrato de (3R)-1-(1-metiletil)piperidin-3-amina (sintetizada de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,59 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,55 (br s, 2H), 3,84 (br s, 2H), 2,81 (dd, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 2H), 1,97-2,13 (m, 7H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 1H), 1,41-1,51

(m, 1H), 1,24-1,34 (m, 1H), 0,96 (d, 6H). MS (EI) para $C_{31}H_{42}N_6O_3$: 547 (MH⁺).

[000568] (7O): N-{8-[5-({[(3S)-1-etilpiperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 7 como um sal de acetato pelo uso de cloridrato de (3S)-1-etilpiperidino-3-amina (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,59 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,55 (br s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,35 (s, 4H), 2,32 (d, 1H), 2,30 (s, 4H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,08-2,13 (m, 2H), 1,98-2,00 (m, 2H), 1,76-1,82 (m, 5H), 1,66-1,70 (m, 1H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,25-1,35 (m, 1H), 0,99 (t, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{40}N_6O_3$: 533 (MH⁺).

[000569] (7P): 2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3S)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 7 como um sal de acetato pelo uso de cloridrato de (3S)-1-(1-metiletil)piperidin-3-amina (sintetizada de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,59 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,55 (br s, 2H), 3,84 (br s, 2H), 2,81 (d, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,07-2,13 (m, 3H), 1,97-2,04 (m, 3H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,24-1,34 (m, 1H), 0,96 (d, 6H). MS (EI) para $C_{31}H_{42}N_6O_3$: 547 (MH⁺).

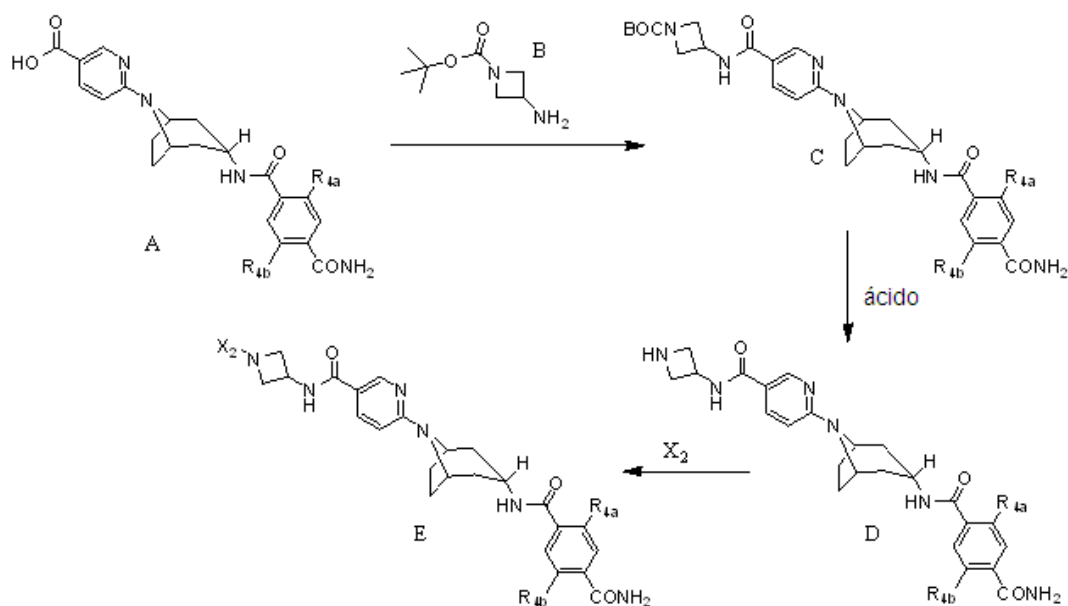
[000570] (7Q): 2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3S)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 7 como um sal de cloridrato pelo uso de (S)-1-isopropilpirrolidin-3-amina

(sintetizada de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 10% p/p CD_3OD): 8,64 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,69-6,60 (br m, 3H), 4,13 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,92 (d, 1H), 2,68 (t, 2H), 2,58-2,03 (br m, 10H), 1,92 (d, 2H), 1,09 (dd, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$: 533 (MH^+).

[000571] (7R): 2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 7 como um sal de cloridrato pelo uso de (3S)-1-metilpirrolidin-3-amina na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,63 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,36 (m, 3H), 3,15 (q, 1H), 2,85 (br d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,49-2,27 (br m, 12H), 2,25-2,05 (br m, 3H), 1,93-1,75 (br m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,11 (t, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$: 505 (MH^+).

[000572] (7S): N-{8-[5-({[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 7 como um sal de cloridrato pelo uso de cloridrato de (3R)-1-etilpirrolidin-3-amina (sintetizada de acordo com a preparação de reagente 9) na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11,60 (br d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,65 (br s, 1H), 3,95-3,05 (br m, 9H), 2,45-1,90 (br m, 14H), 1,25 (dt, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3$: 519 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 9:



[000573] O Esquema 9 em geral descreve a síntese de todos os composto(s) listados no Exemplo 9, em que X₂, R_{4a}, e R_{4b} são como definido no relatório descritivo.

[000574] No Esquema 9, o composto (B) é adicionado ao composto (A) mediante condições reacionais apropriadas e solventes adequados para condensar e formar a ligação de amida no composto (C). O composto (C) é então desprotegido com um ácido, tal como HCl, para remover BOC e formar o composto (D). O composto (D) é então convertido para (E) pelo tratamento com X₂ mediante condições de alquilação redutiva, em que X₂ é um reagente de aldeído ou cetona deixado reagir com (D) na presença de um agente de redução adequado tal como cianoboroidreto de sódio, e em que X₂ torna-se um grupo metila ou, de outro modo, um grupo alquila fixo ao grupo azetidina por meio de um ligante de metileno.

[000575] EXEMPLO 10: N-{(1S)-2-amino-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida.

[000576] ETAPA 1: Uma solução de sal de trifluoroacetato de 2-

amino-2-(4-metoxifenil)acetato de (S)-metila (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 38) (0,30 g, 1,00 mmol), ácido 6-[3-endo-([2-metil-3-metilóxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxílico (preparado no exemplo 1, ETAPA 4) (0,43 g, 1,00 mmol), HOBt (0,16 g, 1,20 mmol), EDCI (0,23 g, 1,20 mmol) e 4-metilmorfolino (0,88 mL, 8,00 mmols) em dimetilformamida (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi separada entre acetato de etila (100 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e o solvente foi concentrado. O resíduo foi submetido a uma cromatografia de coluna (hexano:acetato de etila 4:1 a 3:2) para fornecer (2S)-[({6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbo-nil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]etanoato de metila, (0,51 g, 89% de rendimento). MS (EI) para $C_{32}H_{36}N_4O_6$: 573 (MH^+).

[000577] ETAPA 2: Uma solução de (2S)-[({6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]etanoato de metila (0,48 g, 0,84 mmol) e uma solução aquosa de hidróxido de potássio a 4M (0,42 mL, 1,68 mmol) em metanol (10 mL), tetra-hidrofurano (5 mL) e água (5 mL) foi agitada a 50 °C por 30 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o pH foi ajustado para 2 com ácido clorídrico aquoso concentrado. O precipitado foi colhido por filtração, lavado com água, e seco para fornecer ácido (2S)-[({6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]etanoico (0,42 g, 89%). MS (EI) para $C_{31}H_{34}N_4O_6$: 557 (M-H).

[000578] ETAPA 3: Uma solução de ácido (2S)-[({6-[3-endo-([2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]etanoico (0,10 g, 0,18 mmol), uma

solução de amônia a 2M em metanol (0,18 mL, 0,36 mmol), HOBT (0,027 g, 0,20 mmol), EDCI (0,042 g, 0,22 mmol) e 4-metilmorfolino (0,10 mL, 0,90 mmol) em dimetilformamida (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O solvente foi concentrado *em vácuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa (acetato de amônio a 0,1% em fase móvel de acetonitrila aquosa) para dar N-{(1S)-2-amino-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida (17 mg, 11% de rendimento). MS (EI) para C₃₁H₃₅N₅O₅: 558 (MH⁺).

[000579] Usando técnicas sintéticas análogas e substituindo com reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [(9B)-(9E)] foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente a menos que indicado de outro modo.

[000580] (9B): (2S)-[({6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}-amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]-etanoato de metila. Preparado no exemplo 10 etapa 1, MS (EI) para C₃₂H₃₆N₄O₆: 573 (MH⁺).

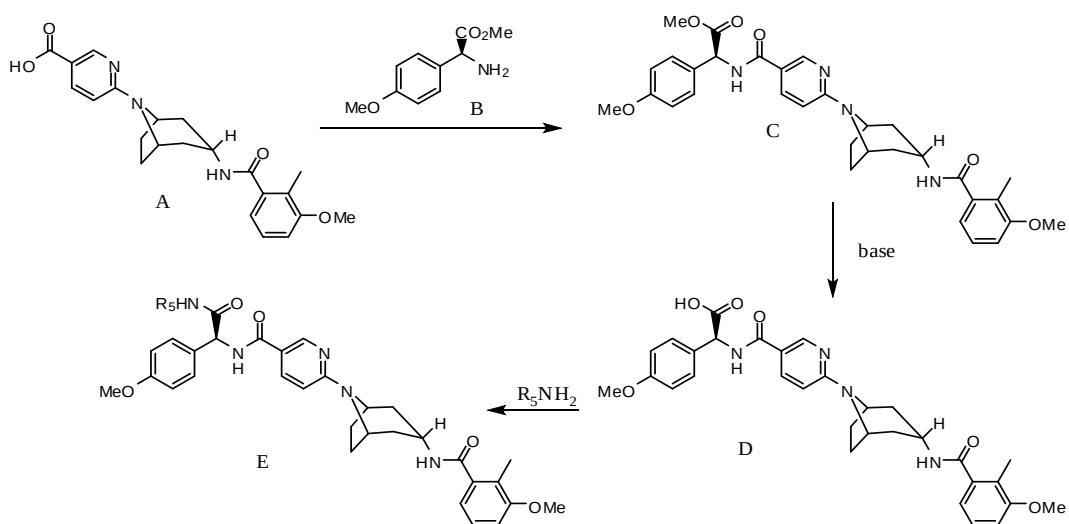
[000581] (9C): ácido (2S)-[({6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}-amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]-etanoico. Preparado no exemplo 10 etapa 2, MS (EI) para C₃₁H₃₄N₄O₆: 557 (M-H).

[000582] (9D): N-{(1S)-2-(metilamino)-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 10 pelo uso de metilamina na etapa 3, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,65 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 4,54 (bs, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,60 (d, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,14

(s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (d, 2H). MS (EI) para $C_{32}H_{37}N_5O_5$: 572 (MH^+).

[000583] (9E): N-{(1S)-2-(etilamino)-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 10 pelo uso de etilamina na etapa 3, MS (EI) para $C_{33}H_{39}N_5O_5$: 586 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 10:



[000584] O Esquema 10 em geral descreve a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 10, em que R_5 é como definido no relatório descritivo.

[000585] No Esquema 10, o composto (B) é adicionado ao composto (A) mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tais como EDCI e HOBT, para condensar e formar a ligação de amida no composto (C). O éster no composto (C) é então hidrolisado com uma base, tal como KOH, para formar o composto (D). Ao composto (D) é adicionado R_5NH_2 mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tais com EDCI e HOBT, para condensar e formar a ligação de amida no composto (E).

[000586] EXEMPLO 10: N-{(1S)-2-amino-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida.

oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida.

[000587] ETAPA 1: Uma solução de sal de trifluoroacetato de 2-amino-2-(4-metoxifenil)acetato de (S)-metila (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 38) (0,30 g, 1,00 mmol), ácido 6-[3-endo-({[2-metil-3-metilóxi]fenil]carbonil}amino)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxílico (preparado no exemplo 1, ETAPA 4) (0,43 g, 1,00 mmol), HOBt (0,16 g, 1,20 mmol), EDCI (0,23 g, 1,20 mmol) e 4-metilmorfolino (0,88 mL, 8,00 mmols) em dimetilformamida (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi separada entre acetato de etila (100 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e o solvente foi concentrado. O resíduo foi submetido a uma cromatografia de coluna (hexano:acetato de etila 4:1 a 3:2) para fornecer (2S)-[({6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]etanoato de metila, (0,51 g, 89% de rendimento). MS (EI) para $C_{32}H_{36}N_4O_6$: 573 (MH^+).

[000588] ETAPA 2: Uma solução de (2S)-[({6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]etanoato de metila (0,48 g, 0,84 mmol) e uma solução aquosa de hidróxido de potássio a 4M (0,42 mL, 1,68 mmol) em metanol (10 mL), tetra-hidrofurano (5 mL) e água (5 mL) foi agitada a 50 °C por 30 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o pH foi ajustado para 2 com ácido clorídrico aquoso concentrado. O precipitado foi colhido por filtração, lavado com água, e seco para fornecer ácido (2S)-[({6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]etanoico (0,42 g, 89%). MS (EI) para $C_{31}H_{34}N_4O_6$: 557 (M-H).

[000589] ETAPA 3: Uma solução de ácido (2S)-[({6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-metilóxi]fenila etanoico (0,10 g, 0,18 mmol), uma solução de amônia a 2M em metanol (0,18 mL, 0,36 mmol), HOBt (0,027 g, 0,20 mmol), EDCI (0,042 g, 0,22 mmol) e 4-metilmorfolino (0,10 mL, 0,90 mmol) em dimetilformamida (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O solvente foi concentrado *em vácuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa (acetato de amônio a 0,1% em fase móvel de acetonitrila aquosa) para fornecer N-{(1S)-2-amino-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida (17 mg, 11% de rendimento). MS (EI) para $C_{31}H_{35}N_5O_5$: 558 (MH^+).

[000590] Usando técnicas sintéticas análogas e substituindo com reagentes de partida alternativos os seguintes compostos [(10B)-(10E)] foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente a menos que indicado de outro modo.

[000591] (10B): (2S)-[({6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]etanoato de metila. Preparado no exemplo 10 etapa 1, MS (EI) para $C_{32}H_{36}N_4O_6$: 573 (MH^+).

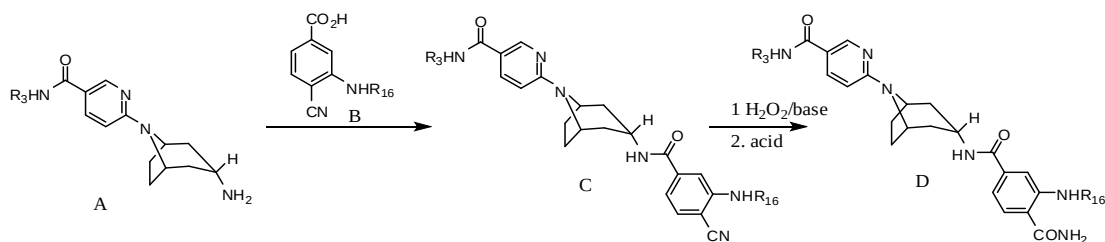
[000592] (10C): ácido (2S)-[({6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metilóxi)fenil]etanoico. Preparado no exemplo 10 etapa 2, MS (EI) para $C_{31}H_{34}N_4O_6$: 557 ($M-H$).

[000593] (10D): N-{(1S)-2-(metilamino)-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 10 pelo uso de metilamina na etapa 3, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,65 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,22 (d, 1H),

8,11 (m, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 4,54 (bs, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,60 (d, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (d, 2H). MS (EI) para $C_{32}H_{37}N_5O_5$: 572 (MH^+).

[000594] (10E): N-{(1S)-2-(etilamino)-1-[4-(metilóxi)fenil]-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilóxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]piridino-3-carboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 10 pelo uso de etilamina na etapa 3, MS (EI) para $C_{33}H_{39}N_5O_5$: 586 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 11:



[000595] O Esquema 11 em geral descreve a síntese de todos os composto(s) listados no Exemplo 11, em que R₃ e R₁₆ são como definido no relatório descritivo.

[000596] No Esquema 11, composto (B) é adicionado ao composto (A) mediante condições reacionais apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como HOBT, para condensar e formar a ligação de amida no composto (C). O composto (C) é então convertido ao composto (D) pela hidrólise de nitrila aromática pelo tratamento com uma base, tal como carbonato de potássio, na presença de um oxidante adequado, tal como peróxido de hidrogênio, para chegar à carboxamida aromática (D).

[000597] EXEMPLO 11: N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-[(trans-4-aminociclohexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida

[000598] ETAPA 1: A uma solução de 3-bromo-4-cianobenzoato de metila (200 mg, 0,83 mmol) em diclorometano (1,5 mL) e metanol (1,5) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso A 1,0 N (1,7 mL, 1,7 mmol). A mistura foi agitada rigorosamente por 2 h em temperatura ambiente. Os solventes voláteis foram então removidos *em vácuo*. O resíduo aquoso foi acidificado com ácido clorídrico aquoso a 1N e então foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada para fornecer ácido 3-bromo-4-cianobenzoico (190 mg, 0,83 mmol, rendimento quantitativo). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,42 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H).

[000599] ETAPA 2: A uma solução de ácido 3-bromo-4-cianobenzoico (1,51 g, 6,69 mmols) em acetona (30 mL) foi adicionado carbonato de cézio (4,4 g, 13,4 mmols) e brometo de benzila (790 μL , 6,69 mmols). A mistura foi agitada sob refluxo por 15 horas ponto em que brometo de benzila adicional foi adicionado (200 μL , 1,68 mmols). A mistura foi agitada sob refluxo por mais 2h e foi então resfriada até a temperatura ambiente. Água e acetato de etila foram adicionados e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi então saturada com cloreto de lítio e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (4:1 hexanos:acetato de etila) para fornecer 3-bromo-4-cianobenzoato de fenilmetila (957 mg, 3,03 mmols, 45% de rendimento) como um óleo alaranjado amarelo que solidificou lentamente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,35 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,46-7,35 (m, 5H), 5,35 (s, 2H).

[000600] ETAPA 3: Um recipiente pressurizado contendo a agitador magnético foi carregado com 3-bromo-4-cianobenzoato de fenilmetila (100 mg, 0,32 mmol), (*trans*-4-aminociclo-hexil)carbamato de 1,1-dimetiletela (69 mg, 0,32 mmol), carbonato de cézio (125 mg, 0,38

mmol), XANTPHOS (19 mg, 0,032 mmol), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (15 mg, 0,016 mmol) e dioxano (1,5 mL). O recipiente foi então vedado e aquecido a 95 °C. A suspensão foi agitada por aproximadamente 24 h naquela temperatura e foi então deixada resfriar até a temperatura ambiente. A suspensão foi vertida em água, e a mistura aquosa resultante foi extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados *em vácuo*. O resíduo foi então purificado por cromatografia de coluna (hexanos:acetato de etila 4:1) para fornecer 4-ciano-3-[[*trans*-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-amino)ciclo-hexil]amino]benzoato de fenilmetila impuro (71,8 mg, 0,16 mmol) como um pó amarelo. Esse material foi levado para uma etapa subsequente sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,45-7,28 (m, 8H), 5,37 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,31 (m, 4H).

[000601] ETAPA 4: Paládio a 10% em peso em carbono tipo Degussa (50 mg) foi adicionado a uma solução de 4-ciano-3-[[*trans*-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)ciclo-hexil]amino]benzoato de fenilmetila (71,8 mg, 0,16 mmol) em acetato de etila (3 mL) e metanol (400 µL). A mistura foi submetida a 1 atm de hidrogênio por 70 min. O catalisador foi então removido por filtração através de celite. O filtrado resultante foi concentrado para fornecer ácido 4-ciano-3-[[*trans*-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)ciclo-hexil]amino]benzoico (55,8 mg, 0,16 mmol) que foi levado para a etapa subsequente sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,47 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,47-3,21 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,24 (m, 2H); MS (EI) para C₁₉H₂₅N₃O₄: 304 (MH⁺-*terc*-butil).

[000602] ETAPA 5: A uma solução de ácido 4-ciano-3-[[*trans*-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)ciclo-hexil]amino]benzoico (55,8 mg, 0,16 mmol) foi adicionado HATU (59 mg, 0,16 mmol). A mistura

resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 h. Mais HATU (60 mg, 0,16 mmol) foi então adicionado, e a mistura foi agitada por mais 40 min em temperatura ambiente. Naquele ponto 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)piridino-3-carboxamida (sintetizada no exemplo 3) (45 mg, 0,16 mmol) foi adicionada seguido por diisopropiletilamina (167 μ L, 0,96 mmol). A solução foi agitada 45 min em temperatura ambiente após o que água foi adicionada. A mistura aquosa foi então extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução de cloreto de lítio aquoso a 10%, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna (5% de metanol em diclorometano) para fornecer [*trans*-4-({5-[(8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}amino)carbonil]-2-cianofenil}amino)ciclo-hexil]carbamato de 1,1-dimetiletila (50,8 mg, 0,061 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,62 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,65 (br s, 2H), 4,53 (d, 1H), 4,47 (br d, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,55-3,36 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 6H), 1,86 (d, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37-1,22 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_4$: 588 (MH^+).

[000603] ETAPA 6: A uma solução de [*trans*-4-({5-[(8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}amino)carbonil]-2-cianofenil}amino)ciclo-hexil]carbamato de 1,1-dimetiletila (40,7 mg, 0,069 mmol) em DMSO (1 mL) foi adicionado carbonato de potássio (19 mg, 0,138 mmol) seguido por peróxido de hidrogênio aquoso (30%, 2 gotas). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Peróxido de hidrogênio adicional (4 gotas) foi então adicionado, e a mistura foi agitada por mais 35 min a 45 °C. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a solução foi diluída para 2 mL de volume total com acetonitrila:água (2,5:1), e a mistura foi purificada por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer [*trans*-4-({2-

(aminocarbonil)-5-[(8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}amino)carbonil]fenil}amino)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletila (17,6 mg, 0,029 mmol, 42% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,64 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,30-2,12 (m, 8H), 2,02-1,93 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (m, 4H).

[000604] ETAPA 7: A um frasco contendo [*trans*-4-({2-(aminocarbonil)-5-[(8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}amino)carbonil]fenil}amino)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletila (17,6 mg, 0,029 mmol) foi adicionado ácido clorídrico aquoso a 2,0 M (2 mL, 4 mmols). A mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente e então a solução resultante foi liofilizada para fornecer N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-[(*trans*-4-aminociclohexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida como sal de cloridrato. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,45 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,82 (br s, 2H), 4,15 (br s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,43-2,24 (m, 6H), 2,17 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_3$: 506 (MH^+).

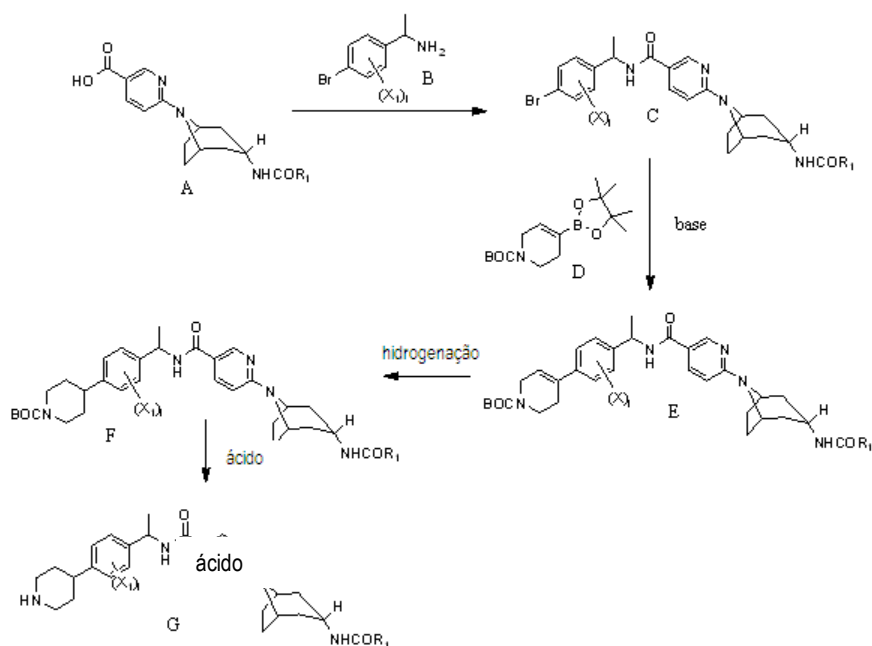
[000605] Usando técnicas sintéticas análogas e substituindo com reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [(11B)-(11C)] foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente a menos que indicado de outro modo.

[000606] (11B): N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il}-2-[[3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-4-(metilóxi)fenil]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 11 pelo uso de 3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-4-(metilóxi)anilina (Gaster et al. *J. Med Chem.* 1998, 41, 1218-1235)

na etapa 3 e então omissão da etapa 7, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,42 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,08-6,99 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 4,75 (br s, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,33-2,15 (m, 8H); MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_5$: 602 (MH^+).

[000607] (11C): N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-endo-il)-2-[(2-morfolin-4-ilet)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 11 pelo procedimento direto da etapa 5 usando 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-N-{(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridino-3-carboxamida (sintetizada no exemplo 6) e ácido 3-bromo-4-cianobenzoico (sintetizado na etapa 1 acima) então conduzindo à etapa 3 usando 2-morfolin-4-iletanamina e etapa 6, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,17 (q, 1H), 4,62 (br s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,35 (t, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,30-2,12 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,52 (d, 3H); (EI) para $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_9\text{O}_4$: 724,6 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 12:



[000608] O Esquema 12 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 12, em que X_1 , R_1 e (i) são conforme definido no relatório.

[000609] No Esquema 12, o composto (B) é adicionado ao composto (A) sob condições de reação apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como EDCI e HOBT, para condensar e formar a ligação de amida no composto (C). O brometo de arila (C) é então tratado com éster boronato (D) sob condições de reação apropriadas na presença de catalisador de paládio apropriado para obter o composto (E). O composto (E) é reduzido com um agente redutor, tal como 10% de paládio no carvão, para obter o composto (F). O composto (F) é então desprotegido na presença de um ácido, tal como HCl, para remover BOC e obter o composto (G).

[000610] EXEMPLO 12: N-[1-(2-6-difluór-4-piperidin-4-ilfenil)etil]-6-[3-endo-([2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida.

[000611] ETAPA 1: A uma mistura de 1-(4-bromo-2-6-difluorfenil)etanona (450 mg, 0,91 mmol), isopropóxido de titânio (1,14 mL, 4,61 mmols) em etanol (10 mL) foi adicionada uma solução de amônia em etanol a 2M (4,8 mL, 9,6 mmols), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente. Após 18 horas, boroidreto de sódio (115 mg, 3,48 mmols) foi adicionado e a agitação foi continuada em temperatura ambiente por três horas. A mistura de reação foi colocada em uma solução aquosa de hidróxido de amônio a 2M (100 mL) e, em seguida, filtrada. O filtrado foi extraído com acetato de etila (3 x 50 mL), e o extrato combinado foi lavado com água (100 mL), em seguida, a salmoura (100 mL), foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir 1-(4-bromo-2-6-difluorfenil)etanamina (236 mg, 62% de rendimento), MS (EI) para $C_8H_8BrF_2N$: 237 (MH^+).

[000612] ETAPA 2: A mistura de ácido 6-[3-endo-([2-metil-3-

(metiloxi)fenil]-carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxílico (sintetizado no exemplo 1)(276 mg, 0,70 mmol), EDCI (95 mg, 0,70 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (95 mg, 0,70 mmol), e N-N-diisopropiletilamina (0,37 mL, 2,1 mmols) em N-N-dimetilformamida (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. Para esta mistura foi adicionada uma solução de 1-(4-bromo-2-6-difluorofenil)etanamina (165 mg, 0,70 mmol) em N-N-dimetilformamida (0,5 mL) e a agitação foi continuada por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (30 mL), lavada com 5% de solução aquosa de cloreto de lítio (2x10 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (65-95% de acetato de etila-hexanos) para produzir o N-[1-(4-bromo-2-6-difluorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida (348 mg, 81% de rendimento). ¹HRMN (400MHz, CDCl₃): 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,20-7,17 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (dd, 2H), 6,70 (br, 1H), 6,36-6,35 (br, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 4,50 (br, 2H), 4,22-4,20 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,29-2,27 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,00 (d, 2H), 1,85-1,81 (d, 2H), 1,58-1,57 (d, 3H); MS (EI) for C₃₀H₃₁BrF₂N₄O₃: 614 (MH⁺).

[000613] ETAPA 3: A mistura de N-[1-(4-bromo-2-6-difluorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida (348 mg, 0,57 mmol), éster pinacol de ácido 3-6-di-hidro-2H-piridina-1-terc-butoxicarbonil-4-borônico (228 mg, 0,74 mmol), complexo de [1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) com diclorometano (28 mg, 5 % em mol), carbonato de potássio (234 mg, 1,7 mmol), e N-N-dimetilformamida (4,5 mL) foi removido primeiro com nitrogênio por 10 minutos, em seguida, agitada a 80°C por 18 horas. A mistura de rea-

ção foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (45 mL), lavada com 5% de solução aquosa de cloreto de lítio (2x 20 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (65-95% de acetato de etila em hexanos) para produzir 4-(3-5-difluór-4-{1-[(6-[3-endo-({2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino]etil}fenil)-3-6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (290 mg, 71% de rendimento). ¹HRMN (400MHz, CDCl₃): 8,59 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,94-6,88 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,06 (br, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 4,61 (br, 2H), 4,27 (q, 1H), 4,07 (br, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (tr, 2H), 2,42 (br, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22-2,20 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,85 (br, 1H), 1,81 (br, 1H), 1,62 (d, 3H), 1,49 (s 9H); MS (EI) for C₄₀H₄₇F₂N₅O₅: 716 (MH⁺).

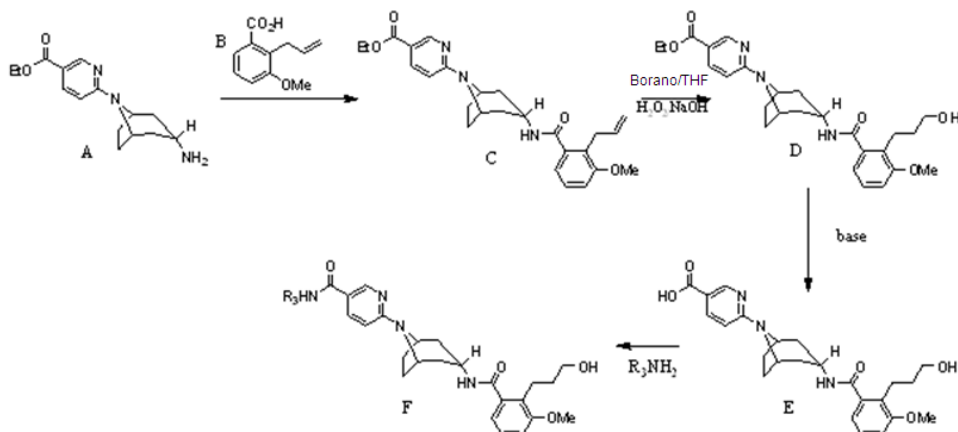
[000614] ETAPA 4: A mistura de 4-(3-5-difluór-4-{1-[(6-[3-endo-({2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino]etil}fenil)-3-6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (133 mg, 0,19 mmol), 10% de paládio em carvão (tipo Degussa, 100 mg), ácido acético (100 uL, 1,0 mmol), e metanol (20 mL) foram agitados em um aparelho de hidrogenação Parr a 206.84 KPa (30 psi) por 6 horas. A mistura de reação foi filtrada, concentrada, redissolvida em uma mistura 1:1 (6 mL) de metanol e cloreto de hidrogênio em dioxano a 4M, e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi basificada com amônia em metanol a 2M, concentrada, e purificada por HPLC de fase reversa preparatória (eluente acetonitrila aquosa com tampão de acetato de amônio). O produto contendo frações foi combinado e liofilizado para produzir um sólido (58 mg, 0,094 mmol) que foi dissolvido em metanol (4 mL) contendo cloreto de hidrogênio em dioxano a 4M (49 uL, 0,20 mmol), em seguida evaporado até a secura que produziu cloridrato de N-[1-(2-6-

difluór-4-piperidin-4-ilfenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. (65 mg, 51% de rendimento). $^1\text{HMRN}$ (400MHz, d_4 -metanol): 8,40 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,37(d, 1H), 7,23 (dd, H), 7,01 (d, 1H), 6,94-6,90 (m, 3H), 5,48 (q, 1H), 4,80 (br, 2H), (4,10 (tr, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,47 (br, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,37-2,33 (m, 4H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (d, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,65 (d, 2H); MS (EI) for $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$: 618 (MH^+).

[000615] Utilizando técnicas sintéticas análogas e substituindo por reagentes de partida alternativos, o composto (12B) foi preparado. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, a menos que de outra forma indicado.

[000616] (12B): N-[1-(2-fluór-4-piperidin-4-ilfenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 12 por iniciar com 4-bromo-2-fluoracetofenona em etapa 1. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, d_4 -metanol): 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,02 (dd, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,41 (q, 1H), 4,79 (br, 2H), 4,11 (tr, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (d, 2H) 3,14 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 4H), 2,24-2,15 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,57 (d, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{FN}_5\text{O}_3$: 600 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 13:



[000617] O Esquema 13 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 13, em que R_3 está conforme definido no relatório.

[000618] No Esquema 13, o composto (B) é adicionado ao composto (A) sob condições de reação apropriadas e com reagente de acoplamento adequado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação da amida no composto (C). O composto (C) é, em seguida, convertido em intermediário (D) por hidroboração. Assim, (C) é primeiro tratado com borano em THF seguido pela reação com peróxido de hidrogênio na presença de uma base apropriada tal como hidróxido de sódio. O carboxilato do composto (D) é, em seguida, hidrolisado por uma base, tal como KOH, para obter composto (E). R_3NH_2 é, em seguida, adicionado ao composto (E) sob condições de reação apropriadas e com um reagente de acoplamento apropriado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação amida no composto (F).

[000619] EXEMPLO 13: 6-[3-endo-({[2-(3-hidroxipropil)-3-(metiloxi)-fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida.

[000620] ETAPA 1: Uma solução de cloridrato de 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridina-3-carboxilato de etila (sintetizado no exemplo 1) (2,60 g, 6,69 mmols), ácido 3-(metiloxi)-2-prop-2-en-1-ilbenzoico (sintetizado na preparação do reagente 19) (1,28 g, 6,69 mmols), HATU (2,54 g, 6,69 mmols), e di-isopropiletilamina (3,46 g, 26,76 mmols) em DMF (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (250 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado (100 mL), 5% de cloreto de lítio (2 x 100 mL), e salmoura (100 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir 6-[3-endo-({[3-(metiloxi)-2-prop-2-en-1-ilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila (3,52 g) como óleo marrom. MS (EI) for

$C_{26}H_{31}N_3O_4$: 450 (MH^+).

[000621] ETAPA 2: A uma solução de 6-[3-endo-({[3-(metiloxi)-2-prop-2-en-1-ilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila (213 mg, 0,40 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada uma solução de complexo de THF borano em THF a 1,0 M (0,40 mL, 0,40 mmol) a 0 °C. Após a remoção do banho de gelo, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 h. A solução de complexo de THF borano em THF a 1,0 M (0,40 mL, 0,40 mmol) foi adicionada e a agitação permaneceu por 18 h. Outra solução do complexo de THF em THF a 1,0 M (0,40 mL, 0,40 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada por mais 24 h. Em seguida, foi adicionada água (1,0 mL) seguido por 10% de hidróxido de sódio (1,0 mL), e 30% de peróxido de hidrogênio (2,2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por mais 90 min, em seguida, resfriada a 0° C, e foi adicionado tiosulfato de sódio (3,40 g, 21,5 mmols) cuidadosamente. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi acidificada em pH3 com ácido clorídrico a 1N e extraída com acetato de etila (3 x 40 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (20 mL), secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas para produzir 6-[3-endo-({[2-(3-hidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila (258 mg) bruto. MS (EI) para $C_{26}H_{33}N_3O_5$: 468 (MH^+).

[000622] ETAPA 3: Uma suspensão de 6-[3-endo-({[2-(3-hidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila (240 mg, 0,51 mmol) e hidróxido de potássio (58 mg, 1,02 mmol) em metanol (6 mL) e a água (2 mL) foi agitada a 60 °C por 2 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a água foi adicionada para a mistura resultante e o pH ajustado para 5 com ácido clorídrico aquoso. A extração com acetato de etila (3 x 30

mL), secagem em sulfato de sódio, em seguida, filtragem e concentração forneceram ácido 6-[3-endo-({[2-(3-hidroxi)propil]-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxílico (120 mg, 53% de rendimento). MS (EI) para $C_{24}H_{29}N_3O_5$: 440 (MH^+).

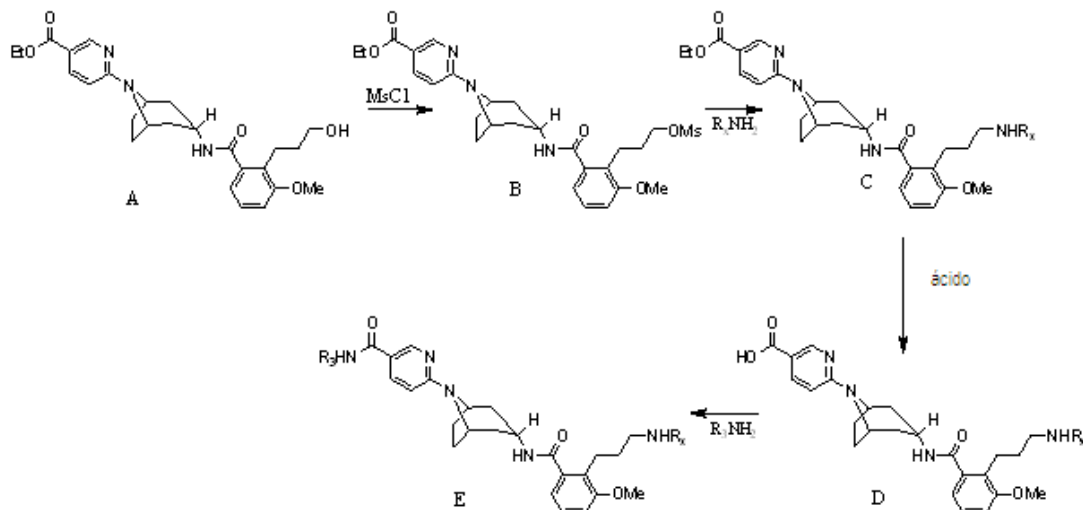
[000623] ETAPA 4: Uma solução de ácido 6-[3-endo-({[2-(3-hidroxi)propil]-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxílico (35 mg, 0,08 mmol), N-metilmorfolina (26 μ l, 0,24 mmol), benzilamina (10 μ l, 0,08 mmol) e HATU (30 mg, 0,08 mmol) em dimetilformamida (1 mL) foi agitada a 40 °C por 15 h. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A porção orgânica foi lavada com 5% de cloreto de lítio aquoso, 20% de ácido cítrico aquoso, salmoura, seca em sulfato de sódio em seguida filtrada e concentrada. A purificação por HPLC de fase reversa preparatória (0,1% de eluente acetonitrila aquoso tamponado com ácido trifluoroacético) produziu 6-[3-endo-({[2-(3-hidroxi)propil]-3-(metiloxi)fenil]carbonil}-amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)-piridina-3-carboxamida como o sal de trifluoracetato (17 mg, 38% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,98 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,35-7,31 (m, 5H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,63 (br s, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,28-1,90 (m, 8H), 1,68-1,60 (m, 2H). MS (EI) for $C_{31}H_{36}N_4O_4$: 529 (MH^+).

[000624] Utilizando técnicas sintéticas análogas e substituindo por reagentes de partida alternativos, o composto (13B) foi preparado. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, a menos que de outra forma indicado.

[000625] (13B): 6-[3-endo-({[2-(3-hidroxi)propil]-3-(metiloxi)fenil] carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 13 pelo uso de amônia na etapa 4. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 8,62 (d, 1H), 8,34-8,31 (m,

1H), 7,99 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,35-2,07 (m, 6H), 1,92 (d, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H); MS (EI) for $C_{24}H_{30}N_4O_4$: 439 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 14:



[000626] O Esquema 14 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 14, em que R_3 é conforme definido no relatório e R_x é alquila.

[000627] No esquema 14, MsCl é adicionado ao composto (A) sob condições de reação apropriadas para obter composto (B). Para o composto (B) é adicionado R_xNH_2 sob condições de reação apropriadas para obter composto (C). O carboxilato do composto (C) é, em seguida, hidrolisado com uma base para obter composto (D). Para o composto (D) é adicionado R_3NH_2 sob condições de reação apropriadas e com um reagente de acoplamento apropriado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação amida no composto (E).

[000628] EXEMPLO 14: 6-[3-endo-({[2-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida.

[000629] ETAPA 1: A solução de 6-[3-endo-({[2-(3-hidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-

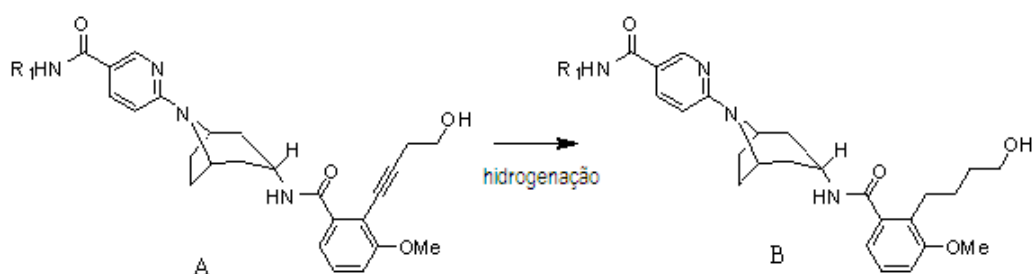
carboxilato de etila (sintetizado no exemplo 13) (90 mg, 0,19 mmol, exemplo 13, etapa 2), trietilamina (51 mg, 0,50 mmol), e cloreto de mesila (29 mg, 0,26 mmol) em diclorometano (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente para 2,5 h. A mistura de reação concentrada e isopropilamina (5 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada a 50°C por 17 h e, em seguida, concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (50 mL) e bicarbonato de sódio saturado (50 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura (20 mL), seca em sulfato de sódio, em seguida, filtrada e concentrada para produzir 6-[3-endo-({[2-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila bruto (87 mg, 89% de rendimento) como um óleo amarelo. MS (EI) para $C_{29}H_{40}N_4O_4$: 509 (MH^+).

[000630] ETAPA 2: Uma suspensão de 6-[3-endo-({[2-{3-[(1-metiletil)amino]-propil}-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila (83 mg, 0,16 mmol) e hidróxido de potássio (18 mg, 0,32 mmol) em metanol (3 mL) e a água (1 mL) foi agitada a 60°C por 1 h. Após o resfriamento em temperatura ambiente, parte do metanol foi evaporado, foi adicionada água à mistura resultante e o pH ajustado para 7 com ácido clorídrico aquoso a 1N. A mistura resultante foi concentrada e purificada por HPLC preparatória (0,1% de ácido trifluoracético-acetonitrila aquosa) para produzir sal trifluoracetato de ácido 6-[3-endo-({[2-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxílico (39 mg, 41% de rendimento) como óleo sem cor. MS (EI) para $C_{27}H_{36}N_4O_4$: 481 (MH^+).

[000631] ETAPA 3: Uma solução de sal trifluoracetato de ácido 6-[3-endo-({[2-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxílico (39 mg, 0,08 mmol), benzilamina (10 mg, 0,09 mmol), HATU (31 mg, 0,08 mmol), e di-

isopropiletilamina (26 mg, 0,20 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 5 h. A mistura de reação foi purificada por HPLC de fase reversa preparatória (0,1% de ácido trifluoracético-acetonitrila aquosa) para fornecer sal trifluoracetato de 6-[3-endo-({[2-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida (25 mg, 45% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,57 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,70 (br s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,88 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,39-2,20 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,26 (d, 6H); MS (EI) for $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_3$: 570 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 15:



[000632] O Esquema 15 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 15, em que R_1 está conforme definido no relatório.

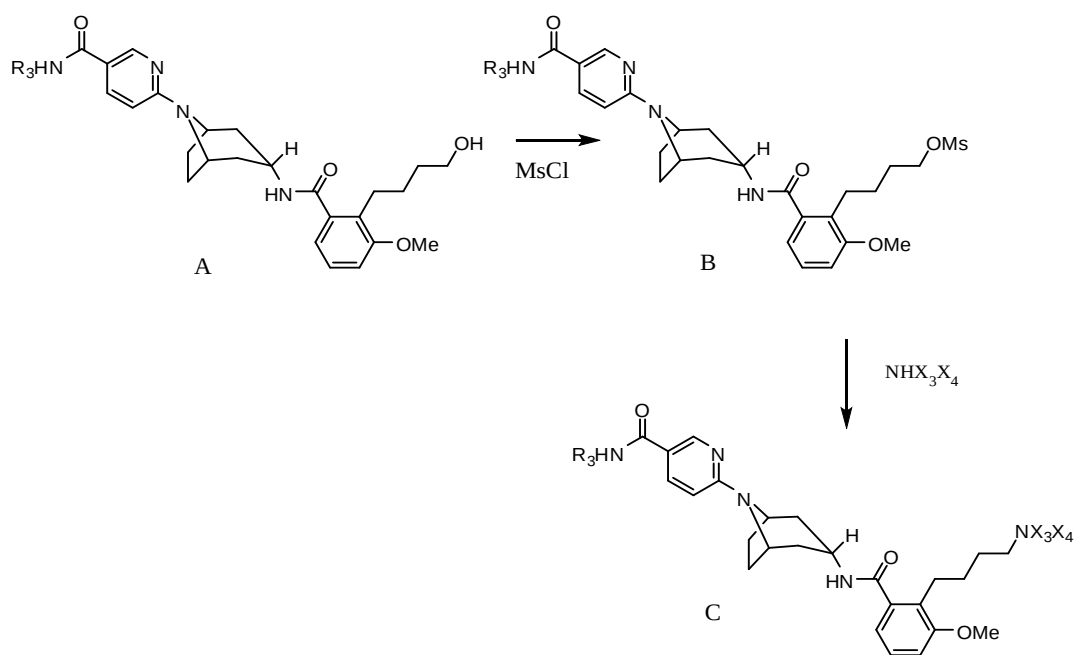
[000633] No Esquema 15, o composto (A) é hidrogenado, tal como sendo colocado sob um balão de hidrogênio ou em um vaso de pressão sob uma atmosfera de hidrogênio na presença de catalisador apropriado tal como paládio em carbono para obter o composto (B).

[000634] EXEMPLO 15: 6-[3-endo-({[2-(4-hidroxibutil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida.

[000635] ETAPA 1: 6-[3-endo-({[2-(4-hidroxibut-1-in-1-il)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-

carboxamida (sintetizada no exemplo 3) (0,069 g, 0,152 mmol) em metanol (20 ml) foi agitada sob um balão de hidrogênio durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de Celite e o torta de filtro lavada com acetato de etila (2x10ml). O filtrado foi seco em sulfato de sódio anidro, filtrado e a solução foi concentrada. O resíduo sólido foi purificado por HPLC de fase reversa preparatória (0,1% de fase móvel de acetonitrila com tampão de acetato de amônio) e as frações puras combinadas foram liofilizadas para produzir 6-[3-endo-({[2-(4-hidroxibutil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}-amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida como pó branco (0,047 g; 68% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 8,56 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,96-6,88 (m, 2H), 4,65 (br s, 2H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,53 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,37-2,10 (m, 6H), 1,98 (d, 2H), 1,66-1,50 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$: 453 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 16:



[000636] O Esquema 16 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 16, em que R_3 é conforme definido no

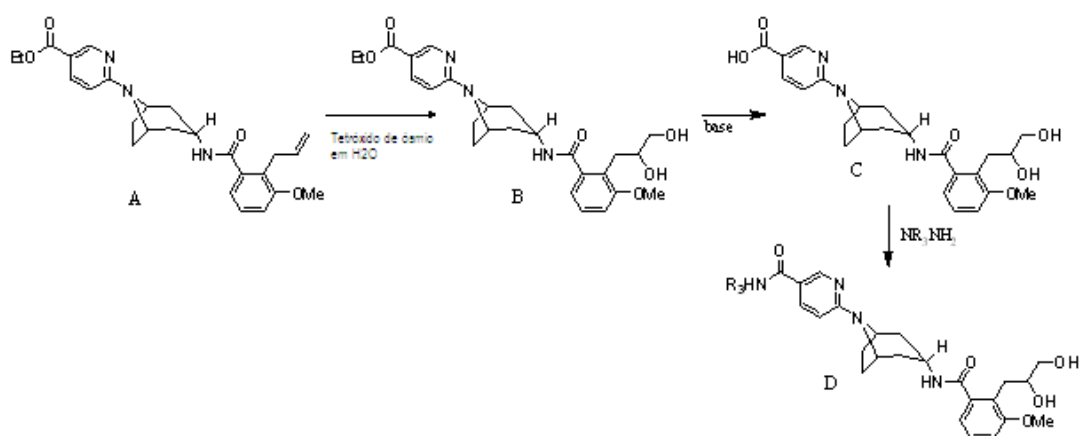
relatório e X_3 e X_4 são cada um independentemente H ou alquila.

