



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

(11) BR 112015018089-2 B1



(22) Data do Depósito: 29/01/2014

(45) Data de Concessão: 20/09/2022

(54) Título: COMPOSTOS MODULADORES DE RECEPTOR DE NMDA DE ESPIRO-LACTAMA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OS COMPREENDENDO E USO DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 487/10; A61K 31/40; A61P 25/00.

(30) Prioridade Unionista: 29/01/2013 US 61/757,920.

(73) Titular(es): APTINYX INC..

(72) Inventor(es): JOHN A. LOWE III; M. AMIN KHAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2014013621 de 29/01/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/120784 de 07/08/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/07/2015

(57) Resumo: MODULADORES DE RECEPTOR DE NMDA DE ESPIRO-LACTAMA E USOS DOS MESMOS. São divulgados compostos tendo potência intensificada na modulação da atividade de receptor de NMDA. Tais compostos são contemplados para uso no tratamento de condições tais como depressão e distúrbios relacionados. Formulações oralmente disponíveis e outras formas de distribuição farmacêuticamente aceitáveis dos compostos, incluindo formulações intravenosas, são também descritas.

**COMPOSTOS MODULADORES DE RECEPTOR DE NMDA DE ESPIRO-LACTAMA,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OS COMPREENDENDO E USO DOS MESMOS**

REFERÊNCIA CRUZADA PARA PEDIDOS RELACIONADOS

[1] Este pedido reivindica a prioridade do Pedido Provisório dos Estados Unidos N.º 61/757.920, depositado em 29 de janeiro de 2013, que é incorporado como referência em sua totalidade.

FUNDAMENTOS

[2] Um receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) é um receptor pós-sináptico, ionotrópico que é responsivo aos, *inter alia*, aminoácidos excitatórios glutamato e glicina e o composto sintético NMDA. O receptor NMDA controla o fluxo de íons divalentes e monovalentes na célula pós-sináptica neural através de um canal associado ao receptor (Foster *et al.*, Nature 1987, 329:395-396; Mayer *et al.*, Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260). O receptor NMDA foi implicado durante o desenvolvimento na especificação da arquitetura neuronal e conectividade sináptica, e pode estar envolvido em modificações sinápticas dependentes de experiência. Além disso, os receptores NMDA também são pensados para ser envolvidos na potenciação de longo prazo e distúrbios do sistema nervoso central.

[3] O receptor NMDA desempenha um papel importante na plasticidade sináptica que sustenta muitas funções cognitivas superiores, como aquisição de memória, retenção e aprendizagem, bem como certas vias cognitivas e na percepção da dor (Collingridge *et al.*, The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994). Além disso, certas propriedades dos receptores NMDA sugerem que os mesmos podem estar envolvidos no processamento de informações no cérebro que está subjacente à

própria consciência.

[4] O receptor NMDA tem atraído interesse particular desde que aparentou estar envolvido em um amplo espectro de doenças do CNS. Por exemplo, durante a isquemia do cérebro causada por acidente vascular cerebral ou lesão traumática, quantidades excessivas do aminoácido excitatório glutamato são liberadas de neurônios danificados ou privados de oxigênio. Este excesso de glutamato se liga aos receptores NMDA que abrem seus canais iônicos de portões com ligante; por sua vez, o influxo de cálcio produz um elevado nível de cálcio intracelular que ativa uma cascata bioquímica resultando na degradação de proteína e morte celular. Este fenômeno, conhecido como excitotoxicidade, é também pensado para ser responsável pelos danos neurológicos associados com outros distúrbios que variam de hipoglicemia e parada cardíaca a epilepsia. Além disso, existem relatórios preliminares indicando envolvimento semelhante na neurodegeneração crônica da doença de Huntington, Parkinson e Alzheimer. A ativação do receptor NMDA demonstrou ser responsável por convulsões após acidente vascular cerebral, e, em certos modelos de epilepsia, a ativação do receptor NMDA demonstrou ser necessária para a geração de convulsões. O envolvimento neuropsiquiátrico do receptor NMDA também foi reconhecido uma vez que o bloqueio do canal de Ca^{++} do receptor NMDA pelo animal anestésico PCP (fenciclidina) produz um estado psicótico em humanos semelhante à esquizofrenia (revisto em Johnson, K. and Jones, S., 1990). Além disso, os receptores NMDA também são implicados em certos tipos de aprendizagem espacial.

[5] Acredita-se que o receptor NMDA consiste em várias cadeias de proteínas incorporadas na membrana pós-sináptica. Os

dois primeiros tipos de subunidades descobertos até agora forma uma grande região extracelular, que provavelmente contém a maior parte dos sítios de ligação alostéricos, várias regiões transmembranares em alça e enovelados de modo a formar um poro ou canal, que é permeável ao Ca^{++} , e uma região terminal carboxil. A abertura e o fechamento do canal são regulados pela ligação de vários ligantes aos domínios (sítios alostéricos) da proteína que reside na superfície extracelular. A ligação dos ligantes é pensada para afetar uma mudança conformacional na estrutura global da proteína que, em último caso, é refletida no canal de abertura, parcialmente abrindo, parcialmente fechando, ou fechando.

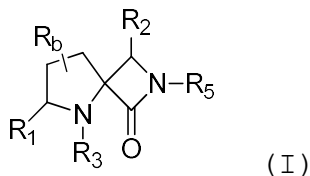
[6] Compostos de receptor NMDA podem exercer efeito duplo (agonista/antagonista) no receptor NMDA através dos sítios alostéricos. Estes compostos são geralmente denominados "agonistas parciais". Na presença do ligante de sítio principal, um agonista parcial irá deslocar alguns dos ligantes e, portanto, diminuir o fluxo de Ca^{++} através do receptor. Na ausência de ou nível baixo do ligante de sítio principal, o agonista parcial atua para aumentar o fluxo de Ca^{++} através do canal do receptor.

[7] Uma necessidade continua a existir na técnica para compostos novos e mais específicos/potentes que são capazes de se ligar ao sítio de ligação de glicina dos receptores NMDA, e fornecem benefícios farmacêuticos. Além disso, uma necessidade continua a existir nas técnicas médicas para formas de liberação oral desses compostos.

SUMÁRIO

[8] Fornecidos aqui, pelo menos em parte, são compostos que são moduladores de NMDA, por exemplo, agonistas parciais de

NMDA. Por exemplo, divulgados aqui são compostos representados pela fórmula:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros, e N-óxidos do mesmo, em que

R_b é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano ou C₁-C₆ alquil;

R₁ é H ou C₁-C₆ alquil;

R₂ é H ou C₁-C₆ alquil;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil e um grupo de proteção de nitrogênio;

R₄ é H ou C₁-C₆ alquil;

R₅ é X ou -C₁-C₆ alquilen-X, em que X é selecionado do grupo que consiste em fenil, um anel heteroril de 4 a 6 membros tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, ou um anel heterociclil de 4 a 6 membros tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, e em que X é opcionalmente

substituído por ; e

R₆ é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano, -O-C(O)-C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alquil, ou C₁-C₆ alcoxi;

ou, em outras modalidades, as variáveis estabelecidas na fórmula (I) são definidas como segue:

R_b é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano ou C₁-C₆ alquil;

R₁ é H ou C₁-C₆ alquil;

R_2 é H ou C_1-C_6 alquil;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em H, C_1-C_6 alquil e um grupo de proteção de nitrogênio;

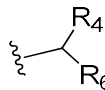
R_4 é H ou C_1-C_6 alquil;

R_5 é X ou $-C_1-C_6$ alquilen-X, em que X é selecionado do grupo que consiste em:

(i) fenil;

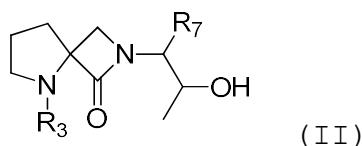
(ii) heteroaril incluindo de 5 a 6 átomos no anel em que 1, 2, ou 3 dos átomos do anel são independentemente selecionados do grupo que consiste em N, NH, N(C_1-C_3 alquil), O, e S; e

(iii) heterociclil incluindo de 3 a 6 átomos no anel em que 1, 2, ou 3 dos átomos do anel são independentemente selecionados do grupo que consiste em N, NH, N(C_1-C_3 alquil), O, e S; em que

R_5 é opcionalmente substituído por ; e

R_6 é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano, $-O-C(O)-C_1-C_6$ alquil, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_6 alcoxi.