[000637] No esquema 16, MsCl é adicionado ao composto (A) sob condições de reação apropriadas para obter o composto (B). Ao composto (B) é adicionado NHX_3X_4 sob condições de reação apropriadas para obter o composto (C).

[000638] EXEMPLO 16: 6-{3-endo-[(2-[4-(dimetilamino)butil]-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il}piridina-3-carboxamida.

[000639] ETAPA 1: A uma solução agitada de 6-[3-endo-((2-(4-hidroxibutil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida (sintetizada no exemplo 15) (0,038 g, 0,0823 mmol) em diclorometano (3 ml) foi adicionada trietilamina (0,034 ml, 0,250 mmol) seguido por cloreto de metanossulfonila (0,008 ml; 0,110 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foram adicionados mais trietilamina (0,034 ml, 0,250 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,008 ml; 0,110 mmol) foi adicionado à solução e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por duas horas adicionais. A mistura foi evaporada e ao resíduo foi adicionado dimetilamina (4ml, solução em tetra-hidrofurano a 2 M, 2 mmols). A solução resultante foi agitada em um vaso de tubo selado a 60°C por 2h, resfriada em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa preparatória com 0,1% de acetato de amônio em acetonitrila aquosa em fase móvel) e as frações puras combinadas foram liofilizadas para produzir 6-{3-endo-[(2-[4-(dimetilamino)butil]-3-(metiloxi)fenil]carbonil)amino]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il}piridina-3-carboxamida (0,006 g; 15% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 8,62 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,62 (br s, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,24-3,17 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,37-2,08 (m, 6H), 1,91 (d, 2H), 1,80-1,60 (m, 4H); MS (EI) para $C_{27}H_{37}N_5O_3$: 480 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 17:



[000640] Esquema 17 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 17, em que R_3 é conforme definido no relatório.

[000641] No esquema 17, o composto (A) é hidroxilado com um agente oxidante, tal como tetróxido de ósmio, sob condições de reação apropriadas para formar o composto (B). O carboxilato de composto (B) é, em seguida, hidrolisado com uma base, tal como KOH, para formar o composto (C). O ácido carboxílico formado, portanto, é convertido em carboxamida (D) pelo tratamento com R_3NH_2 amina ou amônia no caso de R_3 selecionado para ser hidrogênio, na presença de um agente de acoplamento apropriado, tal como HATU.

[000642] EXEMPLO 17: 6-[3-endo-({[2-(2,3-di-hidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida.

[000643] ETAPA 1: A uma solução agitada de 6-[3-endo-({[3-(metiloxi)-2-prop-2-en-1-ilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila (sintetizado no exemplo 13) (0,210 g, 0,470 mmol) e N-óxido de 4-metilmorfolina (0,137 g; 1,17 mmol) em uma mistura de acetona (0,8 ml) e na água (0,2 ml) foi adicionada uma quantidade catalítica de tetróxido de ósmio (0,020 ml, 4% em peso de solução na água). A mistura de reação foi agitada a 40°C por 5 h e, em

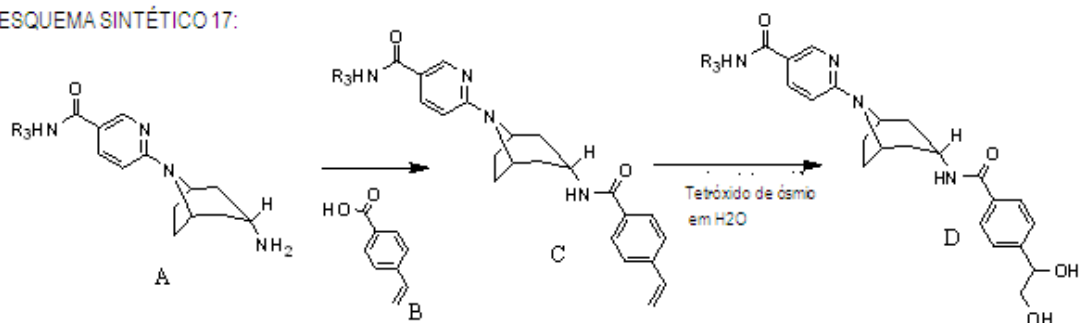
seguida, resfriada bruscamente pela adição de 10% de solução aquosa de bissulfito de sódio (0,5 ml). A fase líquida foi extraída com acetato de etila (2x2ml) e a camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo para produzir 6-[3-endo({[2-(2,3-dihidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila (0,191 g; 85% de rendimento). MS (EI) para $C_{26}H_{33}N_3O_6$: 484 (MH^+).

[000644] ETAPA 2: A uma solução agitada de 6-[3-endo({[2-(2,3-dihidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila (0,191 g, 0,395 mmol) em metanol (4,5 ml) foi adicionado hidróxido de potássio (0,044 g; 0,79 mmol) na água (1,5ml) e a mistura de reação foi agitada a 60°C por 3h. O solvente foi parcialmente evaporado e a solução foi acidificada para pH 4 por adição de ácido clorídrico aquoso a 1,5 M. A fase líquida foi extraída com acetato de etila (2x5ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para produzir ácido 6-[3-({[2-(2,3-dihidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxílico (0,117 g; 65% de rendimento). MS (EI) para $C_{24}H_{29}N_3O_6$: 454 (M-H).

[000645] ETAPA 3: A solução agitada de ácido 6-[3-({[2-(2,3-dihidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-carboxílico (0,117 g, 0,257 mmol) e HATU em dimetilformamida foi saturada com $NH_3(g)$ por meia hora e a mistura de reação foi agitada em um tubo vedado em temperatura ambiente durante a noite. A mistura bruta foi purificada por HPLC de fase reversa preparatória (0,1% de acetato de amônio com tampão de eluente de acetonitrila aquoso) e as frações puras combinadas foram liofilizadas para produzir 6-[3-endo-({[2-(2,3-dihidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida (0,047 g, 40% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 8,89-8,85 (m, 1H), 8,62 (d,

1H), 7,98 (dd, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,36-1,92 (m, 8H); MS (EI) para $C_{24}H_{30}N_4O_5$: 454 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 17:



[000646] O esquema 18 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no exemplo 18, em que R_3 é conforme definido no relatório.

[000647] No esquema 18, o composto (B) é adicionado ao composto (A) sob condições de reação apropriadas e com um reagente de acoplamento apropriado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação amida no composto (C). O composto (C) é, em seguida, hidroxilado com um agente oxidante, tal como tetróxido de ósmio, sob condições de reação apropriadas para formar o composto (D).

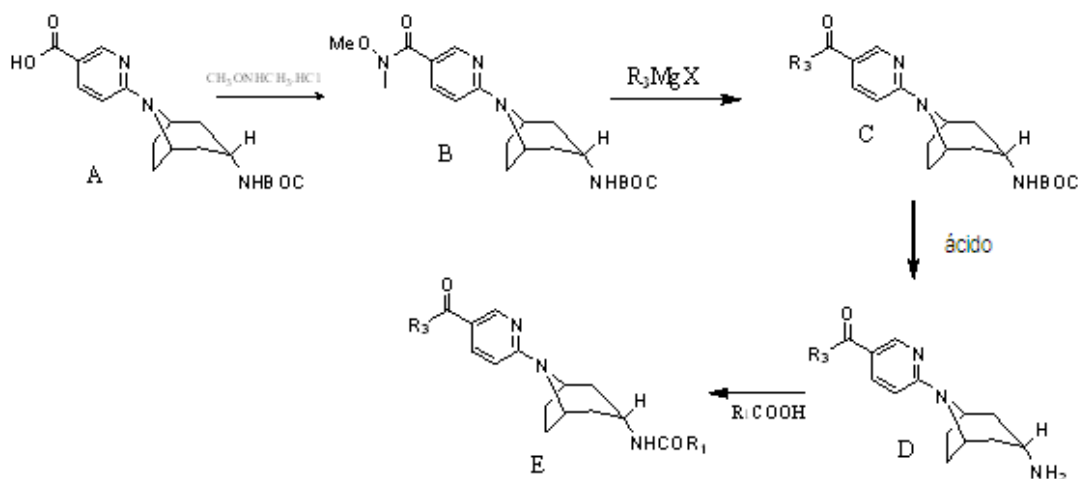
[000648] EXEMPLO 18: 6-[3-endo-({[4-(1-2-dihidroxietil)fenil]carbonil}-amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida

[000649] ETAPA 1: A uma solução agitada de ácido 4-vinilbenzoico (0,036 mg; 0,244 mmol) e N-metilmorfolina (0,098 g, 0,976 mmol) em dimetilformamida (1 ml) foi adicionado HOAt (0,490 ml; solução em dimetilformamida a 0,5 M, 0,244 mmol), HATU (0,093 g, 0,244 mmol) e 6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida (sintetizada no exemplo 2) (0,100 g, 0,244 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite seguida pela adição de água (3ml) e o sólido resultante foi coletado

pela filtração e seca a vácuo para produzir 6-(3-endo{[(4-etenilfenil)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida (0,081; 71% de rendimento). MS (EI) para $C_{29}H_{30}N_4O_2$: 467 (MH^+).

[000650] ETAPA 2: A uma solução agitada de 6-(3-endo{[(4-etenilfenil)carbonil]-amino}-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida (0,081 g, 0,174 mmol) e N-óxido de 4-metilmorfolina (0,053 g; 0,452 mmol) em uma mistura de acetona (0,5 ml) e água (0,13 ml) foi adicionada a uma quantidade catalítica de tetróxido de ósmio (0,010 ml, 4 % em peso de solução em água). A mistura de reação foi agitada a 40°C durante a noite e, em seguida, resfriada bruscamente pela adição de 10% da solução aquosa de bis-sulfito de sódio (0,5 ml). A fase líquida foi extraída com acetato de etila (2x 2 ml) e a camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, em seguida, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa preparatória (0,05% de ácido trifluoracético ácido e tampão de acetonitrila aquosa em fase móvel) e as frações puras combinadas foram liofilizadas para produzir 6-[3-endo-({[4-(1-2-dihidroxietil)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida (0,052 g; 49% de rendimento) como sal de trifluoracetato. MS (EI) para $C_{29}H_{32}N_4O_4$: 499 ($M-H$).

ESQUEMA SINTÉTICO 19:



[000651] O esquema 19 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 19, em que R_3 e R_1 são conforme definido no relatório.

[000652] No esquema 19, cloridrato $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3\cdot\text{HCl}$ N-O-dimetilhidroxilamina é adicionado ao composto (A) sob condições de reação apropriadas e com um reagente de acoplamento apropriado, tal como HATU, para condensar e formar o composto (B). Para o composto (B) é adicionado R_3MgX , (um reagente Grignard), em que X representa um halogênio, sob condições de reação apropriadas para obter composto (C). O composto (C) é, em seguida, desprotegido com um ácido, tal como HCl, para remover BOC e obter composto (D). Ao composto (D) é adicionado R_1COOH sob condições de reação apropriadas e com um reagente de acoplamento apropriado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação amida no composto (E).

[000653] EXEMPLO 19: N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida.

[000654] ETAPA 1: A mistura de ácido 6-[3-endo-({[(1-1-dimetiletil)oxi]carbonil}-amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxílico (7,96 g, 22,91 mmols, exemplo 2, etapa 1), cloridrato de N-O-dimetilhidroxilamina (2,23 g, 22,91 mmols), HATU (8,71 g, 22,91 mmols), e di-isopropiletilamina (11,84 g, 91,64 mmols) em DMF (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 h. A mistura de reação foi colocada em água (250 mL), filtrada e a torta de filtro foi lavada com água (2 x 100 mL) em seguida seca para produzir [8-(5-{[metil(metiloxi)amino]carbonil}piridina-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetiletila (8,55 g, 96% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,46 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,49 (br s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,39 (s, 9H). MS

(EI) for $C_{20}H_{30}N_4O_4$: 391 (MH^+).

[000655] ETAPA 2: A uma suspensão de [8-(5-{[metil(metiloxy)amino]carbonil}piridina-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetiletila (3,97 g, 10,17 mmols) em THF (70 mL) foi adicionado gota a gota a 3M de solução de brometo de metilmagnésio em éter (17 mL, 51,00 mmols) a 0°C. O banho de gelo foi removido e a solução foi agitada por 1 h. A solução foi colocada em cloreto de amônio saturado (200 mL), extraída com acetato de etila (3 x 100 mL) e as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (100 mL), secas em sulfato de sódio em seguida filtradas e concentradas. Cromatografia em coluna de sílica (hexanos:acetato de etila 1:1) produziu [8-(5-acetilpiridina-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetila (2,55 g, 73% rendimento). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,71 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,60 (br s, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,20-2,04 (m, 6H), 1,81 (d, 2H), 1,44 (s, 9H).

[000656] ETAPA 3: A uma solução de [8-(5-acetilpiridina-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetila (2,00 g, 5,79 mmols) em metanol (5 mL) foi adicionada uma solução de 4N de ácido clorídrico em dioxano (5 mL) e a mistura de reação sofreu refluxo por 2 min. Após resfriamento a uma temperatura ambiente, a mistura foi concentrada, neutralizada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, extraída com acetato de etila (7 x 50mL), seca em sulfato de sódio, em seguida filtrada e concentrada para produzir 1-[6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridina-3-il]etanona (1,11 g, 78% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,70 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,62 (br s, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,29-2,06 (m, 6H), 1,60 (d, 2H). MS (EI) para $C_{14}H_{19}N_3O$: 246 (MH^+).

[000657] ETAPA 4: A uma solução de ácido 1-[6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridina-3-il]etanona (135 mg, 0,55 mmol) e 4-

(aminocarbonil)-3-[(1-[(1,1-dimetil)oxi]carbonil)piperidin-4-il]amino]benzoico (200 mg, 0,55 mmol) em DMF (5 mL) foram adicionados HATU (418 mg, 1,1 mmol) e di-isopropiletilamina (142 mg, 1,1 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 min. A solução foi colocada em uma solução aquosa de cloreto de sódio saturada (30 mL), extraída com acetato de etila (3 x 30 mL), seca em sulfato de sódio em seguida filtrada e concentrada para produzir (4-{[5-([8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]aminocarbonil)-2-(aminocarbonil)fenil]amino}-piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetila (285 mg, 87% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,70 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,96 (s, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,0 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,1 (br s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39-2,0 (m, 10H), 1,50 (s, 9H). MS (EI) para C₃₂H₄₂N₆O₅: 591 (MH⁺).

[000658] ETAPA 5: A uma solução de (4-{[5-([8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]aminocarbonil)-2-(aminocarbonil)fenil]amino}-piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetila (285 mg, 0,483 mmol) em metanol (2 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio em solução de dioxano (2M, 0,6 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 2 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi triturado com acetato de etila em seguida seco para produzir N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(piperidin-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida como sal cloridrato. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,39-2,18 (m, 12H), 1,70 (m, 2H); MS (EI) para C₂₇H₃₄N₆O₃: 491 (MH⁺).

[000659] ETAPA 6: A uma solução de N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-

azabíciclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(piperidin-4-ilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida (130 mg, 0,28 mmol) em metanol, foram adicionados acetaldeído (12 mg, 0,28 mmol), cianoboroidreto de sódio (18 mg, 0,28 mmol) e ácido acético (17 mg, 0,28 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. Em seguida a mistura de reação foi colocada em água (250 mL), extraída com acetato de etila (2 x 50 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada até um volume de 10 mL. O precipitado formado foi coletado por filtração para produzir N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabíciclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida (16 mg, 12% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,70(s, 1H), 8,06 (d, J = 9,2Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,14(s, 1H), 6,98(d, J = 8,2Hz, 1H), 6,77(d, J = 9,2Hz, 1H), 4,70(br,s,2H), 4,02(m, 1H), 3,82-3,45 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 6H), 3,00(s, 6H), 2,53(s, 3H), 2,40-2,1(m, 10H), 2,05(m, 2H), 1,34(t, J = 7,2Hz, 3H). MS (EI) para C₂₉H₃₈N₆O₃: 519 (MH⁺).

[000660] Utilizando técnicas sintéticas análogas e substituindo por reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [(19B)-(19(BE))] foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, a menos que de outra forma indicado.

[000661] (19B): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabíciclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(piperidin-4-ilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada no exemplo 19 etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,39-2,18 (m, 12H), 1,70 (m, 2H). MS (EI) para C₂₇H₃₄N₆O₃: 491 (MH⁺).

[000662] (19C): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabíciclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}amino)benzeno-1-4-dicarboxamida.

Preparada como sal cloridrato de acordo com o método de exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-({2-[(1-

metiletil)oxi]etil}amino)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 8,73 (d, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,65 (br s, 2H), 3,82 (br s 1H), 3,58 (m, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), (2,18 (m, 6H), 1,08 (d, 6H). MS(EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$: 494 (MH^+).

[000663] (19D): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(1-metiletil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-metiletil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,75 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,64 (bs, 2H), 3,85 (bs, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (d, 2H), 2,09-1,95 (m, 6H), 1,20 (d, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$: 450 (MH^+).

[000664] (19E): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-etilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,74 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,26 (bs, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,81 (dd, 2H), 4,63 (bs, 1H), 3,85 (bs, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (dd, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,97 (m, 1H), 1,54 (m, 4H), 0,90 (t, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: 478 (MH^+).

[000665] (19F): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(2-metilpropil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-

(aminocarbonil)-3-[(2-metilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação do reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão de etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,74 (d, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,30 (bs, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,64 (bs, 1H), 3,85 (bs, 1H), 2,99 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (d, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 0,95 (d, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$: 464 (MH^+).

[000666] (19G): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabíciclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(2-2-dimetilpropil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(2-2-dimetilpropil)-amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,73 (s, 1H), 8,51 (bs, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,31 (bs, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 4,65 (bs, 2H), 3,84 (bs, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (d, 2H), 2,02 (m, 6H), 0,98 (s, 9H). MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: 478 (MH^+).

[000667] (19H): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabíciclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(tetra-hidrofuran-2-ilmetil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(tetra-hidrofuran-2-ilmetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,49 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,91 (bs, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,34 (d, 2H), 2,13 (m, 6H), 1,99 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$: 492 (MH^+).

[000668] (19I): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabíciclo[3-2-1]oct-3-

endo-il]-2-[(2-aminoetil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal HCl de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido

4-(aminocarbonil)-3-{[2-({[(1,1-dimetil)oxi]carbonil}amino)etil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão da etapa 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,74 (d, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,96 (dd, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,32 (bs, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,65 (bs, 2H), 3,90 (bs, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (d, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,96 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$: 451 (MH^+).

[000669] (19J): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(1-metilpropil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-metilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,74 (d, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,27 (bs, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,64 (bs, 2H), 3,85 (bs, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (d, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,16 (d, 3H), 0,98 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$: 464 (MH^+).

[000670] (19K): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(1-propilbutil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal de HCl de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-propilbutil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,48 (d, 1h), 8,40 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,81 (bs, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,62 (q, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,31 (m, 6H), 1,60 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 0,94 (t, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$: 506 (MH^+).

[000671] (19L): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(1-2-dimetilpropil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal de HCl de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-2-dimetilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,51 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,31 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 1,11 (m, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: 478 (MH^+).

[000672] (19M): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(1-2-2-trimetilpropil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-2-2-trimetilpropil)-amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,74 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,70 (bs, 2H), 4,01 (t, 1H), 3,45 (quar, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,15 (d, 3H), 1,00 (s, 9H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 492 (MH^+).

[000673] (19N): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-({1-[(metiloxi)metil]propil}amino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-({1-[(metiloxi)metil]propil}amino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,74 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,70 (bs, 2H), 4,01 (t, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,00 (t, 3H). MS (EI) para

$C_{27}H_{35}N_5O_4$: 494 (MH^+).

[000674] (19O): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[[[(1S)-1-metilpropil]amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[[[(1S)-1-metilpropil]amino] benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,74 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,69 (bs, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 0,98 (t, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{33}N_5O_3$: 464 (MH^+).

[000675] (19P): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-({3-[(1-metiletil)amino]propil}amino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal de acetato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-({3-[(1-metiletil)amino]propil}amino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,74 (d, 1H), 8,06 (dd, 1h), 7,67 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,70 (bs, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,23 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,31 (d, 6H); MS (EI) para $C_{28}H_{38}N_6O_3$: 507 (MH^+).

[000676] (19Q): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclo-hexil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(trans-4-hidroxiciclo-hexil)-amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,74 (d, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,27 (br s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,60 (d, 1H), 3,85 (br s, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,45 (s,

3H), 2,26 (m, 2H), 2,02 (m, 9H), 1,84 (m, 2H), 1,25 (m, 4H). MS (EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_4$: 506 (MH^+).

[000677] (19R): N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-metil-3-(metiloxi)benzamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 2-metil-3-metoxibenzoico na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,74 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,62 (br s, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,89 (d, 2H). MS (EI) para $C_{23}H_{27}N_3O_3$: 394 (MH^+).

[000678] (19S): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,74 (d, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,29 (br s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,64 (br s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 6H), 1,11 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,24 (m, 2H). MS (EI) para $C_{26}H_{31}N_5O_3$: 462 (MH^+).

[000679] (19T): N4-{8-[5-(ciclopentilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de cloreto de ciclopentilmagnésio na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,77 (d, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,64 (br s,

2H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,12-1,92 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,11 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,24 (m, 2H). MS (EI) para $C_{30}H_{37}N_5O_3$: 516 (MH^+).

[000680] (19U): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(butilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 3-(butilamino)-4-(aminocarbonil)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,74 (s, 1H), 8,27-8,20 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,16 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 6H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,44-1,33 (m, 2H), 0,93 (t, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{33}N_5O_3$: 464 (MH^+).

[000681] (19V): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-({4-(metiloxi)-3-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]fenil}amino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-({4-(metiloxi)-3-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]fenil}-amino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 40) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,93 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,59 (br s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,83-3,77 (m m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (t, 4H), 3,50 (s, 1H), 2,68 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34-2,31 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 7H), 1,23 (br s, 1H). MS (EI) para $C_{35}H_{42}N_6O_6$: 643 (MH^+).

[000682] (19W): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-metilbutanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de brometo de isobutil magnésio na etapa 2 e ácido 4-

(aminocarbonil)-3-(ciclopropilmetilamino)benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,75 (s, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,70-7,65 (d, 1H), 7,35-7,26 (br. s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92-6,86 (d, 1H), 6,81-6,76 (d, 1H), 4,71-4,53 (br. s, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,77-2,71 (d, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,17-1,91 (m, 7H), 1,15-1,06 (m, 1H), 0,95-0,90 (d, 6H), 0,55-0,48 (m, 2H), 0,28-0,21 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 504 (MH^+).

[000683] (19X): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(4-4-4-trifluorobutanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de brometo de trifluorpropilmagnésio na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopropilmetilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,78 (s, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,00 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69-7,65 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91-6,87 (d, 1H), 6,82-6,78 (d, 1H), 4,73-4,55 (br. s, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 2H), 2,11-1,93 (m, 6H), 1,15-1,06 (m, 1H), 0,55-0,48 (m, 2H), 0,27-0,21 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 544 (MH^+).

[000684] (19Y): N4-[8-(5-butanoilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de brometo de propilmagnésio na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopropilmetilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,53 (s, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 7,74-7,70 (d, 1H), 7,33-7,27 (d, 1H), 7,09 (s, 1H),

7,02-6,97 (d, 1H), 4,86-4,75 (br. s, 2H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,09-3,06 (d, 2H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,24-2,09 (m, 6H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,18-1,06 (m, 1H), 0,99-0,92 (m, 3H), 0,58-0,51 (m, 2H), 0,31-0,24 (m, 2H). MS (EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 490 (MH⁺).

[000685] (19Z): N4-[8-[5-(ciclobutilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1-4-

dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de brometo de ciclobutilmagnésio na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopropilmetilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,64 (s, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95-7,81 (m, 2H), 7,70-7,65 (d, 1H), 7,33-7,26 (br. s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90-6,87 (d, 1H), 6,81-6,76 (d, 1H), 4,70-4,55 (br. s, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 6H), 2,12-1,91 (m, 6H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 1H), 0,55-0,48 (m, 2H), 0,28-0,21 (m, 2H); MS (EI) para $C_{29}H_{35}N_5O_3$: 502 (MH⁺).

[000686] (19AA): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(ciclo-hexilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclo-hexilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 40) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,74 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,30-2,14 (m, 6H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,50-1,26 (m, 5H). MS (EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 490 (MH⁺).

[000687] (19AB): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(ciclopentilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-

(aminocarbonil)-3-(ciclopentilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,74 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 6H), 2,10-1,96 (m, 4H), 1,81-1,52 (m, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$: 476 (MH^+).

[000688] (19AC): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(etilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(etilamino)benzoico sintetizado de acordo com preparação de reagente 40) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,74 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,28 (br s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,64 (br s, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 2H), 2,11-1,94 (m, 6H), 1,21 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$: 436 (MH^+).

[000689] (19AD): N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-(pentan-3-ilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,57 (br s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,01 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,52 (m, 4H), 0,88 (t, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 492 (MH^+).

[000690] (19AE): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-4-(metiloxi)fenil]amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo

19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-4-(metiloxi)fenil]amino]-benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 40) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,49 (d, 0,5H), 8,37 (dd, 0,5H), 7,97 (dd, 0,5H), 7,87 (d, 0,5H), 7,74 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,09-6,96 (m, 4H), 4,81 (br s, 1H), 4,70 (br s, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (m, 3H), 3,02 (s, 6H), 2,56 (s, 1,5H), 2,32-2,12 (m, 8H), 1,54 (s, 1,5H). MS (EI) para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_5$: 601 (MH^+). [000691] (19AF): N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]-2-fluorobenzeno-1-4-dicarboxamida.

Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-flúor-5-(pentan-3-ilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 45) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,54 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,79 (br s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46-2,18 (m, 8H), 1,72-1,51 (m, 4H), 0,95 (t, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3$: 496 (MH^+).

[000692] (19AG): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(piperidin-1-ilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(piperidin-1-ilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,79 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,71 (br s, 2H), 4,28 (q, 1H), 2,74 (br s, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,38-2,25 (m, 4H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,95-1,87(m, 2H), 1,73-1,63 (m, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$: 491 (MH^+).

[000693] (19AH): N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-(pentilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada

de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-(pentilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,64 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,79 (br s, 2H), 4,15 (q, 1H), 3,30 (m, 2H masked by solvent), 2,57 (s, 3H), 2,43-2,33 (m, 7H), 2,30-2,17 (m, 4H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 4H), 0,95 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 492 (MH^+).

[000694] (19AI): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-il]-2-(pirrolidin-3-ilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal de acetato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-[(1,1-dimetil)oxi]carbonil}pirrolidin-3-il)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapa 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 2,0, 9,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08(s, 1H), 7,05 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,33(m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,58-3,40 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,40(m, 1H), 2,12-2,36 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$: 479 (MH^+).

[000695] (19AJ): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-il]-2-[(piperidin-3-ilmetil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal de HCl de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-[(1,1-dimetil)oxi]carbonil}piperidin-3-il)metil]amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapa 6. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,50(s, 1H), 8,39 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37(d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,10(br s, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,50-3,10 (m, 6H), 2,99-2,76 (m, 4H), 2,43-2,0(m, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$: 505 (MH^+).

[000696] (19AK): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-

il]-2-[(pirrolidin-3-ilmetil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal de HCl de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[[1-[(1,1-dimetil)oxi]carbonil]pirrolidin-3-il]metil]amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapa 6. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,50(s, 1H), 8,39 (d, J = 9,2Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,38(d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,82 (br, s, 1H), 4,07(br, s, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 6H), 3,05 (m, 1H), 2,78(m, 1H), 2,60(s, 3H), 2,42-2,20(m, 8H), 1,85(m, 1H), 1,40(m, 2H). MS (EI) para C₂₇H₃₄N₆O₃: 491 (MH⁺).

[000697] (19AL): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-il]-2-[(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado como sal de acetato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,70 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,0Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,38-6,6 (m, 6H), 4,70 (br,s,2H), 4,46 (br, s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,82-3,45 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,86 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,20 (m, 4H), 2,05 (m, 2H). MS (EI) para C₃₂H₃₈N₆O₄: 571 (MH⁺).

[000698] (19AM): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-[8-(5-propanoilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de cloreto de etilmagnésio na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopropilmetilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,76 (s, 1H), 8,27-8,18 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,68-7,66 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,05 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,22-

2,21 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 6H), 1,11-1,04 (m, 5H), 0,53-0,49 (m, 2H), 0,26-0,24 (m, 2H). MS (EI) para $C_{27}H_{33}N_5O_3$: 476 (MH^+).

[000699] (19AN): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(2-metilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal de HCl de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de cloreto de isopropilmagnésio na etapa 2 e ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopropilmetilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6): 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,16-3,01 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,11-2,07 (m, 2H), 2,05-2,04 (m, 6H), 1,12 (s, 1H), 1,08-1,06 (m, 4H), 0,53-0,5 (m, 2H), 0,27-0,24 (m, 2H). MS (EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 490 (MH^+).

[000700] (19AO): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(etilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 utilizando ácido 4-ciano-5-[(trans-4-hidroxibicyclo-hexil)amino]-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 3 seguido por hidrólise de nitrila conforme descrito no exemplo 11 etapa 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,74 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,83 (br s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,16 (br s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,57 (d, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08-1,91 (m, 8H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,32-1,15 (m, 4H). MS (EI) para $C_{29}H_{37}N_5O_4$: 520 (MH^+).

[000701] (19AP): N4-[8-(5-Acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(ciclopropilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopropilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 40) na etapa 4, em seguida, a omissão

das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,74 (d, 1H), 8,32 (br, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,97 (dd, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,34 (br, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,64 (br, 2H), 3,87 (br, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,12-1,92 (m, 7H), 0,79-0,73 (m, 2H), 0,50-0,43 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$: 448 (MH^+).

[000702] (19AQ): N4-[8-(5-Acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(tetra-hidrofuran-3-ilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de 4-(aminocarbonil)-3-(tetra-hidrofuran-3-ilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,75 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,36 (br s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,94-3,72 (m, 4H), 3,56 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 3H), 2,12-1,92 (m, 6H), 1,82-1,72 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$: 478 (MH^+).

[000703] (19AR): N4-[8-(5-Acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,72-8,60 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,78 (br s, 2H), 4,28 (br t, 2H), 3,90 (br s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,18-1,97 (m, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$: 540 (MH^+).

[000704] (19AS): N-[8-(5-Acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[[4-(trifluorometil)ciclo-hexil]amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19

pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-(4-(trifluorometil)ciclohexilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,74 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,62 (br s, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12-1,95 (m, 4H), 1,95-1,85 (m, 4H), 1,77-1,57 (m, 4H), 1,54-1,40 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 572 (MH^+).

[000705] (19AT): N4-[8-(5-Acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(2-2-3-3-4-4-4-heptafluorbutil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,74 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,65 (br s, 2H), 4,32 (td, 2H), 3,87 (br s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,13-1,90 (m, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_3$: 588 (MH^+).

[000706] (19AU): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-aminobenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-aminobenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 43) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,74 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,80 (m, 4H), 4,63 (br s, 2H), 3,84 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,09-1,91 (m, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$: 408 (MH^+).

[000707] (19AV): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-

endo-il]-2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida.

Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,74 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,88-3,86 (m, 3H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,45 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (d, 2H), 2,07-1,92 (m, 8H), 1,46-1,36 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$: 492 (MH^+).

[000708] (19AW): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(fenilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(fenilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,13 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 4,71 (br s, 2H), 3,84 (br s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,22 (d, 2H), 2,09-2,00 (m, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$: 484 (MH^+).

[000709] (19AX): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(fenilmetil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 3-(fenilmetil)-4-(aminocarbonil)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,13 (br s, 1H), 8,72-8,68 (m, 2H), 8,13 (br s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,32 (br s, 4H), 7,24 (br s, 1H), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,59 (br s, 2H), 4,48 (d, 2H), 3,79 (br s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09 (d, 2H), 2,02-1,88 (m, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$: 498 (MH^+).

[000710] (19AY): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(3S)-tetra-hidrofuran-3-ilamino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido (S)-4-(aminocarbonil)-3-(tetra-hidrofuran-3-ilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,59 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,81 (br s, 2H), 4,16 (br s, 1H), 3,90-3,75 (m, 4H), 3,57 (d, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,35-2,19 (m, 4H), 2,09 (br s, 6H), 1,76 (m, 1H). MS (EI) para C₂₆H₃₁N₅O₄: 478 (MH⁺).

[000711] (19AZ): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,64 (s, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 4,74 (br s, 2H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,89 (br s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 6H). MS (EI) para C₂₇H₃₃N₅O: 490 (MH⁺).

[000712] (19BA): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(3R)-tetra-hidrofuran-3-ilamino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido (R)-4-(aminocarbonil)-3-(tetra-hidrofuran-3-ilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,50 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,36 (br s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,87 (br s, 2H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,86-3,73

(m, 2H), 3,59 (dd, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,38-2,21 (m, 4H), 2,18-2,07 (m, 6H), 1,82-1,73 (m, 1H). MS (EI) para $C_{26}H_{31}N_5O_4$: 478 (MH^+).

[000713] (19BB): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-(propilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(propilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,62 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 4,54 (br s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 6H), 1,65-1,56 (m, 2H), 0,99-0,92 (m, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{31}N_5O_3$: 450 (MH^+).

[000714] (19BC): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-azetidin-1-ilbenzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 3-(azetidin-1-il)-4-(aminocarbonil)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,62 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 4,54 (br s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 6H), 1,65-1,56 (m, 2H), 0,99-0,92 (m, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{29}N_5O_3$: 448 (MH^+).

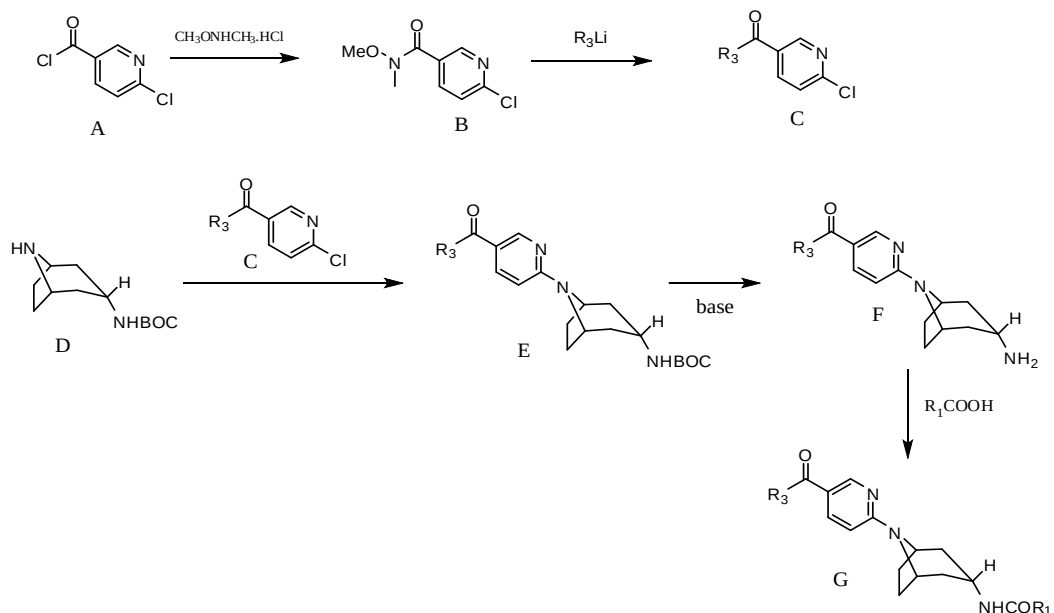
[000715] (19BD): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-bromobenzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 3-bromo-4-(aminocarbonil)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 44) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,74 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,80 (d,

1H), 4,65 (br s, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,20-2,19 (m, 2H), 2,14-1,92 (m, 6H). MS (EI) para $C_{22}H_{23}BrN_4O_3$: 471, 473 (MH^+).

[000716] (19BE): N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida.

Preparada de acordo com o método do exemplo 19 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 4, em seguida, a omissão das etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,74 (d, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,36 (br s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,64 (br s, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,48 (q, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,11-1,91 (m, 6H). MS (EI) para $C_{25}H_{28}F_3N_5O_3$: 504 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 20:



[000717] O Esquema 20 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 20, em que R_3 e R_1 são conforme definido no relatório.

[000718] No esquema 20, cloridrato de $CH_3ONHCH_3.HCl$ N-O-dimetilhidroxilamina é adicionado ao composto (A) sob condições de

reação apropriadas e com um reagente de acoplamento apropriado, tal como HATU, para condensar e formar composto (B). Ao composto B é adicionado R_3Li sob condições de reação apropriadas para obter composto (C). Ao composto (D) é adicionado composto (C) na presença de uma base fraca, tal como fosfato de potássio tribásico e em condições de reação apropriadas passa pela reação de substituição nucleofílica aromática e produz o composto (E). O composto (E) é, em seguida, desprotegido com um ácido, tal como HCl, para remover BOC e obter composto (F). Ao composto (F) é adicionado R_1COOH sob condições de reação apropriadas e com reagente de acoplamento apropriado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação amida no composto (G).

[000719] EXEMPLO 20: N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1-4-dicarboxamida.

[000720] ETAPA 1: A uma solução de cloreto de 6-cloronicotinoíla (2 g, 11,4 mmols) e dietilisopropilamina (5 mL, 28,5 mmols) em diclorometano (100 mL) foi adicionado cloridrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,22 g, 12,5 mmols) a 0 °C. A solução pode ser aquecida até a temperatura ambiente em seguida foi agitada por 48 horas. A mistura foi lavada com 20% de ácido cítrico aquoso (2 x 100 mL), hidróxido de sódio aquoso a 1N (2 x 100 mL), salmoura (100 mL), seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para produzir 6-cloro-*N*-metil-*N*-(metiloxi)piridina-3-carboxamida (2,05 g, 92% de rendimento) como óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,65 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,30 (s, 3H); MS (EI) para $C_8H_9ClN_2O_2$: 201 (MH^+).

[000721] ETAPA 2: A uma solução de ciclopropilbrometo (1,24 g, 10,24 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado gota a gota uma solução de *n*-butil-lítio em hexanos a 2,5M (4,0 mL, 10,00 mmols) a -78 °C e

uma mistura de reação foi agitada por 1 h a esta temperatura. Em seguida a solução de 6-cloro-*N*-metil-*N*-(metiloxi)piridina-3-carboxamida (1,00 g, 4,98 mmols) em THF (5 mL) foi adicionada rapidamente a -78 °C e o banho de resfriamento foi removido. A agitação permaneceu por 1 h, em seguida, a solução foi colocada em cloreto de amônio saturado (100 mL), extraída com acetato de etila (3 x 50 mL) e as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (50 mL), secas em sulfato de sódio em seguida filtradas e concentradas. A cromatografia em coluna de sílica (hexanos:acetato de etila 9:1 para 8:2) produziu (6-cloropiridin-3-il)(ciclopropil)metanona (0,62 g, 68% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9,04 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,32 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

[000722] ETAPA 3: A uma solução de cloridrato de 8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-ilcarbamato de 1,1-dimetila (sintetizado na preparação de reagente 1) (795 mg, 3,03 mmols) e (6-cloropiridin-3-il)(ciclopropil)metanona (500 mg, 2,75 mmols) em dimetil éter dietileno glicol (5 mL) foi adicionada uma solução aquosa de fosfato de potássio tribásico (1,75 g, 8,25 mmols em 5 mL de água). A mistura bifásica foi agitada a 125°C por 60 h. A mistura foi resfriada até uma temperatura ambiente e foi diluída com água (25 mL). O precipitado formado foi filtrado, lavado diversas vezes com água seguido por hexano quente e seco para produzir {8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridina-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila (943 mg, 96% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,85 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 6,89 (br s, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,53 (br s, 2H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 4H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,94-0,88 (m, 4H); MS (EI) para C₂₁H₂₉N₃O₃: 372 (MH⁺).

[000723] ETAPA 4: A uma solução de {8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridina-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila (1,00 g, 2,69 mmols) em dioxano (18 mL) foi

adicionado ácido sulfúrico concentrado (2,0 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi cuidadosamente colocada em bicarbonato de sódio aquoso saturado (300 mL), e extraída com 10% de metanol em clorofórmio (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL), secas em sulfato de sódio, em seguida, filtradas e concentradas para produzir [6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridin-3-il](ciclopropil)-metanona (0,71 g, 97% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, d_4 -metanol): 8,80 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,30-2,06 (m, 7H), 1,60 (d, 2H), 1,08 (m, 2H), 1,02 (m, 2H).

[000724] ETAPA 5: Uma solução de [6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridin-3-il](ciclopropil)metanona (100 mg, 0,37 mmol), HATU (210 mg, 0,55 mmol), ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoico (sintetizado na preparação de reagente 41) (138 mg, 0,55 mmol), *edi*-isopropiletilamina (256 μL , 1,47 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A concentração e cromatografia em coluna de sílica (diclorometano:metanol 100:0 em seguida 95:5) seguida por trituração do resíduo obtido na concentração das frações puras combinadas com acetato de etila produziram N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzeno-1-4-dicarboxamida (179 mg, 96% de rendimento) como um pó amarelo branco. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,84 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,68 (br s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 7H), 2,18-2,14 (m, 2H), 1,97 (br s, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 4H), 1,12-1,09 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,97 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 504 (MH^+).

[000725] Utilizando técnicas sintéticas análogas e substituindo por

reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [(20B)-(20BF)] foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, a menos que de outra forma indicado.

[000726] (20B): N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (d, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,29 (br s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,64 (br s, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,12-1,93 (m, 6H), 1,11 (m, 1H), 0,95 (m, 4H), 0,51 (m, 2H), 0,24 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$: 588 (MH^+).

[000727] (20C): N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-etilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,61 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,81 (br s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,46-2,23 (m, 8H), 1,74-1,53 (m, 4H), 1,16 (m, 4H), 0,97 (t, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 504 (MH^+).

[000728] (20D): N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-(piridin-4-ilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(piridin-4-ilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,64 (d, 1H), 8,55 (d,

1H), 8,42 (dd, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,88 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 4,81 (br s, 2H), 4,14 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,43-2,20 (m, 8H), 1,15 (m, 4H); MS (EI) para C₂₉H₃₀N₆O₃: 511 (MH⁺).

[000729] (20E): 2-(ciclopentilamino)-N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopentilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,76 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,15 (br d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,80 (br s, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,09 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,02 (d, 4H); MS (EI) para C₂₉H₃₅N₅O₃: 502 (MH⁺).

[000730] (20F): N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,88 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,06 (dd, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,29 (br s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (d, 2H), 4,66 (br s, 2H), 3,85 (br s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,03 (m, 7H), 1,77 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,39 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,96 (m, 4H); MS (EI) para C₃₁H₃₉N₅O₄: 546 (MH⁺).

[000731] (20G): N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-[(1R)-1,2-dimetilpropil]amino}benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1R)-1,2-dimetilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com

preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,85 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,70 (br s, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,16 (d, 3H), 1,10 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 1,01 (d, 3H), 0,96 (d, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 504 (MH^+).

[000732] (20H): N^4 -{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}amino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}amino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$: 520,6 (MH^+).

[000733] (20I): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{{1-(trifluormetil)propil}amino}benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-{{1-(trifluormetil)propil}amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 558 (MH^+).

[000734] (20J): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(3,3,3-trifluor-1-metilpropil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-[(3,3,3-trifluor-1-metilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 558 (MH^+).

[000735] (20K): 2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(2-metilpropil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(2-metilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 568 (MH^+).

[000736] (20L): 5-(ciclobutilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(ciclobutilamino)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,84 (br, s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,64 (br s, 2H), 3,89 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,10-1,90 (m, 10H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: 502 (MH^+).

[000737] (20M): N5-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-3-[(1-etilpropil)amino]-6-metilpiridina-2-5-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 6-(aminocarbonil)-5-[(1-etilpropil)amino]-2-metilpiridina-3-carboxílico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 49) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,84 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,80\text{Hz}$), 7,97 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 1H), 4,69 (br, s, 2H), 4,04 (br, s, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,30-2,06 (m, 6H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,80-1,50 (m, 4H), 1,30 (m, 2H), 1,12-1,01 (m, 4H), 0,96 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3$: 519 (MH^+).

[000738] (20N): N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1S)-1-metilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,84 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,69 (bs, 2H), 4,02 (t, 1H), 3,55 (q, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 1,10 (m, 2H), 1,04 (m, 2H),

0,99 (t, 3H); MS (EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 490 (MH^+).

[000739] (20O): $N4-\{8-[5-(\text{ciclopropilcarbonil})\text{piridin-2-il}]-8\text{-azabicclo}[3-2-1]\text{oct-3-endo-il}\}-2-[(1\text{-metilpropil})\text{amino}]\text{benzeno-1-4-dicarboxamida}$. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-metilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,84 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,71 (bs, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,56 (q, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 1,10 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,99 (t, 3H); MS (EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 490 (MH^+).

[000740] (20P): $N4-\{8-[5-(\text{ciclopropilcarbonil})\text{piridin-2-il}]-8\text{-azabicclo}[3-2-1]\text{oct-3-endo-il}\}-2-[(1R)\text{-1-metilpropil}]\text{amino}\}\text{benzeno-1-4-dicarboxamida}$. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1*R*)-1-metilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,84 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,71 (bs, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 1,10 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,99 (t, 3H); MS (EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 490 (MH^+).

[000741] (20Q): $N-\{8-[5-(\text{ciclopropilcarbonil})\text{piridin-2-il}]-8\text{-azabicclo}[3-2-1]\text{oct-3-endo-il}\}-2\text{-metil-5-}[(2\text{-metilpropil})\text{amino}]\text{benzeno-1,4-dicarboxamida}$. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-[(2-metilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,86 (bs, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,19 (bs, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,63 (bs, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (m, 4H),

1,93 (m, 2H), 0,94 (m, 10H); MS (EI) para $C_{29}H_{37}N_5O_3$: 504 (MH^+).

[000742] (20R): 5-[(ciclopentilmetil)amino]-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(ciclopentilmetil)amino]-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,17 (bs, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,64 (bs, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,95 (m, 4H); MS (EI) para $C_{31}H_{39}N_5O_3$: 530 (MH^+).

[000743] (20S): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{[1-(1-metilciclopropil)etil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-{[1-(1-metilciclopropil)etil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,17 (bs, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,63 (bs, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,09 (t, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,15 (d, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,95 (m, 4H), 0,37 (m, 2H), 0,26 (m, 2H); MS (EI) para $C_{31}H_{39}N_5O_3$: 530 (MH^+).

[000744] (20T): 2-cloro-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-cloro-5-[(1-etilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 46) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,71 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,77

(br s, 2H), 4,17-4,12 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,50-2,17 (m, 8H), 1,70-1,48 (m, 4H), 1,21-1,10 (m, 4H), 0,94 (t, 6H); MS (EI) para $C_{29}H_{36}ClN_5O_3$: 538 (MH^+).

[000745] (20U): 2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-(propilamino)benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-(propilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,89 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 8,04 (dd, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,35 (br s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 4H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,00-0,90 (m, 2H); MS (EI) para $C_{29}H_{34}F_3N_5O_3$: 554, 556 (MH^+).

[000746] (20V): 2-(butilamino)-N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(butilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,89 (d, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 8,05 (dd, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,65 (br s, 2H), 3,86 (br s, 1H), 3,17 (q, 2H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,13-1,92 (m, 6H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,45-1,34 (m, 2H), 0,99-0,90 (m, 7H); MS (EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 490 (MH^+).

[000747] (20W): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{[2-metil-1-(trifluormetil)propil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-{[2-metil-1-(trifluorometil)propil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com prepa-

ração de reagente 41) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,84 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,14-4,00 (m, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,34-2,12 (m, 9H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,12-1,01 (m, 10H); MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 572 (MH^+).

[000748] (20X): 2-bromo-*N*-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(2-2-dimetilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(2-2-dimetilpropil)-amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50 na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,90 (d, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,62 (br s, 2H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 2H), 2,14-1,87 (m, 6H), 0,99-0,92 (m, 13H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 582, 584 (MH^+).

[000749] (20Y): *N*-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[[2-flúor-1-(fluorometil)etil]amino]-2-metilbenzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-[[2-flúor-1-(fluorometil)etil]amino]-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,90 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,69-4,48 (m, 6H), 4,15-3,99 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 5H), 2,14-1,87 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$: 526 (MH^+).

[000750] (20Z): *N*4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-[(trans-4-piperidin-1-ilciclo-hexil)amino]benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(trans-4-(piperidin-1-ilciclo-hexil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com

preparação de reagente 47) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,78 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24-8,20 (d, 1H), 7,69-7,65 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 4,77-4,70 (br. s, 2H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 4H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 4H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,14-2,04 (d, 2H), 2,03-1,96 (d, 2H), 1,88-1,66 (m, 4H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 4H), 1,17-1,10 (m, 4H), 1,09-1,03 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_3$: 599 (MH^+).

[000751] (20AA): $\text{N}4\text{-}\{8\text{-}[5\text{-}(\text{ciclopropilcarbonil})\text{piridin-2-il}]\text{-}8\text{-azabicyclo}[3\text{-}2\text{-}1]\text{oct-3-endo-il}\}\text{-}2\text{-}\{[(1\text{S})\text{-}1\text{-}2\text{-}$

dimetilpropil]amino}benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3- $\{[(1\text{S})\text{-}1,2\text{-dimetilpropil]amino}\}$ benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,90 (s, 1H), 8,40-8,34 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07-8,02 (d, 1H), 7,96-7,89 (s, 1H), 7,70-7,63 (d, 1H), 7,31-7,24 (br. s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 2H), 4,72-4,53 (br. s, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 4H), 2,12-1,92 (m, 6H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,12-1,05 (d, 3H), 0,99-0,92 (m, 5H), 0,91-0,85 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 504 (MH^+).

[000752] (20AB): $\text{N}4\text{-}\{8\text{-}[5\text{-}(\text{ciclopropilcarbonil})\text{piridin-2-il}]\text{-}8\text{-azabicyclo}[3\text{-}2\text{-}1]\text{oct-3-endo-il}\}\text{-}2\text{-}[(1\text{-ciclopropiletil})\text{amino}]\text{benzeno-1,4-dicarboxamida}$. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(1-ciclopropiletilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,84 (s, 1H), 8,14-8,09 (d, 1H), 7,65-7,60 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92-6,86 (d, 1H), 6,81-6,75 (d, 1H), 4,76-4,64 (br. s, 2H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,33-2,15 (m, 6H), 2,05-1,96 (d, 2H), 1,30-1,26 (d, 3H), 1,14-1,07 (m, 2H), 1,06-0,95 (m, 3H), 0,55-0,45 (m, 2H), 0,37-0,22 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: 502 (MH^+).

[000753] (20AC): N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-[[1R)-1-2-dimetilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-[[1R)-1-2-dimetilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,84 (s, 1H), 8,14-8,09 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,80-6,75 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,81-6,75 (d, 1H), 4,75-4,63 (br. s, 2H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 7H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 3), 1,17-1,12 (d, 3H), 1,11-1,08 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H), 1,01-0,98 (d, 3H), 0,96-0,92 (d, 2H); MS (EI) para C₃₀H₃₉N₅O₃: 518 (MH⁺).

[000754] (20AD): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[[2-metil-1-(1-metiletil)propil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-[[2-metil-1-(1-metiletil)propil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,84 (s, 1H), 8,15-8,07 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,82-6,73 (m, 2H), 4,75-4,63 (br. s, 2H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,35-2,11 (m, 6H), 2,04-1,86 (m, 2), 1,14-1,00 (m, 7H), 0,99-0,85 (m, 12H); MS (EI) para C₃₂H₄₅N₅O₃: 546 (MH⁺).

[000755] (20AE): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(díciclopropilmetil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-(díciclopropilmetilamino)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,90 (s, 1H), 8,31-8,26 (d, 1H), 8,09-7,95 (m, 2H), 7,84 (s,

1H), 7,48 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,82-6,76 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,54-5,44 (m, 1H), 5,13-5,03 (m, 1H), 4,73-4,53 (m, 2H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 6H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 1H), 0,99-0,92 (m, 4H), 0,66-0,59 (m, 2H), 0,35-0,28 (m, 2H); MS (EI) para C₃₂H₃₉N₅O₃: 542 (MH⁺).

[000756] (20AF): 2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-(3,3,3-trifluoropropil-amino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,84 (s, 1H), 8,15-8,07 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,82-6,75 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,74-4,61 (br. s, 2H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 4H), 2,17-2,07 (m, 2H), 2,03-1,94 (d, 2H), 1,14-1,07 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 2H); MS (EI) para C₂₇H₂₉BrN₅O₃: 609 (MH⁺).

[000757] (20AG): 2-bromo-5-(ciclobutilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-(ciclobutilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,90 (s, 1H), 8,46-8,43 (d, 1H), 8,40-8,36 (d, 1H), 8,07-8,02 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,42-7,37 (br. s, 1H), 6,82-6,77 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,72-4,54 (br. s, 2H), 3,95-3,83 (m, 2H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 4H), 2,13-2,04 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,93-1,87 (d, 2H), 1,85-1,71 (m, 4H), 1,00-0,91 (m, 4H); MS (EI) para C₂₈H₃₂BrN₅O₃: 567 (MH⁺).

[000758] (20AH): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(1R)-1-2-2-

trimetilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-[(1R)-1-2-2-trimetilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,90 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,63 (br s, 1H), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,22-3,28 (m, 1H), 2,77-2,84 (m, 1H), 2,28 (d, 2H), 2,19 (t, 3H), 2,00-2,10 (m, 4H), 1,90-1,95 (m, 2H), 1,05 (d, 3H), 0,94 (s, 12H); MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3$: 532 (MH^+).

[000759] (20AI): 2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-5-[(1-metiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(1-metiletil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,90 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (dd, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,85-3,88 (m, 1H), 3,60-3,64 (m, 2H), 2,78-2,82 (m, 1H), 2,31 (d, 2H), 1,88-2,11 (m, 6H), 1,12-1,18 (m, 7H), 0,93-0,97 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 555 (MH^+).

[000760] (20AJ): 2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(1-etilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,04 (dd, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,33 (s amplo, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60 (broad s, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,50 (m, 4H), 0,95 (m, 4H), 0,89 (t, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3\text{Br}$: 584 (MH^+).

[000761] (20AK): 2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[[1*R*]-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[[1*R*]-1-metilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,90 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (dd, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,34 (s amplo, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60 (s amplo, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,12 (d, 3H), 0,89 (m, 7H); MS (EI) para C₂₈H₃₄N₅O₃: 570 (MH⁺).

[000762] (20AL): 2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[[1*R*]-1-2-dimetilpropil]amino}benzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[[1*R*]-1-2-dimetilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*₆): 8,85 (d, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31 (bs, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,62 (bs, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,94 (m, 7H), 0,87 (m, 3H); MS (EI) para C₂₉H₃₆BrN₅O₃: 584 (MH⁺).

[000763] (20AM): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(1-etilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1-4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-aminocarbonil-2-metil-5-[(1-etilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,89 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,85 (br s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,62 (br s, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,27-

3,18 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,13-1,88 (m, 6H), 1,62-1,41 (m, 4H), 0,99-0,92 (m, 4H), 0,88 (t, 6H); MS (EI) para $C_{30}H_{39}N_5O_3$: 518 (MH^+).

[000764] (20AN): N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 8,65 (br s, 1H), 8,41-8,34 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,28 (br s., 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,78 (br s, 2H), 4,19-4,08 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,44-2,16 (m, 8H), 1,20-1,08 (m, 4H); MS (EI) para $C_{27}H_{28}F_5N_5O_3$: 566 (MH^+).

[000765] (20AO): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(1-etilpropil)amino]-2-fluorbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-aminocarbonil-2-flúor-5-[(1-etilpropil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 45) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,98 (br s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40 (br s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,12-1,86 (m, 6H), 1,61-1,37 (m, 4H), 0,99-0,91 (m, 4H), 0,87 (t, 6H); MS (EI) para $C_{29}H_{36}FN_5O_3$: 522 (MH^+).

[000766] (20AP): 5-amino-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 5-amino-4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 43) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,87 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,43 (s,

1H), 7,16 (br s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,65 (br s, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,14-1,86 (m, 6H), 0,99-0,93 (m, 4H); MS (EI) para C₂₅H₂₉N₅O₃: 448 (MH⁺).

[000767] (20AQ): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{[(1S)-1-

metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-3-{[(1S)-1-metilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,85 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,02 (t, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 7H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,22 (d, 3H), 1,13-1,09 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); MS (EI) para C₂₉H₃₇N₅O₃: 504 (MH⁺).

[000768] (20AR): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(1-ciclopropiletil)amino]-2-

metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-(1-ciclopropiletilamino)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 8,85 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,69 (brs, 2H), 4,02 (t, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,33-2,13 (m, 9H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,12-0,95 (m, 5H), 0,52-0,47 (m, 2H), 0,33-0,24 (m, 2H); MS (EI) para C₃₀H₃₇N₅O₃: 515 (MH⁺).

[000769] (20AS): 2-bromo-5-(ciclopentilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-

il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-(ciclopentilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,89 (s, 1H), 8,44 (d,

1H), 8,33 (d, 1H), 8,06-8,05 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,41 (d, 2H), 2,21-1,98 (m, 8H), 1,66-1,59 (m, 4H), 1,46-1,41 (m, 2H), 0,95-0,93 (m, 4H); MS (EI) para C₂₉H₃₄BrN₅O₃: 581 (MH⁺).

[000770] (20AT): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-(propilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-(propilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,89 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,07 (t, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,09 (t, 2H), 2,83-2,82 (m, 1H), 2,20-2,18 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09-1,94 (m, 6H), 1,62-1,57 (m, 2H), 0,98-0,91 (m, 7H); MS (EI) para C₂₈H₃₅N₅O₃: 490(MH⁺).

[000771] (20AU): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(1-etilpropil)amino]-2-(trifluormetil)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(1-etilpropil)amino]-2-(trifluormetil)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 51) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,90 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,40 (br s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,14-1,92 (m, 4H), 1,88 (d, 2H), 1,66-1,43 (m, 4H), 0,99-0,92 (m, 4H), 0,89 (t, 6H); MS (EI) para C₃₀H₃₆F₃N₅O₃: 572 (MH⁺).

[000772] (20AV): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-

metil-5-(3,3,3-trifluorpropilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,90 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,62 (br s, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,43 (q, 2H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,69-2,53 (m, 2H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15-1,96 (m, 4H), 1,91 (d, 2H), 1,00-0,91 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 544 (MH^+).

[000773] (20AW): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(1R)-1-metilpropil]amino}-2-

(trifluormetil)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(1R)-1-metilpropil]amino}-2-(trifluormetil)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 52) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,90 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,63-1,47 (m, 2H), 1,17 (d, 3H), 0,99-0,88 (m, 7H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 558 (MH^+).

[000774] (20AX): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(1-etil-2-metilpropil)amino]-2-

metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(1-etil-2-metilpropil)amino]-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 w/ 20% metanol- d_4): 8,87 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,67 (br s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,40-2,10 (br m, 8H), 1,92 (br d, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,95 (m, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3$: 554 ($\text{M}+\text{Na}$).

[000775] (20AY): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(1-ciclopropilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(1-ciclopropilpropil)amino]-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,89 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,83 (br s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,88 (s, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,228 (d, 2), 2,13-1,97 (br m, 4H), 1,92 (br d, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,98-0,85 (br m, 5H), 0,44-0,35 (br m, 2H), 0,20 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$: 530 (MH^+).

[000776] (20AZ): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(3S)-tetra-hidrofuran-3-ilamino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-[(3S)-tetra-hidrofuran-3-ilamino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ^1H RMN de base livre (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,89 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,63 (br s, 2H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,89-3,71 (m, 4H), 3,58 (dd, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 6H), 2,12-1,98 (m, 4H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$: 518 (MH^+).

[000777] (20BA): N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-(propilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-3-(propilamino)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,83 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,31 (br s, 1H),

6,98 (d, 1H), 6,95 (br s, 2H), 6,88 (dd, 1H), 4,71 (br s, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 6H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,00-0,93 (m, 2H); MS (EI) para $C_{27}H_{33}N_5O_3$: 476 (MH⁺).

[000778] (20BB): 5-amino-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 5-amino-4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 48) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,89 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 7,79 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,63 (br s, 2H), 3,87-3,80 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,12-1,97 (m, 4H), 1,93-1,85 (m, 2H), 0,98-0,89 (m, 4H); MS (EI) para $C_{24}H_{29}N_5O_3$: 448 (MH⁺).

[000779] (20BC): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(1-metiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(1-metiletil)amino]-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,90 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12-1,98 (m, 4H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,18 (s, 1H), 1,17 (s, 1H), 1,00-0,91 (m, 4H); MS (EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 490 (MH⁺).

[000780] (20BD): 5-(ciclopentilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com prepa-

ração de reagente 42) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,89 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,85 (br s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,84-2,24 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,11-1,90 (m, 8H), 1,73-1,53 (m, 4H), 1,50-1,41 (m, 2H), 0,99-0,92 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 516 (MH^+).

[000781] (20BE): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-5-[(2-2-dimetilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,89 (d, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,89 (d, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14-1,97 (m, 4H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,98-0,90 (m, 13H); MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$: 518 (MH^+).

[000782] (20BF): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-5-[(ciclopropilmetil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-(ciclopropilmetilamino)-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,89 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,85 (br s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,19 (br s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 4H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,15-1,06 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 4H), 0,52-0,46 (m, 4H), 0,24-0,19 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: 502 (MH^+).

[000783] (20BG): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-

azabíciclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(2,2-difluór-1-metiletil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(2,2-difluór-1-metiletil)amino]-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 42) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,90 (s, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,06 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,11 (t, 1H), 4,63 (bs, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,21 (m, 3H), 0,96 (m, 5H); MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$: 526,3 (MH^+).

[000784] (20BH): 2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabíciclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(1,1-dimetiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(1,1-dimetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,90 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,03-8,06 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,78-6,80 (m, 2H), 4,63 (s amplo, 2H), 3,82-3,85 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,77-2,83 (m, 1H), 2,31 (d, 2H), 1,92-2,09 (m, 6H), 1,35 (s, 9H), 0,94-0,97 (m, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 569 (MH^+).

[000785] (20BI): 5-amino-2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabíciclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 5-amino-4-(aminocarbonil)-2-bromobenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,85 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,26 (bs, 1H), 6,85 (bs, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,62 (bs, 2H), 3,86 (m, 1H), 2,82 (m, 1H) 2,30 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,00 (m 2H), 1,88 (m, 2H), 0,96 (m, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 514 (MH^+).

[000786] (20BJ): 2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-

azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(1S)-1,2-dimetilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(1S)-1,2-dimetilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,85 (d, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,02 (2d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,30 (bs, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,60 (bs, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,94 (m, 7H), 0,87 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 584 (MH^+).

[000787] (20BK): 2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,95-8,88 (s, 1H), 8,45-8,38 (d, 1H), 8,35-8,28 (m, 1H), 8,12-8,00 (d, 1H), 7,88-7,81 (s, 1H), 7,40-7,31 (s, 1H), 6,83-6,77 (d, 1H), 6,63-6,58 (s, 1H), 4,77-4,53 (br. s, 2H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,38-2,26 (d, 2H), 2,20-1,84 (m, 6H), 1,18-1,04 (m, 1H), 1,03-0,91 (m, 4H), 0,57-0,46 (m, 2H), 0,29-0,19 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 567 (MH^+).

[000788] (20BL): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,88-8,83 (s, 1H), 8,17-8,08 (d, 1H), 7,47-7,44 (s, 1H), 6,98-6,95 (s, 1H), 6,83-6,76 (d, 1H), 4,66-4,59 (m, 2H), 4,07-4,00 (m, 1H), 2,77-2,70 (m,

1H), 2,34-2,24 (m, 5H), 2,22-2,09 (m, 2H), 2,07-1,86 (m, 4H), 2,85-2,76 (m, 4H), 1,43-1,37 (s, 9H), 1,30-1,00 (m, 4H). MS (EI) para $C_{29}H_{37}N_5O_3$: 504 (MH^+).

[000789] (20BM): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-(2-metilpropil)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-(2-metilpropil)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,62 (br. s, 2H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 3H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,63-2,62 (d, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,15-1,89 (m, 7H), 0,97-0,94 (m, 4H), 0,86-0,82 (d, 2H). MS (EI) para $C_{29}H_{36}N_4O_3$: 489 (MH^+).

[000790] (20BN): 2-cloro-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-3-[(1-ciclopropiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-cloro-3-[(1-ciclopropiletil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 46) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,87(d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,04-8,01(m, 2H), 7,58(s, 1H), 7,45(d, 1H), 6,82(d, 1H), 6,78(d, 1H), 6,40(d, 1H), 4,59(s, 2H), 3,84(s, 1H), 2,75-2,70(m, 1H), 2,42(d, 2H), 2,01-1,91(m, 4), 1,80(d, 2H), 1,06 (d, 3H), 0,93-0,91(m, 4H), 0,79-0,74(m, 2H), 0,28-0,25 (m, 2H), 0,03-0,02 (m, 2H); MS(EI) para $C_{29}H_{34}ClN_5O_3$: 537(MH^+).

[000791] (20BO): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-(metiloxi)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-(metiloxi)benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ^1H -RMN

(400 MHz, DMSO- d_6): 8,62 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03-8,02 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,80-6,76 (d, 1H), 4,63 (b, 2H), 4,04(s, 2H), 3,88 (b, 4H), 3,80-2,75 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,24-2,20(q, 1H), 2,15-1,95 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 0,96-0,89 (m, 4H); MS (EI) para $C_{26}H_{30}N_4O_4$: 463 (MH^+).

[000792] (20BP): 5-bromo-3-cloro-N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-6-bromo-2-cloro-3-[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoico (sintetizado de acordo com o método do preparação de reagente 50) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,96(s, 1H), 8,64(s, 1H), 8,40(dd, 1H), 7,69(s, 1H), 7,31(d, 1H), 4,77(s, 2H), 4,16(t, 1H), 3,57-3,37(m, 1H), 2,74-2,67(m, 1H), 2,54-2,34(m, 3H), 2,19-2,09(m, 6H), 1,66-1,57(m, 1H), 1,54-1,44(m, 1H), 1,32-1,21(m, 1H), 1,26-1,11(m, 6H), 1,00 (t, 2H); MS(EI) para $C_{28}H_{33}BrClN_5O_3$: 603 (MH^+).

[000793] (20BQ): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-(metiloxi)-5-[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-(metiloxi)-5-[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoico (sintetizado de acordo com o método do preparação de reagente 50) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,92-8,89 (s, 1H), 8,68-8,63 (d, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,67-7,62 (d, 1H), 7,38-7,33 (s, 2H), 7,13-7,10 (s, 1H), 6,82-6,77 (d, 1H), 4,77-4,55 (br. s, 2H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,91-3,88 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 6H), 1,87-1,78 (d, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,13-1,09 (d, 3H), 0,98-0,93 (m, 4H), 0,91-0,86 (m, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{37}N_5O_4$: 520 (MH^+).

[000794] (20BR): 3-cloro-N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-5-metil-2-[[(1R)-1-

metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-cloro-6-metil-3-{[(1R)-1-metilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,49(d, 1H), 8,62(d, 1H), 8,42(dd, 1H), 7,58(s, 1H), 7,32(dd, 1H), 4,78(s, 2H), 4,22(t, 1H), 3,62(q, 1H), 2,71-2,60(m, 1H), 2,50-2,37(m, 4H), 2,27(s, 3H), 2,25-2,08(m, 6H), 1,75-1,61(m, 2H), 1,57-1,47(m, 1H), 1,22-1,08(m, 6H), 1,00-0,9 (m, 2H); MS(EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClN}_5$: 539 (MH^+).

[000795] (20BS): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}tiofeno-2,5-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 5-(aminocarbonil)tiofeno-2-carboxílico na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,83(s, 1H), 8,31(d, 1H), 8,22-8,12(m, 2H), 7,73-7,69(m, 2H), 7,61(s, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,72(s, 2H), 3,88(s, 1H), 2,82-2,78(m, 1H), 2,31-1,97(m, 8H), 1,00-0,95(m, 4H); MS(EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 425 (MH^+).

[000796] (20BT): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-(etilamino)-5-{[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-(etilamino)-5-{[(1R)-1-metilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,92-8,89 (s,1H), 8,45-8,41 (s,1H), 8,08-8,02 (d, 2H), 7,95-7,90 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 6,91-6,90 (s, 1H), 6,82-6,77 (d, 1H), 6,76-6,75 (s, 1H), 6,70-6,66 (s, 1H), 5,98-5,92 (m, 1H), 4,72-4,57 (m, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 6H), 0,98-0,87 (m, 5H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$: 533 (MH^+).

[000797] (20BU): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[(1-metilpropil)oxi]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-[(1-metilpropil)oxi]benzoico sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89-8,87 (s, 1H), 8,36-8,33 (s, 1H), 8,04-8,00 (d, 1H), 7,69-7,67 (s, 1H), 7,66-7,54 (d, 2H), 6,98-6,96 (s, 1H), 6,80-6,76 (d, 1H), 4,69-4,49 (m, 3H), 3,91-3,84 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 5H), 2,13-1,95 (m, 4H), 1,92-1,85 (d, 2H), 1,79-1,60 (m, 4H), 1,32-1,27 (d, 3H), 0,96-0,88 (m, 5H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$: 505 (MH^+).

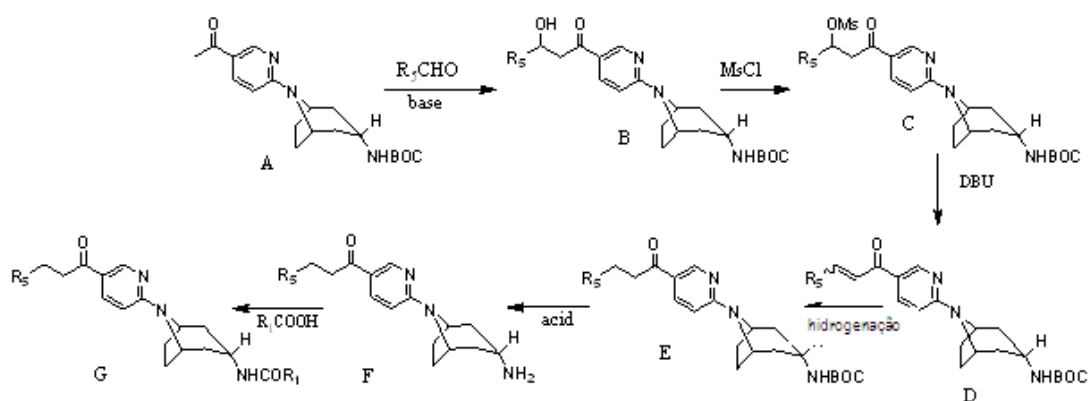
[000798] (20BV): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-etil-5-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-etil-5-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 50) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,90 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,01-8,06 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,63 (s amplo, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,39-3,42 (m, 1H), 2,77-2,83 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 2,27 (d, 2H), 2,02-2,09 (m, 4H), 1,93 (d, 2H), 1,46-1,61 (m, 2H), 1,09-1,16 (m, 6H), 0,88-0,97 (m, 7H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$: 518 (MH^+).

[000799] (20BW): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-5-etil-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-5-etil-2-metilbenzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,90 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,63 (s amplo,

2H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,35 (s, 5H), 2,77-2,84 (m, 1H), 2,73 (q, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (d, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 1,91 (d, 2), 1,16 (t, 3H), 0,93-0,98 (m, 4H). MS (EI) para $C_{27}H_{32}N_4O_3$: 461 (MH^+).

[000800] (20BX): N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{[2-(metiloxi)etil]oxi}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 20 pelo uso de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-{[2-(metiloxi)etil]oxi}benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 41) na etapa 5. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,90 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,63 (s amplo, 2H), 4,26-4,28 (m, 2H), 3,89-3,91 (m, 1H), 3,72-3,74 (m, 2H), 3,33 (d, 10H), 2,77-2,84 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,10-2,16 (m, 2H), 2,00-2,02 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 0,93-0,98 (m, 4H). MS (EI) para $C_{28}H_{34}N_4O_5$: 507 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 21:



[000801] O Esquema 21 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 21, em que R_5 e R_1 são conforme definido no relatório.

[000802] No Esquema 21, R_5CHO e uma base forte, tal como diisopropilamida de lítio, é adicionado ao composto (A) sob condições de reação apropriadas para formar o composto (B). Ao composto (B) é

adicionado MsCl sob condições de reação apropriadas para obter composto (C). Ao composto (C) é adicionado DBU sob condições de reação apropriadas para obter composto (D). O composto (D) é reduzido com um agente redutor adequado, tal como 10% de paládio em carvão, e sob condições de reação apropriadas, para obter composto (E). O composto (E) é desprotegido sob condições acídicas, tal como com HCl, para remover BOC e obter o composto (F). R₁COOH é adicionado ao composto (F) sob condições de reação apropriadas e com um reagente de acoplamento apropriado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação amida no composto (G).

[000803] Exemplo 21: Acetato de 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida.

[000804] ETAPA 1: Uma solução de di-isopropilamida de lítio (0,87 mL, 2,0 M in tetra-hidrofurano, 1,74 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura de [8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetila (300 mg, 0,87 mmol) no tetra-hidrofurano a -78°C. Após a mistura por 10 minutos, uma solução de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de fenilmetila (322 mg, 1,30 mmol) em tetra-hidrofurano foi adicionado gota a gota e agitada por 2 horas a -78°C. A mistura de reação foi colocada em uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada (50 mL), extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), e o extrato combinado foi lavado com água (50 mL), em seguida salmoura (20 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada, em seguida, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (55% a 75% de acetato de etila em hexanos) para produzir 4-(3-{6-[3-endo-(((1,1-dimetil)oxi)carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridin-3-il}-1-hidróxi-3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de fenilmetila (360 mg, 70% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,75 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,37-7,30 (m, 5H), 6,49 (dd, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,97 (br, 1H),

4,63 (br, 1H), 4,26 (br, 2H), 3,96 (br, 1H), 3,79 (br, 1H), 3,56 (br, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,77 (2H), 2,26-2,02 (m, 6H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (br, 1H), 1,76 (br, 1H), 1,73-1,59 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (m, 2H); MS (EI) para $C_{33}H_{44}N_4O_6$: 593 (MH^+).

[000805] ETAPA 2: O cloreto de metanossulfonila (29 μ L, 0,72 mmol) foi adicionado a uma mistura de 4-(3-{6-[3-endo-({[(1,1-dimetil)oxi]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridin-3-il}-1-hidróxi-3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de fenilmetila (213 mg, 0,36 mmol) e trietilamina (51 μ L, 0,72 mmol) em diclorometano (20 mL) a 0°C. A mistura de reação foi vagarosamente aquecida até a temperatura ambiente. Após a mistura por 18 horas, foi lavado com água (20 mL), em seguida, a solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (20 mL), seca em sulfato de sódio, em seguida, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (25% a 55% de acetato de etila em hexanos) para produzir 4-(3-{6-[3-endo-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridin-3-il}-1-[(metilsulfonil)oxi]-3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de fenilmetila (212 mg, 89% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,75 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,37-7,33 (m, 5H), 6,49 (dd, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,13 (br, 2H), 4,97 (br, 1H), 4,26 (br, 2H), 3,79 (br, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,04 (d, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,77 (br, 2H), 2,25-2,04 (m, 9H), 1,78 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 3H), 1,69 (br, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (m, 2H); MS (EI) para $C_{34}H_{46}N_4O_8S$: 671 (MH^+).

[000806] ETAPA 3: 1-8-Diazabicyclo[5-4-0]undec-7-ena (82 μ L, 0,27 mmol) foi adicionada a uma solução de 4-(3-{6-[3-endo-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridin-3-il}-1-[(metilsulfonil)oxi]-3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de fenilmetila (183 mg, 0,27 mmol) em diclorometano (20 mL) e a mistura resultante foi agitada por uma hora em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (2x 20

mL), salmoura (20 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e em seguida, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (25% a 55% de acetato de etila em hexanos) para produzir 4-[(1E,Z)-3-{6-[3-endo-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridin-3-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]piperidina-1-carboxilato de fenilmetila (147 mg, 94% de rendimento). MS (EI) para $C_{33}H_{42}N_4O_5$: 575 (MH^+).

[000807] ETAPA 4: Uma mistura de 4-[(1E,Z)-3-{6-[3-endo-({[(1,1-dimetil)oxi]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridin-3-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]piperidina-1-carboxilato de fenilmetila (107 mg, 0,19 mmol), 10% de paládio em carvão (tipo Degussa, 110 mg) e ácido acético (23 μ L, 0,37 mmol) em acetato de etila (50 mL) foi hidrogenada a 1 atm por 18 horas. A mistura foi filtrada e concentrada para produzir {8-[5-(3-piperidin-4-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato como sal de acetato de 1,1-dimetila (91 mg, 97% de rendimento). MS (EI) para $C_{25}H_{38}N_4O_3$: 443 (MH^+).

[000808] ETAPA 5: O triacetoxiboroidreto de sódio (96 mg, 0,45 mmol) foi adicionado a uma mistura de sal de acetato de {8-[5-(3-piperidin-4-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endoil}carbamato de 1,1-dimetila (91 mg, 0,18 mmol), formaldeído (73 μ L, 37% de solução aquosa, 0,91 mmol) e ácido acético (55 μ L, 0,92 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) em temperatura ambiente. Após a mistura por uma hora, uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (5 mL) foi adicionada e agitada por 5 minutos. Uma mistura de reação foi diluída com água (15 mL), extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e o extrato combinado foi lavado com água (50 mL), em seguida, salmoura (20 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada, em seguida, concentrada para produzir (8-{5-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetiletila (68 mg, 82% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,76 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,99 (br, 1H), 4,63 (br,

2H), 3,78 (br, 1H), 3,53 (d, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,66 (tr, 2H), 2,25-2,04 (m, 6H), 2,00-1,87 (m, 4H), 1,83-1,71 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,28 (m, 2H); MS (EI) para $C_{26}H_{40}N_4O_3$: 457 (MH^+).

[000809] ETAPA 6: Uma mistura de (8-{5-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il)carbamato de 1,1-dimetila (60 mg, 0,13 mmol), metanol (1 mL) e cloreto de hidrogênio em dioxano (4 M, 1 mL) foi agitada a 60°C por 20 minutos. A mistura de reação foi concentrada para produzir um sólido branco, que foi lavado com hexano e seco para produzir sal cloridrato de 1-[6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridin-3-il]-3-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-ona (51 mg, 39% de rendimento). MS (EI) for $C_{21}H_{32}N_4O$: 357 (MH^+).

[000810] ETAPA 7: N-N-di-isopropiletilamina (101 μ L, 0,66 mmol) foi adicionada a uma mistura de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexaflúor-fosfato (53 mg, 0,14 mmol), e ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) (31 mg, 0,13 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Uma solução de sal cloridrato 1-[6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridin-3-il]-3-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-ona (51 mg, 0,13 mmol) em N-N-dimetilformamida (0,5 mL) foi adicionada e a mistura permaneceu por 18 horas. Uma mistura de reação foi diluída com metanol (1,5 mL), e purificada por HPLC de fase reversa preparatória (eluente de acetonitrila com tampão de acetato de amônio) para produzir 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida como sal de acetato, (54 mg, 66% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, d_4 -Metanol): 8,65 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,57, (Br, 2H), 3,89 (tr, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,87 (tr, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (tr, 2H),

2,21-2,01 (m, 6H), 1,91 (br, 1H), 1,88 (br, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (q, 4H), 1,38 (br, 1H), 1,22 (m, 2H), 1,02 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,20 (m, 2H); MS (EI) para $C_{33}H_{44}N_6O_3$: 573 (MH^+).

[000811] Utilizando técnicas sintéticas análogas e substituindo por reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [(21B)-(21H)] foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, a menos que de outra forma indicado.

[000812] (21B): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-hidróxi-4-metilpentanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 21 pelo uso de 2-metilpropanal na etapa 1 e omissão das etapas 2 a 5. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -Metanol): 8,67 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,60 (Br, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,95 (d, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,21-2,01 (m, 6H), 1,93 (br, 1H), 1,89 (br, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 0,90 (d, 6H), 0,49 (m, 2H), 0,20 (m, 2H). MS (EI) para $C_{30}H_{39}N_5O_4$: 534 (MH^+).

[000813] (21C): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-fenilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 21 pelo uso de benzaldeído na etapa 1 e omissão da etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -Metanol): 8,67 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,08 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,59 (Br, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,93 (tr, 1H), 3,15 (tr, 2H), 3,00 (d, 2H), 2,92 (tr, 2H), 2,18-2,11 (m, 6H), 1,93 (br, 1H), 1,90 (br, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,22 (m, 2H); MS (EI) para $C_{33}H_{37}N_5O_3$: 552 (MH^+).

[000814] (21D): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-hidróxi-3-fenilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 21 pelo uso de benzaldeído na etapa 1 e omissão das etapas 2 a 5. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -Metanol): 8,64 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H),

7,34 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (m 1H), 6,96 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,60, (br, 2H), 3,92 (m,1H), 3,31 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 3,00 (d, 2H), 2,18-2,09 (m, 6H), 1,93 (br, 1H), 1,90 (br, 1H), 1,86 (br, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,19 (m, 2H); MS (EI) para $C_{33}H_{37}N_5O_4$: 568 (MH⁺).

[000815] (21E): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(4-metilpentanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 21 pelo uso de 2-metilpropanal na etapa 1 e omissão da etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, d₄-Metanol): 8,67 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,60, (br, 2H), 3,93 (m,1H), 3,00 (d, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,18-2,05 (m, 7H), 1,93 (br, 1H), 1,90 (br, 1H), 1,59-1,46 (m, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,87 (d, 6H), 0,49 (m, 2H), 0,20 (m, 2H); MS (EI) para $C_{30}H_{39}N_5O_3$: 518 (MH⁺).

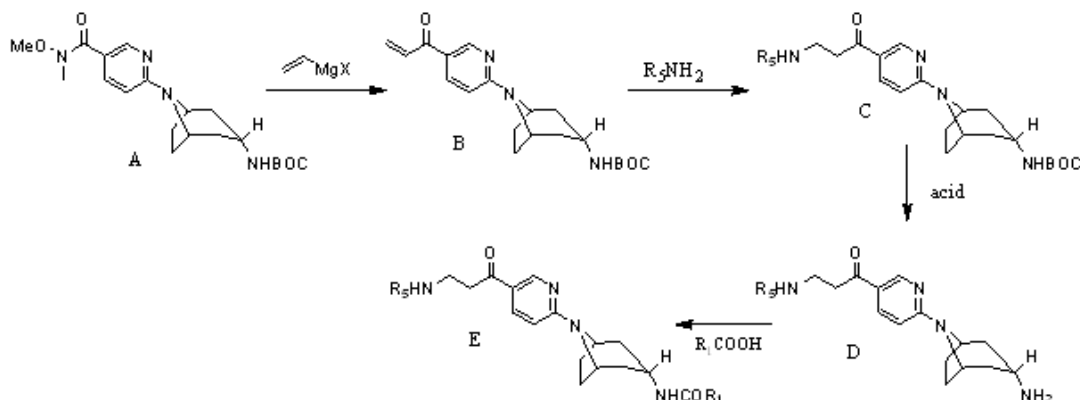
[000816] (21F): N4-{8-[5-(3-ciclo-hexilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 21 pelo uso de ciclo-hexanocarbaldeído na etapa 1 e omissão da etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, d₄-Metanol): 8,67 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,61, (br, 2H), 3,91 (m,1H), 3,01 (d, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,12-2,10 (m, 6H), 1,95 (br, 1H), 1,91 (br, 1H), 1,76-1,59 (m, 5H), 1,51 (q, 2H), 1,05 (m, 5H), 0,87 (d, 2H), 0,51 (m, 2H), 0,23 (m, 2H); MS (EI) para $C_{33}H_{43}N_5O_3$: 558 (MH⁺).

[000817] (21G): 5-[(1-etilpropil)amino]-2-metil-N-(8-{5-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada como sal cloridrato de acordo com o método do exemplo 21 pelo uso de ácido 4-aminocarbonil-2-metil-5-(pentan-3-ilamino)benzoico (Preparada de acordo com a preparação de reagente 42) na etapa 7. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄): 8,56 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, 1H),

4,88-4,81 (m, 2H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 3H), 3,15-2,93 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,53-2,16 (m, 9H), 2,06 (d, 2H), 1,88-1,61 (m, 7H), 1,55-1,39 (m, 2H), 1,01 (t, 6H); MS (EI) para $C_{35}H_{50}N_6O_3$: 604 (MH^+).

[000818] (21H): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-piperidin-4-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicciclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 21 pelo uso de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de fenilmetila na etapa 1 e omissão da etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,65 (s, 1H), 8,33-8,29 (s, 1H), 8,26-8,19 (d, 1H), 7,68-7,63 (d, 1H), 7,10-7,03 (d, 1H), 6,97-6,92 (d, 1H), 4,77-4,70 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,11-3,07 (d, 2H), 3,05-2,92 (m, 4H), 2,35-2,19 (m, 6H), 2,14-2,07 (d, 2H), 2,05-1,96 (d, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,45-1,32 (m, 2H), 1,21-1,09 (m, 1H), 0,62-0,55 (m, 2H), 0,32-0,26 (m, 2H), 0,11-0,08 (m, 1H). MS (EI) para $C_{32}H_{42}N_6O_3$: 559 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 22:



[000819] O Esquema 22 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 22, em que R_5 e R_1 são conforme definido no relatório.

[000820] No Esquema 22, um reagente Grignard adequado, tal como brometo de vinil magnésio, é adicionado ao composto (A) sob condições de reação apropriadas para formar o composto (B). Ao composto (B) é adicionado R_5NH_2 sob condições de reação apropriadas para formar o composto (C). O composto (C) é desprotegido com um ácido,

tal como ácido trifluoracético em diclorometano, para formar o composto (D). Ao composto (D) é adicionado $R_1\text{COOH}$ sob condições de reação apropriadas e com um reagente de acoplamento adequado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação amida no composto (E).

[000821] Exemplo 22: 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-piperidin-1-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida.

[000822] ETAPA 1: Uma solução de brometo de vinil magnésio (1,0 M em tetra-hidrofurano, 6,5 mL) é adicionada a uma solução de [8-(5-{[metil(metiloxi)amino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetila (sintetizado de acordo com exemplo 19 etapa 1) (0,5 g, 1,3 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) a 0°C e a mistura resultante foi agitada a 0°C por uma hora. A mistura foi colocada em solução aquosa saturada de cloreto de amônio (50 mL), extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e o extrato combinado foi lavado com água (50 mL), salmoura (20 mL), em seguida, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (50% a 65% de acetato de etila em hexanos) para produzir [8-(5-acriloilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetila (180 mg, 39% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,81 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,85 (dd, 1H), 4,97 (br, 1H), 4,63 (b, 2H), 3,93 (m, 1H), 2,28-2,05 (m, 6H), 1,78 (d, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$: 358 (MH^+).

[000823] ETAPA 2: A uma solução de [8-(5-acriloilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetila (45 mg, 13 mmols) em tetra-hidrofurano (2 mL) foi adicionado piperidina (13 μL , 13 mmols) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi puri-

ficado por cromatografia rápida (10% de metanol em diclorometano) para produzir {8-[5-(3-piperidin-1-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila (41 mg, 74% de rendimento). MS (EI) para $C_{25}H_{38}N_4O_3$: 443 (MH^+).

[000824] ETAPA 3: Uma solução de {8-[5-(3-piperidin-1-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila (41 mg, 0,093 mmol) em 1:1 de diclorometano de ácido trifluoroacético (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 15 min. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi triturado com hexanos (3x 2 mL) e seca *in vacuo* para produzir 1-[6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridin-3-il]-3-piperidin-1-ilpropan-1-ona como o sal de trifluoroacetato (42 mg, 100% rendimento). MS (EI) para $C_{20}H_{30}N_4O$: 343 (MH^+).

[000825] ETAPA 4: N,N-Di-isopropiletilamina (192 μ L, 0,46 mmol) foi adicionada a uma mistura de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (38 mg, 0,10 mmol), e ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com preparação de reagente 39) (22 mg, 0,093 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A solução de sal de trifluoroacetato de 1-[6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridin-3-il]-3-piperidin-1-ilpropan-1-ona (42 mg, 0,093 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foi adicionada e a agitação permaneceu por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com metanol (1,5 mL) e purificada por HPLC de fase reversa preparatória (eluente de acetonitrila aquosa com tampão de acetato de amônio) para produzir 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-piperidin-1-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida como sal de acetato (4,6 mg, 12% de rendimento). ^1H RMN (400MHz, D_4 -Metanol): 8,67 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,54(d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,60 (br, 2H), 3,89 (tr, 1H),

3,07 (tr, 3H), 2,98 (d, 2H), 2,84 (br, 3), 2,16-2,10 (m, 6H), 1,84 (m, 3H), 1,67 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,18 (m, 2H); MS (EI) para $C_{32}H_{42}N_6O_3$: 559 (MH^+).

[000826] Utilizando técnicas sintéticas análogas e substituindo por reagentes de partida alternativos, os seguintes compostos [(22B)-(22I)] foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, a menos que de outra forma indicado.

[000827] (22B): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(NN-dimetil-beta-alanil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 22 pelo uso de dimetilamina na etapa 2. ^1H RMN (400MHz, D_4 -Metanol): 8,67 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,61 (br, 2H), 3,90 (tr, 1H), 3,43-3,38 (m, 4H), 2,98 (d, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,17-2,10 (m, 6H), 1,92 (m, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,19 (m, 2H); MS (EI) para $C_{29}H_{38}N_6O_3$: 519 (MH^+).

[000828] (22C): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(metiloxi)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 22 pelo uso de metanol na etapa 2. ^1H RMN (400MHz, D_4 -Metanol): 8,67 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,61 (br, 2H), 3,90 (tr, 1H), 3,69 (tr, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06 (tr, 2H), 3,00 (d, 2H), 2,21-2,02 (m, 6H), 1,91 (m, 2H), 1,04 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,20 (m, 2H); MS (EI) para $C_{28}H_{35}N_5O_4$: 506 (MH^+).

[000829] (22D): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(etiloxi)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 22 pelo uso de etanol na etapa 2. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$): 8,81 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,93 (b, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,70 (br, 1H), 4,70 (br, 2H), 4,23 (q,

1H), 3,86 (tr, 1H), 3,54 (q, 2H), 3,14 (tr, 2H), 3,07 (tr, 2H), 2,39-2,23 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,20 (tr, 3H), 1,13 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,28 (m, 2H); MS (EI) para $C_{29}H_{37}N_5O_4$: 520 (MH^+).

[000830] (22E): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[N-(4-fluorofenil)-beta-alanil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida Preparada de acordo com o método do exemplo 22 pelo uso de 4-fluoranilina na etapa 2. ^1H RMN (400MHz, D_4 -Metanol): 8,74 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,63 (b, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,86 (m, 21H), 6,75 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,57 (br, 2H), 3,90 (tr, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,07 (tr, 2H), 3,02 (m 2H), 2,98 (d, 2H), 2,21-2,02 (m, 5H), 1,91 (m, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,29 (m, 2H); MS (EI) para $C_{33}H_{37}FN_6O_3$: 585 (MH^+).

[000831] (22F): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-morfolin-4-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 22 pelo uso de morfolina na etapa 2. ^1H RMN (400MHz, D_4 -Metanol): 8,67 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,60 (br, 2H), 3,90 (tr, 1H), 3,61 (tr, 4H), 3,05 (tr, 2H), 3,00 (d, 2H), 2,71 (tr, 2H), 2,47 (br, 4H), 2,22-2,04 (m, 6H), 1,91 (d, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,19 (m, 2H); MS (EI) para $C_{31}H_{40}N_6O_4$: 561 (MH^+).

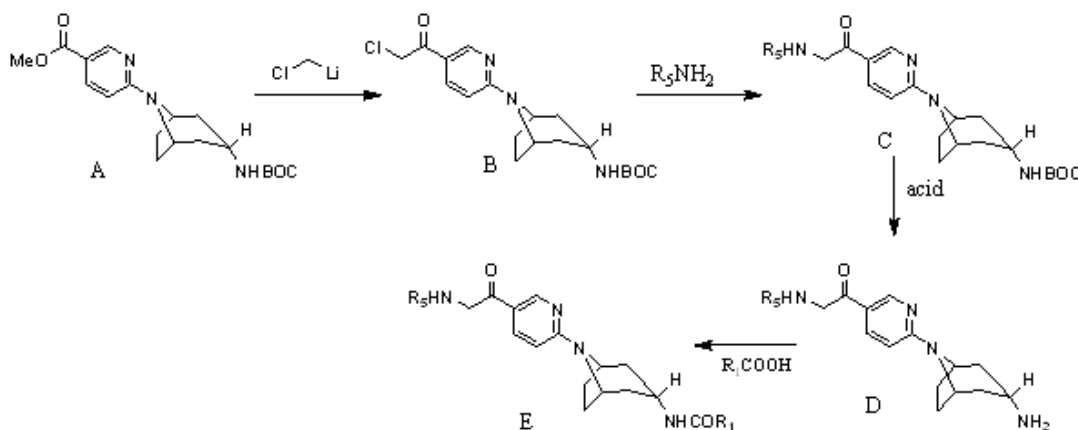
[000832] (22G): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparada de acordo com o método do exemplo 22 pelo uso de 1-metilpiperazina na etapa 2. ^1H RMN (400MHz, D_4 -Metanol): 8,69 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,63 (br, 2H), 3,93 (tr, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,09 (tr, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,71 (tr, 2H), 2,47 (br, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,26-2,04 (m, 7H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,08 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,22 (m, 2H); MS (EI) para $C_{32}H_{43}N_7O_3$: 574 (MH^+).

[000833] (22H): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-pirrolidin-1-

ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 22 pelo uso de pirrolidina na etapa 2. ^1H RMN (400MHz, $\text{D}_4\text{-Metanol}$): 8,69 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,61 (br, 2H), 3,90 (tr, 1H), 3,06-2,97 (m, 6H), 2,71 (tr, 2H), 2,47 (br, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 6H), 1,82 (br, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,20 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$: 545 (MH^+).

[000834] (22I): 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(4-fenilpiperazin-1-il)propanoil]piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida. Preparado de acordo com o método do exemplo 22 pelo uso de 1-fenilpiperazina na etapa 2. ^1H RMN (400MHz, $\text{D}_4\text{-Metanol}$): 8,80 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 4,72 (br, 2H), 4,00 (tr, 1H), 3,47-3,32 (m, 11H), 3,08 (d, 2H), 2,32-2,15 (m, 6H), 2,02 (m, 3H), 1,14 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,29 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_3$: 636 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 23:



[000835] O Esquema 23 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 23, em que R_5 e R_1 são conforme definido no relatório.

[000836] No Esquema 23, cloroiodometano é adicionado ao composto (A) com uma base, tal como di-isopropilamida de lítio, sob condi-

ções de reação apropriadas para formar o composto (B). Ao composto B é adicionado R_5NH_2 sob condições de reação apropriadas para formar o composto (C). O composto (C) é desprotegido com um ácido, tal como ácido trifluoracético em diclorometano, para formar o composto (D). Ao composto (D) é adicionado R_1COOH sob condições de reação apropriadas e com um reagente de acoplamento apropriado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (E).

[000837] EXEMPLO 23: 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(piperidin-1-ilacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida.

[000838] ETAPA1: Uma solução de di-isopropilamida de lítio (0,36 mL, 2,0 M em tetra-hidrofurano, 0,72 mmol) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 6-[3-endo-({[(1,1-dimetil)oxi]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de metila (sintetizado de acordo com o método do exemplo 1) (52 mg, 0,14 mmol) e cloroiodometano (42 μ L, 0,56 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL) a -78°C . Após a agitação por 10 minutos, uma mistura de reação foi resfriada bruscamente com água (10 mL), extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), e o extrato combinado foi lavado com água (15 mL), em seguida, salmoura (15 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (25% a 65% de acetato de etila em hexanos) para produzir {8-[5-(cloroacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila (45 mg, 82% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,78 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,95 (br, 1H), 4,85 (br, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,80 (br, 1H), 2,27-2,04 (m, 6H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$: 380 (MH^+).