[9] São divulgados aqui também compostos representados pela fórmula:



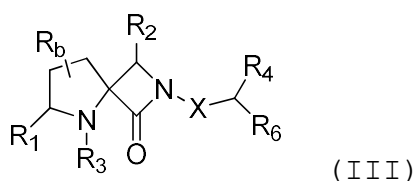
e sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros, e N-óxidos do mesmo, em que

R_3 é selecionado do grupo que consiste em H, C_1-C_6 alquil e um grupo de proteção de nitrogênio; e

R_7 é um anel heteroril de 4 a 6 membros tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, opcionalmente substituído em um carbono livre por um substituinte selecionado

do grupo que consiste em: halogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxil, ciano, e fenil.

[10] Também são divulgados aqui compostos representados pela fórmula:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros, e N-óxidos do mesmo, em que

R_b é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano ou C₁-C₆ alquil;

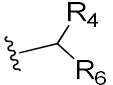
R₁ é H ou C₁-C₆ alquil;

R₂ é H ou C₁-C₆ alquil;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil e um grupo de proteção de nitrogênio;

R₄ é H ou C₁-C₆ alquil;

X é selecionado do grupo que consiste em fenil, um anel heteroril de 4 a 6 membros tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, ou um anel heterociclíil de 4 a 6 membros tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou

N, em que  está presente em um carbono livre de X; e

R₆ é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano, -O-C(O)-C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alquil, ou C₁-C₆ alcoxi.

[11] Também são fornecidas aqui composições farmaceuticamente aceitáveis compreendendo um composto divulgado, e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Por

exemplo, essas composições podem ser adequadas para administração oral ou intravenosa para um paciente.

[12] Em outro aspecto, um método para tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em autismo, ansiedade, depressão, transtorno bipolar, transtorno de déficit de atenção, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (ADHD), esquizofrenia, um transtorno psicótico, um sintoma psicótico, retraimento social, transtorno obsessivo-compulsivo, fobia, síndrome do estresse pós-traumático, um distúrbio de comportamento, um distúrbio de controle de impulso, um distúrbio de abuso de substâncias, um distúrbio do sono, um distúrbio de memória, um distúrbio de aprendizagem, incontinência urinária, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de sistema múltiplo, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, síndrome do X frágil, esclerose tuberosa, atrofia olivio-ponto-cerebelar, paralisia cerebral, neurite óptica induzida por drogas, retinopatia isquêmica, retinopatia diabética, glaucoma, demência, demência de AIDS, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, espasticidade, mioclonia, espasmo muscular, síndrome de Tourette, epilepsia, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, um tumor cerebral, traumatismo crânio-encefálico, parada cardíaca, mielopatia, lesão da medula espinhal, neuropatia periférica, dor neuropática aguda, e crônica neuropática, em um paciente em necessidade do mesmo é fornecido. Esses métodos podem compreender administrar ao paciente uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto divulgado ou sais farmacologicamente aceitáveis, estereoisômeros, N-óxidos e hidratos dos mesmos.

[13] Em algumas modalidades, um método contemplado inclui tratamento da depressão. Por exemplo, a depressão pode incluir

um ou mais de distúrbio depressivo maior, distúrbio distímico, depressão psicótica, depressão pós-parto, distúrbio afetivo sazonal, transtorno bipolar, transtorno do humor, ou depressão causada por uma condição médica crônica. Em outras modalidades, um método contemplado pode tratar esquizofrenia. Essa esquizofrenia pode ser, por exemplo, esquizofrenia tipo paranoica, esquizofrenia do tipo desorganizada, esquizofrenia do tipo catatônica, esquizofrenia do tipo indiferenciada, esquizofrenia do tipo residual, depressão pós-esquizofrênica, ou esquizofrenia simples.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[14] A **Figura 1** mostra a potencialização da ligação de [^3H]MK-801 na presença do Composto Y.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[15] Esta divulgação é geralmente direcionada para compostos que são capazes de modular NMDA, por exemplo, antagonistas NMDA ou agonistas parciais, e composições e/ou métodos para usar os compostos divulgados.

Definições

[16] "Tratar" inclui qualquer efeito, por exemplo, diminuir, reduzir, modular, eliminar, que resulta na melhoria da condição, doença, distúrbio e afins.

[17] O termo "alquenil" como usado aqui se refere a um hidrocarboneto linear ou ramificado insaturado tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, como um grupo linear ou ramificado de 2-6 ou 3-4 átomos de carbono, referidos aqui, por exemplo, como C₂-C₆ alquenil, e C₃-C₄ alquenil, respectivamente. Grupos alquenil exemplares incluem, entre outros, vinil, alil, butenil, pentenil, etc.

[18] O termo "alcoxi" como usado aqui se refere a um grupo alquil linear ou ramificado ligado a um oxigênio (alquil-O-). Grupos alcoxi exemplares incluem, entre outros, alcoxi de 1-6 ou 2-6 átomos de carbono, referidos aqui como C₁-C₆ alcoxi, e C₂-C₆ alcoxi, respectivamente. Grupos alcoxi exemplares incluem, entre outros, metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.

[19] O termo "alqueniloxi" usado aqui se refere a um grupo alquenil linear ou ramificado ligado a um oxigênio (alquenil-O-). Grupos alquenoxi exemplares incluem, entre outros, grupos com um grupo alquenil de 3-6 átomos de carbono, (também, por exemplo, referido como C₃-C₆alqueniloxi). Grupos "alquenoxi" exemplares incluem, entre outros, aliloxi, buteniloxi, etc.

[20] O termo "alquiniloxi" usado aqui se refere a um grupo alquinil linear ou ramificado ligado a um oxigênio (alquinil-O-)). Grupos alquiniloxi exemplares incluem, entre outros, C₃-C₆ alquiniloxi, por exemplo, propiniloxi.

[21] O termo "alquil" como usado aqui se refere a um hidrocarboneto linear ou ramificado saturado, como um grupo linear ou ramificado de 1-6, 1-4, ou 1-3 átomos de carbono, referido aqui como C₁-C₆ alquil, C₁-C₄ alquil, e C₁-C₃ alquil, respectivamente. Grupos alquil exemplares incluem, entre outros, metil, etil, propil, isopropil, 2-metil-1-propil, 2-metil-2-propil, 2-metil-1-butil, 3-metil-1-butil, 3-metil-2-butil, 2,2-dimetil-1-propil, 2-metil-1-pentil, 3-metil-1-pentil, 4-metil-1-pentil, 2-metil-2-pentil, 3-metil-2-pentil, 4-metil-2-pentil, 2,2-dimetil-1-butil, 3,3-dimetil-1-butil, 2-etil-1-butil, butil, isobutil, t-butil, pentil, isopentil, neopentil, hexil, etc. O termo "haloalquil" como usado aqui se refere a grupos alquil lineares ou ramificados saturados, em que um ou mais átomos de hidrogênio do grupo alquil são substituídos por

um ou mais halogênios independente selecionados. O termo "haloalquil" inclui grupos alquil em que todos os átomos de hidrogênio do grupo alquil são substituídos com halogênios independentemente selecionados (por vezes referidos como grupos alquil "perhalo". Grupos haloalquil exemplares incluem, entre outros, CH_2F , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, CF_3 , CHFCH_2Cl .

[22] O termo "alquinil" como usado aqui se refere a um hidrocarboneto linear ou ramificado insaturado tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, como um grupo linear ou ramificado de 2-6, ou 3-6 átomos de carbono, referido aqui como $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinil, e $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquinil, respectivamente. Grupos alquinil exemplares incluem, entre outros, etinil, propinil, butinil, pentinil, hexinil, metilpropinil, etc.

[23] O termo "cicloalquil com ponte", como usado aqui, é definido como um grupo cicloalquil de 4 a 7 membros monocíclico em que dois átomos não adjacentes estão ligados por um grupo CH_2 ou CH_2CH_2 . Um "cicloalquil com ponte" pode ser fundido a um ou mais anéis fenil, parcialmente insaturados, ou saturados. Exemplos de grupos carbocíclicos com ponte incluem, entre outros, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[2,2,2]octeno etc.

[24] O termo "carbonil" como usado aqui se refere ao radical $-\text{C}(\text{O})-$. O termo "ciano" como usado aqui se refere ao radical $-\text{CN}$. O termo "nitro" se refere ao radical $-\text{NO}_2$. O termo "H" se refere ao hidrogênio.