[000839] ETAPA 2: A uma solução de {8-[5-(cloroacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato (44 mg, 0,12 mmol) em etra-hidrofurano (2 mL) foi adicionada piperidina (13 μ L, 13 mmols), e a

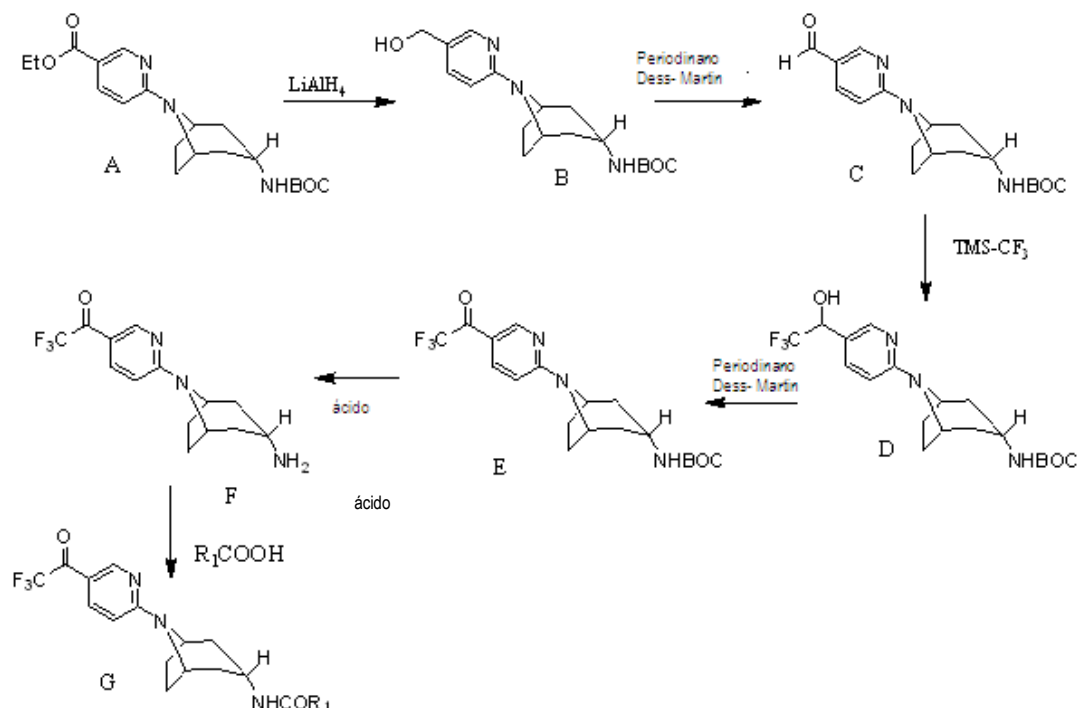
mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (10 mL), lavada com água (10 mL), em seguida, salmoura (10 mL) e seca em sulfato de sódio. A solução orgânica foi filtrada e concentrada em seguida seca *in vacuo* para produzir {8-[5-(piperidin-1-ilacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila (50 mg, 100% de rendimento); MS (EI) para $C_{24}H_{36}N_4O_3$: 429 (MH^+).

[000840] ETAPA 3: Uma solução de {8-[5-(piperidin-1-ilacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila (50 mg, 0,12 mmol) em 1:1 de diclorometano de ácido trifluoracético (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 15 min. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi triturado com hexanos (3x2 mL), em seguida, seco *in vacuo* para produzir 1-[6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridin-3-il]-2-piperidin-1-iletanona como sal de trifluoracetato (51 mg, 99% de rendimento). MS (EI) para $C_{19}H_{28}N_4O$: 329 (MH^+).

[000841] ETAPA 4: N-N-Di-isopropiletilamina (78 μ L, 0,58 mmol) foi adicionada a uma mistura de hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (47 mg, 0,12 mmol), e ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) (22 mg, 0,093 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Uma solução sal de trifluoracetato 1-[6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridin-3-il]-2-piperidin-1-iletanona (42 mg, 0,093 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foi adicionada e a agitação permaneceu por 18 horas. Uma mistura da reação foi diluída com metanol (1,5 mL) e purificada por HPLC de fase reversa preparatória (eluente de acetonitrila aquosa com tampão de acetato de amônio) para produzir 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(piperidin-1-ilacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida como sal de acetato (24,4 mg, 39% rendimento). ^1H

RMN (400 MHz, d_4 -Metanol): 8,69 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,55 (br, 2H), 3,90 (br, 3H), 2,98 (d, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,20-2,07 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,45.

ESQUEMA SINTÉTICO 24:



[000842] O Esquema 24 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 24, em que R_1 é conforme definido no relatório.

[000843] No Esquema 24, $LiAlH_4$ é adicionado ao composto (A) sob condições de reação apropriadas para formar o composto (B). O composto (B) sofre oxidação do álcool primário em um aldeído para formar o composto (C) pelo tratamento com um agente oxidante apropriado tal como periodinano Dess-Martin. $TMS-CF_3$ é, em seguida, adicionado ao composto (C) sob condições de reação apropriadas para formar o composto (D). O composto (D) sofre oxidação de álcool secundário em uma cetona para formar o composto (E) pelo tratamento com um agente oxidante apropriado tal como periodinano Dess-Martin. O composto (E) é desprotegido com um ácido, tal como HCl, para formar o

composto (F). Ao composto (F) é adicionado $R_1\text{COOH}$ sob condições de reação apropriadas e com um reagente de acoplamento apropriado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação de amida no composto (G).

[000844] EXEMPLO 24: 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida.

[000845] ETAPA 1: A uma suspensão de 6-[3-endo-({[(1,1-dimetil)oxi]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il]piridina-3-carboxilato de etila (sintetizado no exemplo 1) (1,47 g, 3,92 mmols) em THF (25 ml) foi vagorosamente adicionado hidreto de alumínio e lítio (1,96 ml, 2M de solução em THF, 3,92 mmols) a 0°C. Uma mistura de reação foi agitada a 0°C por 4 horas e, em seguida, resfriada bruscamente pela adição de água (0,15 ml), seguida por 15% de hidróxido de sódio aquoso (0,15 ml) e, em seguida, água (0,45 ml). Após ser agitada por meia hora em temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, filtrada através de Celite, lavada com acetato de etila e concentrada. A cromatografia em coluna de sílica (diclorometano:metanol 30:1 a 15:1) produziu {8-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila (0,72 g, 55% de rendimento). MS (EI) para $C_{18}H_{27}N_3O_3$: 334 (MH^+).

[000846] ETAPA 2: Uma suspensão de {8-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila (105 mg, 0,31 mmol) e periodinano Dess-Martin (147 mg, 0,35 mmol) em diclorometano (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 90 min. Uma solução de 10% de tiosulfato de sódio (5 mL) e, em seguida, bicarbonato de sódio saturado (5 mL) foram adicionados e a agitação permaneceu por 30 min. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio saturado

(20 mL) e salmoura (20 mL), secas em sulfato de sódio, e concentradas para produzir [8-(5-formilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetila bruto (100 mg, 96% de rendimento) como uma espuma sem cor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 9,76 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,60 (br s, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,08 (d, 2H), 1,80 (d, 2H).

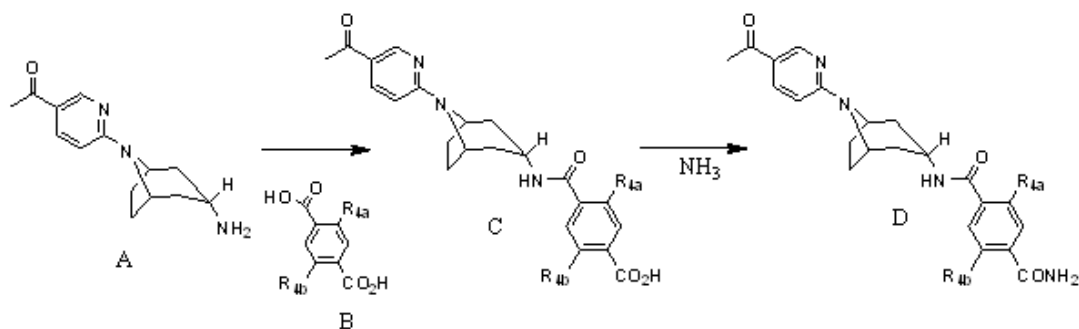
[000847] ETAPA 3: A uma solução de [8-(5-formilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]carbamato de 1,1-dimetila (72 mg, 0,22 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado trimetil(trifluormetil)silano (154 mg, 1,09 mmol) e carbonato de cério (85 mg, 0,26 mol), e uma mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Acetato de etila (30 mL) foi adicionado e a mistura foi lavada com água (3 x 10 mL) e salmoura (10 mL), seca em sulfato de sódio, e concentrada. A cromatografia em coluna de sílica (diclorometano:metanol 95:5) produziu {8-[5-(2-2-2-trifluor-1-hidroxietil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetiletila (45 mg, 52% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,17 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,51 (br s, 2H), 3,78 (m, 1H), 2,51 (d, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (d, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 402 (MH^+).

[000848] ETAPA 4: Uma suspensão de {8-[5-(2-2-2-trifluor-1-hidroxietil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila (41 mg, 0,10 mmol) e periodinano Dess-Martin (52 mg, 0,12 mmol) em diclorometano (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e meia. Dez por cento da solução de tiosulfato de sódio (2 mL) e, em seguida, bicarbonato de sódio saturado (2 mL) foram adicionados e a agitação permaneceu por 30 min. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secas em sulfato de sódio, e concentradas para

produzir {8-[5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila bruto (40 mg, 98% de rendimento) como uma incolor. MS (EI) para $C_{19}H_{24}F_3N_3O_3$: 400 (MH^+).

[000849] ETAPA 5: A uma solução de {8-[5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}carbamato de 1,1-dimetila (38 g, 0,10 mmol) em metanol (2 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio em dioxano a 4N (2 mL), e uma mistura de reação sofreu refluxo por 2 min. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada e seca *in vacuo*. Ao resíduo foi adicionado ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico (sintetizado de acordo com a preparação de reagente 39) (23 mg, 0,10 mmol), HATU (38 mg, 0,10 mmol), DMF (1 mL), e di-isopropiletilamina (76 mg, 0,58 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A purificação por HPLC preparatória (0,1% de acetonitrila aquosa com tampão de acetato de amônio em fase móvel) forneceu 2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida (18 mg, 37% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,77 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,96 (br s, 1H), 4,56 (br s, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,03 (t, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,06 (m, 6H), 1,11 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,25 (m, 2H); MS (EI) para $C_{26}H_{28}F_3N_5O_3$: 516 (MH^+).

ESQUEMA SINTÉTICO 25:



[000850] O esquema 25 descreve, em geral, a síntese de todos os compostos listados no Exemplo 25, em que R_{4a} e R_{4b} são conforme

definido no relatório.

[000851] No Esquema 25, o composto (B) é adicionado ao composto (A), com um reagente de acoplamento apropriado, tal como HATU, para condensar e formar a ligação amida no composto (C). Este esquema é aplicável quando R_{4a} e R_{4b} são os mesmos. Ao composto (C) é adicionado NH₃ (g) sob condições de reação apropriadas para formar o composto (D).

[000852] EXEMPLO 25: N-[8-(5-Acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2-5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida.

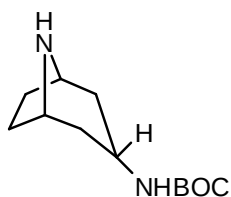
[000853] Etapa 1: Ácido 2-5-Dimetiltereftálico (200 mg, 1,03 mmols) foi dissolvido em DMF (5 mL) e HATU (392 mg, 1,03 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. N,N-Di-isopropiletilamina (0,7 mL, 3,99 mmols) foi adicionada e após 5 minutos 1-[6-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3-2-1]oct-8-il)piridina-3-il]etanona (Preparada no Exemplo 19 Etapa 3) (250 mg, 1,02 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada a 50 °C por 15 h. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e HATU (392 mg, 1,03 mmol) e N,N-Di-isopropiletilamina (0,2 mL, 1,14 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. O gás de amônia foi injetado na solução e um precipitado grosso formado. A mistura foi agitada a 50°C por meia hora e, em seguida, foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi tratado com ácido clorídrico aquoso a 1N (~ 2mL) e DMSO. Água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração, em seguida, purificado por HPLC de fase reversa. As frações puras foram combinadas e concentradas em um resíduo aquoso. O resíduo aquoso foi basificado com bicarbonato de sódio e extraído com acetato de etila (2x). A porção orgânica combinada foi seca em sulfato de magnésio, em seguida, filtrada e concentrada para produzir N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3-2-1]oct-3-endo-il]-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida (77 mg, 0,183

mmol, 18% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,74 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,62 (br s, 2H), 3,87 (br s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 2H), 2,15-1,94 (m, 4H), 1,89 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$: 421 (MH^+).

PREPARAÇÃO DOS REAGENTES:

[000854] Os reagentes abaixo, mencionados nos exemplos anteriores, foram produzidos com base nestas etapas. Os números dos reagentes abaixo correspondem aos números dos reagentes mencionados nos exemplos supracitados.

[000855] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 1: 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-endo-ilcarbamato de terc-butila:



[000856] Etapa 1: A um balão de vidro com fundo redondo de 5 L foi adicionado 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-endo-amina (432 g, 3,1 mols), 2 L de 1,4-dioxano seco, 675 mL de água deionizada e 468 g de trietilamina seca. Bicarbonato di-*terc*-butila (solução em 1,2 L de dioxano) foi adicionado gota a gota à solução ativa, à temperatura ambiente, por mais de 16 horas. A mistura de reação foi concentrada e gerou resíduo suspenso em 2,5 L de cloreto de metileno. Em seguida, foi lavada duas vezes com 1 L de água, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e teve os compostos orgânicos voláteis removidos por evaporação rotativa para produzir 617 g (83%) de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octanol-3-ilcarbamato de *terc*-butila (pf 79-81 °C).

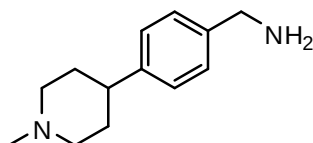
[000857] Etapa 2: A um balão de vidro com fundo redondo de 5 L foi adicionado 480 g (2,0 mols) de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-endo-ilcarbamato de *terc*-butila, 2 L de tolueno e 69 g (0,5 mol) de carbonato de potássio. Cloroformiato de 2-2-2-Tricloroetila (347 mL, 2,4

mols) foi adicionado gota a gota, à temperatura ambiente, por mais de 6 horas, e a reação foi aquecida à temperatura de refluxo por 8 horas. Após a reação ter sido resfriada à temperatura ambiente, 1,2 L de água foi adicionado à solução de reação, sendo esta agitada por ½ hora. A camada orgânica foi separada e lavada com 1 L de salmoura, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada para produzir um óleo turvo. Esse óleo foi titulado com 700 mL de uma solução de 3:2 éter etílico/hexanos para produzir 280 g (pf 131-135 °C) de 3-endo-(terc-butoxicarbonilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octana-8-carboxilato de 2-2-2-tricloroetila, que foi coletado por filtração. Em seguida, a solução mãe foi concentrada e titulada para produzir uma amostra menos pura de diamina protegida por Troc (129 g, pf 116-118 °C).

[000858] Etapa 3: A um balão de vidro com fundo redondo de 5 L foram adicionados 360 g (0,9 mol) de 3-endo-(terc-butoxicarbonilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octana-8-carboxilato de 2-2-2-tricloroetila, 2,8 L de metanol e 675 g (12,6 mols) de cloreto de amônio. A solução foi aquecida à temperatura de refluxo, e 387 g (7,5 mols) de pó de zinco foram cuidadosamente adicionados em pequenas porções por mais de ½ hora. Concluída a adição de pó de zinco, a reação foi aquecida à temperatura de refluxo por 2 horas e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A reação foi filtrada com uma camada fina de Celite 545, e o metanol foi removido por evaporação rotativa. O resíduo sólido foi dissolvido em 800 mL de cloreto de metileno e agitado com 600 mL de hidróxido de amônio concentrado por ½ hora. A camada orgânica foi separada, lavada com 600 mL de água, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada para produzir um óleo. O resíduo foi dissolvido em 200 mL de cloreto de metileno e em 1 L de éter etílico e, então, filtrado. A solução resultante foi resfriada a 0 °C, e 215 mL de cloreto de hidrogênio em dioxano a 4N foram adicionados lentamente, gota a gota, por mais de ½ hora, mantendo-se a temperatura da solu-

ção de reação próxima a 0 °C. Concluída a adição, 200 mL de cloreto de metileno e 1,4 L de éter etílico foram adicionados à solução resfriada, e um precipitado incolor se formou. O resíduo sólido foi coletado por filtração para produzir 173 g (85%) de sal de cloridrato 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-endo-ilcarbamato de terc-butila.

[000859] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 2: 4-(1-metilpiperidina-4-il)benzilamina:

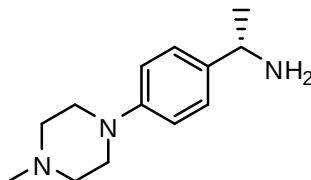


[000860] Etapa 1: A uma solução de 4-piperidina-4-ilbenzamida (200 mg, 1,00 mmol), formaldeído aquoso a 37% (162 µL, 2,00 mmols) e ácido acético (86 uL, 1,5 mmol) em uma mistura de diclorometano e metanol (2:1, 6 mL) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (318 mg, 1,5 mmol), em porções, por mais de 15 minutos, agitando-a continuamente por 2 horas, à temperatura ambiente. Em seguida, a reação foi resfriada bruscamente com água e ajustada para o pH 9 com hidróxido de sódio a 2N aquoso e, então, foi extraído com diclorometano (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos foram combinados e secos com sulfato de sódio, filtrados e concentrados para produzir 4-(1-metilpiperidina-4-il)benzamida (190 mg, 87 %). MS (EI) para C₁₃H₁₈N₂O: 218 (MH⁺).

[000861] Etapa 2: A uma solução gelada de 4-(1-metilpiperidina-4-il)benzamida (190 mg, 0,87 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi adicionado hidreto de alumínio e lítio a 1,0M em tetra-hidrofurano (1,79 mL, 1,79 mmol), agitando-a continuamente, à temperatura ambiente, por uma noite. A mistura de reação foi resfriada bruscamente pela adição de sulfato de sódio deca-hidratado, até a cessação da evolução de gás. A suspensão foi filtrada com Celite, e a torta de filtro foi lavada com uma mistura de acetato de etila e clorofórmio (2:1, 50mL). O filtrado foi concentrado para produzir 4-(1-metilpiperidina-4-il)benzilamina (130 mg, 71%) como um óleo. ¹H RMN (400 MHz,

CDCl_3): 7.23 (dd, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.83 (m, 4H).

[000862] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 3: (S)-1-[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]etilamina:



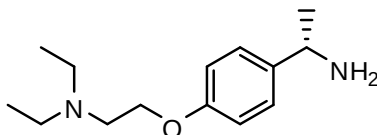
[000863] Etapa 1: Uma solução de (1S)-1-(4-bromofenil)etilamina (10g, 50 mmols) e dicarbonato de di-terc-butila (13 g, 60 mmols) em diclorometano (80 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas. A concentração da mistura de reação produziu um resíduo sólido que foi então suspenso em éter dietílico (100 mL). A mistura foi diluída em hexano (100 mL) e o sólido foi isolado por filtração, sendo em seguida lavado com hexano e seco para produzir 14,4 g, 48 mmols (96%) de [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletila. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,46-7,42 (m, 2H), 7,19-1,76 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,71 (br s, 1H), 1,43-1,39 (m, 12H). MS (EI) for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$: 301 (MH^+).

[000864] Etapa 2: Uma mistura de [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletila (14,4 g, 48 mmols), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (4,6 g, 4,8 mmols), N-metilpiperazina (22 mL, 200 mmols), BINAP (1,4 g, 4,8 mmols) e fosfato de potássio tribásico em éter dimetílico de etilenoglicol (120 mL) foi submetida a refluxo por 15 horas. Em resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi diluída em acetato de etila (100 mL). A mistura orgânica foi extraída utilizando ácido clorídrico aquoso a 1N (3 x 100 mL). O pH das porções aquosas combinadas foi ajustado para 10 e, então, extraído utilizando acetato de etila (3 x 100 mL). A porção orgânica combinada foi lavada com salmoura e, em seguida, seca com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração produziram um resí-

duo de cor marrom, o qual foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel. Eluídas em metanol a 0-20% em acetato de etila, frações purificadas foram agrupadas e concentradas para produzir 12,9g, 40,5 mmols (84%) de {(1S)-1-[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletila. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7,16 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,25 (d, 3H). MS (EI) for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$: 320 (MH^+).

[000865] Etapa 3: Uma solução de {(1S)-1-[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletila (2g, 6,3 mmols) e cloreto de hidrogênio em dioxano a 4N (5 mL) em metanol (5 mL) foi submetida a refluxo por 2 minutos. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada e submetida à evaporação rotativa pelo benzeno e, em seguida, seca a vácuo para produzir 1,7 g, 5,9 mmols (95%) de dicloridrato de (S)-1-[4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]etilamina. MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3$: 220 (MH^+).

[000866] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 4: (S)-2-[4-(1-aminoetil)fenoxi]-N,N- dietiletilamina:



[000867] Etapa 1: Uma solução de (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina (3,10 g, 20,5 mmols) em diclorometano (30 ml) foi resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, e uma solução de tribrometo de boro (3,88 ml, 41 mmols) em diclorometano (15 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada por 2 horas, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, em seguida, à temperatura ambiente por 2 horas. A solução foi então resfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, e a esta foi adicionada água (15 ml) seguido de uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio com pH 8. A mistura foi parcialmente concentrada por meio de evaporação rotativa; em seguida, foi adicionado tetra-hidrofurano (50 ml) seguido de dicarbonato de di-terc-butila (4,47 g, 20,5 mmols), e a

mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente, por uma noite. A camada de água foi extraída com acetato de etila (2x 150 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e, então, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel utilizando hexanos:acetato de etila 4:1 para 3:1 com eluente para produzir [(1S)-1-(4-hidroxifenil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletila (2,90 g, 60 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,10 (br s, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,07 (br s, 1H), 4,91-4.51 (m, 2H), 1,56-1,25 (m, 12H).

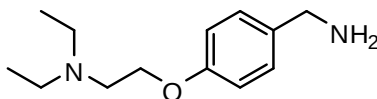
[000868] Etapa 2: A uma solução de [(1S)-1-(4-hidroxifenil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletila (2,90 g, 12,2 mmols) em dimetilformamido (25ml) foi adicionado carbonato de cério (11,9 g, 36,6 mmols) e bromidrato de 2-bromo-N,N-dietilamina (3,18 g, 12,2 mmols), e a mistura de reação foi agitada por 24 horas, a 60 °C. A mistura foi dividida entre acetato de etila (150 ml) e água (75ml), e a fase orgânica foi lavada com hidróxido de sódio aquoso a 1M (50 ml), solução aquosa de cloreto de lítio a 5% (50ml), seca com sulfato de sódio e, então, filtrada e concentrada para produzir [(1S)-1-(4-[[2-(dietilamina)etil]oxi]fenil)etil]carbamato a 1,1-dimetiletila (0,920 g, 22% de rendimento) na forma de um óleo amarelado. MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$: 337 (MH^+).

[000869] Etapa 3: Uma solução de [(1S)-1-(4-[[2-(dietilamina)etil]oxi]fenil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletila (0,912 g, 2,7 mmols) em cloreto de hidrogênio em dioxano a 4N (5 mL) e metanol (5 mL) foi submetida a refluxo por 2 minutos. Resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada para produzir (S)-2-[4-(1-aminoetil)fenoxi]-N,N-dietiletilamina na forma de sal de cloridrato (0,830 g, 99% de rendimento). MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: 237 (MH^+).

[000870] Os reagentes abaixo foram preparados com base tanto em técnicas de síntese análogas como na substituição por reagentes de

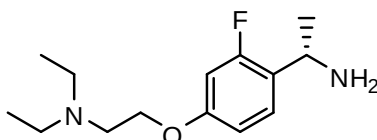
partida alternativos. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, salvo indicação em contrário.

2-[4-(aminometil)fenoxi]-N,N-dietiletilamina:



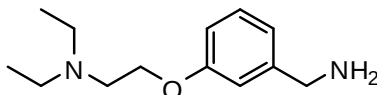
[000871] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 4, utilizando 4-(aminometil)fenol na etapa 1. ^1H RMN(CD_3OD): 7,45 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 1,39-1,36 (m, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: 223.

(S)-2-[4-(1-aminoetil)-3-fluorofenoxi]-N,N-dietiletilamina:



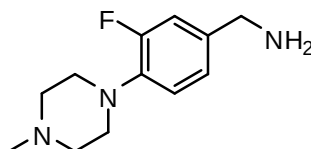
[000872] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 4, utilizando (S)-4-(1-aminoetil)-3-fluorofenol na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$: 255 (MH^+).

2-[3-(aminometil)fenoxi]-N,N-dietiletilamina:



[000873] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 4, utilizando 3-(aminometil)fenol na etapa 1. ^1H RMN($\text{DMSO}-d_6$): 6,05 (t, 2H), 5,85 (s, 2H), 5,75-5,72 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,28-2,01 (m, 2H), 1,95-1,93 (m, 10H). MS(EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: 223.

[000874] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 5: [3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]benzilamina:



[000875] Etapa 1: Ao ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (2,00 g, 9,13 mmols) em metanol (12 ml) foi adicionado ácido sulfúrico (500 μl) e,

em seguida, essa mistura foi aquecida por 18 horas, a 80°C até, finalmente, ser resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído em uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e, em seguida, concentrada para produzir 4-bromo-3-fluorobenzoato de metila (2,07 g, 97%), o qual foi usado sem qualquer purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,80-7,73 (m, 3H), 3,91 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrFO}_2$: 234 (MH^+).

[000876] Etapa 2: A 1-metilpiperazina (980 μl , 8,80 mmols) em tolueno (15 ml) foi adicionado tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (201 mg, 0,22 mmol), BINAP (550 mg, 0,88 mmol) e carbonato de cézio (4,30 g, 13,2 mmols). A mistura foi agitada por 30 minutos antes da adição de 4-bromo-3-fluorobenzoato de metila (2,05 g, 8,80 mmols). Concluída a adição, a temperatura foi elevada a 105°C, e a mistura, agitada por mais 18 horas. A mistura foi resfriada, filtrada com Celite e lavada com acetato de etila, e o filtrado resultante foi concentrado a vácuo em rotoevaporador para produzir um óleo alaranjado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna e eluído em metanol a 5% em diclorometano. As frações puras foram concentradas para produzir 3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)benzoato de metila (1,80 g, 81%) na forma de um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,78-7,73 (d, 1H), 7,64-7,59 (d, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 4H), 2,65-2,59 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$: 253 (MH^+).

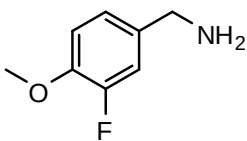
[000877] Etapa 3: A 3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)benzoato de metila (1,80 g, 7,13 mmols) em metanol (40 ml) foi adicionado hidróxido de sódio a 1 M (25 ml, 25,0 mmols). A solução foi agitada por 3 horas, a 50°C, enquanto a mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído em água (10 ml) e o pH ajustado para 6 com ácido clorídrico a 1 N. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco a vácuo para produzir ácido 3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)benzoico (733 mg, 43%). ^1H

RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,73-7,68 (d, 1H), 7,62-7,57 (d, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 4H), 2,83-2,76 (m, 4H), 2,47 (s, 3H). MS (EI) para C₁₂H₁₅FN₂O₂: 239 (MH⁺).

[000878] Etapa 4: Ao ácido 3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)benzoico (250 mg, 1,05 mmol) em THF (10 ml) foram adicionados trietilamina (221 µl, 1,58 mmol) e cloroformiato de isobutila (145 µl, 1,10 mmol). A mistura foi agitada por 1 hora, a 0°C, enquanto uma solução aquosa concentrada de amônia (3 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada por 3 horas e, em seguida, o volume foi reduzido a vácuo. O resíduo foi diluído em água e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e, então, concentrada para produzir 3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)benzamida (30,0 mg, 12%), o qual foi usado sem qualquer purificação adicional. MS (EI) para C₁₂H₁₆FN₃O: 238 (MH⁺).

[000879] Etapa 5: A 3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)benzamida (300 mg, 1,33 mmol) em THF (10 ml) foi adicionado boroidreto de sódio (252 mg, 6,67 mmols), seguido da adição gota a gota de trifluoreto etereato de boro (2,28 ml, 8,65 mmols) por 5 minutos. A mistura foi agitada por 16 horas, a 70°C e, posteriormente, resfriada e resfriada bruscamente com ácido clorídrico aquoso a 1N; em seguida, o THF foi removido por meio de evaporação rotativa. A mistura foi diluída em água (10 ml), e o pH, ajustado para 10 com hidróxido de sódio a 1N, sendo extraída com acetato de etila, e a fase orgânica, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir [3-flúor-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]benzilamina (221 mg, 75%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,23-7,11 (m, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,68 (s, 3H). MS (EI) for C₁₂H₁₈FN₃: 224 (MH⁺).

[000880] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 6: 3-flúor-4-metoxibenzilamina:



[000881] Etapa 1: Uma mistura de ácido 3-flúor-4-hidroxibenzoico (500 mg, 3,2 mmols), carbonato de céσιο (3,1 g, 9,6 mmols) e iodometano (440 µl, 7,0 mmols) em dimetilformamida (7 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi diluída em acetato de etila e lavada com uma solução aquosa de cloreto de lítio a 5%, hidróxido de sódio aquoso a 1N e salmoura; em seguida, foi seca com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração produziram 534 mg, 2,9 mmols (92%) de 3-flúor-4-(metiloxi)benzoato de metila. MS (EI) for $C_9H_9FO_3$: 185 (MH^+).

[000882] Etapa 2: Uma solução de 3-flúor-4-(metiloxi)benzoato de metila (534 mg, 2,9 mmols) em hidróxido de potássio aquoso a 35%:metanol (1:4, 10 mL) foi agitada à temperatura de refluxo por 1 hora. A solução foi resfriada à temperatura ambiente, e o metanol, evaporado. O pH da porção aquosa foi ajustado para 2 utilizando ácido clorídrico concentrado. O precipitado que se formou foi coletado por filtração e lavado com água para produzir 400 mg, 2,4 mmols (83%) de ácido 3-flúor-4-metoxibenzoico. MS (EI) para $C_8H_7FO_3$: 169 (M-H).

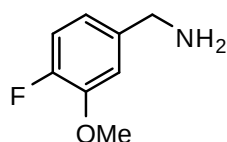
[000883] Etapa 3: A uma solução de ácido 3-flúor-4-metoxibenzoico (400 mg, 2,4 mmols) e trietilamina (560 µl, 3,5 mmols) em tetra-hidrofurano (10 mL) resfriada a 0°C foi adicionado isobutilcloroformiato (320 µl, 2,4 mmols), sendo a mistura agitada por 1 hora, a 0°C. A solução foi aquecida à temperatura ambiente e saturada com gás amônia e, em seguida, agitada por 15 horas à temperatura ambiente. A mistura foi diluída em acetato de etila e, então, lavada com ácido cítrico aquoso a 20%, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura; em seguida, foi seca com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração produziram 280mg, 1,7 mmol (70%) de 3-flúor-4-

(metiloxi)benzamida. MS (EI) para $C_8H_8FNO_2$: 170 (MH^+).

[000884] Etapa 4: A uma solução de 3-flúor-4-(metiloxi)benzamida (100 mg, 0,60 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi adicionado boroi-dreto de sódio (115 mg, 3,0 mmols), seguido da adição gota a gota de uma solução de trifluoreto eterato de boro (48% de BF_3 ca., 475 μ l, 3,8 mmols) em tetra-hidrofurano (3 mL). A mistura foi agitada à temperatura de refluxo por 15 horas e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente e diluída em acetato de etila. A porção orgânica foi extraída com ácido cítrico aquoso a 20%. A porção aquosa foi levada ao pH 8 utilizando bicarbonato de sódio sólido e, em seguida, extraída diversas vezes com acetato de etila. A porção orgânica combinada foi lavada com salmoura e, em seguida, seca com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração produziram um resíduo amarelado, que foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel utilizando metanol a 10% em diclorometano como eluente. As frações purificadas foram agrupadas e concentradas para produzir 56 mg, 0,36 mmol (61%) de 3-flúor-4-metoxibenzilamina na forma de um resíduo incolor. MS (EI) para $C_8H_{10}FNO$: 156 (MH^+).

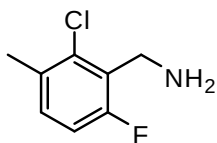
[000885] Os reagentes intermediários abaixo foram preparados com base tanto em técnicas de síntese análogas como na substituição por reagentes de partida alternativos. Os reagentes de partida alternativos foram obtidos comercialmente.

4-flúor-3-metoxibenzilamina:



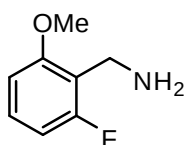
[000886] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 6, com exceção das etapas 1 e 2, utilizando o ácido 2-flúor-6-metoxibenzoico, apresentado na etapa 3. MS (EI) para $C_8H_{10}FNO$: 156 (MH^+).

2-cloro-6-flúor-3-metilbenzilamina:



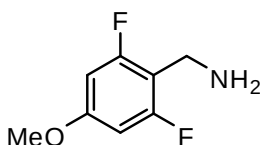
[000887] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 6, com exceção das etapas 1 e 2, utilizando o ácido 2-cloro-6-flúor-3-metilbenzoico, apresentado na etapa 3. MS (EI) para C_8H_9ClFN : 178 (MH^+).

2-flúor-6-metoxibenzilamina:



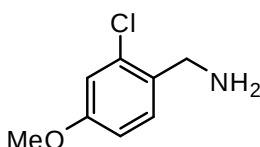
[000888] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 6, com exceção das etapas 1 e 2, utilizando o ácido 2-flúor-6-metoxibenzoico, apresentado na etapa 3. MS (EI) para $C_8H_{10}FNO$: 156 (MH^+).

2-6-diflúor-4-metoxibenzilamina:



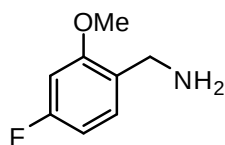
[000889] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 6, com exceção das etapas 1 e 2, utilizando o ácido 2-6-diflúor-4-metoxibenzoico, apresentado na etapa 3. MS (EI) para $C_8H_9F_2NO$: 174 (MH^+).

2-cloro-4-metoxibenzilamina:



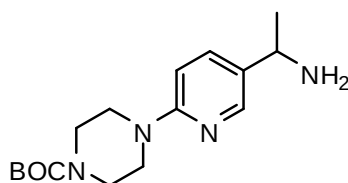
[000890] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 6, com exceção das etapas 1 e 2, utilizando o ácido 2-cloro-4-hidroxibenzoico, apresentado na etapa 1. MS (EI) para $C_8H_{10}ClNO$: 173 (MH^+).

4-flúor-2-metoxibenzilamina:



[000891] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 6, utilizando o ácido 4-flúor-2-hidroxibenzoico, apresentado na etapa 1. MS (EI) para $C_8H_{10}FNO$: 156 (MH^+).

[000892] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 7: 4-(5-(1-aminoetil)piridina-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila:



[000893] etapa 1: A mistura de 6-cloronicotinato de etila (2,67 g, 14,4 mmols), piperazina-1-carboxilato de terc-butila (2,5 g, 13,4 mmols) e N,N- Di-isopropiletilamina (3,5 mL, 20 mmols) em DME (15 mL) foi aquecida por 12 horas, a 120°C. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente e dividida com acetato de etila e ácido cítrico aquoso a 10%. A camada orgânica foi lavada duas vezes com ácido cítrico aquoso a 10% e, em seguida, com salmoura, sendo seco com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração, seguidas de cromatografia rápida em sílica-gel do resíduo utilizando 3:1 hexanos:acetato de etila para 100% de acetato de etila, produziram 4-(5-(etoxicarbonil)piridina-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (3,65 g). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,81 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,33 (q, 2H), 3,70-3,67 (m, 4H), 3,56-3,53 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (tr, 3H).

[000894] Etapa 2: 4-(5-(etoxicarbonil)piridina-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (3,65 g, 10,9 mmols) foi adicionado ao metanol (40 mL), seguido da adição de hidróxido de sódio aquoso a 1M (15 mL) e THF (15 mL), e a mistura foi aquecida por 1 hora, a 50°C. Uma porção adicional de hidróxido de sódio aquoso a 1M (10 mL) foi adici-

onada, aplicando-se, em seguida, aquecimento contínuo por mais 2 horas. A mistura foi então resfriada até a temperatura ambiente e concentrada para remover os solventes orgânicos. O resíduo aquoso foi dividido com éter etílico e a camada orgânica, descartada. A fase aquosa foi cuidadosamente ajustada para o pH 5-6 pela adição de ácido clorídrico aquoso a 1M para produzir um resíduo denso e esbranquiçado. O resíduo sólido em suspensão foi coletado por filtração e seco para produzir ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazina-1-il)nicotínico (2,0 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 12,57 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 3,67-3,62 (m, 4H), 3,45-3,40 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

[000895] Etapa 3: O ácido 6-(4-(terc-Butoxicarbonil)piperazina-1-il)nicotínico (2,0 g, 6,5 mmols) foi adicionado a DMF (10 mL), seguido da adição de HATU (2,48 g, 6,5 mmols), N,N-Di-isopropiletilamina (2,5 mL, 14,1 mmols) e cloridrato N-O-dimetil-hidroxilamina (652 mg, 6,7 mmols), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por mais de 12 horas. A solução resultante foi dividida com acetato de etila e água; em seguida, a fase orgânica foi lavada com água (3x), ácido cítrico aquoso a 10% (2x), hidróxido de sódio aquoso a 0,5M e salmoura. A solução orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada e, em seguida, purificada por cromatografia rápida em sílica-gel com éter etílico como eluente para produzir 4-(5-(metoxi(metil)carbamoil)piridina-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,45 g). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: 351 (MH^+).

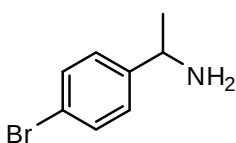
[000896] Etapa 4: 4-(5-(metoxi(metil)carbamoil)piridina-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,45 g, 4,1 mmols) foi adicionado ao THF (20 mL), e a solução, resfriada a 0°C em uma atmosfera de nitrogênio. Brometo de metil magnésio (3,0M em éter etílico, 3,5 mL) foi adicionado, em porções, e a mistura foi agitada por 10 minutos, seguida da adição de outra alíquota de 1,5 mL; em seguida, a mistura

foi aquecida até a temperatura ambiente. A solução foi então dividida com éter etílico e água, e a fase orgânica, lavada com salmoura e, em seguida, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi adicionado ao metanol (25 mL), seguido da adição, em porções, de boroidreto de sódio sólido (250 mg) por mais de 10 minutos. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por mais 10 minutos e, então, concentrada. O resíduo foi dividido com éter etílico e água, e a fase aquosa extraída com éter etílico (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para produzir 4-(5-(1-hidroxietil)piridina-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,48 g), o qual não foi submetido a nenhuma purificação adicional.

[000897] Etapa 5: 4-(5-(1-hidroxietil)piridina-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,48 g), conforme obtido na etapa 4, foi adicionado ao DMF (10 mL), seguido da adição de azida de sódio (580 mg, 8,9 mmols), DPPA (1,6g, 5,7 mmols) e N,N-Di-isopropiletilamina (0,72 mL, 4,2 mmols), sendo a mistura aquecida por 12 horas, a 60°C. Alíquotas adicionais de azida de sódio e DPPA foram então adicionadas à mistura de reação, e a temperatura foi elevada a 75°C por mais 12 horas. Em seguida, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e dividida com éter etílico e água. A camada orgânica foi lavada com água (2x), hidróxido de sódio aquoso a 0,5M (2x) e, posteriormente, com ácido cítrico aquoso a 10% ajustado ao pH 1 com ácido clorídrico aquoso a 1M. A fase orgânica foi descartada e a fase aquosa ácida foi rapidamente basificada para o pH 7 pela adição, em porções, de bicarbonato de sódio sólido e hidróxido de sódio aquoso a 50%. A fase aquosa neutralizada foi extraída uma única vez com éter etílico, e a camada orgânica, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para produzir 4-(5-(1-azidoetil)piridina-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,21 g).

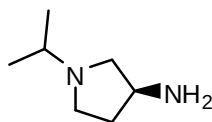
Etapa 6: 4-(5-(1-azidoetil)piridina-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,21 g), conforme obtido na etapa 5, foi hidrogenado em metanol (50 mL) na presença de paládio em carbono a 10% (390 mg), em uma atmosfera de hidrogênio, por 6 horas. A mistura foi então filtrada e concentrada para produzir 4-(5-(1-aminoetil)piridina-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,1 g).

[000898] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 8: 1-(4-bromofenil)etilamina:



[000899] Sintetizado de acordo com a etapa 1 do método usado no exemplo 12, utilizando 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona. MS (EI) para C_8H_9BrFN : 219 (MH^+).

[000900] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 9: (3S)-1-(1-metiletil)pirrolidina-3-il-amina:

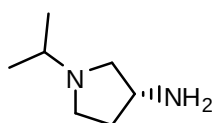


[000901] A uma solução de (3S)-pirrolidina-3-il carbamato de 1,1-dimetiletila (500 mg, 2,68 mmols) em acetona (0,5 mL, 6,80 mmols) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (1,50 g, 7,07 mmols). Após 15 minutos em agitação, uma porção adicional de triacetoxiboroidreto de sódio (750 mg, 3,53 mmols) foi adicionada, e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, por uma noite. Acetato de etila (15 mL) foi adicionado à mistura de reação, e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,5M (10 mL) e salmoura, seca com sulfato de sódio anidro e, então, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído em acetonitrila (15 mL) e cloreto de hidrogênio em dioxano a 4M (5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 horas, a 40 °C e, então, concentrada e seca a vácuo para produzir o título do

composto sal de cloridrato (384 mg, 72,0%). ^1H RMN (400 MHz, d_4 -metanol): 4,00-4,30 (m, 1H), 3,50-3,90 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,45 (d, 6H).

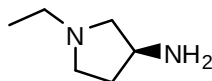
[000902] Os reagentes abaixo foram preparados com base tanto em técnicas de síntese análogas como na substituição por reagentes de partida alternativos. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, salvo indicação em contrário.

(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidina-3-amina:



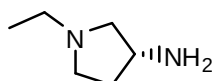
[000903] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando (3R)-pirrolidina-3-il carbamato de 1,1-dimetiletila. MS (EI) para $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2$: 129 (MH^+).

(3S)-1-etilpirrolidina-3-amina:



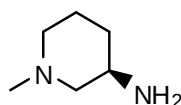
[000904] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando acetaldeído. MS (EI) para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2$: 115 (MH^+).

(3R)-1-etilpirrolidina-3-amina:



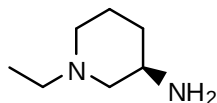
[000905] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando acetaldeído e (3R)-pirrolidina-3-il carbamato de 1,1-dimetiletila. MS (EI) para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2$: 115 (MH^+).

(3R)-1-metilpiperidina-3-amina:



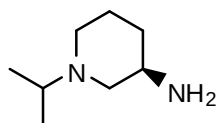
[000906] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando formaldeído aquoso e 1,1-(3R)-piperidina-3-il carbamato de 1,1-dimetiletila. MS (EI) para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2$: 115 (MH^+).

(3R)-1-etilpiperidina-3-amina:



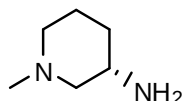
[000907] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando acetaldeído e (3R)-piperidina-3-il carbamato de 1,1-dimetiletila. MS (EI) para $C_7H_{16}N_2$: 129 (MH^+).

(3R)-1-(1-metiletil)piperidina-3-amina:



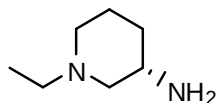
[000908] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando (3R)-piperidina-3-il carbamato de 1,1-dimetiletila. MS (EI) para $C_8H_{18}N_2$: 143 (MH^+).

(3S)-1-metilpiperidina-3-amina:



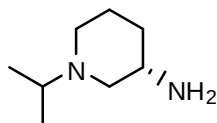
[000909] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando formaldeído aquoso e (3S)-piperidina-3-il carbamato de 1,1-dimetiletila. MS (EI) para $C_6H_{14}N_2$: 113 ($M-H$).

(3S)-1-etilpiperidina-3-amina:



[000910] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando acetaldeído e (3S)-piperidina-3-il carbamato de 1,1-dimetiletila. MS (EI) para $C_7H_{16}N_2$: 131 (MH^+).

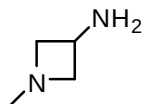
(3S)-1-(1-metiletil)piperidina-3-amina:



[000911] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando (3S)-piperidina-3-il carbamato de 1,1-dimetiletila.

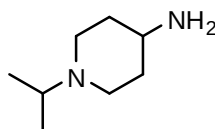
MS (EI) para $C_8H_{18}N_2$: 143 (MH^+).

1-metilazetidina-3-amina:



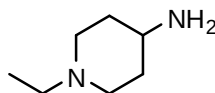
[000912] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando formaldeído e azetidina-3-ilcarbamato de 1,1-dimetiletila.

1-(1-metiletil)piperidina-4-amina:



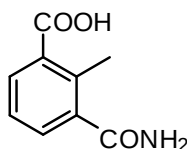
[000913] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando acetona e piperidina-4-ilcarbamato de 1,1-dimetiletila. MS (EI) para $C_8H_{18}N_2$: 143 (MH^+).

1-etilpiperidina-4-amina:



[000914] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 9, utilizando acetaldeído e piperidina-4-ilcarbamato de 1,1-dimetiletila. MS (EI) para $C_7H_{16}N_2$: 131 (MH^+).

PREPARAÇÃO DO REAGENTE 10: ácido 3-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico:

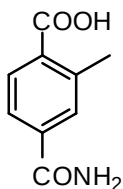


[000915] Etapa 1: A uma solução de 3-bromo-2-metilbenzoato de metila (0,646 g, 2,8 mmols) em 4 ml de dimetilamina foi adicionado $Pd(OAc)_2$ (0,5% em mol), carbonato de sódio (0,3 g, 2,8 mmols) e $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ (0,262 g, 0,62 mmol). A mistura foi aquecida a $120^\circ C$ e agitada a essa temperatura por 4 horas e, em seguida, à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi diluída em 30

ml de acetato de etila, e a pasta fluida resultante foi filtrada com Celite. O filtrado foi lavado com água (2x15 ml) e, em seguida, com hidróxido de amônio aquoso a 5% (1x15 ml). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e, então, filtrada e concentrada para produzir 3-ciano-2-metilbenzoato de metila (0,248 g, 50% de rendimento) (S.Weissman, D. Zewge, C. Chen; *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1508-1510). ^1H -RMN(400 MHz, DMSO- d_6): 8,09(d, 1H), 8,04(d, 1H), 7,53(t, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

[000916] Etapa 2: A uma solução de 3-ciano-2-metilbenzoato de metila (0,111 g, 0,63 mmol) em 3 ml de t-butanol foi adicionado hidróxido de potássio (0,29 g, 5,1 mmols). A mistura foi submetida a refluxo por 6 horas, e agitada à temperatura ambiente por 48 horas. A mistura sofreu evaporação rotativa à securo, e o resíduo, dissolvido em água e, então, extraído com acetato de etila (2x20 ml). A camada de água foi acidificada com uma solução aquosa de ácido clorídrico concentrado, sendo ajustada para o pH 1-2, e extraída com acetato de etila (3x20 ml). A camada de acetato de etila foi seca com sulfato de sódio anidro e, em seguida, filtrada e concentrada para produzir ácido 3-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico (86 mg).

[000917] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 11: ácido 4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico:

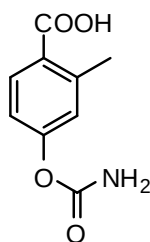


[000918] Etapa 1: A uma solução de 4-bromo-3-metilbenzonitrila (0,48 g, 2,43 mmols) em 1 ml de tolueno a -78°C foi adicionado 1 ml de 2,6M n-BuLi em tolueno, seguido de extinção com gelo seco (0,5g, 12,5 mmols). A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e, em seguida, adicionada à água e extraída com acetato de etila (2x 15 ml). A camada de água foi acidificada para o pH 1-2 pela adi-

ção de uma solução aquosa de ácido clorídrico concentrado, e extraída com acetato de etila (3x 15 ml). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e, em seguida, filtrada e concentrada para produzir ácido 4-ciano-2-metilbenzoico (0,08g, 20% de rendimento). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 13,10 (br s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).