[25] O termo "cicloalcoxi" como usado aqui se refere a um grupo cicloalquil ligado a um oxigênio (cicloalquil-O-).

[26] O termo "cicloalquil" como usado aqui se refere a um grupo hidrocarboneto saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de, por exemplo, 3-6, ou 4-6 carbonos, referido

aqui, por exemplo, como "C₃₋₆ cicloalquil" ou "C₄₋₆ cicloalquil," e derivado de um cicloalcano. Grupos cicloalquil exemplares incluem, entre outros, ciclohexil, ciclohexenil, ciclopentil, ciclobutil, ciclopropil ou ciclopentil.

[27] Os termos "halo" ou "halogênio" como usado aqui se referem a F, Cl, Br ou I.

[28] O termo "heteroaril" como usado aqui se refere um sistema de anel de 4-6 membros aromático monocíclico contendo um ou mais heteroátomos, por exemplo, de um a três heteroátomos, como nitrogênio, oxigênio e enxofre. Sempre que possível, dito anel heteroaril pode estar ligado ao radical adjacente pelo carbono ou nitrogênio. Exemplos de anéis heteroaril incluem, entre outros, furil, tienil, pirrolil, tiazolil, oxazolil, isotiazolil, isoxazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, oxadiazolil (por exemplo, 1,2,4-oxadiazolil ou 1,3,4-oxadiazolil), piridil, e pirimidinil.

[29] Os termos "heterociclil" ou "grupo heterocíclico" são reconhecidos na técnica e se referem a estruturas de anel de 4 a 7 membros saturadas ou parcialmente insaturadas, cujas estruturas de anel incluem de um a três heteroátomos, como nitrogênio, oxigênio e enxofre. Um heterociclo pode ser fundido a um ou mais anéis fenil, parcialmente insaturados, ou saturados. Exemplos de grupos heterociclil incluem, entre outros pirrolidinil, piperidinil, morfolino, tiomorfolino, e piperazinil.

[30] O termo "heterociclilalcoxi" como usado aqui se refere a um grupo heterociclil-alquil-O-.

[31] O termo "heterocicliloxialquil" refere-se a um grupo heterociclil-O-alquil-.

[32] O termo "heterocicloxi" refere-se a um grupo heterociclicil-O-. O termo "cicloalquiloxi" refere-se a um grupo cicloalquil-O-.

[33] O termo "heteroariloxi" refere-se a um grupo heteroaril-O-.

[34] Os termos "hidroxi" e "hidroxil" como usados aqui se referem ao radical -OH.

[35] O termo "oxo" como usado aqui se refere ao radical =O.

[36] O termo "grupo protetor de nitrogênio" ou "grupo protetor de amino" é reconhecido na técnica e como usado aqui se refere a uma fração química que é covalentemente ligada a um átomo de nitrogênio de um grupo amino (primário ou secundário), e que temporariamente bloqueia a reatividade do grupo amino durante uma etapa sintética e é seletivamente removido uma vez concluída a etapa sintética. Grupo protetor de nitrogênio inclui, por exemplo, 9-Fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc), tert-butoxicarbonil (Boc), carbobenziloxicarbonil (Cbz), p-metoxibenziloxicarbonil, acetil, trifluoroacetil, benzoil, ftalimido, benzil (Bn), p-metoxibenzil, p-metoxifenil, 3,4-dimetoxibenzil, trifenilmetil, benzilideno, e p-toluenossulfonil (Ts). Em algumas modalidades, o grupo protetor de nitrogênio pode ter uma das seguintes fórmulas: $-C(O)OR_{31}$ ou $-C(O)R_{32}$ como definido aqui. Em certas modalidades, R_{31} é selecionado do grupo que consiste em: C_1-C_6 alquil; C_1-C_6 haloalquil; C_2-C_6 alquenil; C_2-C_6 alquinil; C_3-C_{10} cicloalquil, em que o C_3-C_{10} cicloalquil é opcionalmente substituído por de 1-3 independentemente selecionados C_1-C_3 alquil; $-CH_2-C_3-C_{10}$ cicloalquil em que o C_3-C_{10} cicloalquil é opcionalmente substituído por de 1-3 independentemente selecionados C_1-C_3 alquil; $-CH_2$ -fenil, em que o fenil é opcionalmente substituído por de 1-2 substituintes

independentemente selecionados de C₁-C₃ alquil, C₁-C₃ haloalquil, C₁-C₃ alcoxi, C₁-C₃ haloalcoxi, nitro, halo, SO₂Me, ciano, e -OC(O)CH₃; e -CH₂-piridil. Em certas modalidades, R₃₂ é selecionado do grupo que consiste em: H; C₁-C₆ alquil; C₁-C₆ haloalquil; fenil, em que o fenil é opcionalmente substituído por de 1-2 substituintes independentemente selecionados de C₁-C₃ alquil, C₁-C₃ haloalquil, C₁-C₃ alcoxi, C₁-C₃ haloalcoxi, nitro, halo, SO₂Me, ciano, e -OC(O)CH₃; e piridil.

[37] Como usado na presente divulgação, o termo "agonista de receptor NMDA parcial" geralmente se refere a um composto que é capaz de se ligar a um sítio de ligação de glicina de um receptor NMDA; em baixas concentrações um agonista de receptor NMDA atua substancialmente como agonista e em altas concentrações atua substancialmente como um antagonista. Essas concentrações são determinadas experimentalmente para cada "agonista parcial".

[38] "Farmaceuticamente ou farmacologicamente aceitável" incluem entidades e composições moleculares que não produzem uma reação adversa, alérgica ou outra desagradável quando administradas a um animal, ou um ser humano, conforme apropriado. Por administração humana, preparações devem satisfazer normas de esterilidade, pirogenicidade, segurança geral e pureza conforme exigido pelo escritório do FDA de padrões biológicos.

[39] O termo "carreador farmaceuticamente aceitável" ou "excipiente farmaceuticamente aceitável", como utilizado aqui se refere a todos e quaisquer solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes isotônicos e retardadores de absorção e afins, que são compatíveis com administração farmacêutica. O uso desses meios e agentes para substâncias farmaceuticamente

ativas é conhecido na técnica. As composições também podem conter outros compostos ativos, fornecendo funções terapêuticas complementares, adicionais ou potencializadas.

[40] O termo "composição farmacêutica", como utilizado aqui se refere a uma composição compreendendo pelo menos um composto conforme divulgado aqui formulado em conjunto com um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis.

[41] "Indivíduo", "paciente", ou "sujeito" são usados de modo intercambiável e incluem qualquer animal, incluindo os mamíferos, preferencialmente camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, bovinos, ovinos, cavalos, ou primatas e mais preferencialmente humanos. Os compostos da invenção podem ser administrados para um mamífero, como um ser humano, mas também podem ser administrados para outros mamíferos, como um animal em necessidade de tratamento veterinário, por exemplo, animais domésticos (por exemplo, cães, gatos e afins), animais da fazenda (por exemplo, vacas, ovelhas, porcos, cavalos e afins) e animais de laboratório (por exemplo, ratos, camundongos, cobaias e afins). O mamífero tratado nos métodos da invenção é desejavelmente um mamífero em que o tratamento, por exemplo, de dor ou depressão é desejado. "Modulação" inclui antagonismo (por exemplo, inibição), agonismo, antagonismo parcial e/ou agonismo parcial.

[42] Na presente especificação, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de compostos que irá provocar a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo procurado pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. Os compostos da invenção são administrados em quantidades terapeuticamente eficazes para tratar uma doença. Alternativamente, uma

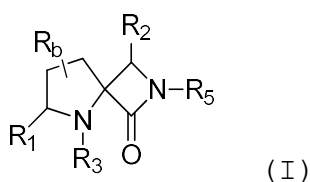
quantidade terapeuticamente eficaz de um composto é a quantidade necessária para atingir um efeito terapêutico e/ou profilático desejado, como uma quantidade que resulta na diminuição de um sintoma de depressão.