[000919] Etapa 2: Ao ácido 4-ciano-2-metilbenzoico (0,071 g, 0,44 mmol) em 2 ml de t-butanol foi adicionado hidróxido de potássio (0,13 g, 2,15 mmols). A mistura de reação foi submetida a refluxo por 30 minutos, e resfriada até a temperatura ambiente. À mistura de reação foram adicionados 10 ml de salmoura, sendo extraída com acetato de etila (2x 15 ml). A camada de água foi acidificada para o pH 1-2 com uma solução aquosa de ácido clorídrico concentrado para produzir um precipitado esbranquiçado. O sólido foi coletado por filtração, lavado diversas vezes com água (3x15 ml) e seco a vácuo para produzir ácido 4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico (0,038 g, 49% de rendimento). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 13,10 (br s, 1H), 8,07(s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 2,54 (s, 3H).

[000920] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 12: ácido 4-[(aminocarbonil)oxi]-2-metilbenzoico:



[000921] Etapa 1: Uma solução de ácido 4-hidroxi-2-metilbenzoico (550 mg, 3,60 mmols), cloreto de benzila (458 mg, 3,60 mmols) e N,N-Di-isopropiletilamina (465 mg, 3,6 mmols) foi agitada por 22 horas, a 70° C. Uma solução de bicarbonato de sódio saturado foi adicionada, e a mistura, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , hexanos/acetato de etila) para produzir 4-hidroxi-2-metilbenzoato de fenilmetila (687 mg, 79%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 10,21-10,18 (br. s, 1H), 7,84-7,77 (d, 1H), 7,48-7,31 (m, 5H), 6,71-6,64 (br. s, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,47 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 243 (MH^+).

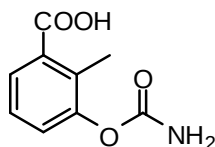
[000922] Etapa 2: A uma solução de 4-hidroxi-2-metilbenzoato de fenilmetila (687 mg, 2,82 mmols) em diclorometano (8 ml) a 0°C foi adicionado isocianato de clorossulfonila (1,20 g, 8,50 mmols). A reação foi aquecida a 25°C e agitada por 20 horas. A mistura de reação foi concentrada e adicionada ao acetato de etila e, em seguida, lavada com água. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , hexanos/acetato de etila) para produzir 4-[(aminocarbonil)oxi]-2-metilbenzoato de fenilmetila (356 mg, 89%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 7,91-7,87 (d, 1H), 7,49-7,29 (m, 5H), 7,11-7,00 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 2,52 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 286 (MH^+).

[000923] Etapa 3: Uma mistura de 4-[(aminocarbonil)oxi]-2-metilbenzoato de fenilmetila (356 mg, 1,25 mmol), paládio em carbono a 5% (50 mg) e etanol (10 ml) foi hidrogenada a 0,068 MPa (10 psi) utilizando um aparelho Parr. Concluída a hidrogenação, a mistura foi filtrada, e o filtrado, concentrado a vácuo em rotoevaporador. O resíduo bruto do ácido 4-[(aminocarbonil)oxi]-2-metilbenzoico (14 mg, 6%) foi usado sem qualquer purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 12,86-12,69 (br. s, 1H), 7,87-7,81 (d, 1H), 7,34-7,27 (br. s, 1H), 7,07-6,98 (m, 3H), 2,52 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$: 196 (MH^+).

[000924] Os reagentes abaixo foram preparados com base tanto em técnicas de síntese análogas como na substituição por reagentes de partida alternativos. Os materiais de partida alternativos foram obtidos

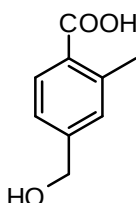
comercialmente, salvo indicação em contrário.

ácido 3-[(aminocarbonil)oxi]-2-metilbenzoico:



[000925] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 12 do ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 12,87-12,70 (br. s, 1H), 7,65-7,60 (d, 1H), 7,35-7,19 (m, 3H), 7,00-6,93 (br. s, 1H), 2,30 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$: 196 (MH^+).

PREPARAÇÃO DO REAGENTE 13: ácido 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoico:

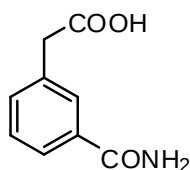


[000926] Etapa 1: Ao ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (2,50 g, 11,6 mmols), suspenso em THF anidro (90 ml), a -78°C , foi adicionado n-butil lítio (9,8 ml, 2,5 M em hexano) e dimetilformamida (2,0 ml). A reação foi agitada por 1 hora, a -78°C e, em seguida, aquecida a 25°C , sendo então deixada em reação por mais 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com ácido clorídrico aquoso a 1 N e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi extraída com hidróxido de sódio aquoso a 1N e a camada aquosa foi separada, ajustando-se o pH com ácido clorídrico aquoso a 1N. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e, então, lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo bruto do ácido 4-formil-2-metilbenzoico (900 mg, 47%) foi obtido e usado sem qualquer purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 10,02-10,00 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 2,66-2,63 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$: 163 (M^+).

[000927] Etapa 2: Ao ácido 4-formil-2-metilbenzoico (75 mg, 0,46 mmol) em metanol (5 ml) foi adicionado boroidreto de sódio (26 mg,

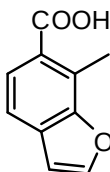
0,69 mmol). A solução foi agitada por 1 hora, a 25° C. A reação foi resfriada bruscamente com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, e o pH, ajustado para 2 com ácido clorídico aquoso a 2N; em seguida, foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo bruto do ácido 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoico (37 mg, 76%) foi obtido e usado sem qualquer purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 12,73-12,68 (s, 1H), 7,82-7,77 (d, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 5,32-5,27 (m, 1H), 4,53-4,48 (d, 2H), 2,53-2,49 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$: 167 (MH^+).

[000928] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 14: ácido 2-[3-(aminocarbonil)fenil]acético:



[000929] Uma solução de ácido 3-cianofenilacético (0,2g, 1,24 mmol) em uma mistura de ácido trifluoroacético (1 ml) e ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi então despejada em água gelada, e o sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco a vácuo para produzir ácido 2-[3-(aminocarbonil)fenil]acético (0,167g, 75% de rendimento). MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$: 178 (M-H).

[000930] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 15: ácido 7-metil-1-benzofurano-6-carboxílico:



[000931] Etapa 1: Uma solução de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (5 g, 33 mmols) e ácido sulfúrico (500 μl) em metanol (20 mL) foi agitada à temperatura de refluxo por 15 horas. A mistura de reação foi resfria-

da até a temperatura ambiente e dividida entre água e acetato de etila. A porção aquosa foi extraída com acetato de etila, e a porção orgânica combinada, lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura e, em seguida, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir (5,46 g, 100%) de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metila. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9,71 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$: 166 (MH^+).

[000932] Etapa 2: Uma mistura de 3-hidroxi-2-metilbenzoato (5,46 g, 33 mmols), brometo de alila (4,33 mL, 50 mmols) e carbonato de cério (21,5 g, 66 mmols) em dimetilformamida (60 mL) foi agitada por 2,5 horas, a 60°C. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e, então, dividida entre água e acetato de etila. A porção aquosa foi extraída duas vezes utilizando acetato de etila, e a porção orgânica combinada, lavada com uma solução aquosa de cloreto de lítio a 5%, hidróxido de sódio aquoso a 1N, salmoura e, em seguida, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo para produzir (6,85 g, 100%) de 2-metil-3-(prop-2-en-1-iloxi)benzoato de metila na forma de um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,33-7,30 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,13-6,02 (m, 1H), 5,35 (dd, 2H), 4,61 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 207 (MH^+).

[000933] Etapa 3: O 2-metil-3-(prop-2-en-1-iloxi)benzoato de metila da etapa anterior foi aquecido por 1 hora, a 180°C. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e, em seguida, purificada por cromatografia em coluna utilizando acetato de etila a 10-20% em hexanos como eluente. As frações puras combinadas foram concentradas e secas a vácuo para produzir (1,64 g, 24%) de 3-hidroxi-2-metil-4-prop-2-en-1-ilbenzoato de metila. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,62 (br s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,00-5,89 (m, 1H), 5,07-

5,02 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,35 (3H). MS (EI) para $C_{12}H_{14}O_3$: 207 (MH^+).

[000934] Etapa 4: Uma solução de 3-hidroxi-2-metil-4-prop-2-en-1-ilbenzoato de metila (1,64 g, 8,0 mmols) em metanol (20 mL) foi resfriada a $-78^{\circ}C$. Durante o processo de manutenção dessa temperatura de reação, borbulhou-se ozônio na mistura por 30 minutos e, em seguida, adicionou-se sulfeto de dimetila (5 mL). A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por mais 15 horas; em seguida, foi concentrada a vácuo e diluída em éter dietílico. A porção orgânica foi lavada com água, salmoura, seca com sulfato de sódio e concentrada para produzir (1,59 g, 90%) de 7-metil-2-(metiloxi)-2-3-dihidro-1-benzofurano-6-carboxilato de metila na forma de um óleo amarelado. MS (EI) para $C_{12}H_{14}O_4$: 223 (MH^+).

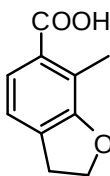
[000935] Etapa 5: Uma solução de 7-metil-2-(metiloxi)-2,3-di-hidro-1-benzofurano-6-carboxilato de metila em ácido fosfórico (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos e, em seguida, agitada por 15 minutos, a $100^{\circ}C$. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e, então, dividida entre água e éter dietílico. A porção aquosa foi extraída três vezes com éter dietílico. A porção orgânica combinada foi lavada três vezes com água e duas vezes com carbonato de potássio aquoso a 10%. A porção básica foi extraída três vezes com éter dietílico, e as porções orgânicas combinadas, lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo em rotoevaporador para produzir um resíduo de cor marrom, que foi purificado por cromatografia em coluna e eluído em acetato de etila a 5% em hexanos. As frações puras foram concentradas a vácuo em rotoevaporador para produzir (371 mg, 54%) de 7-metil-1-benzofurano-6-carboxilato de metila na forma de um óleo incolor.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,21-8,18 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,72 (s,

3H). MS (EI) para $C_{11}H_{10}O_3$: 191 (MH^+).

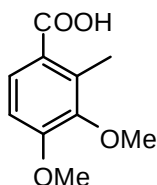
[000936] Etapa 6: Uma solução de 7-metil-1-benzofurano-6-carboxilato de metila (370 mg, 1,95 mmol) em hidróxido de potássio aquoso /metanol a 35% (1:3, 4mL) foi agitada à temperatura de refluxo por 30 minutos. O metanol foi removido sob pressão reduzida, e a porção aquosa resultante foi ajustada para o pH 2 utilizando ácido clorídrico aquoso a 6N. O precipitado que se formou foi coletado por filtração e seco a vácuo para produzir (258 mg, 75%) de ácido 7-metil-1-benzofurano-6-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,17 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,72 (s, 3H). MS (EI) para $C_{10}H_8O_3$: 177 (MH^+).

[000937] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 16: ácido 7-metil-2-3-dihidrobenzofurano-6-carboxílico:



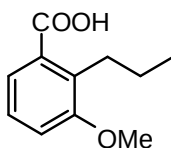
[000938] O ácido 7-Metil-1-benzofurano-6-carboxílico (sintetizado na preparação do reagente 15) (0,050 g, 0,28 mmol) foi solubilizado em etanol anidro (2,0 mL), e 0,050 g de hidróxido de paládio (II) (20%) foi adicionado. Essa mistura foi agitada por 3 horas, a 0,241 MPa (35 psi) de gás hidrogênio, utilizando um hidrogenador Parr. A mistura foi filtrada com celite e concentrada a vácuo para produzir ácido 7-metil-2-3-di-hidro-1-benzofurano-6-carboxílico (0,049 g, 97% de rendimento) na forma bruta, o qual foi usado sem qualquer purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 12,67 (s amplo, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,32 (s, 3H).

[000939] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 17: ácido 3-4-dimetoxi-2-metilbenzoico:



[000940] A uma mistura de grânulos de magnésio (0,059 g, 2,40 mmols) em tetra-hidrofurano (1 ml) foi adicionada uma solução de tolueno 6-bromo-2,3-dimetoxi (0,660 g, 2,3 mmols) em tetra-hidrofurano (1 ml). A reação foi iniciada pela adição de brometo de metilmagnésio, e a solução foi agitada em nitrogênio, à temperatura ambiente, por uma noite. Em seguida, foi adicionado a essa mistura um excesso de gelo seco. Após a adição, foi adicionado água (2 ml), seguido de ácido clorídrico a 1,5 M ao pH 2. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x 5 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas para produzir ácido 3-4-dimetoxi-2-metilbenzoico (0,315 g, 70% de rendimento). MS (EI) para $C_{10}H_{12}O_4$: 195 (M-H).

[000941] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 18: ácido 3-(metiloxi)-2-propilbenzoico:

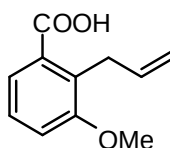


[000942] Etapa 1: A 3-hidroxi-2-prop-2-en-1-ilbenzoato de metila (10,3 g, 53,6 mmols, M.A. Eissenstat et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 3094-3105) e carbonato de cézio (26,2 g, 80,4 mmols) em DMF (100 ml) foi adicionado iodeto de metila (15,2 g, 102,2 mmols). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas e, em seguida, filtrada e concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (250 mL) e água (100 mL). As camadas foram separadas; a camada orgânica foi lavada com cloreto de lítio a 5% (2 x 100 mL) e salmoura (100 mL), seca com sulfato de sódio, e concentrada para produzir 3-(metiloxi)-2-prop-2-en-1-ilbenzoato de metila (10,3 g, 93% de rendi-

mento) na forma de um óleo amarelo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,41 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,97 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (m, 2H).

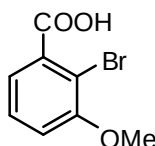
[000943] Etapa 2: 3-(metiloxi)-2-prop-2-en-1-ilbenzoato de metila (100 mg, 0,48 mmol) em metanol (2 mL) foi hidrogenado por paládio em carbono a 5%, por 15 horas, sob pressão atmosférica. A mistura de reação foi filtrada, e foi adicionado hidróxido de potássio aquoso a 35% (1 mL). Esta foi submetida a refluxo por 1 hora e, em seguida, concentrada. O pH foi ajustado para 2 com HCl a 6N. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco para produzir ácido 3-(metiloxi)-2-propilbenzoico (35 mg, 38% de rendimento). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 193 (M-H)

[000944] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 19: ácido 3-(metiloxi)-2-prop-2-en-1-ilbenzoico:



[000945] O ácido 3-(metiloxi)-2-prop-2-en-1-ilbenzoico foi preparado seguindo-se a preparação do reagente 18 e desprezando-se a hidrogenação da etapa 2.

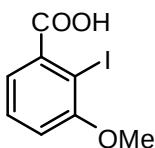
[000946] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 20: ácido 2-bromo-3-(metiloxi)benzoico:



[000947] Ao ácido 2-amino-3-(metiloxi)benzoico (4,00 g, 23,9 mmols) em uma solução aquosa de ácido bromídrico a 10% (54 ml) a 0°C foi adicionado nitrito de sódio (1,65 g, 23,9 mmols) em água (17 ml). A essa solução foi adicionada, gota a gota, uma solução de brometo de cobre (I) (3,78 g, 26,3 mmols) em ácido bromídrico a 48% (22 ml), elevando-se, em seguida, a temperatura para 60°C , por 2 horas. A mistu-

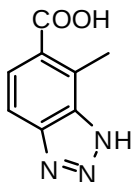
ra foi resfriada a 0°C, e o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água fria e recristalizado em água para produzir ácido 2-bromo-3-(metiloxi)benzoico (4,07g, 74%) na forma pura. MS (EI) para $C_8H_7BrO_3$: 232 (MH^+).

[000948] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 21: ácido 2-iodo-3-(metiloxi)benzoico:



[000949] Ao ácido 2-amino-3-metoxibenzoico (1,00 g, 5,98 mmols) em ácido clorídrico aquoso a 25% (8 ml), a 0°C, foi adicionado nitrito de sódio (0,45 g, 6,50 mmols) em água (3 ml). Essa solução foi adicionada, gota a gota, a uma solução de iodeto de potássio (15,8 g, 59,3 mmols) em água (60 ml), e aquecida a 25°C; em seguida, foi agitada por 16 horas. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio aquoso a 1N, até tornar o pH básico. A solução foi extraída com cloreto de metileno, e o orgânico, seco com sulfato de sódio, filtrado, e concentrado para produzir um óleo púrpura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna e eluído em metanol a 10% em diclorometano. As frações puras foram concentradas para produzir ácido 2-iodo-3-metoxibenzoico (0,623 g, 38%). MS (EI) para $C_8H_7IO_3$: 279 (MH^+).

[000950] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 22: ácido 7-metil-1H-benzotriazol-6-carboxílico:



[000951] Etapa 1: O ácido 4-(Acetilamino)-2-metilbenzoico (3,93 g, 20,3 mmols) foi misturado ao ácido sulfúrico concentrado (20 mL) e aquecido para se solubilizar. Em seguida, a solução foi resfriada em

banho de gelo. Ácido nítrico fumegante (0,86 mL) em ácido sulfúrico (2,0 mL) foi adicionado, gota a gota, e a solução resultante foi agitada por 1 hora. A solução foi então diluída em água, e um sólido amarelado foi coletado por filtração, sendo finalmente descartado. Após algum tempo, um sólido alaranjado se formou no filtrado, que foi coletado por filtração para produzir (0,61 g) de ácido 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoico. O filtrado aquoso foi então extraído (3 x 100 mL de metanol a 10%, em acetato de etila), e as camadas orgânicas combinadas, secas (com sulfato de magnésio), filtradas e concentradas para produzir mais ácido 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoico (0,90 g). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,75 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 2,41 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$: 195 (MH^+).

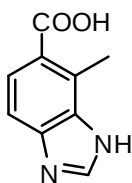
[000952] Etapa 2: O ácido 4-Amino-2-metil-3-nitrobenzoico (1,87 g, 9,54 mmols) foi solubilizado em metanol (100 mL) e tetra-hidrofurano (100 mL), e tratado com uma solução de (trimetilsilil)diazometano (5,3 mL, 10,5 mmols, 2,0M em éter dietílico). Dada a finalização aparente da reação, a mistura foi concentrada, e o resíduo, purificado via cromatografia em coluna (sílica-gel, 5:1 hexanos/acetato de etila) para produzir 1,10 g (55% de rendimento) de 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoato de metila. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,73 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,51 (broad s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: 210 (MH^+).

[000953] Etapa 3: A uma solução de 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoato de metila (1,10 g, 5,22 mmols) em tetra-hidrofurano (75 mL) e água (25 mL) foi adicionado formiato de amônio (6,6 g, 104 mmols) e pó de ferro (2,92 g, 52,2 mmols). Essa mistura foi submetida a refluxo por 12 horas e, em seguida, filtrada, sendo a torta de filtro lavada com acetato de etila. As camadas do filtro foram separadas, e a camada orgânica, seca (com sulfato de magnésio), filtrada e concentrada para produzir 0,92 g (98% de rendimento) de 3-4-diamino-2-metilbenzoato de metila

na forma bruta, que foi usado sem qualquer purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7,05 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 181 (MH^+).

[000954] Etapa 4: 3-4-diamino-2-metilbenzoato de metila (0,27 g, 1,5 mmol) foi adicionado ao ácido sulfúrico concentrado (30 mL) e aquecido para se solubilizar, sendo, em seguida, resfriado com banho de gelo. Simultaneamente, nitrito de sódio (0,14 g, 2,1 mmols) foi solubilizado em ácido sulfúrico concentrado (8,4 mL), utilizando aquecimento. Essa solução de nitrito de sódio foi então resfriada e adicionada, gota a gota, à solução resfriada de diamina. A mistura foi agitada por 30 minutos, a 0°C e, então, aquecida por 15 minutos, a 60°C . A solução foi então despejada em gelo e extraída com metanol a 10% em acetato de etila (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (com sulfato de magnésio), filtradas e concentradas para produzir 0,3 g de 7-metil-1*H*-benzotriazol-6-carboxilato de metila bruto, que foi adicionado ao metanol (5 mL) e ao tetra-hidrofurano (10 mL), e tratado com hidróxido de lítio aquoso a 2M (5 mL), sendo aquecido, em seguida, a 70°C por 1 hora. Essa solução foi acidificada utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico concentrado e, então, extraída com metanol a 10% em acetato de etila (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradas para produzir 0,26 g de ácido 7-metil-1*H*-benzotriazol-6-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7,94 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 2,95 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$: 178 (MH^+).

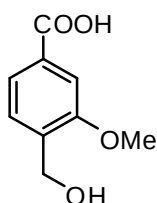
[000955] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 23: ácido 7-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxílico:



3-4-diamino-2-metilbenzoato de metila (sintetizado na pre-

paração do reagente 22) (0,18 g, 1,0 mmol) foi adicionado em ácido fórmico (8,0 mL) e a temperatura de refluxo por 4 horas. A solução foi então concentrada a vácuo. O material foi adicionado ao etanol (2,5 mL) e ao tetra-hidrofurano (5,0 mL), tratado com hidróxido de lítio aquoso a 2M (2,5 mL) e aquecido por 12 horas, a 70°C. Essa solução foi acidificada utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico concentrado e, então, extraída com metanol a 10% em acetato de etila (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (com sulfato de magnésio), filtradas e concentradas para produzir 0,055 g de ácido 7-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,34 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 2,85 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: 177 (MH^+).

[000956] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 24: ácido 4-(hidroximetil)-3-(metiloxi)benzoico:

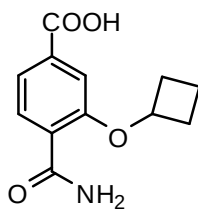


[000957] Etapa 1: Uma mistura de 4-metil-3-(metiloxi)benzoato de metila (1,00 g, 5,55 mmols), N-bromossuccinimida (1,09 g, 6,10 mmols) e uma quantidade catalítica de 2-2'-azobis(isobutironitrila) (AIBN) foi submetida a refluxo em tetracloreto de carbono (40 ml) por 16 horas. A mistura de reação foi filtrada e a solução foi lavada com salmoura (25 ml), seca com sulfato de sódio e concentrada para produzir 4-(bromometil)-3-(metiloxi)benzoato de metila (1,4g, 97% de rendimento).

[000958] Etapa 2: 4-(bromometil)-3-(metiloxi)benzoato de metila (300 mg, 1,15 mmol) foi suspenso em água (3 ml), e uma solução aquosa de ácido clorídrico concentrado (380 μl) foi adicionada. A mistura de reação foi submetida a refluxo por 16 horas e, em seguida, resfriada até a temperatura ambiente e dividida com acetato de etila (10 ml). A

fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (diclorometano:metanol 95:5) para produzir ácido 4-(hidroximetil)-3-(metiloxi)benzoico (74 mg, 35% de rendimento). MS (EI) para $C_9H_{10}O_4$: 181(M-H).

[000959] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 25: ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclobutiloxi)benzoico:



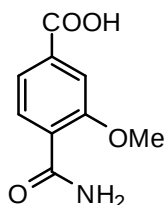
[000960] Etapa 1: A uma solução de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metila (1,01g, 4,4 mmols) em 7 ml de dimetilamina foram adicionados $Pd(OAc)_2$ (15 mg, 0,5 % em mol), carbonato de sódio (0,47 g, 4,4 mmols) e ferricianeto de potássio (0,41 g, 0,97 mmol). A mistura foi aquecida a 120°C e agitada à mesma temperatura por 4 horas, e à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi diluída em 30 ml de acetato de etila, e a pasta fluida resultante foi filtrada com Celite. O filtrado foi lavado com água (2x15 ml) e hidróxido de amônio aquoso a 5% (1x15 ml). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir 4-ciano-3-hidroxibenzoato de metila (0,26g, 33,5% de rendimento) (S.Weissman, D. Zewge, C. Chen; *J.Org. Chem.* 2005, 70, 1508-1510). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,65 (d, 1H), 7,56-7.54 (m, 2H), 3,91(s, 3H). MS (EI) para $C_9H_7NO_3$: 178 (MH^+).

[000961] Etapa 2: A uma solução de 4-ciano-3-hidroxibenzoato de metila (0,067 g, 0,38 mmol) em 2 ml de DMF foram adicionados carbonato de cério (0,2 g, 0,62 mmol), bromociclobutano (0,051 g, 0,38 mmol), e a mistura de reação foi aquecida a 60°C e agitada à mesma temperatura por 3 horas. Essa mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, despejada em água gelada e extraída diversas vezes com

acetato de etila (3x 20 ml). A solução orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada, submetida à evaporação rotativa à securo e, então, seca a vácuo para produzir 4-ciano-3-(ciclobutiloxi)benzoato de metila (0,055 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,74 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 2H). MS (EI) para C₁₃H₁₃NO₃: 232 (MH⁺).

[000962] Etapa 3: A uma solução de 4-ciano-3-(ciclobutiloxi)benzoato de metila (0,051 g, 0,23 mmol) em 2 ml de etanol foi adicionado 0,5 ml de DMSO, 1ml de hidróxido de sódio aquoso a 1N e 1 ml de peróxido de hidrogênio aquoso a 30%, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Essa mistura foi diluída com 10 ml de água, e a solução aquosa, extraída três vezes com acetato de etila (20 ml). A camada aquosa foi acidificada para o pH 3-4 pela adição, em porções, de ácido clorídrico aquoso e, então, extraída com acetato de etila (3x 20 mL). A solução orgânica sofreu evaporação rotativa à securo, sendo seca a vácuo para produzir ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclobutiloxi)benzoico (0,026 g, 50%). ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆): 13,25 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 2,44-2,43 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 2H), 1,99-1,73 (m, 2H). MS (EI) para C₁₂H₁₃NO₄: 236 (MH⁺).

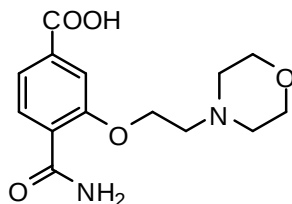
[000963] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 26: ácido 4-(aminocarbonil)-3-(metoxi)benzoico:



[000964] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 25, utilizando iodometano na etapa 2. ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD): 13,21 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 2,49 (s, 3H). MS(EI) para C₉H₉NO₄: 196(MH⁺).

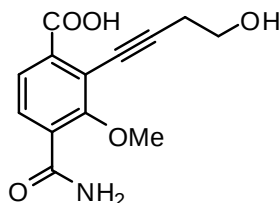
[000965] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 27: ácido 4-

(aminocarbonil)-3-[(2-morfolina-4-iletil)oxi]benzoico:



[000966] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 25, utilizando cloridato de 4-(2-cloroetil)morfolina na etapa 2. MS(EI) para $C_{14}H_{18}N_2O_5$: 295(MH^+).

[000967] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 28: ácido 4-(aminocarbonil)-2-(4-hidroxibut-1-inil)-3-metoxibenzoico:



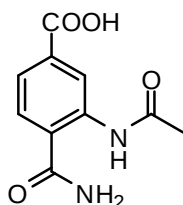
[000968] Etapa 1: A uma solução de ácido 2-bromo-3-metoxibenzoico (718 mg, 3,11 mmols) em metanol (20 mL) foi adicionada uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico concentrado, e essa mistura foi submetida a refluxo por 20 horas. Mediante o resfriamento até a temperatura ambiente, a solução foi concentrada, e o resíduo, adicionado ao acetato de etila e lavado com água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2x) e salmoura e, então, seco com sulfato de sódio. Em seguida, a solução foi filtrada e concentrada para produzir 2-bromo-3-metoxibenzoato de metila (610 mg, 80%). MS (EI) para $C_9H_9BrO_3$: 245 (MH^+).

[000969] Etapa 2: Uma mistura de 2-bromo-3-metoxibenzoato de metila (0,4 g, 1,63 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,057 g, 0,082 mmol), iodeto de cobre (I) (0,031 g, 0,16 mmol) e 3-butin-1-ol (0,173 mL, 2,28 mmols) foi agitada em trietilamina (5 mL) por 20 horas, a 80 °C. O solvente foi concentrado a vácuo em rotoevaporador, e o resíduo, dividido entre acetato de etila (15 mL) e água (5 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna com sílica-gel utilizando hexanos:acetato de etila 2:1 como eluente para produzir 2-(4-hidroxibut-1-in-1-il)-3-(metiloxi)benzoato de metila (0,056 g; 15 % de rendimento). MS (EI) para $C_{13}H_{14}O_4$: 235 (MH^+).

[000970] Etapa 3: 2-(4-hidroxibut-1-in-1-il)-3-(metiloxi)benzoato de metila (0,056 g, 0,24 mmol) foi dissolvido em metanol (2 ml), e uma solução de hidróxido de potássio (0,027 g, 0,48 mmol) em água (0.5 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada por 1 hora, a 60 °C, resfriada até a temperatura ambiente, e ácido clorídrico a 1,5M com o pH 4 foi adicionado. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, sendo, em seguida, seca com sulfato de sódio. A mistura foi então filtrada e concentrada para produzir ácido 2-(4-hidroxibut-1-in-1-il)-3-(metiloxi)benzoico (0.052 g, 99% de rendimento). MS (EI) para $C_{12}H_{12}O_4$: 219 (M-H).

[000971] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 29: ácido 3-(acetilamino)-4-(aminocarbonil)benzoico:



[000972] Etapa 1: N,N-Di-isopropiletilamina (0,41 mL, 2,30 mmols) foi adicionada a uma mistura de hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (321 mg, 0,84 mmol) e ácido 4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-nitrobenzoico (preparado de acordo com Gao, Y. et. al WO2001070737) (205 mg, 0,77 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL), sendo a mistura de reação agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Borbulhou-se amônia nessa mistura, mantendo-a agitada até completar 45 minutos. Esta foi resfriada bruscamente com uma solução de ácido clorídrico aquoso a 0,5M (20 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), e o extrato combinado, lavado com água (20 mL) e salmoura (20 mL), seco com sulfato de só-

dio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (25% a 75% de acetato de etila em hexanos) para produzir 4-(aminocarbonil)-3-nitrobenzoato de 1,1-dimetiletila (160 mg, 78% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 6,51 (br, 1H), 6,26 (br, 1H), 1,61 (s 9H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$: 267 (MH^+).

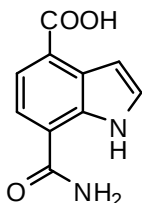
[000973] Etapa 2: Uma mistura de 4-(aminocarbonil)-3-nitrobenzoato de 1,1-dimetiletila (213 mg, 0,80 mmol), paládio em carvão a 10% (tipo Degussa, 200 mg) em acetato de etila (20 mL) foi agitada em um hidrogenador Parr por 4 horas, a 0,241 MPa (35 psi). A mistura de reação foi filtrada e concentrada para produzir 3-amino-4-(aminocarbonil)benzoato de 1,1-dimetiletila (180 mg, 95% de rendimento). MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 237 (MH^+).

[000974] Etapa 3: Cloreto de acetila (50 μL , 0,32 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-amino-4-(aminocarbonil)benzoato de 1,1-dimetiletila (126 mg, 0,53 mmol) e piridina (52 μL , 0,64 mmol) em tetra-hidrofurano (3 mL) a 0°C , e a mistura resultante foi agitada por 1 hora, a 0°C . Esta foi resfriada bruscamente com água gelada (10 mL) e extraída com acetato de etila (3x 10 mL). O extrato combinado foi lavado com 15 mL de ácido cítrico aquoso a 5%, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura e, em seguida, seco com sulfato de sódio, filtrado e concentrado para produzir 3-(acetilamino)-4-(aminocarbonil)benzoato de 1,1-dimetiletila (140 mg, 94% de rendimento). MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: 279 (MH^+).

[000975] Etapa 4: Uma solução de 3-(acetilamino)-4-(aminocarbonil)benzoato de 1,1-dimetiletila (110 mg, 0,47 mmol) em ácido trifluoroacético (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos e concentrada, e o resíduo foi lavado com hexano (3 x 3 mL) e seco a vácuo para produzir ácido 3-(acetilamino)-4-(aminocarbonil)benzoico (100 mg, 97% de rendimento), MS (EI) para

$C_{10}H_{10}N_2O_4$: 223 (MH^+).

[000976] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 30: ácido 7-(aminocarbonil)-1H-indol-4-carboxílico:



[000977] Etapa 1: A uma solução de 1-metil 2-nitrotereftalato de 4-terc-butila (preparada de acordo com Gao, Y. et. al WO2001070737) (2,15 g, 7,64 mmols) em tetra-hidrofurano (30 mL) foi adicionada uma solução de brometo de vinilmagnésio a 1M em tetra-hidrofurano (23,0 mL) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Em seguida, agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente por 18 horas. Esta foi resfriada bruscamente pela adição de uma solução de cloreto de amônio aquoso a 1M, e a porção orgânica do solvente foi evaporada. O material resultante foi dividido com acetato de etila (300 mL), e a camada orgânica, separada e lavada com ácido cítrico aquoso a 10% (100 mL) e salmoura. Em seguida, foi seca com sulfato de sódio e filtrada; e o solvente foi concentrado. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna (eluente hexano:acetato de etila 9:1 para 7:3) para produzir 7-metil 1H-indol-4,7-dicarboxilato de 4-terc-butila (0,58 g, 27%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 10,00 (bs, 1H), 7,88 (dd, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,66 (s, 9H). MS (EI) para $C_{15}H_{17}NO_4$: 274 (M-H).

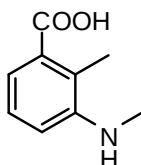
[000978] Etapa 2: A uma solução de 7-metil 1H-indol-4-7-dicarboxilato de 4-terc-butila (0,58 g, 2,10 mmols) em uma mistura de metanol (20 mL), tetra-hidrofurano (10 mL) e água (10 mL), foi adicionada uma solução aquosa de (2,1 mL, 4,20 mmols), e essa mistura de reação foi agitada a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, até o consumo total do material de partida. A porção orgânica do solvente foi evaporada, e o pH da solução aquosa foi ajustado para 3-4 pela adição de ácido clorídrico aquoso a 1M. A fase aquosa ácida foi dividida com acetato de etila (150 mL), e a ca-

mada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para produzir ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-7-carboxílico (0,36 g, 67%). MS (EI) para $C_{14}H_{15}NO_4$: 260 (M-H).

[000979] Etapa 3: Uma solução de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-7-carboxílico (0,36 g, 1,38 mmol), HATU (0,30 g, 1,60 mmol), 4-metilmorfolina (0,75 mL, 6,89 mmols) e uma solução de amônia a 2M em metanol (1,80 mL, 3,45 mmols) em dimetilformamida (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi diluída em acetato de etila (150 mL), e a camada orgânica, lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia em coluna utilizando clorofórmio:(hidróxido de amônio a 10% em metanol) 9:1 como eluente produziu 7-carbamoil-1H-indol-4-carboxilato de terc-butila (0,18 g, 50%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 10,50 (bs, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,30 (bd, 2H), 1,62 (s, 9H). MS (EI) para $C_{14}H_{16}N_2O_3$: 259 (M-H).

[000980] Etapa: 4: A uma solução de 7-carbamoil-1H-indol-4-carboxilato de terc-butila (0,15 g, 0,58 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (10 mL), e a mistura foi aquecida até o refluxo até o consumo total do material de partida. O solvente foi evaporado, seguido da evaporação rotativa do resíduo de uma mistura de acetato de etila (50 mL) e tolueno (50 mL). O procedimento foi repetido três vezes e o resíduo seco a vácuo para produzir ácido 7-(aminocarbonil)-1H-indol-4-carboxílico (0,16 g, 89%). MS (EI) para $C_{10}H_8N_2O_3$: 205 (MH^+).

[000981] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 31: ácido 2-metil-3-(metilamino)benzoico:

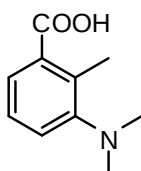


[000982] Etapa 1: Ao ácido 3-amino-2-metilbenzoico (500 mg, 3,3 mmols) em metanol (20 ml) foi adicionado ácido sulfúrico (500 µl), aquecendo-se a mistura por 22 horas, a 70°C, até a redução do volume por evaporação rotativa. O resíduo foi diluído em bicarbonato de sódio saturado e extraído com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio, filtrada e, em seguida, concentrada para produzir um óleo marrom claro (125 mg, 23%) de 3-amino-2-metilbenzoato de metila, o qual foi usado sem qualquer purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 6,99-6,93 (m, 1H), 6,89-6,86 (d, 1H), 6,81-6,78 (d, 1H), 5,12-5,07 (br. s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 166 (MH^+).

[000983] Etapa 2: A 3-amino-2-metilbenzoato de metila (125 mg, 0,758 mmol) em DMF (2 ml) foi adicionado DIPEA (291 µl, 1,67 mmol) e iodeto de metila (104 µl, 1,67 mmol), aquecendo-se a mistura por 6 horas, a 70°C, em um recipiente selado. A mistura foi diluída em hidróxido de potássio aquoso a 1N (3 ml) e imediatamente extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir um resíduo de cor marrom, o qual foi purificado por cromatografia em coluna e eluído em acetato de etila a 15% em hexanos. As frações puras foram concentradas para produzir 30 mg de uma fração de eluição maior, consistindo em 3-(dimetilamino)-2-metilbenzoato de metila, e 125 mg de uma fração de eluição menor, consistindo em 2-metil-3-(metilamino)benzoato de metila. ^1H RMN 2-metil-3-(metilamino)benzoato de metila (400 MHz, DMSO- d_6): 7,14-7,08 (m, 1H), 6,91-6,87 (d, 1H), 6,67-6,62 (d, 1H), 5,34-5,27 (br. s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,76-2,71 (d, 3H), 2,17 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 180 (MH^+). ^1H RMN 3-(dimetilamino)-2-metilbenzoato de metila (400 MHz, DMSO- d_6): 7,40-7,36 (d, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,63 (s, 6H), 2,39 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 194 (MH^+).

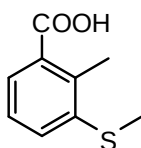
[000984] Etapa 3: A 2-metil-3-(metilamino)benzoato de metila (125 mg, 0,698 mmol) em metanol (7 ml) foi adicionado hidróxido de lítio aquoso a 2M (1,8 ml, 3,63 mmols), e a solução foi agitada por 3 horas, a 25°C, até a redução do volume por evaporação rotativa. A mistura aquosa foi diluída em água (3 ml), e o pH, ajustado para 5 com ácido clorídrico a 1N. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco a vácuo para produzir (50 mg, 42%) de ácido 2-metil-3-(metilamino)benzoico. MS (EI) para $C_9H_{11}NO_2$: 166 (MH^+).

[000985] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 32: ácido 3-(dimetilamino)-2-metilbenzoico:



[000986] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 31, utilizando 3-(dimetilamino)-2-metilbenzoato de metila (preparação do reagente 31, etapa 2) na etapa 3. MS (EI) para $C_{10}H_{13}NO_2$: 180 (MH^+).

[000987] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 33: ácido 2-metil-3-(metiltio)benzoico:



[000988] Etapa 1: A uma solução de ácido 3-amino-2-metilbenzoico (500 mg, 3,3 mmols) em metanol (5 mL) resfriada a 0 °C foi adicionado ácido clorídrico concentrado (1 mL), seguido de uma solução de nitrito de sódio (275 mg, 4,0 mmols) em água (2 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos, a 0 °C e, em seguida, aquecida até a temperatura ambiente e agitada por mais 30 minutos. A solução foi diluída em éter dietílico para produzir um resíduo sólido, que foi coletado por filtração e, então, lavado novamente com éter dietílico para produzir 700 mg de

um sal de diazônio intermediário. O sal de diazônio foi então transferido para uma solução aquecida (55 °C) de etilxantogenato de potássio (635 mg, 4,0 mmols) em água (5 mL), mantendo o pH 8 por meio da adição, em porções, de carbonato de sódio sólido. A solução foi agitada por 30 minutos, a 55 °C e, em seguida, resfriada até a temperatura ambiente, sendo despejada em uma solução de ácido clorídrico aquoso a 6N (30 mL). O precipitado que se formou foi coletado por filtração, lavado com água e, em seguida, com éter dietílico para produzir 270 mg, 1,05 mmol (32%) de ácido 3-[[etiloxi]carbonotioil]tio}-2-metilbenzoico. MS (EI) para $C_{11}H_{12}S_2O_3$: 257 (MH^+).

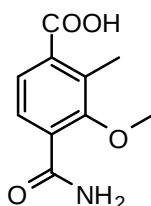
[000989] Etapa 2: O ácido 3-[[etiloxi]carbonotioil]tio}-2-metilbenzoico (270 mg, 1,05 mmol) em uma solução de hidróxido de sódio aquoso a 1N (3 mL) foi agitado em refluxo por 15 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, e o pH, ajustado para 2 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico concentrado. A mistura aquosa foi extraída duas vezes utilizando diclorometano, e as soluções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e, em seguida, secas com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração produziram 180 mg, 1,05 mmol (99%) de ácido 3-mercapto-2-metilbenzoico. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,87 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 3,43 (s, 1H), 2,62 (s, 3H).

[000990] Etapa 3: Uma mistura de ácido 3-mercapto-2-metilbenzoico (180 mg, 1,05 mmol), carbonato de cézio (690 mg, 2,1 mmols) e iodo-metano (132 μ l, 2,10 mmols) em dimetilformamida (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída em acetato de etila e, em seguida, lavada com cloreto de lítio aquoso a 5%, hidróxido de sódio aquoso a 1N, e salmoura, sendo então seco com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração produziram 138 mg, 0,62 mmol (58%) de 2-metil-3-(metiltio)benzoato de metila. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,58 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 4,09 (s,

3H), 2,83 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). MS (EI) para $C_{10}H_{12}SO_2$: 197 (MH^+).

[000991] Etapa 4: Uma solução de 2-metil-3-(metiltio)benzoato de metila (138 mg, 0,62 mmol) em hidróxido de potássio aquoso a 35%:metanol (1:3, 4 mL) foi agitada por 1 hora, a 80 °C. Após resfriamento até a temperatura ambiente, o metanol foi evaporado. Foi adicionado água (4 mL), e o pH da mistura resultante foi ajustado para 2 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico concentrado. O precipitado que se formou foi coletado por filtração, lavado com água e, em seguida, com éter dietílico para produzir 85 mg, 0,43 mmol (70%) de ácido 2-metil-3-(metiltio)benzoico. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,76 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). MS (EI) para $C_9H_{10}SO_2$: 181 ($M-H$).

[000992] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 34: ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-3-(metiloxi)benzoico:



[000993] Etapa 1: Uma solução de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (5 g, 33 mmols) e ácido sulfúrico concentrado (3 mL) em metanol (300 mL) foi agitada em refluxo por 48 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, e o pH, ajustado para 7 utilizando bicarbonato de sódio sólido. Alguma quantidade de metanol foi evaporada, e o resíduo, dividido entre uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila. A porção orgânica foi lavada com salmoura e, em seguida, seca com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração produziram 5,3 g, 32 mmols (97%) de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metila. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,41 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). MS (EI) para $C_9H_{10}O_3$: 167 (MH^+).

[000994] Etapa 2: A uma solução de terc-butilamina (1,6 mL, 15

mmols) em diclorometano (100 mL) a -78°C foi adicionado, gota a gota, uma solução de bromo (773 μL , 15 mmols em 15 mL de diclorometano), por mais de 30 minutos. A solução foi agitada por 30 minutos, a -78°C . À temperatura constante de -78°C , uma solução de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metila (2,5 g, 15 mmols em 15 mL de diclorometano) foi adicionada à mistura de reação, gota a gota, por mais de 30 minutos. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada por 15 horas. Esta foi lavada com ácido cítrico aquoso a 20% e, em seguida, com salmoura, sendo seca com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração produziram um resíduo de cor marrom, que foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel. Eluindo com éter dietílico a 10% em hexano, frações purificadas foram agrupadas e concentradas para produzir 612 mg, 2,5 mmols (17%) de 4-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metila na forma de um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,37-7,29 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3$: 245 (MH^+).

[000995] Etapa 3: Uma solução de 4-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metila (610 mg, 2,5 mmols), carbonato de cézio (1,22 g, 3,7 mmols) e iodometano (162 μL , 2,6 mmols) em dimetilformamida (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas. A mistura foi diluída em acetato de etila e, em seguida, lavada com cloreto de lítio aquoso a 5% e salmoura, sendo seco com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração produziram um resíduo alaranjado, que foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel. Elundo com éter dietílico a 15% em hexano, frações purificadas foram agrupadas e concentradas para produzir 455 mg, 1,76 mmol (71%) de 4-bromo-2-metil-3-(metiloxi)benzoato de metila na forma de um resíduo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$: 260 (MH^+).

[000996] Etapa 4: Em um vaso do tubo selado foi adicionado 4-

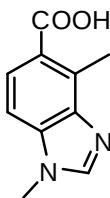
bromo-2-metil-3-(metiloxi)benzoato de metila (280 mg, 1,08 mmol), cianeto de cobre (I) (97 mg, 1,08 mmol) e dimetilformamida (2 mL). A mistura foi aquecida por 24 horas, a 150°C e, então, resfriada até a temperatura ambiente e filtrada com uma camada de Celite. Após lavar o Celite com acetato de etila, o filtrado combinado foi lavado com cloreto de lítio aquoso a 5% e salmoura e, em seguida, seco com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração produziram um resíduo de cor marrom, que foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel. Eluindo com acetato de etila a 10% em hexano, frações purificadas foram agrupadas e concentradas para produzir 150 mg, 0,73 mmol (68%) de 4-ciano-2-metil-3-(metiloxi)benzoato de metila. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,61 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 206 (MH^+).

[000997] Etapa 5: 4-ciano-2-metil-3-(metiloxi)benzoato de metila (150 mg, 0,73 mmol) em uma solução de hidróxido de potássio aquoso a 35%:metanol (1:3, 4 mL) foi agitado por 1 hora, a 60°C. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, e o metanol, removido por evaporação rotativa. Foi adicionado água (4 mL) à mistura, e o pH, ajustado para 2 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico concentrado. O precipitado que se formou foi coletado por filtração e lavado com água e, em seguida, com hexanos para produzir 86 mg, 0,45 mmol (62%) de ácido 4-ciano-2-metil-3-(metiloxi)benzoico. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$: 190 (M-H).

[000998] Etapa 6: A uma solução de ácido 4-ciano-2-metil-3-(metiloxi)benzoico (80 mg, 0,42 mmol) em DMSO:etanol (1:4, 1 mL) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso a 1N (1 mL) e peróxido de hidrogênio (30% em peso de água, 1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 72 horas e, em seguida, dividida entre hidróxido de sódio aquoso a 1N e acetato de etila, e a camada orgânica, descar-

tada. O pH da porção aquosa foi ajustado para 7 utilizando ácido clorídrico aquoso a 1N. A porção aquosa foi extraída diversas vezes utilizando acetato de etila, e a porção orgânica combinada foi lavada com salmoura e, em seguida, seca com sulfato de sódio anidro. A filtração e a concentração produziram 55 mg, 0,26 mmol (63%) de ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-3-(metiloxi)benzoico. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,77 (br s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$: 190 (M-H).

[000999] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 35: ácido 1,4-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico:



[0001000] Etapa 1: Uma mistura de ácido 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoico (sintetizado na preparação do reagente 22, etapa 1) (500 mg, 2,6 mmols), metanol (25 mL) e ácido sulfúrico concentrado (1,25 mL) foi agitada por 18 horas, a 60°C. A mistura de reação foi resfriada, concentrada, diluída em acetato de etila (50 mL), lavada com água (50 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2x 30 mL), salmoura (30 mL) e, então, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoato de metila (400 mg, 75% de rendimento), MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: 211 (MH^+).