[43] O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" como usado aqui se refere a sais de grupos ácidos ou básicos que podem estar presentes em compostos usados nas composições presentes. Compostos incluídos nas composições presentes que são básicos na natureza são capazes de formar uma grande variedade de sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Os ácidos que podem ser utilizados para preparar sais farmaceuticamente aceitáveis de adição ácida desses compostos básicos são aqueles que formam sais de adição ácida não tóxicos, ou seja, sais que contêm ânions farmacologicamente aceitáveis, incluindo, entre outros, sais de malato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato (ou seja, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Compostos incluídos nas composições presentes que são ácidos na natureza são capazes de formar sais de base com vários cátions farmacologicamente aceitáveis. Exemplos desses sais incluem de sais metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos e, particularmente, sais de cálcio, magnésio, sódio, lítio, zinco, potássio e ferro. Compostos incluídos nas composições presentes que incluem uma fração básica ou ácida também podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com vários aminoácidos. Os

compostos da divulgação podem conter grupos ácidos e básicos; por exemplo, um grupo amino e um ácido carboxílico. Nesse caso, o composto pode existir como um sal de adição ácida, um zwitterion, ou um sal de base.

Compostos

[44] Compostos divulgados incluem os representados pela fórmula I:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros, e N-óxidos do mesmo, em que

R_b é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano ou C₁-C₆ alquil;

R₁ é H ou C₁-C₆ alquil;

R₂ é H ou C₁-C₆ alquil;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil e um grupo de proteção de nitrogênio;

R₄ é H ou C₁-C₆ alquil;

R₅ é X ou -C₁-C₆ alquilen-X, em que X é selecionado do grupo que consiste em fenil, um anel heteroril de 4 a 6 membros tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, ou um anel heterociclil de 4 a 6 membros tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, e em que R₅ é opcionalmente

substituído por ; e

R_6 é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano, $-O-C(O)-C_1-C_6$ alquil, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_6 alcoxi;

ou, em outras modalidades, as variáveis estabelecidas na fórmula (I) são definidas como segue:

R_b é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano ou C_1-C_6 alquil (por exemplo, H);

R_1 é H ou C_1-C_6 alquil;

R_2 é H ou C_1-C_6 alquil;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em H, C_1-C_6 alquil e um grupo de proteção de nitrogênio;

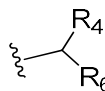
R_4 é H ou C_1-C_6 alquil;

R_5 é X ou $-C_1-C_6$ alquilen-X, em que X é selecionado do grupo que consiste em:

(i) fenil;

(ii) heteroaril incluindo de 5 a 6 átomos no anel em que 1, 2, ou 3 dos átomos do anel são independentemente selecionados do grupo que consiste em N, NH, N(C_1-C_3 alquil), O, e S; e

(iii) heterociclil incluindo de 3 a 6 átomos no anel em que 1, 2, ou 3 dos átomos do anel são independentemente selecionados do grupo que consiste em N, NH, N(C_1-C_3 alquil), O, e S; em que

R_5 é opcionalmente substituído por ; e

R_6 é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano, $-O-C(O)-C_1-C_6$ alquil, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_6 alcoxi.

[45] Em certas modalidades, R_1 é H.

[46] Em certas modalidades, R_2 é H.

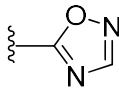
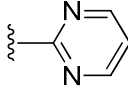
[47] Em certas modalidades, R_3 é H.

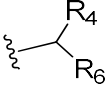
[48] Em outras modalidades, R_3 é um grupo de proteção de nitrogênio. Em certas modalidades, R_3 tem fórmula $-C(O)OR_{31}$, em que R_{31} é selecionado do grupo que consiste em: C_1-C_6 alquil; C_1-C_6 haloalquil; C_2-C_6 alquenil; C_2-C_6 alquinil; C_3-C_{10} cicloalquil, em que o C_3-C_{10} cicloalquil é opcionalmente substituído por de 1-3 independentemente selecionados C_1-C_3 alquil; $-CH_2-C_3-C_{10}$ cicloalquil em que o C_3-C_{10} cicloalquil é opcionalmente substituído por de 1-3 independentemente selecionados C_1-C_3 alquil; $-CH_2$ -fenil, em que o fenil é opcionalmente substituído por de 1-2 substituintes independentemente selecionados de C_1-C_3 alquil; C_1-C_3 haloalquil; C_1-C_3 alcoxi; C_1-C_3 haloalcoxi; nitro; halo; SO_2Me , ciano; e $-OC(O)CH_3$; e $-CH_2$ -piridil. Em certas modalidades, R_{31} é C_1-C_6 alquil (por exemplo, *tert*-butil). Em outras modalidades, R_3 tem fórmula $-C(O)R_{32}$, em que R_{32} é selecionado do grupo que consiste em: H; C_1-C_6 alquil; C_1-C_6 haloalquil; fenil, em que o fenil é opcionalmente substituído por de 1-2 substituintes independentemente selecionados de C_1-C_3 alquil; C_1-C_3 haloalquil; C_1-C_3 alcoxi; C_1-C_3 haloalcoxi; nitro; halo; SO_2Me , ciano; e $-OC(O)CH_3$; e piridil. Em certas modalidades, R_{32} é C_1-C_6 alquil (por exemplo, $-CH_3$ ou *iso*-propil).

[49] Em certas modalidades, R_4 é C_1-C_6 alquil. Em algumas modalidades, R_4 é metil.

[50] Em certas modalidades, R_b é H.

[51] Em certas modalidades, R_5 é X, e em que X é um anel heteroaril de 5 a 6 membros selecionado do grupo que consiste em azetidina, pirrolidina, pirazolidina, piridina, pirimidina, isooxazolidina, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, e isotiazolidina.

Em outras modalidades, R_5 é  ou . Em outras modalidades, R_5 é X, e em que X é opcionalmente

substituído por  (por vezes referido aqui como “-CH(R₄)(R₆)”).

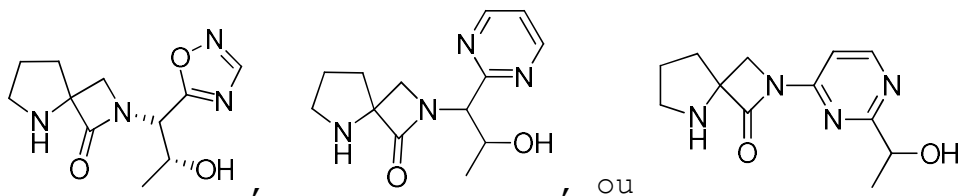
[52] Em algumas modalidades, R₅ é X. Em certas modalidades, X é heteroaril incluindo de 5 a 6 átomos no anel em que 1, 2, ou 3 dos átomos do anel são independentemente selecionados do grupo que consiste em N, NH, N(C₁-C₃ alquil), O, e S. Por exemplo, X pode ser selecionado do grupo que consiste em 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, piridil, e pirimidinil. Em certas modalidades, R₅ (aqui, X como definido em qualquer lugar aqui) é substituído por -CH(R₄)(R₆). Em certas modalidades, R₄ é C₁-C₆ alquil (por exemplo, R₄ é metil). Em certas modalidades, R₆ é selecionado do grupo que consiste em hidroxil, -O-C(O)-C₁-C₆ alquil, e C₁-C₆ alcoxi (por exemplo, R₆ é hidroxil). Modalidades em que R₅ é X podem incluir uma ou mais das seguintes características: R₁ é H ou metil; R₂ é H ou metil; R₃ é H, -C(O)OR₃₁, ou -C(O)R₃₂; quando presente, R₄ é C₁-C₆ alquil (por exemplo, R₄ é metil), e R₆ é selecionado do grupo que consiste em hidroxil, -O-C(O)-C₁-C₆ alquil, e C₁-C₆ alcoxi (por exemplo, R₆ é hidroxil); R_b é H.

[53] Em algumas modalidades, R₅ é -C₁-C₆ alquilen-X (por exemplo, -C₁-C₂ alquilen-X ou -C₁ alquilen-X). Em certas modalidades, X é heteroaril incluindo de 5 a 6 átomos no anel em que 1, 2, ou 3 dos átomos do anel são independentemente selecionados do grupo que consiste em N, NH, N(C₁-C₃ alquil), O, e S. Por exemplo, X pode ser selecionado do grupo que consiste em 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, piridil, e pirimidinil. Em certas modalidades, R₅ é substituído na porção X ou na porção da cadeia de alquilen com -CH(R₄)(R₆). Em algumas dessas modalidades, R₅ é substituído na porção alquilen com -

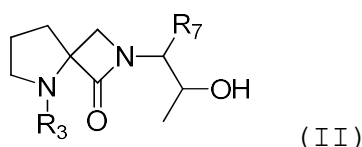
$\text{CH}(\text{R}_4)(\text{R}_6)$, e R_5 pode ter, por exemplo, a fórmula $-\text{CH}(\text{CHR}_4\text{R}_6)-\text{X}$. Em certas modalidades, R_4 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil (por exemplo, R_4 é metil). Em certas modalidades, R_6 é selecionado do grupo que consiste em hidroxil, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi (por exemplo, R_6 é hidroxil). Modalidades em que R_5 é $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilenó-X podem incluir uma ou mais das seguintes características: R_1 é H ou metil; R_2 é H ou metil; R_3 é H, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{31}$, ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{32}$; quando presente, R_4 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil (por exemplo, R_4 é metil), e R_6 é selecionado do grupo que consiste em hidroxil, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi (por exemplo, R_6 é hidroxil); R_b é H.