[0001001] Etapa 2: Iodometano (125 μL , 2,0 mmols) foi adicionado à mistura de 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoato de metila (400 mg, 1,9 mmol) e hidreto de sódio (60% de dispersão de óleo, 84 mg, 2,1 mmols) em tetra-hidrofurano (10 mL) a 0°C. A mistura de reação foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 18 horas. Esta foi resfriada bruscamente com uma solução aquosa de cloreto de amônio saturado e extraída com acetato de etila. O extrato combinado foi lavado com água (2x 30 mL), salmoura (30 mL), seco com

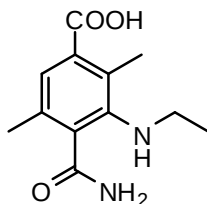
sulfato de sódio, filtrado e concentrado e, em seguida, purificado por cromatografia rápida (acetato de etila a 25% em hexanos) para produzir 2-metil-4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metila (308 mg, 72% de rendimento). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): 7,94 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,68 (br, 1H), 3,86 (d, 2H), 2,58 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: 225 (MH^+).

[0001002] Etapa 3: Uma mistura de 2-metil-4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metila (90 mg, 0,4 mmol), paládio em carvão a 10% (tipo Degussa, 90 mg), ácido acético (124 μL , 1,5 mmol) e acetato de etila (20 mL) foi agitada em um hidrogenador Parr por 18 horas, a 0,275 MPa (40 psi). A mistura de reação foi então filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em ácido fórmico e agitado por 1,5 hora, a 100 °C. Essa mistura foi concentrada, resfriada bruscamente com água gelada (15 mL), e o pH, ajustado para básico por meio da adição, em porções, de bicarbonato de sódio; em seguida, foi extraída com acetato de etila. O extrato combinado foi lavado com água (2x 30 mL), salmoura (30 mL), seco com sulfato de sódio, filtrado e concentrado para produzir 1,4-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metila (78 mg, 95% de rendimento). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 205 (MH^+).

[0001003] Etapa 4: Uma mistura de 1,4-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metila (78 mg, 0,38 mmol) em metanol (2 mL) e solução aquosa de hidróxido de sódio a 5% (2 mL) foi agitada por 1 hora, a 60°C. A mistura de reação foi concentrada, diluída com água (10 mL), e o pH, ajustado para 4; em seguida, foi saturada com cloreto de sódio sólido. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 10 mL), e o extrato combinado, lavado com água (15 mL), salmoura (15 mL), seco com sulfato de sódio, filtrado e concentrado para produzir ácido 1,4-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (46 mg, 63% de rendimento), MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: 191 (MH^+).

[0001004] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 36: ácido 4-

(aminocarbonil)-3-(etilamino)-2-5-dimetilbenzoico:



[0001005] Etapa 1: O ácido 2,5-Dimetiltereftálico (3 g, 15,5 mmols) foi suspenso em éter (30 mL) e metanol (10 mL), e resfriado em banho de gelo. (Trimetilsilil)diazometano (solução de 2 M em hexanos; 16 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1/2 hora e, em seguida, resfriada bruscamente com ácido acético (2 mL), até ser concentrado. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A porção orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e, em seguida, filtrada e concentrada para produzir 2,5-dimetiltereftalato de dimetila (3,18 g, 14,3 mmols, 93% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 2,57 (s, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$: 223 (MH^+).

[0001006] Etapa 2: 2,5-dimetiltereftalato de dimetila (3,14 g, 14,1 mmols) foi dissolvido em diclorometano (30 mL) e resfriado em banho de gelo. Ácido nítrico fumegante (7,6 mL) e ácido sulfúrico concentrado (0,92 mL) foram adicionados cuidadosamente, e a mistura foi agitada por 1h45. Esta foi então resfriada bruscamente com água e diluída em diclorometano. A porção aquosa foi extraída com diclorometano. A porção orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio e, em seguida, filtrada e concentrada para produzir um óleo amarelado, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de etila a 10-20% em hexanos) para produzir 2-5-dimetil-3-nitrotereftalato de dimetila (2,78 g, 10,4 mmols, 74% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); GCMS para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_6$: 267 (M^+).

[0001007] Etapa 3: 2-5-dimetil-3-nitrotereftalato de dimetila (2,27 g,

8,50 mmols) foi dissolvido em 1,4-dioxano (20 mL) e resfriado em banho de gelo. Hidróxido de sódio a 1N (8,5 mL) foi adicionado gota a gota, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2h15. Hidróxido de sódio a 1N (0,5 mL) adicional foi adicionado gota a gota, e a mistura, agitada à temperatura ambiente por mais 1 h, enquanto outra alíquota de 0,5 mL de hidróxido de sódio aquoso a 1N foi adicionada, mantendo-se a mistura em agitação por mais 1 hora. Esta foi diluída em água e lavada com éter. A porção aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 1N para o pH ~2 e, então, extraída com acetato de etila (2x). A porção de acetato de etila combinado foi seca com sulfato de sódio e, em seguida, filtrada e concentrada para produzir ácido 4-(metoxicarbonil)-2-5-dimetil-3-nitrobenzoico (rendimento quantitativo). ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 13,8 (br s, 1H), 7,93 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_6$: 252 (M-H).

[0001008] Etapa 4: ácido 4-(Metoxicarbonil)-2,5-dimetil-3-nitrobenzoico (9,5 mmols) foi suspenso em diclorometano (30 mL), e foi adicionado cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,82 g, 9,5 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (1,16 g, 9,5 mmols). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 ½ hora. Foi adicionado terc-Butanol (6 mL, 64 mmols), e a mistura foi agitada por 15 ½ horas. Foi adicionado terc-Butanol (20 mL, 213 mmols), e a mistura foi agitada em refluxo por 1 hora. O diclorometano foi removido, e a mistura, agitada por 21 horas, a 75 °C. Foram adicionados trietilamina (1,3 mL, 9,3 mmols) e cloreto de difenilfosforila (1,96 mL, 9,5 mmol), e a mistura foi agitada por 6 horas, a 75 °C. Esta foi resfriada até a temperatura ambiente e, em seguida, concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e ácido clorídrico a 1N. A porção orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1N e salmoura, seca com sulfato de sódio e, então, filtrada e concentrada para produzir um semissólido alaranjado, o qual foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, aceta-

to de etila a 5-15% em hexanos) para produzir 4-metil 2-5-dimetil-3-nitrotereftalato de 1-terc-butila (1,98 g, 6,4 mmols, 68% de rendimento) na forma bruta, como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,60 (s, 9H); GCMS para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: 309 (M^+).

[0001009] Etapa 5: 4-metil 2,5-dimetil-3-nitrotereftalato de 1-terc-butila (0,5 g, 1,62 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (4 mL). Paládio em carbono a 10 % em peso (tipo Degussa, 50 mg) foi adicionado à solução, e a mistura, tratada com hidrogênio por 3 horas à temperatura ambiente. Paládio em carbono a 10 % em peso (tipo Degussa, 50 mg) foi adicionado à solução, e a mistura, tratada com hidrogênio por mais 2 horas à temperatura ambiente. Paládio em carbono a 10 % em peso (tipo Degussa, 50 mg) foi adicionado à solução, e a mistura, tratada com hidrogênio por mais 5 horas à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, e o filtrado, concentrado para produzir 4-metil 3-amino-2-5-dimetiltereftalato de 1-terc-butila (0,444 g, 1,59 mmol, 98% de rendimento) na forma de um óleo de cor marrom. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,78 (s, 1H), 5,20 (br s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,59 (s, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 280 (MH^+).

[0001010] Etapa 6: 4-metil 3-amino-2,5-dimetiltereftalato de 1-terc-butila (0,444 g, 1,59 mmol) foi dissolvido em THF (10 mL), e na mistura foi injetado nitrogênio por 10 minutos. Foi adicionado iodeto de cobre (I) (302 mg, 1,59 mmol) e di-iodometano (0,64 mL, 7,93 mmols), seguido de nitrito isoamílico (0,63 mL, 4,74 mmols), e a mistura foi agitada em refluxo por 20 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e, em seguida, dividida entre acetato de etila e ácido clorídrico a 1N. A porção aquosa foi extraída com acetato de etila (2x). A porção orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e, em seguida, filtrada e concentrada para produzir um óleo, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de etila a

2-10% em hexanos). As frações puras foram combinadas e concentradas, e o resíduo, dividido entre acetato de etila e 1:1 solução saturada de bicarbonato de sódio: tiosulfato de sódio a 1M. A porção aquosa foi extraída com acetato de etila. A porção orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e, em seguida, filtrada e concentrada para produzir 4-metil 3-iodo-2,5-dimetiltereftalato de 1-terc-butila (300 mg, 0,769 mmol, 48% de rendimento) na forma de um óleo amarelado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,59 (s, 9H); GCMS para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{IO}_4$: 359 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$).

[0001011] Etapa 7: 4-metil 3-iodo-2,5-dimetiltereftalato de 1-terc-butila (300 mg, 0,769 mmol) foi dissolvido em dioxano (3 mL), e na mistura foi injetado nitrogênio por 15 minutos. Foi adicionado XANTFOS (18 mg, 0,031 mmol), carbonato de cério (326 mg, 1,00 mmol), etilamina (0,1 mL) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (14 mg, 0,015 mmol), e a mistura foi agitada em um tubo selado por 19 horas, a 95 °C. Foi adicionado XANTFOS (36 mg, 0,062 mmol), etilamina (0,1 mL) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (28 mg, 0,030 mmol), e a mistura foi agitada em um tubo selado por mais 20 horas, a 95 °C. Essa mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada com celite. A torta de filtro foi lavada com acetato de etila, e o filtrado foi concentrado para produzir um óleo alaranjado, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de etila a 2-10% em hexanos) para produzir 4-metil 3-(etilamino)-2,5-dimetiltereftalato de 1-terc-butila (158 mg, 0,515 mmol, 67% de rendimento) na forma de um óleo amarelado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,08 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (br s, 1H), 3,00 (q, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,59 (s, 9H), 1,14 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 308 (MH^+).

[0001012] Etapa 8: 4-metil 3-(etilamino)-2,5-dimetiltereftalato de 1-terc-butila (142 mg, 0,463 mmol) foi dissolvido em dioxano (2 mL) e

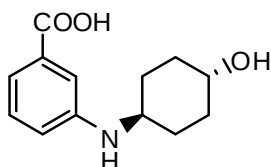
resfriado em banho de gelo. Foi adicionado hidróxido de lítio a 2N (0,25 mL), e a mistura foi agitada por 16 horas. Em seguida, foram adicionados metanol (0,5 mL) e hidróxido de lítio a 2N (0,25 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 ½ hora. A mistura foi resfriada em banho de gelo, e hidróxido de sódio a 1N (0,5 mL) foi adicionado, sendo a mistura agitada por 1 hora, aquecida até a temperatura ambiente e agitada por mais 1 hora. Em seguida, foi agitada por mais 16 horas, a 50-55 °C e, então, resfriada até a temperatura ambiente e acidificada com ácido clorídrico a 1N para o pH ~4.5. A mistura foi diluída em água e extraída com acetato de etila (2x). A porção orgânica foi seca com sulfato de sódio e, em seguida, filtrada e concentrada para produzir ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-2-(etilamino)-3,6-dimetilbenzoico (115 mg, 0,392 mmol, 85% de rendimento) na forma de um óleo de cor marrom. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (s, 1H), 2,97 (q, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,61 (s, 9H), 1,34 (t, 3H); MS (EI) para C₁₆H₂₃NO₄: 294 (MH⁺).

[0001013] Etapa 9: ácido 4-(terc-Butoxicarbonil)-2-(etilamino)-3,6-dimetilbenzoico (115 mg, 0,392 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (1 mL) e, em seguida, resfriado em banho de gelo. Foi adicionado N,N-Di-isopropiletilamina (0,07 mL, 0,403 mmol) e trifosgênio (40 mg, 0,135 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 ½ h. A mistura foi resfriada bruscamente com água e extraída com diclorometano (2x). A porção orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio e, em seguida, filtrada e concentrada para produzir 1-etil-5,8-dimetil-2,4-dioxo-2,4-di-hidro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carboxilato de terc-butila (109 mg, 0,342 mmol, 87% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (s, 1H), 4,06 (q, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,62 (s, 9H), 1,28 (t, 3H); MS (EI) para C₁₇H₂₁NO₅: 320 (MH⁺).

[0001014] Etapa 10: 1-etil-5,8-dimetil-2,4-dioxo-2,4-di-hidro-1H-

benzo[d][1,3]oxazina-7-carboxilato de terc-butila (90 mg, 0,282 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (6 mL), tratado com amônia por 15 minutos e, então, agitado à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada, e o resíduo, agitado por 15 minutos na forma de um suspenso em ácido cítrico a 20% (3 mL) e tetra-hidrofurano (1 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila. A porção aquosa foi basificada com bicarbonato de sódio e, então, extraída com acetato de etila. A porção orgânica combinada foi lavada com água e com salmoura, seca com sulfato de sódio e, em seguida, filtrada e concentrada para produzir uma película alaranjada, a qual foi tratada com ácido trifluoroacético (1 mL), à temperatura ambiente, por 2 horas. A mistura foi concentrada, e o resíduo, tratado com ácido clorídrico a 1N e concentrado. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de ácido clorídrico a 1N e acetonitrila e, em seguida, liofilizado para produzir sal cloridrato do ácido 4-aminocarbonil-3-(etilamino)-2-5-dimetilbenzoico (rendimento quantitativo). MS (EI) para $C_{12}H_{16}N_2O_3$: 237 (MH^+).

[0001015] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 37: ácido 3-[(trans-4-hidroxíciclo-hexil)-amino]benzoico:

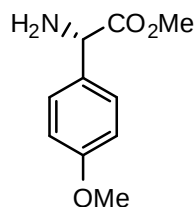


[0001016] Etapa 1: Uma suspensão de 3-bromobenzoato de metila (0,43 g, 2,00 mmols), trans-4-aminociclo-hexanol (0,35 g, 3,00 mmols), carbonato de cério (1,63 g, 5,00 mmols), Xantfos (0,024 g, 0,02 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,010 g, 0,01 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL) foi agitada por 18 horas, a 80 °C, em atmosfera de N_2 . Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada com uma camada de Celite e lavada com acetato de etila (200 mL), e o filtrado combinado, dividido com água. A camada orgânica foi separada e lavada com ácido clorídrico aquoso a 1M e salmoura, seca

com sulfato de sódio, filtrada, e a solução, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etila 4:1 para 3:2) para produzir 3-[(trans-4-hidroxíciclo-hexil)amino]benzoato de metila. (0,28 g, 56%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,18 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,46 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 250 (MH^+).

[0001017] Etapa 2: A uma solução de 3-[(trans-4-hidroxíciclo-hexil)amino]benzoato de metila (0,25 g, 1,00 mmol) em uma mistura de metanol (20 mL), tetra-hidrofurano (10 mL) e água (10 mL) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de potássio a 4M (0,5 mL, 2,00 mmols), e a mistura de reação foi aquecida até o refluxo por 5 minutos. A porção orgânica do solvente foi evaporada, e o pH da solução aquosa, ajustado para 2 pela adição de ácido clorídrico aquoso a 2M. A mistura aquosa foi dividida com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada, e a solução, concentrada para produzir ácido 3-[(trans-4-hidroxíciclo-hexil)amino]benzoico (40 mg, 17%). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 234 (M-H).

[0001018] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 38: 2-amino-2-(4-metoxifenil)-acetato de (S)-metila:



[0001019] Etapa 1: A uma solução de L-4-hidroxifenilglicina (1,00 g, 5,98 mmols) e hidrogenocarbonato de sódio (2,50 g, 29,11 mmols) em uma mistura de 1,4-dioxano (20 mL) e água (20 mL) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (1,40 g, 6,58 mmols) a 0 °C, agitando-se a mistura à temperatura ambiente por 18 horas. A porção orgânica do solvente foi evaporada, e a mistura de reação, dividida entre acetato

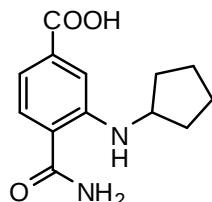
de etila (300 mL) e ácido clorídrico aquoso a 0,5M (50 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com ácido clorídrico aquoso a 0,5M, água e salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada, e o solvente foi concentrado para produzir ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acético (1,6 g, rendimento quantitativo). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,80 (bs, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,62 (d, 2H), 5,80 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 1,22 (s, 9H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: 266 (M-H).

[0001020] Etapa 2: A uma solução de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acético (1,60 g, 5,98 mmols) em dimetilformamida (20 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,85 g, 13,42 mmols), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, seguido da adição de iodeto de metila (0,76 mL, 12,20 mmols). A mistura de reação foi então agitada à temperatura ambiente por 18 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo, dividido entre acetato de etila (250 mL) e água (50 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e salmoura, seca com sulfato de sódio e filtrada, sendo o solvente concentrado para produzir 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-metoxifenil)acetato de (S)-metila (1,8 g, rendimento quantitativo). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,16 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 5,68 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,24 (s, 9H). MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: 294 (MH $^+$).

[0001021] Etapa 3: A uma solução de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-metoxifenil)acetato de (S)-metila (0,30 g, 1,00 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (2 mL), e a mistura, aquecida por 30 minutos, a 40 °C. O solvente foi evaporado, seguido de evaporação rotativa do resíduo do tolueno e de secagem a vácuo para produzir 2-amino-2-(4-metoxifenil)acetato de (S)-metila na forma de sal de trifluoroacetato (0,30 g, rendimento quantitativo). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7,18 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,68 (d, 1H), 4,82 (d,

1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (s, 3H). MS (EI) para $C_{10}H_{13}NO_3$: 196 (MH^+).

[0001022] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 39: ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopentilamino)-benzoico:



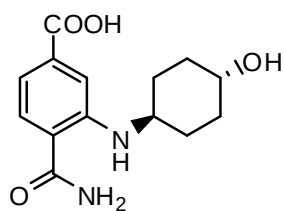
[0001023] Etapa 1: Uma mistura de 3-bromo-4-cianobenzoato de etila (500 mg, 1,97 mmol), XANTFOS (228 mg, 0,39 mmol), carbonato de cézio (1,282 g, 3,94 mmols), ciclopentilamina (233 mg, 2,75 mmols) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (180 mg, 0,20 mmol) em dioxano (5 mL) foi agitada por 17 horas, a 100 °C. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila (100 mL) e água (50 mL), a camada orgânica, lavada com salmoura (50 mL), seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. A cromatografia em coluna com sílica-gel (hexanos:acetato de etila 9:1) produziu 4-ciano-3-(ciclopentilamino)benzoato de etila (366 mg, 72% de rendimento) na forma de um óleo de cor marrom. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,43 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,38 (q, 2H), 3,93 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,39 (t, 3H). MS (EI) para $C_{15}H_{18}N_2O_2$: 259 (MH^+).

[0001024] Etapa 2: Uma solução de 4-ciano-3-(ciclopentilamino)benzoato de etila (363 mg, 1,41 mmol), carbonato de potássio (50 mg, 0,36 mmol) e peróxido de hidrogênio aquoso a 30% (0,25 mL) em DMSO (1,5 mL) foi agitada por 1 hora, a 60 °C. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, foi adicionado água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (50 mL). A camada orgânica foi lavada com água (10 mL) e salmoura (10 mL), seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para produzir 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopentilamino)benzoato de etila (333 mg, 86% de rendimento). MS (EI) para $C_{15}H_{20}N_2O_3$: 277 (MH^+).

[0001025] Etapa 3: Uma suspensão de 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopentilamino)benzoato de etila (333 mg, 1,21 mmol) e hidróxido de potássio (135 mg, 2,41 mmols) em metanol (6 mL) e água (2 mL) foi agitada por 1 hora, a 55 °C. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, foi adicionada água, e o pH foi ajustado para 4 com ácido clorídrico aquoso a 1N. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco para produzir ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopentilamino)benzoico (260 mg, 87% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (br s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 3,81 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,42 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 249 (MH^+).

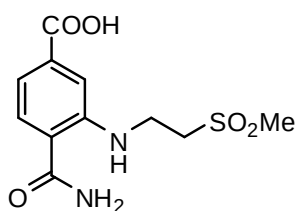
[0001026] Os componentes abaixo foram preparados com base tanto em técnicas de síntese análogas como na substituição por reagentes de partida alternativos. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, salvo indicação em contrário.

[0001027] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(trans-4-hidroxiciclo-hexil)-amino]benzoico:



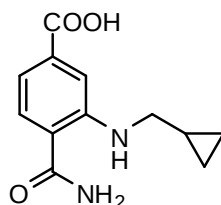
[0001028] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando trans 4-aminociclo-hexanol na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: 279 (MH^+).

[0001029] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-{[2-(metilsulfonil)etil]-amino}benzoico:



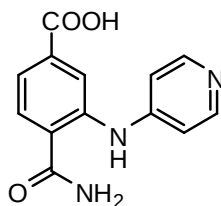
[0001030] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando cloridrato de 2-aminoetilmetilsulfona na etapa 1. MS (EI) para $C_{11}H_{14}N_2O_5S$: 287 (MH^+).

Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico:



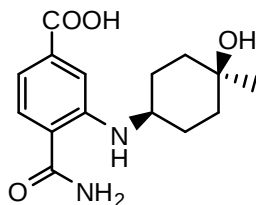
[0001031] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando aminometilciclopropano na etapa 1. MS (EI) para $C_{12}H_{14}N_2O_3$: 235 (MH^+).

Ácido 4-(aminocarbonil)-3-(piridin-4-ilamino)benzoico:



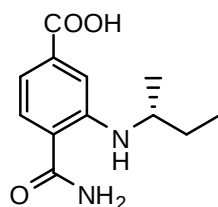
[0001032] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 4-aminopiridina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9,82 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,03 (d, 2H). MS (EI) para $C_{13}H_{11}N_3O_3$: 258 (MH^+).

Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino]benzoico:



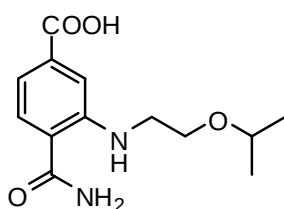
[0001033] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando cis-4-hidroxi-4-metilciclohexilamina (sintetizado de acordo com WO2005009966) na etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_{20}N_2O_4$: 293 (MH^+).

[0001034] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[[{(1R)-1-metilpropil}amino]-benzoico:



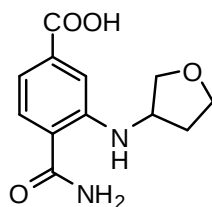
[0001035] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando (R)-(-)-3-metil-2-butilamina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 13,03 (br s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,42 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,07 (d, 3H), 0,94 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: 249 (M-H).

[0001036] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}amino)benzoico:



[0001037] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 2-[(1-metiletil)oxi]etanamina em etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: 267 (MH^+).

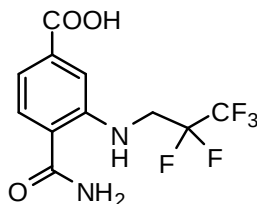
[0001038] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-(tetra-hidrofurano-3-ilamino)benzoico:



[0001039] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando cloridrato (+)-tetra-hidrofurano-3-amina na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: 251 (MH^+).

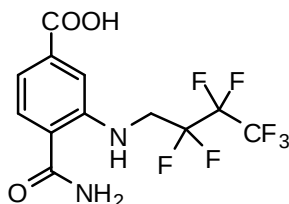
[0001040] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-(2,2,3,3,3-

pentafluoropropilamino)benzoico:



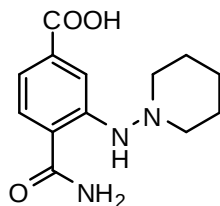
[0001041] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13,1 (br s, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,23 (td, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$: 311 (M-H).

[0001042] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilamino)benzoico:



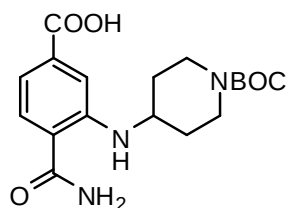
[0001043] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilamina na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_3$: 363 (MH^+).

[0001044] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-(piperidin-1-ilamino)benzoico:



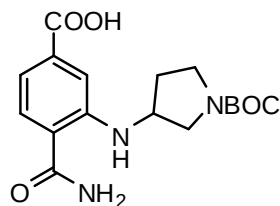
[0001045] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando piperidin-1-amina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,00 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 2,71 (br s, 4H), 1,75-1,69 (m, 4H), 1,47 (br s, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: 264 (MH^+).

[0001046] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-[(1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)piperidin-4-il)amino]benzoico:



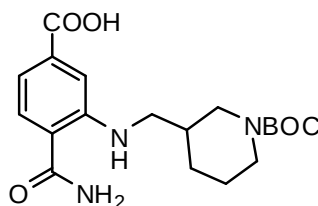
[0001047] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 1-terc-butoxicarbonil-4-aminopiperidina na etapa 1. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, metanol- d_4): 7,63 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$: 364 (MH^+).

[0001048] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-[(1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]pirrolidin-3-il)amino]benzoico:



[0001049] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 1-terc-butoxicarbonil-3-aminopirrolidina na etapa 1. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, metanol- d_4): 7,65 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ 250 ($\text{MH}^+ - \text{Boc}$).

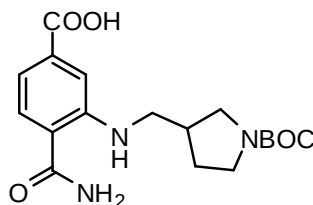
[0001050] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-{(1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]piperidin-3-il)metil]amino}benzoico:



[0001051] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 4-aminometil-1-N-(terc-butoxicarbonil)piperidina na etapa 1. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, metanol- d_4): 7,63 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,34

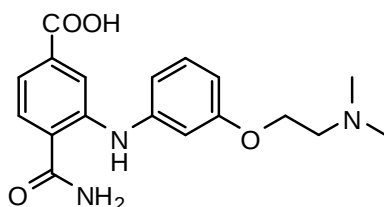
(s, 1H), 7,20 (d, J = 8,0Hz, 1H), 3,80 (br, s, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,95-1,60 (m, 3H), 1,44 (m, 3H), 1,40 (s, 9H). MS(EI) para $C_{19}H_{27}N_3O_5$ 378 (MH^+).

[0001052] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]pirrolidin-3-il)metil]amino}benzoico:



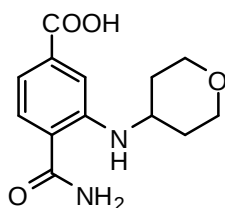
[0001053] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 3-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 7,63 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). MS(EI) para $C_{18}H_{25}N_3O_5$ 364 (MH^+).

[0001054] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(3-[(2-dimetilamino)etil]oxi}fenil)-amino]benzoico:



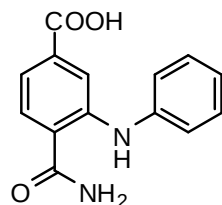
[0001055] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 3-[2-(dimetilamino)etoxi]anilina (*Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2005, 15(22), 4989-4993) na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 13,18 (br, s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,69 (d, J = 8,0Hz, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,84 (s, 6H). MS(EI) para $C_{18}H_{21}N_3O_4$ 344 (MH^+).

[0001056] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)benzoico:



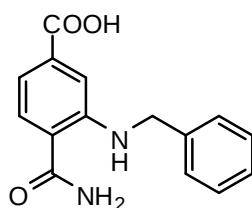
[0001057] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 4- aminotetra-hidropiran na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 7,64 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 3,96 (dt, 2H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,60 (td, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: 265 (MH^+).

[0001058] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-(fenilamino)benzoico:



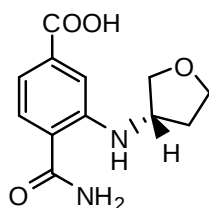
[0001059] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando anilina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,39-7,32 (m, 3H), 3,19 (d, 2H), 7,04 (t, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: 257 (MH^+).

[0001060] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-(benzilamino)benzoico:



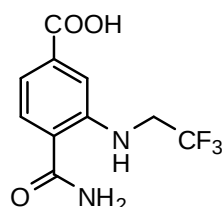
[0001061] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando benzilamina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 7,63 (d, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 4,43 (s, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 271 (MH^+).

[0001062] Ácido (S)-4-(aminocarbonil)-3-(tetra-hidrofuran-3-ilamino)benzoico:



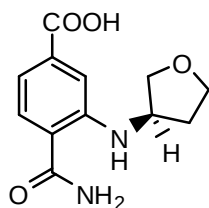
[0001063] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando (S)-tetra-hidrofuran-3-amina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): 7,69-7,63 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,04-3,91 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: 251 (MH^+).

[0001064] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzoico:



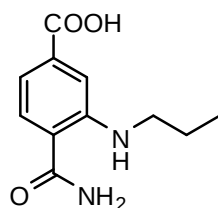
[0001065] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 2,2,2-trifluoroetilamina na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: 261 (M-H).

[0001066] Ácido (R)-4-(aminocarbonyl)-3-(tetra-hidrofuran-3-ilamino)benzoico:



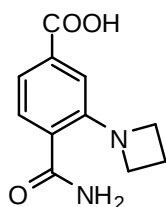
[0001067] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando (R)-tetra-hidrofuran-3-amina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 13,04 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,16-4,09 (br s, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,56-3,49 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: 251 (MH^+).

Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-(propilamino)benzoico:



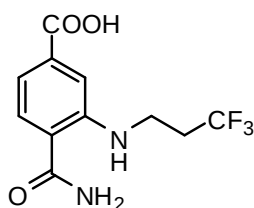
[0001068] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando n-propilamina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 13,01 (br s, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,36 (br s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 3,12-3,07 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 0,96 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 221 (M-H).

[0001069] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-(azetidin-1-il)benzoico:



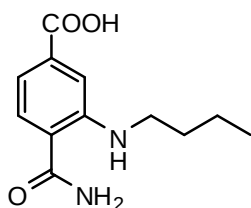
[0001070] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando azetidina na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: 221 (MH $^+$).

[0001071] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico:



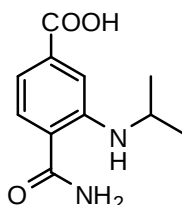
[0001072] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 3,3,3-trifluoropropilamina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 13,06 (br s, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: 277 (MH $^+$).

4-(Aminocarbonyl)-3-(butilamino)benzoico:



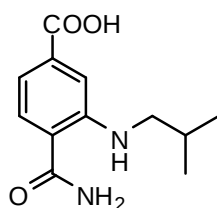
[0001073] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando n-butilamina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13,02 (br s, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 1,059-1,54 (m, 2H), 1,42-1,37 (m, 2H), 0,95-0,91 (m, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 237 (MH^+).

[0001074] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-[(1-metiletil)amino]benzoico:



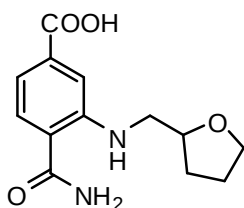
[0001075] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando isopropilamina na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 223 (MH^+).

[0001076] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-[(2-metilpropil)amino]benzoico:



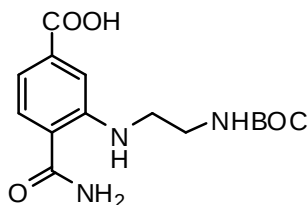
[0001077] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando isobutilamina na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 237 (MH^+).

[0001078] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-[(tetra-hidrofuran-2-ilmetil)amino]benzoico:



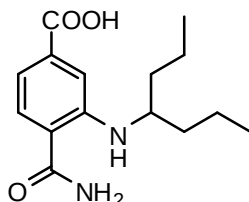
[0001079] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 2-tetra-hidrofurfurilamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{13}H_{16}N_2O_4$: 265 (MH^+)

[0001080] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-{[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil]amino}benzoico:



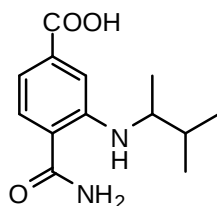
[0001081] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando N-Boc-etilenodiamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_{21}N_3O_5$: 324 (MH^+).

[0001082] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-[(1-propilbutil)amino]benzoico:



[0001083] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 4-heptilamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_{22}N_2O_3$: 279 (MH^+).

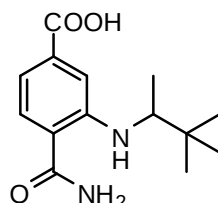
[0001084] Ácido 4-(aminocarbonyl)-3-[(1-2-dimetilpropil)amino]benzoico:



[0001085] Preparado de acordo com o método de preparação do rea-

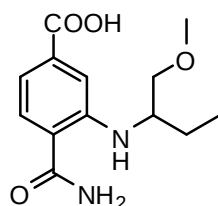
gente 39, utilizando 1-2-dimetilpropilamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{13}H_{18}N_2O_3$: 251 (MH^+).

[0001086] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]benzoico:



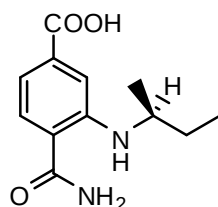
[0001087] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 1,2,2-trimetilpropilamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{14}H_{20}N_2O_3$: 265 (MH^+).

[0001088] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-(metiloxi)metil)propil]amino)benzoico:



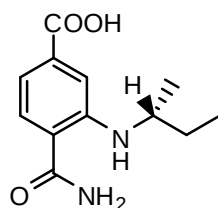
[0001089] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 2-amino-1-metoxibutano na etapa 1. MS (EI) para $C_{13}H_{18}N_2O_4$: 267 (MH^+).

[0001090] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1S)-1-metilpropil]amino}benzoico:



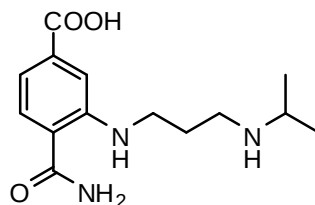
[0001091] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando (S)-(+)-2-butilamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{12}H_{16}N_2O_3$: 237 (MH^+).

[0001092] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzoico:



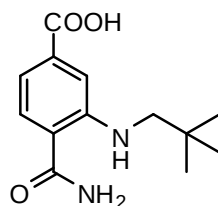
[0001093] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando (*R*)-(-)-2-butilamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{12}H_{16}N_2O_3$: 237 (MH^+).

[0001094] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-({3-[(1-metiletil)amino]propil}amino)benzoico:



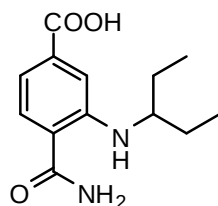
[0001095] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando N-isopropil-1,3-propanodiamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{14}H_{21}N_3O_3$: 507,2 (MH^+).

[0001096] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(2,2-dimetilpropil)amino]benzoico:



[0001097] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando neopentilamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{13}H_{18}N_2O_3$: 251 (MH^+).

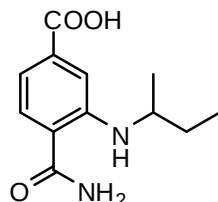
[0001098] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-etilpropil)amino]benzoico:



[0001099] Preparado de acordo com o método de preparação do rea-

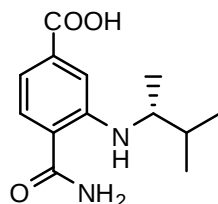
gente 39, utilizando 3-aminopentano na etapa 1. MS (EI) para $C_{13}H_{18}N_2O_3$: 251 (MH^+).

[0001100] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-metilpropil)amino]benzoico:



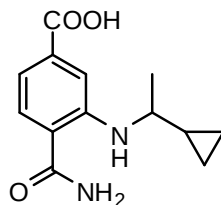
[0001101] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 2-aminobutano na etapa 1. MS (EI) para $C_{12}H_{16}N_2O_3$: 251 (MH^+).

[0001102] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[[1-(1R)-1,2-dimetilpropil]amino]benzoico:



[0001103] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando (2R)-3-metilbutan-2-amina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s, 1H), 8,30-8,24 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69-7,64 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03-6,98 (d, 1H), 3,46-3,39 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,09-1,04 (d, 3H), 0,97-0,93 (d, 3H), 0,91-0,87 (d, 3H). MS (EI) para $C_{13}H_{18}N_2O_3$: 251 (MH^+).

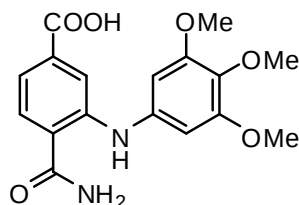
[0001104] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[(1-ciclopropiletil)amino]benzoico:



[0001105] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 1-ciclopropiletanamina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (br s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,18 (d,

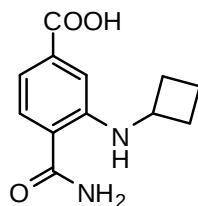
3H), 0,95 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,24 (m, 2H). MS (EI) para $C_{13}H_{16}N_2O_3$: 247 (M-H).

[0001106] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]amino]benzoico:



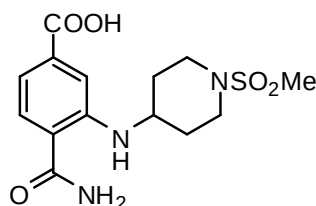
[0001107] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando 3,4,5-trimetoxianilina na etapa 1. MS (EI) para $C_{17}H_{18}N_2O_6$: 345 (M-H).

[0001108] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclobutilamino)benzoico:



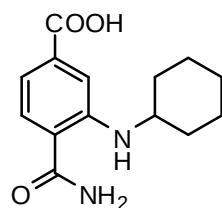
[0001109] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando ciclobutilamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{12}H_{14}N_2O_3$: 233 (M-H).

[0001110] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]benzoico:



[0001111] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 39, utilizando cloridrato de metilsulfonil-piperidin-4-ilamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{14}H_{19}N_3O_5S$: 340 (M-H).

[0001112] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 40: ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclo-hexilamino)benzoico:



[0001113] Etapa 1: A um vaso de pressão foi adicionado 3-bromo-4-cianobenzoato de benzila (150 mg, 0,47 mmol), preparado conforme descrito no exemplo 11 (etapas 1 e 2), carbonato de cézio (310 mg, 0,95 mmol), ciclo-hexilamina (108 uL, 0,95 mmol), XANTFOS (27 mg, 0,047 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (21 mg, 0,023 mmol) e dioxano (3 mL). O vaso foi selado e aquecido por 4 horas, a 95 °C. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída em acetato de etila e lavada com água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secos com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila a 10% em hexanos) para produzir 4-ciano-3-(ciclo-hexilamino)benzoato de benzila (118 mg, 0,35 mmol, 75% de rendimento) na forma de um xarope amarelado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,45-7,30 (m, 7H), 7,27 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,56 (d, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,31-1,20 (m, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: 333 (M-H).

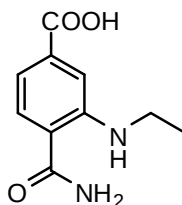
[0001114] Etapa 2: A uma solução de 4-ciano-3-(ciclo-hexilamino)benzoato de benzila (66,2 mg, 0,198 mmol) em DMSO (2 mL) foi adicionado carbonato de potássio (27,4 mg, 0,198 mmol), seguido de peróxido de hidrogênio aquoso a 30% (5 gotas). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 45 minutos e, em seguida, diluída em acetato de etila. Foi adicionada água, e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi então extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secos com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila a 40% em hexanos) para produzir 4-(aminocarbonil)-

3-(ciclo-hexilamino)benzoato de benzila (45,0 mg, 0,128 mmol, 64% de rendimento) na forma de uma película amarelada. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,81 (d, 1H), 7,46-7,32 (m, 7H), 7,16 (dd, 1H), 5,77 (br s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,45-1,23 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 353 (MH^+).

[0001115] Etapa 3: A uma solução de 4-(aminocarbonil)-3-(ciclo-hexilamino)benzoato de benzila (45 mg, 0,128 mmol) em metanol (2 mL) foi adicionado paládio em carbono (10% em peso, tipo Degussa, 45 mg). A mistura foi agitada vigorosamente por 50 minutos em 1 atm de hidrogênio. O catalisador foi removido por filtração com celite, e o filtrado, concentrado para produzir ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclo-hexilamino)benzoico (25 mg, 0,095 mmol, 74% de rendimento) na forma de um pó amarelado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,59 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,38-1,25 (m, 3H).

[0001116] Os reagentes abaixo foram preparados com base tanto em técnicas de síntese análogas como na substituição por reagentes de partida alternativos. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, salvo indicação em contrário.

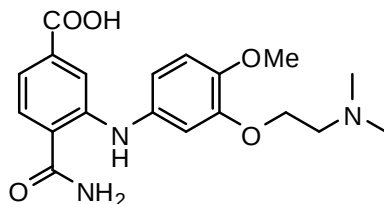
[0001117] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-(etilamino)benzoico:



[0001118] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 40, utilizando etilamina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,99-7,95 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 3,19-3,12 (m, 2H), 1,20 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: 209 (MH^+).

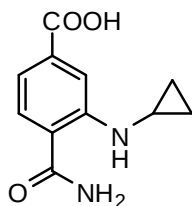
[0001119] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-4-

(metiloxi)fenil]amino}benzoico:



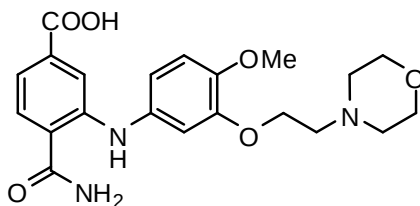
[0001120] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 40, utilizando 3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-4-(metiloxi)fenilamina (Gaster et al. *J. Med. Chem.* 1998, 41(8), 1218-1235) na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 4,34-4,30 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,55-3,51 (m, 2H), 2,99 (s, 6H).

[0001121] Ácido 4-(aminocarbonil)-3-(ciclopropilamino)benzoico:



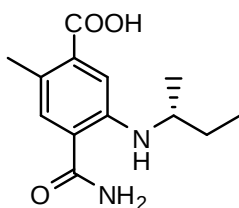
[0001122] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 40, utilizando ciclopropilamina na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: 221 (MH^+).

[0001123] Ácido 4-(aminocarbonil-3-[4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)fenilamino]-benzoico:



[0001124] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 40, utilizando 4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)anilina (Witty et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 4865-4871) na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$: 414 (M-H).

[0001125] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 41: ácido (R)-5-(sec-butilamino)-4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico:



[0001126] Etapa 1: A uma solução resfriada (0°C) de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (15,1 g, 0,070 mol) em tetra-hidrofurano (180 mL) e metanol (45 mL) foi lentamente adicionado (trimetilsilil)diazometano (2,0M em hexanos, 42 mL, 0,084 mol). A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora, até ser concentrada a vácuo em rotoevaporador para produzir 4-bromo-2-metilbenzoato de metila (16 g, 100%) na forma de um óleo amarelado. O resíduo foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,78 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). MS (EI) para C₉H₉BrO₂: 230 (MH⁺).

[0001127] Etapa 2: A uma solução de 4-bromo-2-metilbenzoato de metila (26,6 g, 0,116 mol) em DMF (300 mL) foi adicionado cianeto de zinco (8,1 g, 0,07 mol), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (6,7 g, 0,0058 mol). A mistura de reação foi colocada em banho de óleo a 100°C e agitada por 2 horas, até ser filtrada com uma camada de celite. A torta de filtro foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado a vácuo em rotoevaporador, e o resíduo, purificado por cromatografia rápida (acetato de etila a 10% em hexanos) para produzir 4-ciano-2-metilbenzoato de metila (18,1 g, 89%) na forma de um pó esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,97 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (br m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

[0001128] Etapa 3: Uma solução de 4-ciano-2-metilbenzoato de metila (18,1 g, 0,103 mol) em ácido sulfúrico concentrado (130 mL) foi resfriada a -10°C. Mantendo-se esta temperatura interna, ácido nítrico fumegante (15,6 mL) foi lentamente adicionado por um período de 30 minutos. A mistura de reação foi agitada por mais 2 ½ horas, a 0°C, até ser despejada em 1,0 L de gelo e, então, dividida com acetato de

etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de magnésio anidro e, em seguida, concentrada a vácuo em rotoevaporador. O resíduo foi triturado com acetato de etila a 10%/hexanos para produzir 4-ciano-2-metil-5-nitrobenzoato de metila (14,8 g, 65%) na forma de um pó esbranquiçado. O produto do título foi isolado como o isômero principal em uma mistura regioisomérica 9:1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), Principal: 8,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); Secundário: 8,07 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$: 238 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$).

[0001129] Etapa 4: A uma solução de 4-ciano-2-metil-5-nitrobenzoato de metila (14,8 g, 0,0672 mol) em ácido acético (250 mL) foi adicionado pó de ferro (22,5 g, 0,40 mol). A mistura de reação foi aquecida a 45°C e agitada por 1 hora, em cujo tempo ela foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada com uma camada de celite, e a torta de filtro, lavada com acetato de etila. O volume do filtrado foi reduzido à metade e, então, dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de lítio a 10% e, então, com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado com hexanos para produzir 5-amino-4-ciano-2-metilbenzoato de metila (11,7 g, 91%) na forma de um pó amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,28 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: 191 (MH^+).

[0001130] Etapa 5: A uma solução de 5-amino-4-ciano-2-metilbenzoato de metila (5,0 g, 0,0262 mol) em THF (100 mL) foi adicionado iodeto de cobre (5,0 g, 0,0262 mol), di-iodometano (10,5 mL, 0,131 mol) e nitrito isoamílico (10,5 mL, 0,0786 mol). A mistura de reação foi aquecida a 85°C e agitada por 3 horas, em cujo tempo ela foi

resfriada até a temperatura ambiente. A mistura heterogênea foi filtrada com uma camada de celite, e a torta de filtro, lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado, e o resíduo, purificado por cromatografia rápida (hexanos 100% para éter dietílico 2% em hexanos) e, então, triturado com hexanos para produzir 4-ciano-5-iodo-2-metilbenzoato de metila (3,7 g, 76%) na forma de um pó esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,39 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

[0001131] Etapa 6: A uma solução de 4-ciano-5-iodo-2-metilbenzoato de metila (500 mg, 1,66 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL) foi adicionado 9-9-dimetil-4-5-(bis(difenilfosfino)xanteno (96 mg, 0,166 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (76 mg, 0,083 mmol), carbonato de cério (1,08 g, 3,32 mmols) e (R)-butan-2-amina (506 μL , 4,98 mmols). A mistura de reação foi aquecida a 95°C e agitada por 16 horas, em cujo tempo ela foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura heterogênea foi filtrada com uma camada de celite, e a torta de filtro, lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado, e o resíduo, purificado por cromatografia rápida (hexanos 100% para acetato de etila 5% em hexanos) para produzir 5-(sec-butilamino)-4-ciano-2-metilbenzoato de (R)-metila (300 mg, 73%) na forma de um óleo amarelo claro. MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: 247 (MH^+).

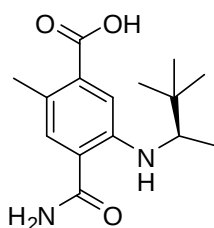
[0001132] Etapa 7: A uma solução resfriada (0°C) de 5-(sec-butilamino)-4-ciano-2-metilbenzoato de (R)-metila (300 mg, 1,22 mmol) em DMSO (1,5 mL) foi adicionado solução de peróxido de hidrogênio a 30% (258 μL , 8,96 mmols) e carbonato de potássio (56 mg, 0,402 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 4 horas, em cujo tempo ela foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (hexanos 100% para acetato de etila 10% em hexanos) para produzir 5-(sec-butilamino)-4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoato de (R)-metila (300 mg,

93%) na forma de cristais amarelos. MS (EI) para $C_{14}H_{20}N_2O_3$: 265 (MH^+).

[0001133] Etapa 8: A uma solução de 5-(sec-butilamino)-4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoato de (R)-metila (300 mg, 1,13 mmol) em metanol (2,0 mL) e diclorometano (1,0 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio a 2,0M (2,0 mL, 4,0 mmols). A mistura de reação foi aquecida a 45°C e agitada por 2 horas, em cujo tempo ela foi resfriada até a temperatura ambiente e todos os voláteis foram removidos por evaporação rotativa. À solução residual foi lentamente adicionado a 1,0M ácido clorídrico aquoso para alcançar um pH menor que 2. O precipitado amarelado foi coletado por filtração e lavado com água para produzir ácido (R)-5-(sec-butilamino)-4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico (210 mg, 65%). MS (EI) para $C_{13}H_{18}N_2O_3$: 251 (MH^+).

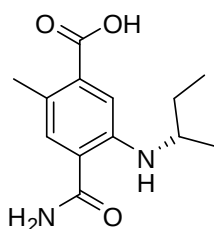
[0001134] Os reagentes abaixo foram preparados com base tanto em técnicas de síntese análogas como na substituição por reagentes de partida alternativos. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, salvo indicação em contrário.

[0001135] Ácido (R)-4-(aminocarbonil)-5-(3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-metilbenzoico:



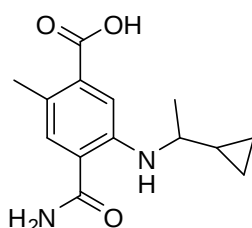
[0001136] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando (R)-3,3-dimetilbutan-2-amina na etapa 6. MS (EI) para $C_{15}H_{22}N_2O_3$: 279 (MH^+).

[0001137] Ácido (S)-5-(sec-butilamino)-4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico:



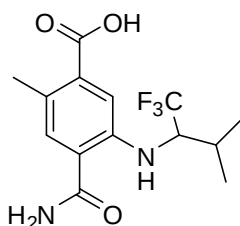
[0001138] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando (S)-butan-2-amina na etapa 6. MS (EI) para $C_{13}H_{18}N_2O_3$: 251 (MH^+).

[0001139] Ácido 4-(aminocarbonyl)-5-(1-ciclopropiletilamino)-2-metilbenzoico:



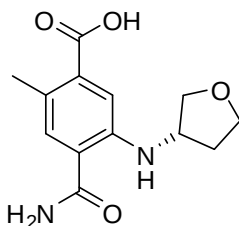
[0001140] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando 1- ciclopropiletanamina na etapa 6. MS (EI) para $C_{14}H_{18}N_2O_3$: 263 (MH^+).

[0001141] Ácido 4-(aminocarbonyl)-2-metil-5-(1,1,1-trifluór-3-metilbutan-2-ilamino)benzoico:



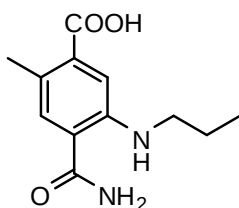
[0001142] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando 1,1,1-trifluór-3-metilbutan-2-amina na etapa 6. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,07 (d, 3H), 1,02 (d, 3H); MS (EI) para $C_{14}H_{17}F_3N_2O_3$: 319 (MH^+).

[0001143] Ácido (S)-4-(aminocarbonyl)-2-metil-5-(tetra-hidrofuran-3-ilamino)benzoico:



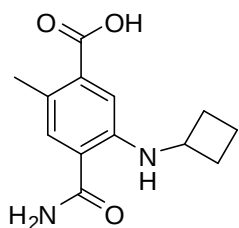
[0001144] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando (S)-tetra-hidrofuran-3-amina na etapa 6. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12,95 (br s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (br s, 1H), 7,06 (br s, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27-2,17 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: 265 (MH^+).

[0001145] Ácido 4-(aminocarbonyl)-2-metil-5-(propilamino)benzoico:



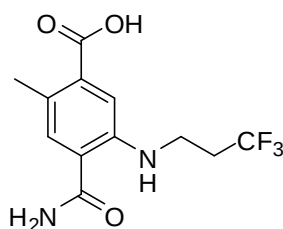
[0001146] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando propan-1-amina na etapa 6. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,45 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,69 (q, 2H), 1,03 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 237 (MH^+).

[0001147] Ácido 4-(aminocarbonyl)-5-(ciclobutilamino)-2-metilbenzoico:



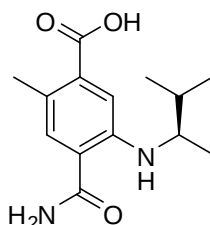
[0001148] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando ciclobutanamina na etapa 6. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,43 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,85 (m, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 249 (MH^+).

[0001149] Ácido 4-(aminocarbonyl)-2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzoico:



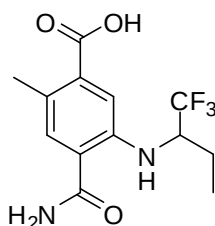
[0001150] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando 3,3,3-trifluoropropan-1-amina na etapa 6. MS (EI) para $C_{12}H_{13}F_3N_2O_3$: 291 (MH^+).

[0001151] Ácido (R)-4-(aminocarbonyl)-2-metil-5-(3-metilbutan-2-ilamino)benzoico:



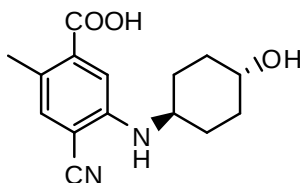
[0001152] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando (R)-3-metilbutan-2-amina na etapa 6. MS (EI) para $C_{14}H_{20}N_2O_3$: 265 (MH^+).

[0001153] Ácido 4-(aminocarbonyl)-2-metil-5-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilamino)benzoico:



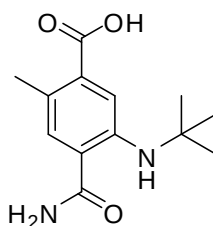
[0001154] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando sal cloridrato 1,1,1 trifluorobutano-2-amina (sintetizado na preparação do reagente 53) na etapa 6. MS (EI) para $C_{13}H_{15}F_3N_2O_3$: 305 (MH^+).

[0001155] Ácido 4-ciano-5-(trans-4-hidroxiciclo-hexilamino)-2-metilbenzoico:



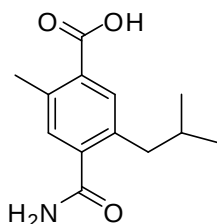
[0001156] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando trans-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclo-hexanamina na etapa 6, seguido da desproteção do grupo de proteção silila, conforme descrito por Greene, T.W. and Wuts, P.G.M, *Protective Groups in Organic Synthesis* 1999, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, com exceção da etapa 7. MS (EI) para $C_{15}H_{18}N_2O_3$: 273 (M-H).

[0001157] Ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-metilbenzoico:



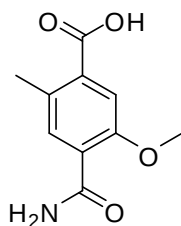
[0001158] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando 1,1-dimetiletilamina na etapa 6. MS (EI) para $C_{13}H_{18}N_2O_3$: 251 (MH⁺).

[0001159] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-(2-metilpropil)benzoico:



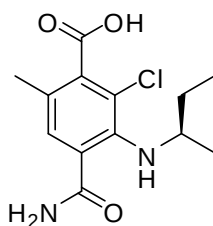
[0001160] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando ácido isobutilborônico na etapa 6. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,84 (s,1H), 7,39 (s,1H), 2,80-2,78 (d, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,00-0,99 (d, 6H). MS (EI) para $C_{13}H_{17}NO_3$: 236 (M-H).

[0001161] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-(metiloxi)benzoico:



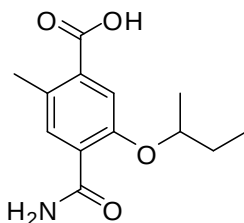
[0001162] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, em substituição à etapa 6, com a conversão de 4-ciano-5-iodo-2-metilbenzoato de metila em 4-ciano-5-hidroxi-2-metilbenzoato de metila, de acordo com o método descrito em Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2007), 55(9), 1361-1364, seguido de alquilação de fenol com iodometano, procedendo então às etapas 7 e 8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,69 (b, 1H), 7,63 (b, 2H), 7,45 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: 210 (MH^+).

[0001163] Ácido 4-(aminocarbonyl)-2-cloro-6-metil-3-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoico:



[0001164] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando (R)-1-metilpropilamina na etapa 6, seguido de cloração da anilina resultante utilizando N-clorossuccinimida, procedendo então às etapas 7 e 8. MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$: 285 (MH^+).

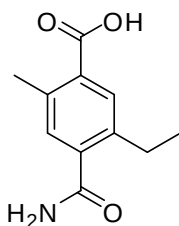
[0001165] Ácido 4-(aminocarbonyl)-2-metil-5-[(1-metilpropil)oxi]benzoico:



[0001166] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, em substituição à etapa 6, com a conversão de 4-ciano-5-

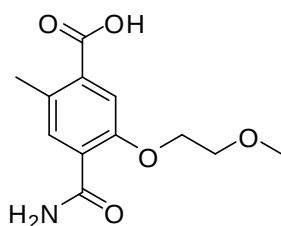
iodo-2-metilbenzoato de metila em 4-ciano-5-hidroxi-2-metilbenzoato de metila, de acordo com o método descrito em Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2007), 55(9), 1361-1364, seguido de alquilação de fenol com 2-bromobutano, procedendo então às etapas 7 e 8. MS (EI) para $C_{13}H_{17}NO_4$: 252 (MH^+).

[0001167] Ácido 4-(aminocarbonil)-5-etil-2-metilbenzoico:



[0001168] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, utilizando cloreto de etilmagnésio na etapa 6 de acordo com o método descrito em Synlett 1996, 5, 473-474, procedendo então às etapas 7 e 8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,71 (q, 2H), 1,14 (t, 3H). MS (EI) para $C_{11}H_{13}NO_3$: 208 (MH^+).

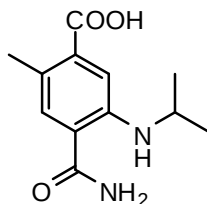
[0001169] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-[[2-(metiloxi)etil]oxi]benzoico:



[0001170] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 41, em substituição à etapa 6, com a conversão de 4-ciano-5-iodo-2-metilbenzoato de metila em 4-ciano-5-hidroxi-2-metilbenzoato de metila de acordo com o método descrito em Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2007), 55(9), 1361-1364, seguido de alquilação de fenol com 2-bromoetil metil éter, procedendo então às etapas 7 e 8. MS (EI) e $C_{12}H_{15}NO_5$: 254 (MH^+).

PREPARAÇÃO DO REAGENTE 42: ácido 4-

(aminocarbonil)-5-(isopropilamino)-2-metilbenzoico:



[0001171] Etapa 1: 5-amino-4-ciano-2-metilbenzoato de metila (sintetizado na preparação do reagente 41, etapa 4) (240 mg, 1,26 mmol) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (7 mL) e tratado com ácido trifluoroacético (0,6 mL, 7,57 mmols), acetona (0,28 mL, 3,79 mmols) e triacetoxiboroidreto de sódio (802 mg, 3,78 mmols) por 20 minutos, a 45 °C. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e resfriada bruscamente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, sendo então dividida com diclorometano. A porção aquosa foi extraída com diclorometano. A porção orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e, em seguida, filtrada e concentrada para produzir um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, diclorometano a 10% em hexanos) para produzir 4-ciano-5-(isopropilamino)-2-metilbenzoato de metila (224 mg, 0,96 mmol, 76% de rendimento) na forma de um óleo amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,77-3,74 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: 233 (MH^+).

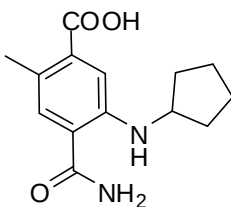
[0001172] Etapa 2: 4-ciano-5-(isopropilamino)-2-metilbenzoato de metila (224 mg, 0,96 mmol) foi dissolvido em DMSO (2 mL) e resfriado em banho de água gelada. Foi adicionado peróxido de hidrogênio aquoso a 30% (0,2 mL) e carbonato de potássio (42,6 mg, 0,31 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e solução aquosa de cloreto de lítio a 10%. A porção aquosa foi extraída com acetato de etila. A porção orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio e, então, filtrada e concentrada como um óleo amarelo, o qual foi purificado por

cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de etila a 15-30% em hexanos para produzir 4-aminocarbonil-5-(isopropilamino)-2-metilbenzoato de metila (202 mg, 0,81 mmol, 83% de rendimento) na forma de um óleo amarelado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 5,70 (br s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75-3,68 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,26-1,24 (m, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: 251 (MH^+).

[0001173] Etapa 3: 4-aminocarbonil-5-(isopropilamino)-2-metilbenzoato de metila (202 mg, 0,81 mmol) foi dissolvido em metanol (3 mL) e tratado com hidróxido de sódio a 1M (3 mL, 3 mmols) por 1 ½ hora, a 45 °C. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada para produzir um resíduo aquoso, o qual foi acidificado com ácido clorídrico a 1N para o pH ~3. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e seco para produzir ácido 4-aminocarbonil-5-(isopropilamino)-2-metilbenzoico (99,5 mg, 0,42 mmol, 52% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12,95 (br s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 237 (MH^+).

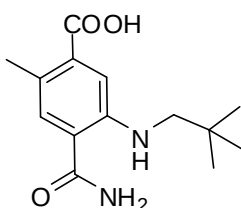
[0001174] Os reagentes de partida abaixo foram preparados com base tanto em técnicas de síntese análogas como na substituição por reagentes de partida alternativos. Nos casos em que um aldeído foi usado como substrato (etapa 1), o ácido acético foi usado, de modo geral, em substituição ao ácido trifluoroacético. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, salvo indicação em contrário.

[0001175] Ácido 4-(aminocarbonil)-5-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoico:



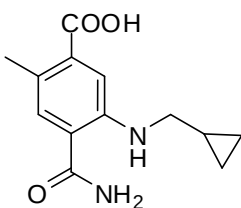
[0001176] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando ciclopentanona na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12,90 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 4H), 1,43-1,33 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: 263 (MH^+).

[0001177] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-(neopentilamino)benzoico:



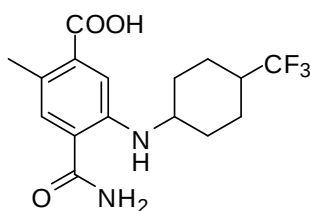
[0001178] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando pivalaldeído na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12,94 (br s, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,87 (d, 2H), 2,34 (s, 3H), 0,97 (m, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: 265 (MH^+).

[0001179] Ácido 4-(aminocarbonil)-5-(ciclopropilmetilamino)-2-metilbenzoico:



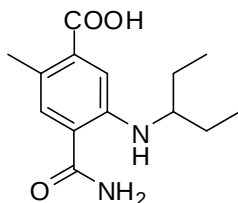
[0001180] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando ciclopropanocarbaldéido na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12,89 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,35 (t, 3H), 1,07-1,04 (m, 1H), 0,52-0,47 (m, 2H), 0,25-0,21 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 249 (MH^+).

[0001181] Ácido 4-aminocarbonil-2-metil-5-[4-(trifluorometil)ciclohexilamino] benzoico:



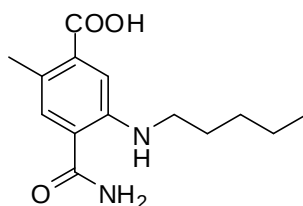
[0001182] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando 4-(trifluorometil)ciclo-hexanona na etapa 1. MS (EI) para $C_{16}H_{19}F_3N_2O_3$: 345 (MH^+).

[0001183] Ácido 4-aminocarbonyl-2-metil-5-(pentan-3-ilamino)benzoico:



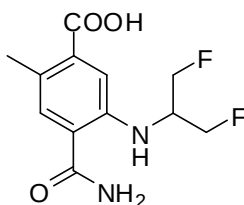
[0001184] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando pentan-3-ona na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,44 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H enterrado), 2,41 (s, 3H), 1,68-1,46 (m, 4H), 0,94 (t, 6H); MS (EI) para $C_{14}H_{20}N_2O_3$: 265 (MH^+).

[0001185] Ácido 4-aminocarbonyl-2-metil-5-(pentilamino)benzoico:



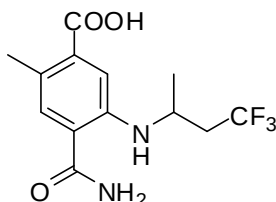
[0001186] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando *n*-pentanal na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,45 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,15 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 4H), 0,94 (t, 6H).

[0001187] Ácido 4-aminocarbonyl-5-(1-3-difluoropropan-2-ilamino)-2-metilbenzoico:



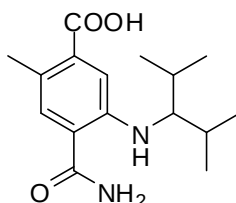
[0001188] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando 1-3-difluoropropanona na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,67-4,58 (m, 2H), 4,56-4,46 (m, 2H), 4,11-3,97 (m, 1H), 2,42 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 265 (MH^+).

[0001189] Ácido 4-(aminocarbonyl)-2-metil-5-[(3-3-3-trifluor-1-metilpropil)amino]-benzoico:



[0001190] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando 4,4,4-trifluorobutan-2-ona na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: 305 (MH^+).

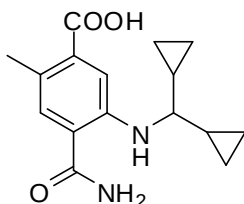
[0001191] Ácido 4-(aminocarbonyl)-2-metil-5-[[2-metil-1-(1-metiletil)propil]amino]-benzoico:



[0001192] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando 2-4-dimetilpentan-3-ona na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12,85 (br s, 1H), 8,05-7,99 (d, 1H), 7,90 (br. s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,89-1,77 (m, 2H), 0,91-0,79 (m, 12H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 293 (MH^+).

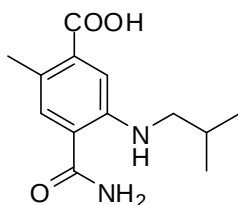
Ácido 4-(aminocarbonyl)-5-[(díciclopropilmetil)amino]-2-

metilbenzoico:



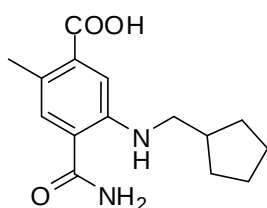
[0001193] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando diciclopropilmetanona na etapa 1. MS (EI) para $C_{16}H_{20}N_2O_3$: 293 (MH^+).

[0001194] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-[(2-metilpropil)amino]benzoico:



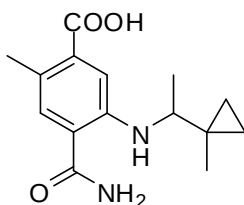
[0001195] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando isobutiraldeído na etapa 1. MS (EI) para $C_{13}H_{18}N_2O_3$: 251 (MH^+).

[0001196] Ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(ciclopentilmetil)amino]-2-metilbenzoico:



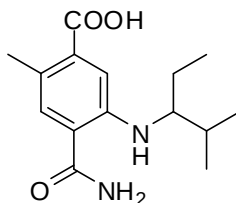
[0001197] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando ciclopentanocarboxaldeído na etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_{20}N_2O_3$: 277 (MH^+).

[0001198] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-metil-5-{[1-(1-metilciclopropil)-etil]amino}benzoico:



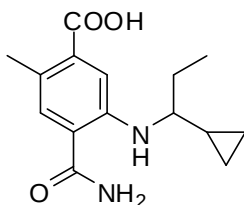
[0001199] Sintetizado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando metil 1- metilciclopropil cetona na etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_{20}N_2O_3$: 277 (MH^+).

[0001200] Ácido 4-aminocarbonyl-2-metil-5-(2-metilpentan-3-ilamino)benzoico:



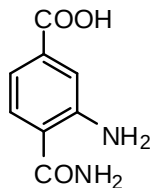
[0001201] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando 2-metilpentan-3-ona na etapa 1.

[0001202] Ácido 4-aminocarbonyl-5-(1-ciclopropilpropilamino)-2-metilbenzoico:



[0001203] Preparado de acordo com o método de preparação do reagente 42, utilizando 1-ciclopropilpropan-1-ona na etapa 1.

[0001204] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 43: ácido 3-amino-4-(aminocarbonyl)benzoico:

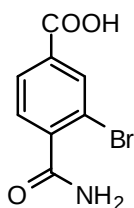


[0001205] Etapa 1: ácido 4-(metoxycarbonil)-3-nitrobenzoico (100 g, 0,44 mol) foi adicionado à amônia aquosa concentrada (37% em peso, 500 mL), e a solução amarela resultante foi agitada à temperatura am-

biente por 12 horas. A solução foi então reduzida em volume para aproximadamente 300 mL por evaporação rotativa, e a solução foi acidificada para o pH 2 por meio da adição, em porções, de solução aquosa de ácido clorídrico concentrado. O precipitado espesso foi coletado por filtração e seco a vácuo para produzir ácido 4-(aminocarbonil)-3-nitrobenzoico (51 g, 60% de rendimento). ^1H -RMN (d_6 -DMSO): 8,42 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,26 (br s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,76 (d, 1H).

[0001206] Etapa 2: ácido 4-(aminocarbonil)-3-nitrobenzoico (2,00 g, 9,52 mmols) foi suspenso em água (50 ml) e bicarbonato de sódio (0,80 g, 9,52 mmols) foi adicionado. A solução resultante foi hidrogenada na presença de paládio em carbono a 10% (300 mg) por 16 horas, a 0,206 MPa (30 psi). A mistura foi então filtrada com Celite. O filtrado foi acidificado por meio da adição de ácido clorídrico concentrado, e o sólido resultante foi coletado por filtração e seco a vácuo para produzir ácido 3-amino-4-(aminocarbonil)benzoico (1,70 g, 99% de rendimento). MS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$: 179 (M-H).

[0001207] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 44: ácido 3-bromo-4-(aminocarbonil)benzoico:

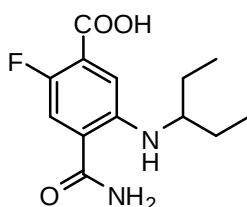


[0001208] Etapa 1: 3-bromo-4-cianobenzoato de metila (preparado conforme descrito em Wang, G. T. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15(1), 153) (130 mg, 0,54 mmol) foi dissolvido em DMSO (1,5 mL) e resfriado em banho de água gelada. Foi adicionado peróxido de hidrogênio aquoso a 30% (0,1 mL) e carbonato de potássio (23.90 mg, 0,17 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 ½ horas. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e solução aquosa de cloreto de lítio a 10%. A porção aquosa foi extraída com

acetato de etila. As porções orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas para produzir 3-bromo-4-(aminocarbonil)benzoato de metila (rendimento quantitativo) na forma de um óleo amarelo. GCMS para $C_9H_8BrNO_3$: 257, 259 (M^+).

[0001209] Etapa 2: 3-bromo-4-(aminocarbonil)benzoato de metila (0,54 mmol) foi dissolvido em metanol (1 mL) e tratado com hidróxido de sódio aquoso a 1M (1 mL) por 3 horas, a 45 °C. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada para produzir um resíduo aquoso, que foi acidificado com ácido clorídrico aquoso a 1N para o pH ~3. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e seco para produzir ácido 3-bromo-4-(aminocarbonil)benzoico (69,4 mg, 0,28 mmol, 53% total). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 13,47 (br s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,51 (d, 1H); MS (EI) para $C_8H_6BrNO_3$: 242, 244(M-H).

[0001210] PREPARAÇÃO DO REAGENTE 45: ácido 4-(aminocarbonil)-2-flúor-5-(pentan-3-ilamino)benzoico:



[0001211] Etapa 1: A uma solução de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (2,0 g, 9,1 mmols) em THF (24 mL) e metanol (6 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de (trimetilsilil)diazometano em hexanos (2,0 M, 5,46 mL, 10,9 mmols). A solução amarelada foi gradualmente aquecida até a temperatura ambiente por 1 hora. Os materiais voláteis foram removidos, e o resíduo, tratado com ácido clorídrico aquoso (1 M). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi seco com sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para produzir 4-bromo-2-fluorobenzoato de metila (2,7 g, rendimento quantitativo) na forma bruta. Esse material foi usado na etapa subsequente sem qual-

quer purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,85-7,81 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 3,93 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrFO}_2$: 232, 234 (MH^+).

[0001212] Etapa 2: A uma solução de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metila (9,1 mmols) em DMF (50 mL) foi adicionado cianeto de zinco (641 mg, 5,5 mmols), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (1,05 g, 0,91 mmol). A mistura foi aquecida a 100 °C e agitada por 3 horas. Em seguida, foi adicionada uma quantidade adicional de tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0) (500 mg, 0,43 mmol). A mistura foi agitada por mais 30 minutos e, então, resfriada até a temperatura ambiente. Foram adicionados água e acetato de etila, e os sólidos insolúveis foram removidos por filtração com celite. As camadas foram então separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução aquosa de cloreto de lítio a 10%, secos com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila a 10% em hexanos) para produzir 4-ciano-2-fluorobenzoato de metila (1,36 g, 7,6 mmols, 84% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,06 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 3,98 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}_2$: 179 (M^+).

[0001213] Etapa 3: A um balão de vidro contendo 4-ciano-2-fluorobenzoato de metila (1,61 g, 9,0 mmols) foi adicionado ácido nítrico fumegante (15 mL), seguido de ácido sulfúrico concentrado (4 mL). A mistura foi aquecida por 15 horas, a 45 °C, antes do resfriamento até a temperatura ambiente. A solução foi então despejada em água gelada, e a mistura resultante foi extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de bicarbonato de sódio, secos com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para produzir 4-ciano-2-flúor-5-nitrobenzoato de metila (859 mg, 3,83 mmols, 43% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,04 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}_4$: 224 (M^+).

[0001214] Etapa 4: A uma solução de 4-ciano-2-flúor-5-nitrobenzoato de metila (785 mg, 3,5 mmols) em ácido acético (15 mL) foi adicionado pó de ferro (1,17 g, 21,0 mmols). A mistura foi vigorosamente agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Sólidos insolúveis foram então removidos por filtração com celite. Foi adicionada água ao filtrado, e a mistura aquosa foi extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seco com sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila a 30% em hexanos) para produzir 5-amino-4-ciano-2-fluorobenzoato de metila (463 mg, 2,38 mmols, 68% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,30 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,41 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$: 193 ($\text{M}-\text{H}$).

[0001215] Etapa 5: A uma solução de 5-amino-4-ciano-2-fluorobenzoato de metila (437 mg, 2,2 mmols) em THF (13 mL) foi adicionado iodeto de cobre (I) (419 mg, 2,2 mmols), di-iodometano (890 μL , 11 mmols) e nitrito isoamílico (890 μL , 6,6 mmols). A solução foi aquecida até o refluxo por 4 horas e, então, resfriada até a temperatura ambiente. Após diluição em acetato de etila, foi adicionada água, e a mistura foi filtrada com celite. O filtrado bifásico foi dividido. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi então submetido à cromatografia em coluna para produzir 4-ciano-2-flúor-5-iodobenzoato de metila (452 mg, ~ 63% de pureza, ~ 0,93 mmol) na forma impura. O resíduo consistiu principalmente em 4-ciano-2-fluorobenzoato de metila, e foi usado na reação subsequente sem nenhuma purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,44 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 3,97 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_9\text{H}_5\text{FINO}_2$: 305 (M^+).

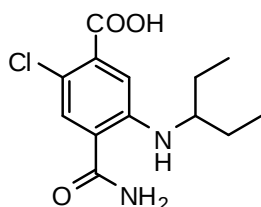
[0001216] Etapa 6: A um vaso de pressão foi adicionado 4-ciano-2-

flúor-5-iodobenzoato de metila (~ 0,93 mmol), carbonato de cézio (606 mg, 1,86 mmol), pentan-3-amina (325 uL, 2,79 mmols), XANTFOS (54 mg, 0,093 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (43 mg, 0,047 mmol) e dioxano (4 mL). O vaso foi selado e aquecido por ~17 horas, a 95 °C. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada com celite, e a torta de filtro, lavada com acetato de etila. O filtrado foi então concentrado. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna (acetato de etila a 10% em hexanos). O eluente contendo o produto desejado foi coletado e concentrado para produzir um resíduo impuro. Esse resíduo foi dissolvido em DMSO (6 mL) e tratado com carbonato de potássio (111 mg, 0,8 mmol) e peróxido de hidrogênio aquoso a 30% (150 uL). Após agitação à temperatura ambiente por 30 minutos, a mistura foi diluída em acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com uma mistura de água e solução aquosa de cloreto de lítio a 10%. O resíduo aquoso foi extraído com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de cloreto de lítio a 10%, secos com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com gradiente (acetato de etila a 30% em hexanos para acetato de etila a 50% em hexanos) para produzir 4-(aminocarbonil)-2-flúor-5-(pentan-3-ilamino)benzoato de metila (73,7 mg, 0,26 mmol, 28% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,42 (d, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 5,86 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,37-3,29 (m, 1H), 1,67-1,47 (m, 4H), 0,93 (t, 6H).

[0001217] Etapa 7: A uma solução de 4-(aminocarbonil)-2-flúor-5-(pentan-3-ilamino)benzoato de metila (73,7 mg, 0,26 mmol) em metanol (1 mL) a 0 °C foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N (520 uL, 0,52 mmol). A mistura foi agitada por 30 min a 0°C, e foi, em seguida, aquecida até a temperatura ambiente. Diclorometano (500 uL) foi adicionado para aumentar a solubilidade, e a solução homogênea foi agitada por 3 horas e meia em temperatura ambiente. Após acidificação

com ácido clorídrico a 1 N (500 uL), os solventes voláteis foram removidos por evaporação rotatória. Um material sólido insolúvel foi, em seguida, isolado do resíduo aquoso por filtração. O sólido foi seco para produzir ácido 4-(aminocarbonil)-2-flúor-5-(pentan-3-ilamino)benzoico (61,7 mg, 0,23 mmol, 88% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,41 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 3,43-3,28 (m, 1H enterrado), 1,68-1,46 (m, 4H), 0,95 (t, 6H).

[0001218] PREPARAÇÃO DE REAGENTE 46: ácido 4-(aminocarbonil)-2-cloro-5-(pentan-3-ilamino)benzoico



[0001219] Etapa 1: A um vaso de pressão, foram adicionados 3-bromo-4-cianobenzoato de etila (500 mg, 1,97 mmol), carbonato de cério (1,28 g, 3,94 mmol), pentan-3-amina (688 uL, 5,90 mmols), XANTPHOS (114 mg, 0,20 mmol), tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (90 mg, 0,10 mmol), e dioxano (3 mL). O vaso foi vedado e aquecido a 95°C por 15 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de celite e a torta de filtro lavada com acetato de etila. O filtrado foi, em seguida, concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (10% de acetato de etila em hexanos) para produzir 4-ciano-3-(pentan-3-ilamino)benzoato de etila (315 mg, 1,21 mmol, 61% de rendimento) como um xarope amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,43 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 4,44-4,35 (m, 3H), 3,48-3,40 (m, 1H), 1,72-1,48 (m, 4H), 1,40 (t, 3H), 0,96 (t, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 261 (MH^+).

[0001220] Etapa 2: A uma solução de 4-ciano-3-(pentan-3-ilamino)benzoato de etila (315 mg, 1,21 mmol) em DMF foi adicionada N-clorossuccinimida (162 mg, 1,21 mmol), e a solução foi aquecida a

45°C por 24 horas. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila. A solução orgânica foi, em seguida, lavada com uma mistura de água e 10% de cloreto de lítio aquoso. A lavagem aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos foram combinados, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados.

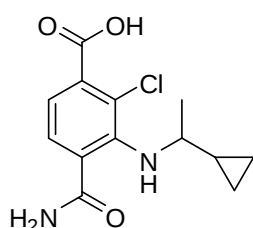
[0001221] Etapa 3: O resíduo acima foi, em seguida, dissolvido em DMSO (6 mL) e foi tratado com carbonato de potássio (167 mg, 1,21 mmol) e 30% de peróxido de hidrogênio aquoso (150 µL) em temperatura ambiente por 5 horas e meia. Após a diluição com acetato de etila, água foi adicionada à mistura de reação. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 10% de cloreto de lítio aquoso, seco em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (30% de acetato de etila em hexanos) para produzir 4-(aminocarbonil)-2-cloro-5-(pentan-3-ilamino)benzoato de etila (126,5 mg, 0,40 mmol, 33% de rendimento) como uma película amarela. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,73 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,86 (br s, 2H), 4,40 (q, 2H), 3,34-3,26 (m, 1H), 1,68-1,47 (m, 4H), 1,41 (t, 3H), 0,93 (t, 6H); MS (EI) para C₁₅H₂₁ClN₂O₃: 313 (MH⁺).

[0001222] Etapa 4: A uma solução de 4-(aminocarbonil)-2-cloro-5-(pentan-3-ilamino)benzoato de etila (126,5 mg, 0,40 mmol) em metanol (2 mL) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso a 2 N (400 µL, 0,80 mmol). A mistura foi agitada por 4 horas e meia em temperatura ambiente. Após a acidificação com ácido clorídrico a 1 N (800 µL), os solventes voláteis foram removidos. Um material sólido insolúvel foi, em seguida, isolado do resíduo aquoso por filtração. O sólido foi seco para produzir ácido 4-(aminocarbonil)-2-cloro-5-(pentan-3-ilamino)benzoico (73 mg, 0,26 mmol, 64% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD):

7,65 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H buried), 1,69-1,47 (m, 4H), 0,94 (t, 6H).

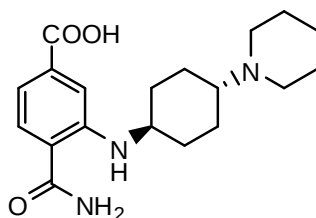
[0001223] Utilizando técnicas sintéticas análogas e substituindo por reagentes de partida alternativos, os seguintes reagentes foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, a menos que de outra forma indicado.

[0001224] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-cloro-3-[(1-ciclopropiletil)amino]benzoico:



[0001225] Sintetizado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 46 primeiro pela realização da etapa 2 para produzir a mistura de 3-bromo-2-cloro-4-cianobenzoato de etila e 5-bromo-2-cloro-4-cianobenzoato de etila, em seguida, procedendo com a etapa 1 utilizando 1-ciclopropiletilamina seguido pelas etapas 3 e 4. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CD_3OD): 7,49(d, 1H), 7,22 (d, 1H), 2,84 (q, 2H), 1,17(d, 3H), 0,9-0,76(m, 1H), 0,3-0,26(m, 2H), 0,04-0,00 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 284 (MH^+).

[0001226] PREPARAÇÃO DE REAGENTE 47: Ácido 4-(aminocarbonil)-3-[trans-4-(piperidin-1-il)ciclo-hexilamino]benzoico:



[0001227] Etapa 1: Uma mistura de 3-bromo-4-cianobenzoato de etila (0,82 g, 3,24 mmols), (trans-4-aminociclo-hexil)carbamato de 1,1-dimetiletila (0,69g, 3,24 mmol), tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,148 g, 0,16 mmol), XANTPHOS (0,19 g, 0,32 mmol) e carbonato de

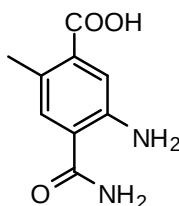
césio (1,48 g, 4,54 mmol) em dioxano (13 mL) foi sofreu refluxo por 15 horas. No resfriamento até a temperatura ambiente, uma mistura foi filtrada através da Celite, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando hexanos:acetato de etila a partir de 5:1 a 4:1 para produzir 4-ciano-3-[[trans-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)ciclo-hexil]amino]benzoato de etila (0,370 g, 30% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 7,59 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 4,31 (q, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,46, 1,22 (m, 16H).

[0001228] Etapa 2: 4-ciano-3-[[trans-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)ciclo-hexil]amino]benzoato de etila (0,37 g, 0,97 mmol) foi agitada em uma mistura de diclorometano (2 mL) e ácido trifluoracético (2 mL) em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente sofreu evaporação rotatória e o resíduo foi seco a *vácuo* para produzir 3-[(trans-4-aminociclo-hexil)amino]-4-cianobenzoato de etila (0,490 g, 99% de rendimento) como sal de ácido trifluoracético. MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 288 (MH^+).

[0001229] Etapa 3: Uma mistura de 3-[(trans-4-aminociclo-hexil)amino]-4-cianobenzoato de etila (0,490 g, 0,96 mmol), carbonato de potássio (0,66g, 4,78 mmols) e 1,5 dibromopentano (0,130 mL, 0,96 mmol) foi agitada em dimetilformamida (10 mL) em temperatura ambiente por 48 horas. Foi adicionada água (20 mL), em seguida, à mistura, e a fase líquida foi extraída com diclorometano (2x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando metanol em diclorometano (5% a 10%) para produzir 4-ciano-3-[(trans-4-piperidin-1-ilciclo-hexil)amino]benzoato de etila (0,145 g, 43% de rendimento). MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$: 356 (MH^+).

[0001230] Etapa 4: A uma solução de 4-ciano-3-[(trans-4-piperidin-1-ilciclo-hexil)amino]benzoato de etila (0,145 g, 0,41 mmol) em DMSO (0,5 mL) foram adicionados 30% de uma solução de peróxido de hidrogênio (0,078 mL, 0,81 mmol) e carbonato de potássio (0,014 g, 0,10 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50°C por 3 h. Uma mistura de metanol (1,5 mL) e água (0,5 mL) foi, em seguida, adicionada por hidróxido de potássio (0,046 g, 0,81 mmol), e a solução foi agitada a 55°C por 2 horas. Uma mistura foi acidificada até o pH 5 pela adição de ácido clorídrico aquoso a 1N e liofilizada para produzir ácido 4-(aminocarbonil)-3-(trans-4-(piperidin-1-il)ciclo-hexilamino]benzoico bruto que foi usado sem outra purificação. MS (EI) para $C_{19}H_{27}N_3O_3$: 346 (MH^+).

[0001231] PREPARAÇÃO DE REAGENTE 48: Ácido 5-amino-4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoico:

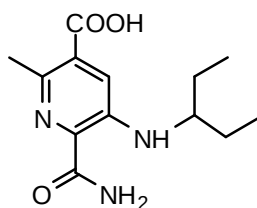


[0001232] Etapa 1: 5-amino-4-ciano-2-metilbenzoato de metila (151 mg, 0,79 mmol) (sintetizado de acordo com a PREPARAÇÃO DE REAGENTE 41) foi dissolvido em DMSO (1,5 mL). Foram adicionados 30% de peróxido de hidrogênio aquoso (0,3 mL) e carbonato de potássio (35 mg, 0,25 mmol) e uma mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e meia. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água. A porção aquosa foi extraída (2x) com acetato de etila. A porção orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada a um óleo amarelo que foi purificado por HPLC de fase reversa preparatória para produzir 5-amino-4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoato de metila (108 mg, 0,52 mmol, 66% de rendimento). RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (s, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,26 (s, 1H),

7,19 (br s, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); MS (EI) para $C_{10}H_{12}N_2O_3$: 209 (MH^+).

[0001233] Etapa 2: 5-amino-4-(aminocarbonil)-2-metilbenzoato de metila (108 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em metanol (1,5 mL) e foi tratado com hidróxido de sódio a 1M (1,5 mL, 1,5 mmol) por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo aquoso que foi acidificado com ácido clorídrico a 1N até o pH ~3. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água, e seco a *vácuo* para produzir ácido 5-amino-4-carbamóil-2-metilbenzoico (60,8 mg, 0,31 mmol, 61% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,95 (br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,75 (br s, 2H), 2,33 (s, 3H).

[0001234] PREPARAÇÃO DE REAGENTE 49: Ácido 6-(aminocarbonil)-2-metil-5-(pentan-3-ilamino)nicotínico:



[0001235] Etapa 1: A uma solução de 5-amino-2-metilnicotinato de etila (Fanta, P. E. *J. Am. Chem Soc.* 1953, 75, 737) (4,1 g, 22,78 mmols) em DMF (50 ml) foi adicionado NBS (4,46 g, 25,06 mmols), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml) e, em seguida, extraída com acetato de etila (3x 100 ml). A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. Após a evaporação do solvente, o resíduo foi triturado com etanol para produzir 5-amino-6-bromo-2-metilnicotinato de etila (5,2 g, 88% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,56 (s, 1H), 4,40 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,05 (br s, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,39 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS (EI) para $C_9H_{11}BrN_2O_2$: 259.1 (MH^+).

[0001236] Etapa 2: A uma solução de 5-amino-6-bromo-2-

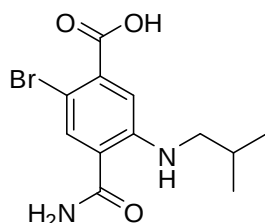
metilnicotinato de etila (1,267 g, 4,89 mmols) em acetato de etila (30 ml) foram adicionados 3-pentanona (0,463 g, 5,38 mmols), triacetoxiboroidreto de sódio (1,244 g, 5,868 mmols) e ácido trifluoracético (1,15 g, 9,78 mmols) em temperatura ambiente. Após a agitação por uma noite em temperatura ambiente, outra porção de triacetoxiboroidreto de sódio (0,6 g, 2,83 mmols) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada por mais 6 horas. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com água (20ml). A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Após a evaporação do solvente, 6-bromo-2-metil-5-(pentan-3-ilamino)nicotinato de etila (1,20g, 74,6% de rendimento) foi purificado por cromatografia em coluna com 7% de acetato de etila/Hexano como eluente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,35(s, 1H), 4,40 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,10 (br, s, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,8-1,5 (m, 4H), 1,42(t, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 1,0 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$: 329.1 (MH^+).

[0001237] Etapa 3: A uma solução de 6-bromo-2-metil-5-(pentan-3-ilamino)nicotinato de etila (1,202 g, 3,65 mmols) em acetonitrila (30 ml) foi adicionado cianeto de sódio (0,357 g, 7,3 mmols), cloreto de tributilestano (1,306 g, 4,015 mmols) e $\text{Pd}(\text{dpppf})_3$ (0,298 g, 0,365 mmol). A mistura de reação foi agitada a 88°C por uma noite. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml), em seguida, extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. Após a evaporação do solvente, 6-ciano-2-metil-5-(pentan-3-ilamino)nicotinato de etila (0,59 g, 59% de rendimento) foi obtido por cromatografia em coluna. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,56(s, 1H), 4,50 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,35 (br, s, 1H), 3,40 a 9m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,80-1,50 (m, 4H), 1,42(t, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 1,0 (t, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 276.2 (MH^+).

[0001238] Etapa 4: A uma solução de 6-ciano-2-metil-5-(pentan-3-ilamino)nicotinato (0,543 g, 1,97 mmol) em DMSO (10 ml) foram adici-

onados 50% de peróxido de hidrogênio aquoso (0,2441 g, 3,55 mmols) e carbonato de potássio (0,068 g, 0,49 mmol) a 10°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por duas horas em seguida a solução de hidróxido de potássio (0,22 g, 3,94 mmols) em água (2 ml) e metanol (10 ml) foram adicionados à mistura de reação acima. Após ser agitada por mais duas horas a 45°C, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e neutralizada em pH 7. O ácido 6-(Aminocarbonil)-2-metil-5-(pentan-3-ilamino)nicotínico (0,453 g, 87%) foi obtido por filtração e secagem. ¹HRMN (400 MHz, MeOH-D₄): 7,62(s, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,52(m, 2H), 0,95(t, J = 7,20Hz, 6H). MS (EI) para C₁₃H₂₀N₃O₃: 267,2 (MH⁺).

[0001239] PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50: Ácido 1: 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(2-metilpropil)amino]benzoico:



[0001240] Etapa 1: Uma mistura de 3-bromo-4-cianobenzoato de etila (500 mg, 2,08 mmols), 2-metilpropan-1-amina (250 µL, 4,16 mmols), Pd₂(dba)₃ (96 mg, 5 % em mol), Xantphos (120 mg, 10 % em mol) e fosfato de potássio (959 mg, 4,16 mmols) em dioxano (10 mL) foi agitada por uma noite a 95°C. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, uma mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada seguida por cromatografia em coluna (10 % de acetato de etila em hexanos) para produzir 4-ciano-3-[(2-metilpropilamino)]benzoato de etila (393 mg, 76,7%) com um sólido amarelo. ¹ MS (EI) para C₁₄H₁₈N₂O₂: 247,1 (MH⁺).

[0001241] Etapa 2: A uma solução de 4-ciano-3-[(2-metilpropilamino)]benzoato de etila (393 mg, 1,60 mmol) em DMF (10

mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (284 mg, 1,60 mmol). A mistura foi agitada por uma noite a 45°C em seguida resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água, em seguida, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (10 % de acetato de etila em hexanos) para produzir 2-bromo-4-ciano-5-[(2-metilpropil)amino]benzoato de etila (374 mg, 72,0 %) como um sólido amarelo. MS (EI) para $C_{14}H_{17}BrN_2O_2$: 324 (M^+).

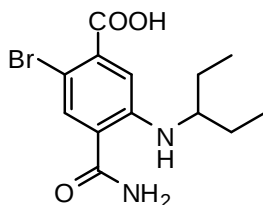
[0001242] Etapa 3: A uma solução de 2-bromo 4-ciano-5-[(2-metilpropil)amino]benzoato de etila (374 mg, 1,15 mmol) em DMSO (10 mL), foram adicionados carbonato de potássio (51 mg, 0,37 mmol) e peróxido de hidrogênio aquoso (645 µl, 6,31 mmols) de forma sucessiva. A mistura foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente, em seguida, diluída com água, extraída com acetato de etila, seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir 4-(amino)-2-bromo-5-[(2-metilpropil)amino]benzoato de etila (315 mg, 85,0 %) como um sólido cristalino. MS (EI) para $C_{14}H_{19}BrN_2O_3$: 342.1 (M^+).

[0001243] Etapa 4: A uma solução de 2-bromo-4-(aminocarbonil)-5-[(2-metilpropil)amino]benzoato de etila (315 mg, 0,91 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso a 1N (15 mL) e a mistura foi agitada por 2 horas a 45°C. A mistura foi, em seguida, concentrada pela evaporação rotatória e diluída com água, em seguida, ajustada ao pH 2 pela adição de ácido clorídrico aquoso a 1N e a mistura permaneceu parada por 1h em temperatura ambiente. O sólido cristalino foi coletado por filtração e lavado com água em seguida seco para produzir ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(2-metilpropil)amino]benzoico (250 mg, 87,1 %). MS (EI) para $C_{12}H_{15}BrN_2O_3$: 315,1 (MH^+)

[0001244] Utilizando técnicas sintéticas análogas e substituindo por

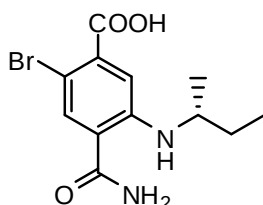
reagentes de partida alternativos, os seguintes reagentes foram preparados. Os materiais de partida alternativos foram obtidos comercialmente, a menos que de outra forma indicado.

[0001245] Ácido 4-(Aminocarbonil)-2-bromo-5-[(1-etilpropil)amino]benzoico.



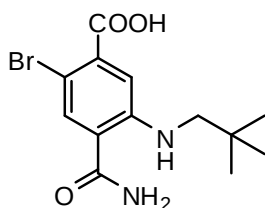
[0001246] Preparado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de pentan-3-amina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13,40 (s amplo, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,06 (s amplo, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (s amplo, 1H), 6,94 (s, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,86 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 330 (MH^+).

[0001247] Ácido 4-(Aminocarbonil)-2-bromo-5-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzoico.



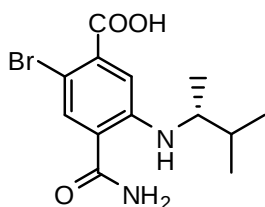
[0001248] Preparado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de (2R)-butan-2-amina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13,42 (s amplo, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,06 (s amplo, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (s amplo, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,10 (d, 3H), 0,87 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 317 (MH^+).

[0001249] Ácido 4-(Aminocarbonil)-2-bromo-5-[(2,2-dimetilpropil)amino]benzoico.



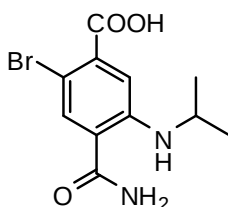
[0001250] Preparado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de 2,2-dimetilpropan-1-amina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,83 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,94 (s, 2H), 1,03 (s, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 329, 331 (MH^+ , Br isótopos).

[0001251] Ácido 4-(Aminocarbonyl)-2-bromo-5-[(1R)-1,2-dimetilpropil]amino}benzoico.



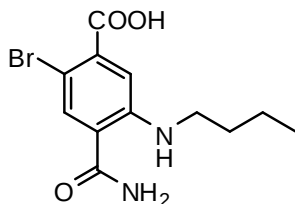
[0001252] Preparado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de (2R)-3-metilbutano-2-amina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13,36 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,43 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,05 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 0,87 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 330 (MH^+).

[0001253] Ácido 4-(Aminocarbonyl)-2-bromo-5-[(1-metiletil]amino}benzoico.



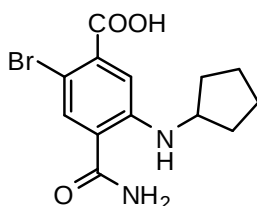
[0001254] Preparado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de propan-2-amina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): 8,07 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 1,15 (d, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 303 (MH^+).

[0001255] Ácido 4-(Aminocarbonil)-2-bromo-5-(butilamino)benzoico.



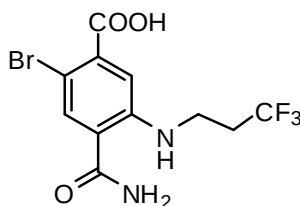
[0001256] Preparado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de propan-1-amina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 13,43 (br s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,09-3,05 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 3H), 0,94 (t, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 299, 301 (MH^+) (padrão isótopo de brometo).

[0001257] Ácido 4-(Aminocarbonil)-2-bromo-5-(ciclopentilamino)benzoico.