[54] Em certas modalidades, R_6 é hidroxil.

[55] Em algumas modalidades, um composto divulgado incluem aqueles delineados na Tabela 1 e/ou os Exemplos, por exemplo, um tendo a fórmula:



[56] Compostos divulgados também incluem compostos representados pela fórmula II:



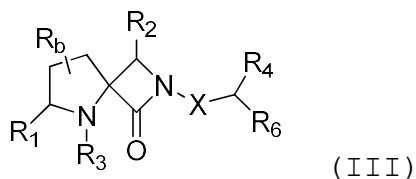
e sais farmacologicamente aceitáveis, estereoisômeros, e N-óxidos do mesmo, em que

R_3 é selecionado do grupo que consiste em H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil e um grupo de proteção de nitrogênio; e

R_7 é um anel heterocíclico de 4 a 6 membros tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, opcionalmente

substituído em um carbono livre por um substituinte selecionado do grupo que consiste em: halogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxil, ciano, e fenil.

[57] Também são divulgados compostos representados pela fórmula III:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros, e N-óxidos do mesmo, em que

R_b é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano ou C₁-C₆ alquil;

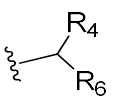
R₁ é H ou C₁-C₆ alquil;

R₂ é H ou C₁-C₆ alquil;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil e um grupo de proteção de nitrogênio;

R₄ é H ou C₁-C₆ alquil;

X é selecionado do grupo que consiste em fenil, um anel heteroril de 4 a 6 membros tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, ou um anel heterociclil de 4 a 6 membros tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou

N, em que  está presente em um carbono livre de X; e

R₆ é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano, -O-C(O)-C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alquil, ou C₁-C₆ alcoxi.

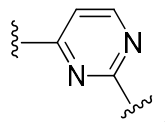
[58] Em certas modalidades, R₁ é H.

[59] Em certas modalidades, R₂ é H.

[60] Em algumas modalidades, R₃ é H.

[61] Em certas modalidades, R_4 é C_1 - C_6 alquil. Em outras modalidades, R_4 é metil.

[62] Em algumas modalidades, R_b é H.



[63] Em certas modalidades, X é

[64] Em algumas modalidades, R_6 é hidroxil.

[65] Os compostos da divulgação presente e formulações dos mesmos podem ter uma pluralidade de centros quirais. Cada centro quiral pode ser independentemente R, S, ou qualquer mistura de R e S. Por exemplo, em algumas modalidades, um centro quiral pode ter uma razão R:S de entre cerca de 100:0 e cerca de 50:50, entre cerca de 100:0 e cerca de 75:25, entre cerca de 100:0 e cerca de 85:15, entre cerca de 100:0 e cerca de 90:10, entre cerca de 100:0 e cerca de 95:5, entre cerca de 100:0 e cerca de 98:2, entre cerca de 100:0 e cerca de 99:1, entre cerca de 0:100 e 50:50, entre cerca de 0:100 e cerca de 25:75, entre cerca de 0:100 e cerca de 15:85, entre cerca de 0:100 e cerca de 10:90, entre cerca de 0:100 e cerca de 5:95, entre cerca de 0:100 e cerca de 2:98, entre cerca de 0:100 e cerca de 1:99, entre cerca de 75:25 e 25:75, e cerca de 50:50. Formulações dos compostos divulgados compreendendo uma razão maior de um ou mais isômeros (ou seja, R e/ou S) podem possuir característica terapêutica potencializada em relação a formulações racêmicas de compostos divulgados ou mistura de compostos. Em alguns casos, as formulas químicas contêm o descritor “-(R)-” ou “-(S)-” que ainda está fixado à cunha sólida ou cunha tracejada. Esse descritor se destina a mostrar um carbono metino (CH) que está fixado a três outros substituintes e tem a configuração R ou S indicada (ver, por exemplo, Tabela 1).

[66] Os compostos divulgados podem fornecer a abertura do canal de cátion eficiente no receptor NMDA, por exemplo, pode se ligar ou associar com o sítio de glutamato do receptor NMDA para auxiliar na abertura do canal de cátion. Os compostos divulgados podem ser usados para regular (ativar ou desativar) o receptor NMDA através da ação como um agonista.

[67] Os compostos conforme descritos aqui podem ser agonistas parciais de receptor NMDA de sítio de glicina. Um agonista parcial como usado neste contexto será compreendido para significar que, em baixas concentrações, o análogo atua como um agonista e em alta concentração, o análogo atua como um antagonista. A ligação de glicina não é inibida pelo glutamato ou por inibidores competitivos de glutamato, e também não se liga no mesmo sítio do glutamato no receptor NMDA. Um segundo sítio de ligação e separado para glicina existe no receptor NMDA. Os canais iônicos de portões com ligante do receptor NMDA está, portanto, sob o controle de pelo menos estes dois sítios alostéricos distintos. Compostos divulgados podem ser capazes de se ligar ou se associar com o sítio de ligação de glicina do receptor NMDA. Em algumas modalidades, compostos divulgados podem possuir uma potência que é de 10 vezes ou maior do que a atividade de agonistas parciais de sítio de glicina de receptor NMDA existente.

[68] Os compostos divulgados podem apresentar um elevado índice terapêutico. O índice terapêutico, como usado aqui, refere-se à razão da dose que produz uma toxicidade em 50% da população (ou seja, TD_{50}) para a dose eficaz mínima para 50% da população (ou seja, ED_{50}). Assim, o índice terapêutico = $(TD_{50}) : (ED_{50})$. Em algumas modalidades, um composto divulgado pode ter um índice terapêutico de pelo menos cerca de 10:1, pelo

menos cerca de 50:1, pelo menos cerca de 100:1, pelo menos cerca de 200:1, ou pelo menos cerca de 500:1, ou pelo menos cerca de 1000:1.

Composições

[69] Em outros aspectos, formulações e composições compreendendo os compostos divulgados e opcionalmente um excipiente farmacêuticamente aceitável são fornecidas. Em algumas modalidades, uma formulação prevista compreender uma mistura racêmica de um ou mais dos compostos divulgados.

[70] Formulações contempladas podem ser preparadas em qualquer uma de uma variedade de formas para uso. A título de exemplo, e não limitação, os compostos podem ser preparados em uma formulação adequada para administração oral, injeção subcutânea, ou outros métodos para administrar um agente ativo para um animal conhecido nas técnicas farmacêuticas.

[71] Quantidades de um composto divulgado como aqui descrito em uma formulação podem variar de acordo com fatores como o estado de doença, idade, sexo e peso do indivíduo. Os esquemas de dosagem podem ser ajustados para fornecer a resposta terapêutica ideal. Por exemplo, um bolus único pode ser administrado, várias doses divididas podem ser administradas ao longo do tempo ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida ou aumentada conforme indicado pelas exigências da situação terapêutica. É especialmente vantajoso formular composições parenterais em forma de unidade de dosagem para facilitar a administração e uniformidade da dosagem. Forma de unidade de dosagem, conforme usado aqui, refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como doses unitárias para os sujeitos sendo tratados; cada unidade contém uma quantidade predeterminada de

compostos ativos calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o carreador farmacêutico necessário.

[72] A especificação para as formas de unidade de dosagem da invenção são ditadas por e diretamente dependentes de (a) as características únicas dos compostos selecionados e o efeito terapêutico particular a ser alcançado, e (b) as limitações inerentes na técnica da composição desses compostos ativos para o tratamento da sensibilidade nos indivíduos.