[0001258] Preparado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de ciclopentanamina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,81(s, 1H), 7,06(s, 1H), 3,83-3,82(m, 1H), 2,06-2,01(m, 2H), 1,77-1,65(m, 4H), 1,54-1,50(m, 2H). MS(EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 328(MH^+).

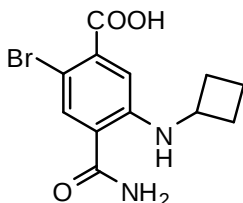
[0001259] Ácido 4-(Aminocarbonil)-2-bromo-5-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]benzoico.



[0001260] Preparado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13,47 (br. s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s,

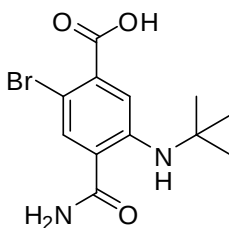
1H), 7,88 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,47-3,39 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 2H). MS (EI) para $C_{11}H_{10}BrF_3N_2O_3$: 356 (MH^+).

[0001261] Ácido 4-(Aminocarbonil)-2-bromo-5-(ciclobutilamino)benzoico.



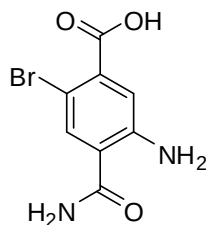
[0001262] Preparado de acordo com o método da PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de ciclobutanamina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,82 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 4H). MS (EI) para $C_{12}H_{13}BrN_2O_3$: 314 (MH^+).

[0001263] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(1,1-dimetiletil)amino]benzoico:



[0001264] Sintetizado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de 1,1-dimetiletilamina na etapa 1. MS (EI) para $C_{12}H_{15}BrN_2O_3$: 315 (MH^+).

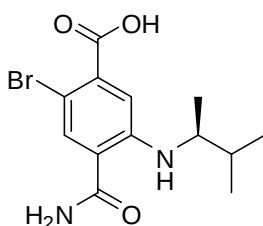
[0001265] Ácido 5-amino-4-(aminocarbonil)-2-bromobenzoico:



[0001266] Sintetizado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pela realização somente na etapa 2 utilizando 3-amino-4-(aminocarbonil)benzoato de 1,1-dimetiletila (PREPARAÇÃO DE REAGENTE 29 etapa 2) seguido pelo ácido catalisado da hidrólise

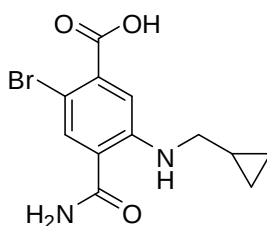
de éster de terc-butila sob condições padrão, vide Green and Wutts em Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Ed. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 13,14 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (bs, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,28 (bs, 2H). MS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_3$: 260 (MH^+).

[0001267] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(1S)-1,2-dimetilpropil]amino}benzoico:



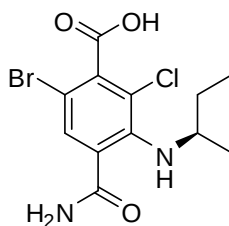
[0001268] Sintetizado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de (1S)-1,2-dimetilpropilamina na etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 13,36 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,05 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 330 (MH^+).

[0001269] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-bromo-5-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico:



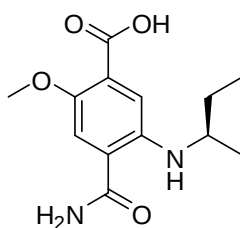
[0001270] Sintetizado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de ciclopropilmetilamina na etapa 1. MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 314 (MH^+).

[0001271] Ácido 4-(aminocarbonil)-6-bromo-2-cloro-3-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzoico:



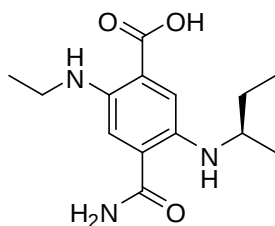
[0001272] Sintetizado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de (1R)-1-metilpropilamina na etapa 1, em seguida, a repetição da etapa 2 utilizando primeiro N-bromossuccinimida, em seguida, utilizando N-clorossuccinimida e procedendo com as etapas 3 e 4. MS (EI) para $C_{12}H_{14}BrClN_2O_3$: 350 (MH^+).

[0001273] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-(metiloxi)-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoico:



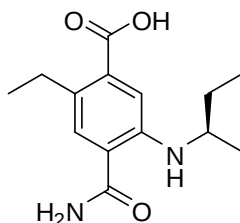
[0001274] Sintetizado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de (1R)-1-metilpropilamina na etapa 1, em seguida, após a etapa 2 com a conversão de 2-bromo-4-ciano-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoato de etila em 4-ciano-2-hidroxi-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoato de etila de acordo com o método descrito em Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2007), 55(9), 1361-1364 e metilação subsequente utilizando iodometano sob condições padrão em seguida procedendo através das etapas 3 e 4. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 12,79-12,74 (s, 1H), 8,03-7,95 (s, 1H), 7,60-7,52 (d, 1H), 7,35-7,28 (s, 1H), 7,26-7,24 (s, 1H), 6,85-6,81 (s, 1H), 3,72-3,70 (s, 3H), 3,31-3,29 (s, 1H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,08-1,05 (d, 3H), 0,89-0,83 (m, 3H). MS (EI) para $C_{13}H_{18}N_2O_4$: 267 (MH^+).

[0001275] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-(etilamino)-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoico:



[0001276] Sintetizado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de (1R)-1-metilpropilamina na etapa 1, em seguida, após a etapa 2 com a conversão de 2-bromo-4-ciano-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoato de etila em 4-ciano-2-(etilamino)-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoato de etila de acordo com o método descrito na etapa 1, em seguida, procedendo através das etapas 3 e 4. MS (EI) para $C_{14}H_{21}N_3O_3$: 280 (MH^+).

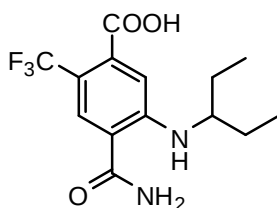
[0001277] Ácido 4-(aminocarbonil)-2-etil-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoico:



[0001278] Sintetizado de acordo com o método de PREPARAÇÃO DE REAGENTE 50 pelo uso de (1R)-1-metilpropilamina na etapa 1, em seguida, após a etapa 2 com a conversão de 2-bromo-4-ciano-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoato de etila em 4-ciano-2-etil-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]benzoato de etila pelo tratamento com cloreto de etilmagnésio de acordo com o método descrito em Synlett 1996, 5, 473-474, em seguida, procedendo através das etapas 3 e 4. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,67-2,75 (m, 2H), 1,44-1,53 (m, 2H), 1,06-1,15 (m, 6H), 0,89 (t, 3H).

MS (EI) para $C_{14}H_{20}N_2O_3$: 265 (MH^+).

[0001279] PREPARAÇÃO DE REAGENTE 51: Ácido 4-(aminocarbonil)-5-[(1-etilpropil)amino]-2-(trifluormetil)benzoico:



Etapa 1: Ácido 4-Amino-2-(trifluormetil)benzoico (10 g, 48,8 mmols) foi suspenso em THF (100 mL) e metanol (30 mL) e foi resfriado em um banho de gelo. (Trimetilsilil)diazometano (solução a 2 M em hexanos; 32 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada por 5 minutos e, em seguida, concentrada para produzir 4-amino-2-(trifluormetil)benzoato de metila (rendimento quantitativo) como um óleo marrom. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,18 (br s, 2H), 3,88 (s, 3H); GCMS para $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$: 219 (M^+).

[0001280] Etapa 2: 4-amino-2-(trifluormetil)benzoato de metila (~22 mmols) foi dissolvido em THF (100 mL) e foi injetada uma mistura com nitrogênio por 15 minutos. Foram adicionados iodeto de cobre (I) (4,14 g, 21,8 mmols) e di-iodometano (8,8 mL, 109 mmols) seguido por nitrito de isoamila (8,8 mL, 66,2 mmols) e uma mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e, em seguida, foi dividida entre acetato de etila e ácido clorídrico a 1N. A porção aquosa foi extraída com acetato de etila (2x). A porção orgânica combinada foi lavada sequencialmente com uma solução a 1:1 de bicarbonato de sódio saturado: tiosulfato de sódio a 1M (2x) e salmoura, seca em sulfato de sódio, em seguida, filtrada e concentrada para produzir um óleo marrom que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, 2-40% de diclorometano em hexanos) para produzir 4-iodo-2-(trifluormetil)benzoato de metila (5,42 g, 16,4 mmols, ~75% de rendimento durante 2 etapas) como óleo amarelo branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,93 (s, 3H); GCMS para $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{IO}_2$: 330 (M^+).

[0001281] Etapa 3: 4-iodo-2-(trifluormetil)benzoato de metila (1,65 g,

5,0 mmola) foi dissolvido em ácido sulfúrico concentrado (6 mL) e foi resfriado em um banho de gelo. Foi adicionado ácido nítrico (4 mL) gota a gota e uma mistura foi agitada a 70°C por 1 hora e meia. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e, em seguida, colocada em gelo (~100 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2x). A porção orgânica combinada foi lavada com bicarbonato de sódio saturado (2x), salmoura, seca em sulfato de sódio, em seguida, filtrada e concentrada para produzir (1,7 g, 4,53 mmols, 91% de rendimento) composto de dois regioisômeros 4-iodo-5-nitro-2-(trifluormetil)benzoato de metila (máximo) e 4-iodo-3-nitro-2-(trifluormetil)benzoato de metila (mínimo) em uma proporção a 4:1. ¹H RMN para o isômero (máximo) desejado (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 3,98 (s, 3H); GCMS para C₉H₅F₃INO₄: 375 (M⁺).

[0001282] Etapa 4: A mistura de 4-iodo-5-nitro-2-(trifluormetil)benzoato de metila (desejado) e 4-iodo-3-nitro-2-(trifluormetil)benzoato de metila como obtido na etapa 3 (1,7 g, 4,53 mmols) em ácido acético (20 mL) foi tratada com pó de ferro (1,5 g, 26,8 mmols) a 45°C por 2 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e foi filtrada através de celite. A torta de filtro foi lavada com acetato de etila e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com bicarbonato de sódio saturado e salmoura, seco em sulfato de sódio, em seguida, filtrado e concentrado para produzir um óleo marrom que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, 10-30% de acetato de etila em hexanos) para produzir os dois regioisômeros 5-amino-4-iodo-2-(trifluormetil)benzoato de metila (máximo) e 3-amino-4-iodo-2-(trifluormetil)benzoato de metila (mínimo) em uma proporção 4:1 (1,484 g, 4,30 mmols, 95% de rendimento). ¹H RMN para isômero (máximo) desejado (400 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,55 (br s, 2H), 3,90 (s, 3H); GCMS para C₉H₇F₃INO₂: 345 (M⁺).

[0001283] Etapa 5: Uma mistura de 5-amino-4-iodo-2-(trifluormetil)benzoato de metila (desejado) e 3-amino-4-iodo-2-(trifluormetil)benzoato de metila como obtido na etapa 4 (392 mg, 1,14 mmol) foi dissolvida em 1-2-dicloroetano (12 mL) e foi tratada com ácido trifluoracético (0,5 mL, 6,73 mmols), 3-pentanona (0,36 mL, 3,40 mmols) e triacetoxiboroidreto de sódio (724 mg, 3,42 mmols) a 45°C por meia hora. GCMS indicou conversão completa do isômero desejado para o produto desejado. Após mais meia hora a 45°C, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e foi resfriada brusca-mente com hidróxido de sódio a 1N (5 mL) e bicarbonato de sódio sa-turado e foi dividido com diclorometano. A porção aquosa foi extraída com diclorometano. A porção orgânica combinada foi lavada com sal-moura, seca em sulfato de magnésio, em seguida, filtrada e concen-trada para produzir um óleo amarelo que foi purificado por cromatogra-fia em coluna (sílica-gel, 10-40% de diclorometano em hexanos) para produzir 4-iodo-5-(pentan-3-ilamino)-2-(trifluormetil)benzoato de metila puro (330 mg, 0,795 mmol, 70% de rendimento) como um óleo ama-relo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,44-3,34 (m, 1H), 1,73-1,48 (m, 4H), 0,95 (t, 6H); GCMS para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{INO}_2$: 415 (M^+).

[0001284] Etapa 6: 4-iodo-5-(pentan-3-ilamino)-2-(trifluor-metil)benzoato de metila (401 mg, 0,966 mmol) foi dissolvido em DMF (9 mL) e uma mistura foi injetada com nitrogênio por 15 minutos. Fo-ram adicionados cianeto de zinco (79 mg, 0,673 mmol) e tetra-quis(trifenilfosfina)paládio(0) (100 mg, 0,086 mmol) e uma mistura foi agitada a 100°C por 15 h. A mistura de reação foi resfriada até a tem-peratura ambiente e foi filtrada através de celite. A torta de filtro foi la-vada com acetato de etila e o filtrado foi lavado com 5% de cloreto de lítio (2x). A lavagem aquosa combinada foi extraída novamente com acetato de etila. A porção orgânica combinada foi lavada com salmou-

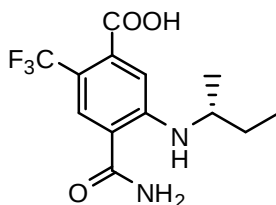
ra, seca em sulfato de sódio, em seguida, filtrada e concentrada para produzir um semissólido marrom que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, 30-50% de diclorometano em hexanos) para produzir 4-ciano-5-(pentan-3-ilamino)-2-(trifluormetil)benzoato de metila (262 mg, 0,834 mmol, 86% de rendimento) como cristais incolores. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,76 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H), 0,96 (t, 6H); GCMS para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: 314 (M^+).

[0001285] Etapa 7: 4-ciano-5-(pentan-3-ilamino)-2-(trifluormetil)benzoato de metila (257 mg, 0,818 mmol) foi dissolvido em DMSO (2 mL) e foi resfriado em um banho de água gelada. Foram adicionados 30% de peróxido de hidrogênio aquoso (0,2 mL) e carbonato de potássio (38 mg, 0,275 mmol) e uma mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e meia. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água. A porção aquosa foi extraída com acetato de etila. A porção orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio, em seguida, filtrada e concentrada para produzir 4-aminocarbonil-5-(pentan-3-ilamino)-2-(trifluormetil)benzoato de metila (rendimento quantitativo) como um óleo amarelo. MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: 333 (MH^+).

[0001286] Etapa 8: 4-aminocarbonil-5-(pentan-3-ilamino)-2-(trifluormetil)benzoato de metila (0,818 mmol) foi dissolvido em metanol (2 mL) e foi tratado com hidróxido de sódio a 2M (1 mL, 2 mmols) a 45°C por 1 hora e meia. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e foi concentrada para produzir um resíduo aquoso que foi lavado com éter, em seguida, resfriado em um banho de gelo acidificado com ácido clorídrico a 1N até pH~3. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água, em seguida, seco para produzir ácido 4-aminocarbonil-5-(pentan-3-ilamino)-2-(trifluormetil)benzoico (233 mg, 0,733 mmol, 90% de rendimento em 2 etapas). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 13,5 (br s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,21 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H),

7,46 (br s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 0,87 (t, 6H); MS (EI) para $C_{14}H_{17}F_3N_2O_3$: 319 (MH^+).

[0001287] PREPARAÇÃO DE REAGENTE 52: Ácido 4-(aminocarbonil)-5-[[[(1R)-1-metilpropil]amino]-2-(trifluormetil)benzoico:



[0001288] Etapa 1: Uma mistura de 5-amino-4-iodo-2-(trifluormetil)benzoato de metila (máximo) e 3-amino-4-iodo-2-(trifluormetil)benzoato de metila (mínimo) em uma proporção a 4:1 (preparada no Exemplo 51 etapa 4) (1,08 g, 3,13 mmols) foi dissolvida em DMF (17 mL), e uma mistura foi injetada com nitrogênio por 15 minutos. Foram adicionados cianeto de zinco (257 mg, 2,19 mmols) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (362 mg, 0,313 mmol) e a mistura foi agitada a 100 °C por 15 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e foi filtrada através de celite. A torta de filtro foi lavada com acetato de etila e o filtrado foi lavado com 5% de cloreto de lítio. A lavagem aquosa foi extraída de volta com acetato de etila (2x). A porção orgânica combinada foi lavada com 10% de cloreto de lítio e salmoura, foi seca em sulfato de sódio, em seguida, filtrada e concentrada para produzir um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, 30-50% de acetato de etila em hexanos) para produzir 5-amino-4-ciano-2-(trifluormetil)benzoato de metila puro (556 mg, 2,28 mmols, 73% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,76 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,88 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H); GCMS para $C_{10}H_7F_3N_2O_2$: 244 (M^+).

[0001289] Etapa 2: 5-amino-4-ciano-2-(trifluormetil)benzoato de metila (250 mg, 1,02 mmol) foi dissolvido em THF (6 mL), e a mistura foi injetada com nitrogênio por 15 minutos. Foram adicionados iodeto de co-

bre (195 mg, 1,02 mmol) e di-iodometano (0,4 mL, 4,95 mmols) seguido por nitreto de isoamila (0,4 mL, 3,01 mmols), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e meia. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e, em seguida, foi dividida entre acetato de etila e ácido clorídrico a 1N. A porção aquosa foi extraída com acetato de etila (2x). A porção orgânica combinada foi lavada sequencialmente com uma solução 1:1 de bicarbonato de sódio saturado: tiosulfato de sódio a 1M (2x) e salmoura, foi seca em sulfato de sódio, em seguida, filtrada e concentrada para produzir um semissólido que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, 20-50% de diclorometano em hexanos) para produzir 4-ciano-5-iodo-2-(trifluormetil)benzoato de metila (174 mg, 0,49 mmol, 48% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,33 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 3,98 (s, 3H); GCMS para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{INO}_2$: 355 (M^+).

[0001290] Etapa 3: 4-ciano-5-iodo-2-(trifluormetil)benzoato de metila (174 mg, 0,49 mmol) foi dissolvido em dioxano (2 mL) e foi borrifada com nitrogênio por 15 minutos. Foram adicionados XANTPHOS (57 mg, 0,098 mmol), carbonato de cézio (350 mg, 1,07 mmol), (R)-sec-butilamina (0,1 mL, 0,986 mmol), e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (45 mg, 0,049 mmol) e a mistura foi agitada em um tubo vedado a 95°C por 20 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e foi filtrada através de celite. A torta de filtro foi lavada com acetato de etila e o filtrado foi concentrado para produzir um óleo laranja que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, 5-15% de acetato de etila em hexanos) para produzir 5-(sec-butilamino)-4-ciano-2-(trifluormetil)benzoato de (R)-metila (45 mg, 0,150 mmol, 31% de rendimento) como um óleo amarelo. GCMS para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: 300 (M^+).

[0001291] Etapa 4: 5-(sec-butilamino)-4-ciano-2-(trifluormetil)benzoato de (R)-metila (45 mg, 0,150 mmol) foi dissolvido em DMSO (1 mL) e foi

tratado com 30% de peróxido de hidrogênio aquoso (0,05 mL) e carbonato de potássio (6 mg, 0,043 mmol) em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água. A porção aquosa foi extraída com acetato de etila. A porção orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio, em seguida, filtrada e concentrada para produzir um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, 10-40% de acetato de etila em hexanos) para produzir 5-(sec-butilamino)-4-aminocarbonil-2-(trifluormetil)benzoato de (R)-metila (27 mg, 0,085 mmol, 57% de rendimento). 5-(sec-butilamino)-4-aminocarbonil-2-(trifluormetil)benzoato de (R)-metila (27 mg, 0,085 mmol) foi suspenso em metanol (1 mL) e foi tratado com hidróxido de sódio a 1M (0,2 mL, 0,2 mmol) a 45°C por 1 h. Foram adicionados diclorometano (0,5 mL) e hidróxido de sódio a 1M (0,2 mL, 0,2 mmol) e a mistura foi agitada a 45 °C por mais 1 hora e meia. Foram adicionados diclorometano (0,5 mL) e hidróxido de sódio a 1M (0,2 mL, 0,2 mmol) e a mistura foi agitada a 45°C por mais de 1 hora e, em seguida, em temperatura ambiente por 15 horas. A mistura de reação foi concentrada para produzir um resíduo aquoso que foi resfriado em um banho de gelo, foi acidificada com ácido clorídrico a 1N até pH ~2, em seguida, extraída com acetato de etila (2x). A porção orgânica foi seca em sulfato de sódio, em seguida, filtrada e concentrada para produzir ácido 4-(aminocarbonil)-5-[[1R)-1-metilpropil]amino]-2-(trifluormetil)benzoico.

[0001292] (23 mg, 0,076 mmol, 89% de rendimento). MS (EI) para $C_{13}H_{15}F_3N_2O_3$: 305 (MH^+).

[0001293] PREPARAÇÃO DE REAGENTE 53: 1,1,1-trifluorbutan-2-amina:

[0001294] Etapa 1: A uma solução de 1,1,1-trifluorbutan-2-ona (5,0 g, 39,9 mmols) e cloridrato de hidroxilamina (3,22 g, 46,3 mmols) em água (28 mL) foi adicionada a solução de hidróxido de sódio (1,84 g,

46,0 mmols) em água (14 mL), em seguida, a mistura foi submetida ao refluxo por 4 horas. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, em seguida, secas em sulfato de sódio anidro. A filtração e concentração, em seguida, destilação utilizando uma coluna de 10 cm Vigreux (p.e. 123-124 °C) produziu (*E*)-1,1,1-trifluorbutan-2-ona oxima (2,50 g, 44,5 % de rendimento) como um líquido claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9,18 (br s, 1H), 2,52 (q, 2H), 1,21 (t, 3H).

[0001295] Etapa 2: A uma solução de hidreto de alumínio e alumínio a 1M em éter etílico (40 ml) foi adicionado (*E*)-1,1,1-trifluorbutan-2-ona oxima (2.50 g, 17,7 mmols) dissolvido em éter etílico (25 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 3 horas, em seguida, cuidadosamente resfriada bruscamente pela adição de água e a solução aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 50 mL) e seca em sulfato de sódio anidro. Após a filtração, cloreto de hidrogênio a 4,0 M em dioxano foram adicionados (10 mL). A solução foi, em seguida, evaporada rotativamente a aproximadamente 80 % em volume e éter etílico (30 mL) foi adicionado para produzir um precipitado. O sólido foi coletado por filtração e seco para produzir sal cloridrato de 1,1,1-trifluorbutan-2-amina (2,46 g, 85,6 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,30 (br s, 2H), 4,18 (m, 1H), 1,81 (q, 2H), 1,02 (t, 3H).

ENSAIOS de HSP90:

Protocolo de ensaio de Transferência de Energia de Ressonância de Fluorescência com resolução em tempo Hsp90

[0001296] A determinação de valores de IC₅₀ de inibidores HSP90 foi conduzida utilizando um ensaio de ligação de deslocamento de transferência de energia de ressonância de fluorescência de resolução em tempo (TR-FRET). O ensaio emprega uma sonda de geldanamicina

biotinilada (biotina-GM) e domínio de ligação de ATP com Hsp90 humano terminal N His6-marcado (Hsp90N). Os compostos de teste são diluídos em série em DMSO e 0,5 µL de alíquotas é transferido para , placas de ensaio de microtitulação de ligação do meio (Greiner) de 384 poços pretos. O reagente 1 é preparado pela mistura de biotina-GM a 80 nM, anti-His-Eu quelato a 1 nM, e alofocianina estreptavidina a 100 nM (SA-APC) em tampão de ligação (Tris-HCl a 50 mM, pH 7,5, EDTA a 1 mM e NaCl a 150 mM, 0,1% de Triton X 100, 0,05% de BSA, e DTT a 1 mM) e 10 µL são transferidos para a placa de ensaio. Reagente 2 é preparado pela mistura de HSP90N a 80 nM em tampão de ligação e 10 µL são transferidos para 03-24 colunas da placa de ensaio. O tampão de ligação (10 mL) é adicionado às colunas 1-2 como 100% de controle de inibição. A placa é incubada por 180 minutos em temperatura ambiente. Os sinais de TR FRET são medidos em um leitor de placas Envision (Perkin Elemer), utilizando o protocolo de detecção do ensaio LANCE®. Os valores de IC(50) são calculados como uma porcentagem do deslocamento de biotina-GM de HSP90N por compostos nas concentrações molares variáveis.

[0001297] Os compostos em ambas as Tabelas I e II foram testados quanto à atividade inibitória de HSP90 (IC₅₀), e estes compostos têm valores de HSP90 IC₅₀ com menos de 10.000 nM. Um grupo preferido de compostos da Tabela I tem valores de HSP90 IC₅₀ inferiores a 5000 nM. Outro grupo preferido de compostos da Tabela I tem valores de HSP90 IC₅₀ inferiores a 2000 nM. Outro grupo preferido de compostos da Tabela I tem valores de HSP90 IC₅₀ inferiores a 1000 nM. Outro grupo preferido de compostos da Tabela I tem valores de HSP90 IC₅₀ inferiores a 500 nM. Outro grupo preferido de compostos da Tabela I tem valores de HSP90 IC₅₀ inferiores a 200 nM. Outro grupo preferido de compostos da Tabela I tem valores de HSP90 IC₅₀ inferiores a 100 nM. Outro grupo preferido de compostos da Tabela I tem valores de

HSP90 IC₅₀ inferiores a 50 nM. Outro grupo preferido de compostos da Tabela I tem valores de HSP90 IC₅₀ inferiores a 25 nM.

Exemplos de Composições Farmacêuticas

[0001298] Os seguintes itens são formulações farmacêuticas representativas contendo um composto de Fórmula I, II ou III.

Formulação de Comprimido

[0001299] Os seguintes ingredientes são misturados intimamente e pressionados em comprimidos únicos.

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Fórmula I, II ou III	400
Amido de milho	50
croscarmelose de sódio	25
Lactose	120
Estearato de magnésio	5

Formulação de cápsula

[0001300] Os seguintes ingredientes são misturados intimamente e carregados em uma cápsula de gelatina de casca dura.

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Fórmula I, II ou III	200
lactose, seco por pulverização	148
Estearato de magnésio	2

Formulação de suspensão

[0001301] Os seguintes ingredientes são misturados para formar uma suspensão por administração oral.

Ingrediente	Quantidade
Fórmula I, II ou III	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
metil parabeno	0,15 g
propil parabeno	0,05 g

Ingrediente	Quantidade
Açúcar granulado	25.5 g
sorbitol (70% de solução)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
Aromatizante	0,035 mL
Colorantes	0.5 mg
Água destilada	q.s. para 100 mL

Formulação Injetável

[0001302] Os seguintes ingredientes são misturados para formar uma formulação injetável.

Ingrediente	Quantidade
Fórmula I, II ou III	1,2 g
Solução de tampão de acetato de sódio	0,4 M 2,0 mL
HCl (1 N) ou NaOH (1 M)	q.s. para pH apropriado
água (destilada, estéril)	q.s. para 20 mL

[0001303] Todos os ingredientes acima, exceto água, são combinados e aquecidos a 60°-70° com agitação. Uma quantidade suficiente de água a 60° C é em seguida adicionada com agitação vigorosa para emulsificar os ingredientes e é adicionada água em seguida qs para 100 g.

Formulação de supositório

[0001304] Um supositório de peso total de 2,5 g é preparado ao misturar o composto aqui divulgado (compostos de Fórmula I, II ou III), com Witepsol® H-15 (triglicerídeos de ácido graxo saturado vegetal; Riches-Nelson, Inc., New York) e que tem a seguinte composição:

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Fórmula I, II ou III	500
Witepsol® H-15	Balanço

[0001305] A descrição acima foi descrita em detalhes a título de ilustração e exemplo, para fins de clareza e compreensão. A invenção foi

descrita com referência a várias modalidades específicas e técnicas preferidas. No entanto, deve-se entender que muitas variações e modificações podem ser feitas mantendo-se dentro do espírito e escopo da invenção. Ficará óbvio para uma pessoa versada na técnica que alterações e modificações podem ser praticadas no escopo das reivindicações anexas. Portanto, é preciso entender que a descrição acima pretende ser ilustrativa e não restritiva. O escopo da invenção não deve, portanto, ser determinado com referência à descrição acima, mas deve antes ser determinado com referência às seguintes reivindicações anexas, juntamente com o escopo total de equivalentes para que tais reivindicações tenham direito.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de um dos seguintes compostos:

NOME
N-ciclopropil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[2-(metiloxi)etil]piridina-3-carboxamida;
N-[2-(dimetilamino)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-3-carboxamida;
N-ciclopentil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida
N-[(2-clorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(4-clorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{2-[3,4-bis(metiloxi)fenil]etil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-(furan-2-ilmetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-metilpropil)piridina-3-carboxamida;

NOME
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-{[4-(metiloxi)fenil]metil}piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[3-(metiloxi)propil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(4-metilfenil)metil]piridina-3-carboxamida;
N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-prop-2-in-1-ilpiridina-3-carboxamida;
N-{[3-4-bis(metiloxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piridina-3-carboxamida;
N-[2-(etiltio)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-{(1S,2S)-2-[(fenilmetil)oxi]ciclopentil}piridina-3-carboxamida;
N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;

NOME
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[2-(metiltio)etil]piridina-3-carboxamida;;
N-butil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(3-morfolin-4-ilpropil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-piridin-4-iletil)piridina-3-carboxamida;
N-{2-[(1-metiletil)oxi]etil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-piridin-3-iletil)piridina-3-carboxamida;
N-[4,4-bis(metiloxi)butil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[3-endo-(propiloxi)propil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[[3-4-5-tris(metiloxi)fenil]metil]piridina-3-carboxamida;
N-[[3-5-bis(metiloxi)fenil]metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;

NOME
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)piridina-3-carboxamida;
N-(ciclopropilmetil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{[2,4-bis(metiloxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(4-bromofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(2-2-dimetil-1-3-dioxolan-4-il)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3S)-1-(fenilmetil)pirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3R)-1-(fenilmetil)pirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida;
N-[3-(dietilamino)propil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-propilpiridina-3-carboxamida

NOME
N-[2-(dietilaamino)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida
N-(3-metilbutil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3-metilfenil)metil]piridina-3-carboxamida;
N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(2-metilfenil)metil]piridina-3-carboxamida;
N-[(3-clorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metila-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(tetra-hidrofuran-2-ilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-piperidin-1-iletil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[[2-(metiloxi)fenil]metil]piridina-3-carboxamida;

NOME
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-{[3-(metiloxi)fenil]metil}piridina-3-carboxamida;
N-[(2-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(4-fluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-(3,3-dimetilbutil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{[2,3-bis(metiloxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{[2-(etiloxi)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]piridina-3-carboxamida;
Etil-4-[(6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridin-3-il]carbonil)amino]piperidina-1-carboxilato;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-tienilmetil)piridina-3-carboxamida;

NOME
N-ciclobutil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[3-(etiloxi)propil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[3-(dimetilamino)propil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}piridina-3-carboxamida;
N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(2,5-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(2,6-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(2-metilfenil)piridina-3-carboxamida;

NOME
N-(3,5-dimetilfenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-1,3-benzodioxol-5-il-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(4-metilfenil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(3-metilfenil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[2-(metiloxi)fenil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[3-(metiloxi)fenil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[4-(metiloxi)fenil]piridina-3-carboxamida;
N-(3-clorofenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-(4-fluorofenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-((1S)-1-[3-(metiloxi)fenil]etil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(4-morfolin-4-ilfenil)metil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida;

NOME
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-piperidin-3-ilpiridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-piperidin-4-ilpiridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(pirrolidin-3-ilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(1-metilpiperidin-4-il)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil}piridina-3-carboxamida;
N-(1-metiletil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-ciclo-hexil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-metil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-etil-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;

NOME
N-azetidin-3-il-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-([4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]metil}piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-((1S)-1-[4-(metiloxi)fenil]etil}piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-((1R)-1-[4-(metiloxi)fenil]etil}piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(1R)-1-feniletil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-feniletil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-fenilpropil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-((1-feniletil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-((1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridina-3-carboxamida;
N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-((1S)-1-[2-flúor-4-(metiloxi)fenil]etil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;

NOME
N-{{2-fluor-4-(metiloxi)fenil}metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{{2-cloro-3,6-difluorofenil}metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{{4-{{2-(dietilamino)etil}oxi}fenil}metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{{(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{{3-{{2-(dietilamino)etil}oxi}fenil}metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{{4-fluor-3-(metiloxi)fenil}metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{{3-fluor-4-(metiloxi)fenil}metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{{2-cloro-4-(metiloxi)fenil}metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-{{2,4,6-trifluorofenil}metil]piridina-3-carboxamida;

NOME
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-([3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil)piridina-3-carboxamida;
N-([2,6-diflúor-4-(metiloxi)fenil]metil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-([2-cloro-6-flúor-3-metilfenil]metil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[1-(4-clorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(1-fenilpiperidin-4-il)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-([4-pirrolidin-1-il]fenil)metil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina-3-carboxamida;
N-([2-flúor-6-(metiloxi)fenil]metil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-([4-flúor-2-(metiloxi)fenil]metil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-([2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil)piridina-3-carboxamida;

NOME
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(2,4,5-trifluorofenil)metil]piridina-3-carboxamida;
N-{[3-flúor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-(8-{5-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metil]amino)carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-[(1S)-1-(4-{[2-(dietilamino)etil]oxi}-2-fluorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]piridina-3-carboxamida;
N-(4-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-hidróxi-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{8-[5-(hidrazinocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-3-(metiloxi)benzamida;
N-[(1S)-1-(4-{[2-(dietilamino)etil]oxi}fenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;

NOME
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)etil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(4-piperazin-1-ilfenil)metil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-({4-[4-(2-metilpropil)piperazin-1-il]fenil}metil)piridina-3-carboxamida;
N-[1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{1-[3,4-bis(metiloxi)fenil]etil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(1S)-1-metilpropil]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida;
N-(2,3-di-hidroxipropil)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;

NOME
N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclo-hexil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(2S)-2-hidroxipropil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-(2-hidroxietyl)-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
2-[(1-etilpropil)amino]-N4-[8-(5-({[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5-({[(3S)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5-({[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]amino}carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
5-[(1-etilpropil)amino]-2-metil-N-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(1-etilpropil)amino]-N4-[8-(5-({[(3S)-piperidin-3-ilamino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
5-[(1-etilpropil)amino]-2-metil-N-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
6-(3-endo-{{(2-3-dimetilfenil)carbonil}amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{{(3-hidroóxi-2-metilfenil)carbonil}amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{{(3-amino-2-metilfenil)carbonil}amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
N-[8-(5-{{(fenilmetil)amino}carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-metil-N1-[8-(5-{{(fenilmetil)amino}carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida;
6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
2-metil-N-[8-(5-{{(fenilmetil)amino}carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,3-dicarboxamida;
carbamato de 3-metil-4-({[8-(5-{{(fenilmetil)amino}carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]amino}carbonil)fenila;
carbamato de 2-metil-3-({[8-(5-{{(fenilmetil)amino}carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]amino}carbonil)fenila;
6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)-2-metilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-3-carboxamida;
N-[8-(5-{{(piridin-3-ilmetil)amino}carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]piridina-3-carboxamida;
N-{8-[5-({[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)-2-metilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[4-[amino(imino)metil]fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3,4-bis(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[3-(metiloxi)-2-propilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[3-(metiloxi)-2-prop-2-en-1-ilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-bromo-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-iodo-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
2,6-dimetil-N1-[8-(5-({[(fenilmetil)amino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-(8-{5-[(ciclopentilmino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-2-{[3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-4-(metiloxi)fenil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-(8-{5-[(ciclopentilamino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-(8-{5-[(ciclopentilamino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-2-[(4-trans-hidroxiciclo-hexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
2-[(4-trans-hidroxiciclo-hexil)amino]-N4-{8-[5-({[1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-[8-(5-{[metil(metiloxi)amino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-(8-{5-[(ciclopentilamino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
5-[(1-etilpropil)amino]-N-{8-[5-({[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-flúor-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-cloro-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(4-amino-2-metilfenil)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
6-[3-endo-({[4-(hidroximetil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;

NOME
6-[3-endo-({[2-(4-hidroxibut-1-in-1-il)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-{[2-(metiloxi)etil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(2-morfolin-4-iletil)oxibenzeno-1,4-dicarboxilato];
N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(4-hidroxiciclo-hexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-(acetilamino)-N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-(ciclobutilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3S)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
6-(3-endo-({[(3-hidroxi-2-metilfenil)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-({(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridina-3-carboxamida;
4-metil-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino}carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida;
2-(metiloxi)-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]amino}carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metilamino)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-({(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridina-3-carboxamida;

NOME
6-[3-endo-({[3-(dimetilamino)-2-metilfenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-((1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiltio)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-((1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridina-3-carboxamida;
2-(ciclobutiloxi)-N4-(8-{5-[({(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-metil-3-(metiloxi)-N-(8-{5-[({(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-(ciclobutilamino)-N4-(8-{5-[({(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-(8-{5-[({(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-2-{[3-4-5-tris(metiloxi)fenil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-(8-{5-[({(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-2-(fenilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[({(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-(8-{5-[({(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-2-(piridin-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxilato;

NOME
N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-2-{[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
3-(etilamino)-2,5-dimetil-N1-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(4-hidroxibicyclo-hexil)amino]-N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-2-{[2-(metilsulfonyl)etil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
6-{3-endo-[(3-[(4-hidroxibicyclo-hexil)amino]fenil)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}-N-{(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridina-3-carboxamida;
2,5-dimetil-N-[8-(5-{[(fenilmetil)amino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dicloro-N-[8-(5-{[(fenilmetil)amino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-{8-[5-[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]amino]carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-{8-[5-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]amino]carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
N-{8-[5-({[(3R)-1-etilpiperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-[8-(5-({[(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}piridin-2-il))-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-[8-(5-({[(1-etilpiperidin-4-il)amino]carbonil}piridin-2-il))-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-{8-[5-({[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-({[(3S)-1-etilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3R)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-({[(3S)-1-etilpiperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3S)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-{8-[5-({[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-({[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
N-[8-(5-({[(1-etilazetidin-3-il)amino]carbonil}piridin-2-il))-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
2,5-dimetil-N-{8-[5-({[1-(1-metiletil)azetidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2,5-dimetil-N-[8-(5-({[1-metilazetidin-3-il]amino}carbonil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida;
(2S)-[({6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metiloxi)fenil]etanoato de metila;
Ácido (2S)-[({6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridin-3-il}carbonil)amino][4-(metiloxi)fenil]etanoico;
N-{(1S)-2-amino-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{(1S)-2-(metilamino)-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-{(1S)-2-(etilamino)-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxoetil}-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N4-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-2-[(2-morfolin-4-ilet)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-{[3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-4-(metiloxi)fenil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(trans-4-aminociclo-hexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
N-[1-(2-flúor-4-piperidin-4-ilfenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
N-[1-(2-6-diflúor-4-piperidin-4-ilfenil)etil]-6-[3-endo-({[2-metil-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-(3-hidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-(3-hidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-(4-hidroxibutil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-[4-(dimetilamino)butil]-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[2-(2-3-di-hidroxipropil)-3-(metiloxi)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]piridina-3-carboxamida;
6-[3-endo-({[4-(1-2-di-hidroxietil)fenil]carbonil}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclo-hexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-metil-3-(metiloxi)benzamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(ciclo-hexilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(ciclopentilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(piperidin-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(1-metiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-5-[(trans-4-hidroxiciclo-hexil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(etilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(ciclopropilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(2-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(tetra-hidrofuran-3-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-metilbutanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-[8-(5-propanoilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(2,2-dimetilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(tetra-hidrofuran-2-ilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(pirrolidin-3-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(4,4,4-trifluorobutanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(fenilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(2-aminoetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetila)amino]-N4-{8-[5-(2-metilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(piperidin-3-ilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(pirrolidin-3-ilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-butanoilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(fenilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(3S)-tetra-hidrofuran-3-ilamino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(1-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(3R)-tetra-hidrofuran-3-ilamino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-4-(metiloxi)fenil]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopentilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclobutilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-aminobenzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(1-propilbutil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(propilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-azetidin-1-ilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-bromobenzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(1,2-dimetilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-5-[(1-etilpropil)amino]-2-fluorobenzeno-1,4-dicarboxamida;
N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-[[4-(trifluorometil)ciclo-hexil]amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(butilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-(piperidin-1-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-({1-[(metiloxi)metil]propil}amino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-({2-[(1-metiletila)oxi]etil}amino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-[[{(1S)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-metil-5-(pentilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-({4-(metiloxi)-3-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]fenil}amino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2-({3-[(1-metiletila)amino]propil}amino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(1-etilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-(piridin-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-cloro-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-(ciclopentilamino)-N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(3S)-tetra-hidrofuran-3-ilamino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-(butilamino)-N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}amino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(1S)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(1-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-(propilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(1-etilpropil)amino]-2-fluorobenzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(trans-4-piperidin-1-ilciclo-hexil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-{[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-{[(1S)-1,2-dimetilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(1-ciclopropiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-{[(1R)-1,2-dimetilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(1-etil-2-metilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(1-ciclopropiletil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(1-ciclopropilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-{[(1R)-1,2-dimetilpropil]amino}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(3,3,3-trifluor-1-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{[2-metil-1-(trifluorometil)propil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{[2-metil-1-(1-metiletil)propil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(1-etilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(1-metiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(dicropropilmetil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
5-(ciclopentilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{[1-(trifluorometil)propil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(2-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
5-[(ciclopentilmetil)amino]-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
5-(ciclobutilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{[(1S)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(1-etilpropil)amino]-2-(trifluorometil)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(1R)-1-metilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(1-metiletil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(2-2-dimetilpropil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(ciclopropilmetil)amino]-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
2-bromo-5-(ciclopentilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(2-metilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-(propilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-metil-5-{[1-(1-metilciclopropil)etil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(2,2-dimetilpropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-{[(1R)-1-2-dimetilpropil]amino}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-{[2-flúor-1-(fluorometil)etil]amino}-2-metilbenzeno-1,4-dicarboxamida;
2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-(propilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-{[(1R)-1-metilpropil]amino}-2-(trifluorometil)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-bromo-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-5-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-bromo-5-(ciclobutilamino)-N-{8-[5-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-hidróxi-4-metilpentanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-fenilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-hidróxi-3-fenilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(4-metilpentanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N4-{8-[5-(3-ciclo-hexilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzeno-1,4-dicarboxamida;
5-[(1-etilpropil)amino]-2-metil-N-(8-{5-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-piperidin-4-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(N,N-dimetil-beta-alanil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(metiloxi)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-piperidin-1-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(etiloxi)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[N-(4-fluorofenil)-beta-alanil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-morfolin-4-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;

NOME
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-(8-{5-[3-(4-fenilpiperazin-1-il)propanoil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(1-etilpropil)amino]-N4-{8-[5-(3-piperidin-1-ilpropanoil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(piperidin-1-ilacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
N-[8-(5-acetilpiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-2,5-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida; e
2-[(ciclopropilmetil)amino]-N4-{8-[5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}benzeno-1,4-dicarboxamida;
1,4-dimetil-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida;
N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-1,3-benzotiazol-5-carboxamida;
4-metil-N-(8-{5-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida;
6-(3-endo-{[(8-metil-3,4-di-hidro-2H-cromen-7-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]piridina-3-carboxamida;

NOME
6-(3-endo-{[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-{(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-{[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]metil}piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil}piridina-3-carboxamida;
N-[8-(5-{[(fenilmetil)amino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-1H-benzimidazol-5-carboxamida;
N-[8-(5-{[(fenilmetil)amino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-1H-indol-4-carboxamida;
6-(3-endo-{[(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)acetil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-2-3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(5-metil-2-3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(4-metil-1-3-benzodioxol-5-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;
8-metil-N-[8-(5-{[(fenilmetil)amino]carbonil}piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]quinolina-7-carboxamida;
6-(3-endo-{[(8-metil-3,4-di-hidro-2H-cromen-7-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-(fenilmetil)piridina-3-carboxamida;

NOME
4-metil-N-[8-(5-[[fenilmetil]amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-1H-benzimidazol-5-carboxamida;
4-metil-N-(8-{5-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]amino}carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida;
6-(3-endo-[[5-metil-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]piridina-3-carboxamida;
N-[8-(5-[[fenilmetil]amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-1H-indol-6-carboxamida;
1-metil-N-[8-(5-[[fenilmetil]amino]carbonil]piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il]-1H-indol-4-carboxamida;
N4-{8-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il}-1H-indol-4,7-dicarboxamida;
6-(3-endo-[[7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[(1S)-1-[3-(metiloxi)fenil]etil]piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-[[7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-[[7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[(1S)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil]piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-[[7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il]carbonil]amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]metil]piridina-3-carboxamida;

NOME
N-[(4-{[2-(dietilamino)etil]oxi}fenil)metil]-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
N-(ciclopropilmetil)-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piridina-3-carboxamida;
N-[(1S)-1-(4-{[2-(dietilamino)etil]oxi}fenil)etil]-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
7-metil-N-(8-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-endo-il)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-carboxamida;
N-(1-etilpiperidin-3-il)-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]piridina-3-carboxamida;

NOME
6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]piridina-3-carboxamida;
N-[(3S)-1-etilpirrolidin-3-il]-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]piridina-3-carboxamida;
N-(1-etilpiperidin-4-il)-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
N-[(3R)-1-etilpiperidin-3-il]-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
N-(1-etilazetidin-3-il)-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[1-(1-metiletil)azetidin-3-il]piridina-3-carboxamida;
N-(1-metilazetidin-3-il)-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
N-[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]piridina-3-carboxamida;

NOME
N-[(3S)-1-etilpiperidin-3-il]-6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridina-3-carboxamida;
6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[(3S)-1-(1-metiletil)piperidin-3-il]piridina-3-carboxamida; e
6-(3-endo-{[(7-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)carbonil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-N-[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]piridina-3-carboxamida,
ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos compostos acima.

2. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

3. Composto ou um ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para uso como medicamento.

4. Método *in vitro* de inibição de HSP90 em uma célula, caracterizado pelo fato de que compreende colocar em contato a célula, em que a inibição de HSP90 é desejada com um composto, como definido na reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença ou condição selecionada a partir de câncer de mama, CML, carcinoma colorretal, glioma, melanoma, mieloma múltiplo, câncer pulmonar de células não pequenas, câncer ovariano, câncer de próstata,

carcinoma de células renais, carcinoma pulmonar de células pequenas, resposta à proteína desdobrada, doença neurodegenerativa, doença infecciosa, doença inflamatória, doença autoimune, derrame, isquemia, distúrbio cardíaco, sepse, distúrbio fibrogênico, doença metabólica, infecção a partir de vírus de RNA de fita negativa, vírus da gripe, hepatite B, hepatite C ou vírus simples da herpes tipo 1.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que compreende ainda usar de forma combinada com um tratamento de radiação ou um ou mais agentes terapêuticos selecionados a partir de Camptotecina, topotecano, 9-Nitrocamptotecina, 9-Aminocamptotecina, carenitecina, irinotecano, Etoposídeo, Fosfato Etoposídeo, teniposídeo, Amsacrina, Razoxano, Dexrazoxano, Mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucila, melfalano, Tiotepa, Trenimon, Trietilenomelamina, Dianidrogallactitol, Dibromodulcitol, busulfano, dimetilsulfato, Cloroetilnitrosourea, Carmustina, Lomustina, Metil-Lomustina, Estreptozocina, Clorozotocina, Prednimustina, Estramustina, procarbazona, dacarbazina, Hexametilmelamina, Pentametilmelamina, temozolomida, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, bleomicina, Dactinomicina, mitramicina, rapamicina, mitomicina C, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, Metotrexato, Edatrexato, Trimetoprim, Nolatrexed, Raltitrexed, Hidroxiureia, 5-fluorouracila, Ftorafur, Capecitabina, Furtulon, Eniluracila, ara-C, 5 azacitidina, gencitabina, Mercaptopurina, Tioguanina, Pentostatina, DNA antissenso, RNA antissenso, DNA/RNA antissenso híbrido, ribozima, radiação ultravioleta, vincristina, vinblastina, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginase, um inibidor de quinase, Imatinib, mitotano, Aminoglutetimida, Dietilestilbestrol, etinil estradiol, tamoxifeno, anastrozol, propionato de testosterona, Fluoximesterona, Flutamida, Leuprolida, Prednisona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de

medroxiprogesterona, acetato de megestrol, alfa-interferon e interleucina.

7. Uso de acordo com a reivindicação 5, quando dependente de qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é para uso em combinação com um tratamento por radiação ou um ou mais agentes terapêuticos selecionados a partir dos inibidores de proteassoma, inibidores de EGFR e agentes de dano ao DNA.

8. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de câncer.

9. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de Tau aberrante.