[73] Composições terapêuticas normalmente devem ser estéreis e estáveis nas condições de fabricação e de armazenagem. A composição pode ser formulada como uma solução, microemulsão, lipossoma ou outra a estrutura apropriada de alta concentração da droga. O carreador pode ser um meio solvente ou de dispersão que contém, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol, e polietileno glicol líquido, e afins) e a mistura adequada dos mesmos. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de revestimento, como lecitina, pela manutenção da granulometria necessária em caso de dispersão e pelo uso de tensoativos. Em muitos casos, será preferencial incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, polialcoóis como manitol, sorbitol ou cloreto de sódio na composição. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser provocada por inclusão na composição de um agente que atrasa a absorção, por exemplo, sais monoestearato e gelatina.

[74] Os compostos podem ser administrados em uma formulação de liberação de tempo, por exemplo, em uma composição que inclui um polímero de liberação lenta. Os compostos podem ser preparados com carreadores que protegerão os compostos contra a liberação rápida, como uma formulação de liberação

controlada, incluindo implantes e sistemas de liberação microencapsulados. Polímeros biodegradáveis, biocompatíveis podem ser usados, como acetato de vinila de etileno, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático e copolímeros polilático, poliglicólico. Muitos métodos para preparar essas formulações são geralmente conhecidos pelos especialistas na técnica.

[75] Soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas pela incorporação do composto na quantidade necessária em um solvente apropriado com um ou uma combinação de ingredientes enumerados acima, conforme necessário, seguido de esterilização por filtração. Geralmente, as dispersões são preparadas pela incorporação do composto ativo em um veículo estéril que contém um meio básico de dispersão e os outros ingredientes necessários dos enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos preferenciais de preparação são dessecação por vácuo e liofilização que produz um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente adicional desejado de uma solução anteriormente filtrada estéril do mesmo.

[76] Em conformidade com um aspecto alternativo da invenção, um composto pode ser formulado com um ou mais compostos adicionais que potencializam a solubilidade do composto.

Métodos

[77] Métodos para tratar uma condição em um paciente em necessidade dos mesmos através da administração de uma dose terapeuticamente eficaz de um composto aqui descrito são fornecidos. Em algumas modalidades, a condição pode ser uma condição mental. Por exemplo, uma doença mental podem ser tratada. Em outro aspecto, uma condição do sistema nervoso pode

ser tratada. Por exemplo, uma condição que afeta o sistema nervoso central, sistema nervoso periférico, e/ou os olhos pode ser tratada. Em algumas modalidades, doenças neurodegenerativas podem ser tratadas.

[78] Em algumas modalidades, os métodos incluem administrar um composto para tratar uma pacientes que sofrem de autismo, ansiedade, depressão, transtorno bipolar, transtorno de déficit de atenção, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (ADHD), esquizofrenia, um transtorno psicótico, um sintoma psicótico, retraimento social, transtorno obsessivo-compulsivo (OCD), fobia, síndrome do estresse pós-traumático, um distúrbio de comportamento, um distúrbio de controle de impulso, um distúrbio de abuso de substâncias (por exemplo, um sintoma de abstinência, vício de opioide, vício de nicotina, e vício de etanol), um distúrbio do sono, um distúrbio de memória (por exemplo um déficit, perda, ou capacidade reduzida de adquirir novas memórias), um distúrbio de aprendizagem, incontinência urinária, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de sistema múltiplo, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, síndrome do X frágil, esclerose tuberosa, atrofia olívio-ponto-cerebelar, paralisia cerebral, neurite óptica induzida por drogas, retinopatia isquêmica, retinopatia diabética, glaucoma, demência, demência de AIDS, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, espasticidade, mioclonia, espasmo muscular, síndrome de Tourette, epilepsia, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, um tumor cerebral, traumatismo crânio-encefálico, parada cardíaca, mielopatia, lesão da medula espinhal, neuropatia periférica, dor neuropática aguda, e dor neuropática crônica.

[79] Em algumas modalidades, métodos para tratar um distúrbio de memória associado com o envelhecimento, esquizofrenia, distúrbios de aprendizagem especial, convulsões, convulsões após acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, hipoglicemia, parada cardíaca, epilepsia, enxaqueca, AIDS demência, coreia de Huntington, doença de Parkinson, fase inicial da doença de Alzheimer, e doença de Alzheimer são contempladas.

[80] Em certas modalidades, métodos para tratar esquizofrenia são fornecidos. Por exemplo, esquizofrenia tipo paranoica, esquizofrenia do tipo desorganizada (ou seja, esquizofrenia hebefrênica), esquizofrenia do tipo catatônica, esquizofrenia do tipo indiferenciada, esquizofrenia do tipo residual, depressão pós-esquizofrênica, ou esquizofrenia simples podem ser tratadas usando os métodos e composições contempladas aqui. Distúrbios psicóticos como distúrbio esquizoafetivo, distúrbios delirantes, distúrbios psicóticos breves, distúrbios psicóticos compartilhados, e distúrbios psicóticos com ilusões ou alucinações podem também ser tratados usando as composições contempladas aqui.

[81] A esquizofrenia paranoide pode ser caracterizada quanto delírios ou alucinações estão presentes, mas distúrbio de pensamento, comportamento desorganizado, ou achatamento afetivo não estão. Delírios podem ser persecutórios e/ou grandiosos, mas além desses, outros temas como ciúme, religiosidade, ou somatização também podem estar presentes. Esquizofrenia do tipo desorganizado pode ser caracterizada onde distúrbio de pensamento e achatamento de afeto estão presentes juntos. Esquizofrenia tipo catatônica pode ser caracterizada quando o paciente pode ser quase imóvel ou apresenta movimento agitado,

sem propósito. Os sintomas podem incluir o estupor catatônico e flexibilidade cêrea. Esquizofrenia do tipo indiferenciada pode ser caracterizada quando sintomas psicóticos estão presentes, mas os critérios para os tipos paranoico, desorganizado, catatônico não foram cumpridos. Esquizofrenia do tipo residual pode ser caracterizada quando sintomas positivos estão presentes em uma baixa intensidade somente. A depressão pós-esquizofrênica pode ser caracterizada quando um episódio depressivo maior surge na sequência de uma doença esquizofrênica onde alguns sintomas esquizofrênicos de baixo nível podem ainda estar presentes. A esquizofrenia simples pode ser caracterizada pelo desenvolvimento insidioso e progressivo dos sintomas negativos proeminentes sem histórico de episódios psicóticos.

[82] Em algumas modalidades, métodos são fornecidos para tratar sintomas psicóticos que podem estar presentes em outros distúrbios mentais, incluindo, entre outros, distúrbio bipolar, distúrbio de personalidade bipolar, intoxicação por drogas e psicose induzida por drogas. Em outra modalidade, métodos para tratar delírios (por exemplo, "não bizarro") que podem estar presentes em, por exemplo, distúrbio delirante são fornecidos.

[83] Também são fornecidos métodos para tratar de retraimento social em condições, incluindo, entre outras, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de personalidade, e distúrbio de personalidade esquizotípica.

[84] Em algumas modalidades, métodos são fornecidos para tratar dor neuropática. A dor neuropática pode ser aguda ou crônica. Em alguns casos, a dor neuropática pode ser associada com uma condição, como herpes, HIV, lesão traumática do nervo, acidente vascular cerebral, pós-isquemia, fibromialgia, distrofia simpático-reflexa, síndrome da dor regional complexa,

lesão medular, ciática, dor do membro fantasma, neuropatia diabética, e dor neuropática induzida por quimioterapia de câncer. Métodos para potencializar o alívio da dor e para fornecer analgesia para um paciente também são contemplados.

[85] Outros métodos contemplados incluem um método para tratar autismo e/ou um distúrbio do espectro do autismo em uma paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto para o paciente. Em uma modalidade, um método para reduzir os sintomas de autismo em um paciente em necessidade do mesmo é contemplado, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto divulgado ao paciente. Por exemplo, após administração, o composto pode diminuir a incidência de um ou mais sintomas de autismo como evitar contato com o olho, falha em socializar, déficit de atenção, mau humor, hiperatividade, sensibilidade ao som anormal, discurso inadequado, sono interrompido, e perseverança. Essa diminuição da incidência pode ser medida em relação à incidência no indivíduo não tratado ou um indivíduo não tratado.

[86] Também é fornecido aqui um método para modular uma expressão de gene alvo de autismo em uma célula compreendendo contatar com uma célula uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito. A expressão do gene de autismo pode ser, por exemplo, selecionada a partir de ABAT, APOE, CHRNA4, GABRA5, GFAP, GRIN2A, PDYN, e PENK. Em outra modalidade, um método para modular a plasticidade sináptica em uma paciente que sofre de um distúrbio relacionado com plasticidade sináptica é fornecido, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto.

[87] Em outra modalidade, um método para tratar a doença de Alzheimer, ou, por exemplo, tratar perda de memória que, por

exemplo, acompanha a fase inicial da doença de Alzheimer, em um paciente em necessidade do mesmo é fornecido, compreendendo administrar um composto. Também é fornecido aqui um método para modular uma proteína amiloide um Alzheimer (por exemplo, peptídeo beta amiloide, por exemplo, a isoforma A β ₁₋₄₂), *in vitro* ou *in vivo* (por exemplo, em uma célula) compreendendo contatar a proteína com uma quantidade eficaz de um composto é divulgado. Por exemplo, em algumas modalidades, um composto pode bloquear a capacidade de essas proteínas amiloides inibirem a potencialização de longa duração em fatias do hipocampo, bem como a morte celular neuronal apoptótica. Em algumas modalidades, um composto divulgado pode fornecer propriedades neuroprotetoras a um paciente com Alzheimer em necessidade do mesmo, por exemplo, pode fornecer um efeito terapêutico em Alzheimer de fase tardia - associado à morte celular neuronal.

[88] Em outra modalidade, um método para tratar depressão compreendendo administrar um composto aqui descrito é fornecido. Em algumas modalidades, o tratamento pode aliviar a depressão ou um sintoma de depressão sem afetar o comportamento ou coordenação motora e sem induzir ou promover a atividade de convulsão. Condições de depressão exemplares que deverão ser tratadas de acordo com este aspecto da invenção incluem, entre outros, distúrbio depressivo maior, distúrbio distímico, depressão psicótica, depressão pós-parto, síndrome pré-menstrual, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio afetivo sazonal (SAD), distúrbio bipolar (ou distúrbio maníaco depressivo), distúrbio de humor, e depressões causadas por condições médicas crônicas, como câncer ou dor crônica, quimioterapia, estresse crônico e distúrbios de estresse pós-traumático. Além disso, pacientes que sofrem de qualquer forma

de depressão muitas vezes experimentam ansiedade. Vários sintomas associados com ansiedade incluem medo, pânico, palpitações, falta de fôlego, fadiga, náuseas e dores de cabeça, entre outros. Ansiedade ou qualquer um dos seus sintomas podem ser tratados através da administração de um composto conforme descrito aqui.

[89] Também são fornecidos aqui métodos para tratar uma condição em pacientes resistentes ao tratamento, por exemplo, pacientes que sofrem de uma condição mental ou do sistema nervoso central que não respondeu aos cursos adequados de pelo menos um, ou pelo menos dois, outros compostos ou medicamentos. Por exemplo, é fornecido aqui um método para tratar depressão em um paciente resistente ao tratamento, compreendendo a) opcionalmente identificar o paciente como resistente ao tratamento e b) administrar uma dose eficaz de um composto ao dito paciente.

[90] Em algumas modalidades, um composto aqui descrito pode ser utilizado para cuidado agudo de um paciente. Por exemplo, um composto pode ser administrado a um paciente para tratar um episódio particular (por exemplo, um episódio grave) de uma condição contemplada aqui.

[91] Também são contempladas aqui terapias de combinação compreendendo um composto em combinação com um ou mais outros agentes ativos. Por exemplo, um composto pode ser combinado com um ou mais antidepressivos, como os antidepressivos tricíclicos, MAO-I's, SSRI's, e inibidores da captação duplos e triplos e/ou ansiolíticos. Drogas exemplares que podem ser utilizadas em combinação com um composto incluem Anafranil, Adapin, Aventyl, Elavil, Norpramin, Pamelor, Pertofrane, Sinequan, Surmontil, Tofranil, Vivactil, Parnate, Nardil, Marplan, Celexa, Lexapro,

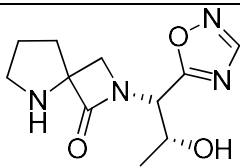
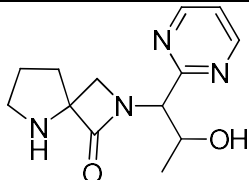
Luvor, Paxil, Prozac, Zoloft, Wellbutrin, Effexor, Remeron, Cymbalta, Desyrel (trazodona), e Ludiomill. Em outro exemplo, um composto pode ser combinado com um medicamento antipsicótico. Exemplos não limitantes de antipsicóticos incluem butirofenonas, fenotiazinas, tioxantenos, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amissulprida, asenapina, paliperidona, iloperidona, zotepina, sertindol, lurasidona e aripiprazol. Deve ser entendido que combinações de um composto e um ou mais dos medicamentos acima podem ser usadas para o tratamento de qualquer condição adequada e não estão limitadas ao uso como antidepressivos ou antipsicóticos.

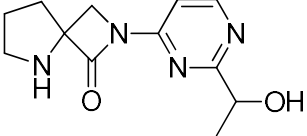
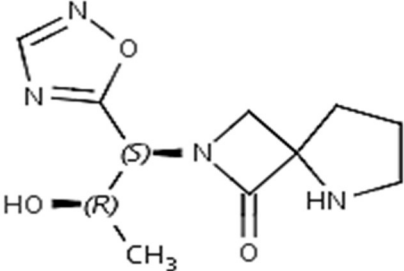
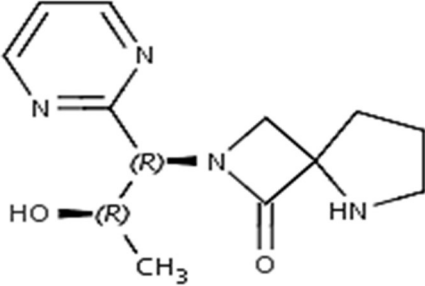
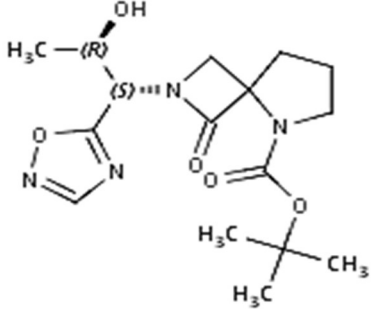
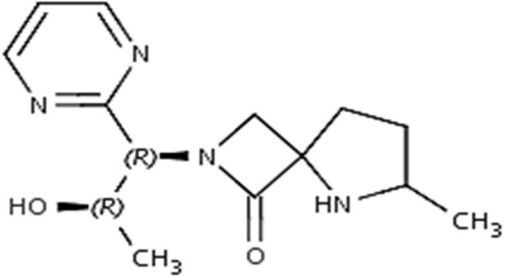
EXEMPLOS

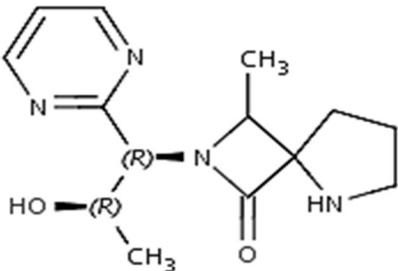
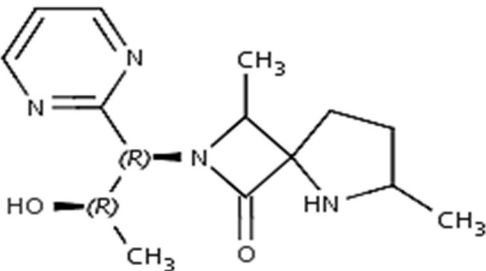
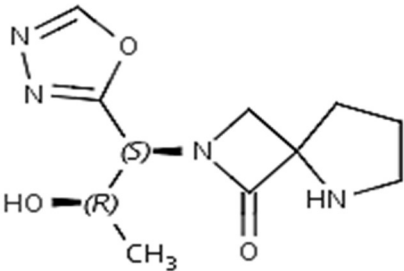
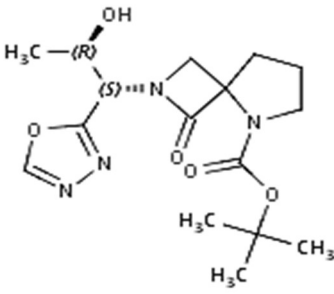
[92] Os exemplos a seguir são fornecidos apenas para fins ilustrativos, e não pretendem limitar o escopo da divulgação.

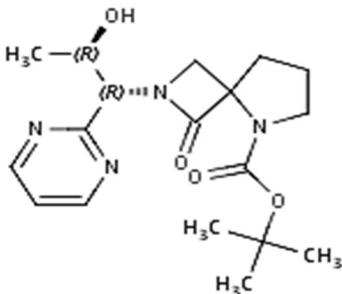
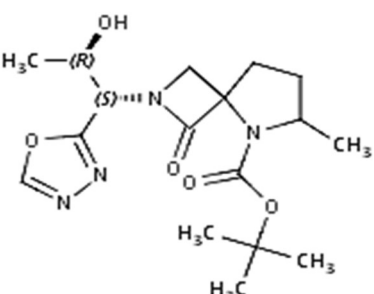
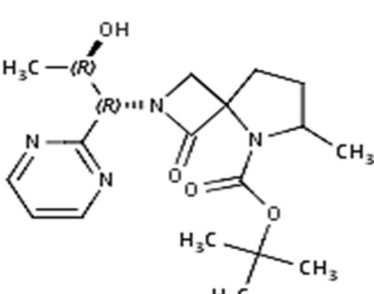
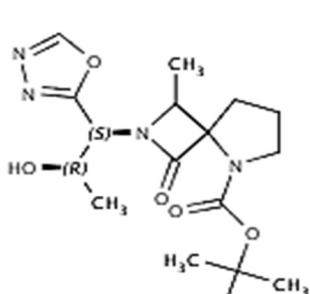
[93] A Tabela 1 abaixo mostra alguns compostos exemplares da divulgação e fornece características físico-químicas dos compostos.

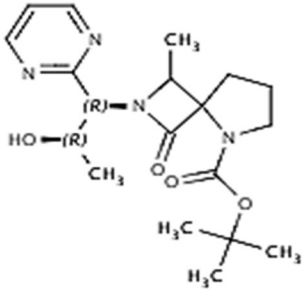
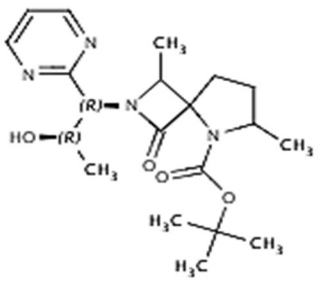
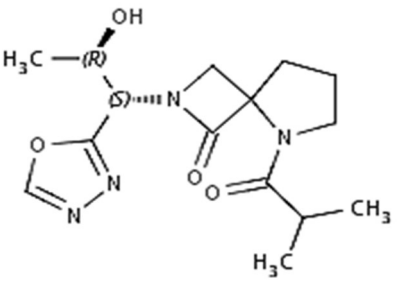
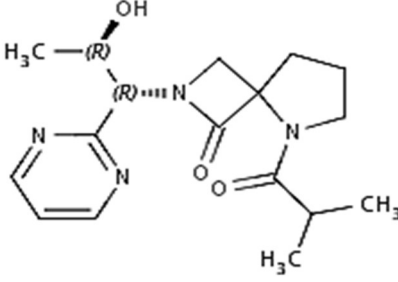
Tabela 1.

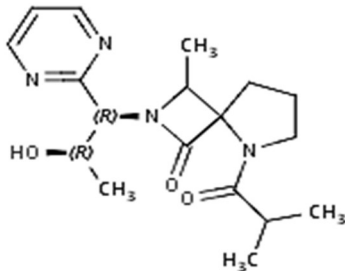
Composto	Estrutura	Peso Molecular (Da)	cLogP	tPSA
Composto X		252	-1,14	91,5
Composto Y		262	-0,57	78,35

Composto Z		248	-0,15	78,35
C-16		252,2697	-1,1382	91,49
C-4		262,3076	-0,57075	78,35
C-15		352,3856	0,144989	109
C-20		276,3342	-0,160256	78,35

C-36		276,3342	-0,160256	78,35
C-33		290,3608	0,250239	78,35
C-10		252,2697	-1,83479	91,49
C-9		352,3856	-0,551597	109

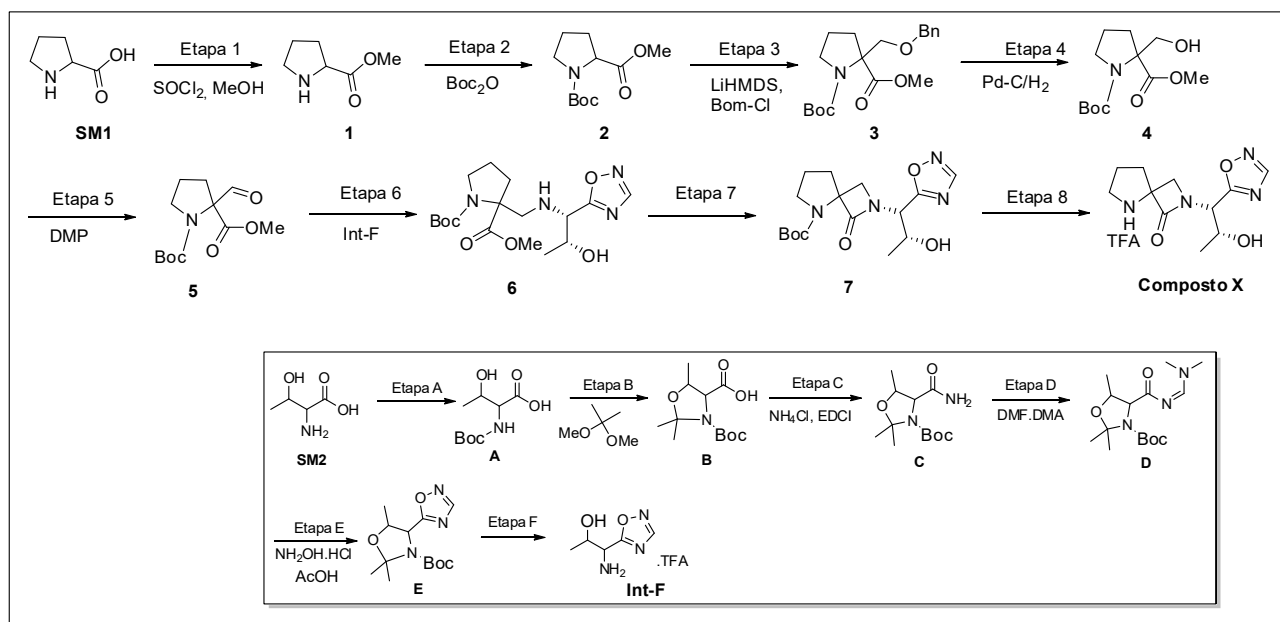
C-3		362,4234	0,672806	95,86
C-23		366,4121	-0,135022	109
C-19		376,45	1,0833	95,86
C-26		366,4121	-0,135022	109

C-29		376,45	1,0833	95,86
C-32		390,4766	1,4938	95,86
C-11		322,3596	-0,981326	99,77
C-5		332,3975	0,335914	86,63

C-37		346,424	0,746408	86,63
------	---	---------	----------	-------

Exemplo 1 - Síntese do Composto X

Esquema 1.



Síntese de ácido 2-((tert-butoxicarbonil) amino)-3-hidroxibutanoico (A)

[94] A uma solução em agitação de ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico (**SM2**) (10 g, 83,9 mmol) em 1,4-dioxano/água (100 mL, 1: 1)) foi adicionado NaHCO_3 (21,1 g, 0,25 mol) seguido por Boc-anidrido (21,9 mL, 0,101 mol) em 0°C. A mistura de reação foi agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água e lavada com EtOAc. A camada aquosa foi acidificada usando solução de ácido

cítrico (pH~3-4) e então extraída com CH₂Cl₂ (2 x 150 mL). Os extratos orgânicos separados foram secos com Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados sob vácuo para gerar **A** (15 g, bruto). Esse material foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Síntese de ácido 3-(tert-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetiloxazolidina-4-carboxílico (B)

[95] A uma solução em agitação de **A** (15 g, 59,28 mmol) em THF (150 mL) foi adicionado PPTS (1,47 g, 5,92 mmol) seguido por 2,2-dimetoxi propano (21,79 mL, 0,17 mol) em 0°C sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi agitada em RT por 16 h. A mistura de reação foi novamente aquecida para refluxo por 6 h. A mistura de reação foi diluída com solução de NaHCO₃ aquosa e lavada com EtOAc. A camada aquosa foi acidificada usando solução de ácido cítrico (pH~2) e extraída com CH₂Cl₂ (2x 100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo para gerar **B** (18 g, bruto).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,25 (br s, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,29 (d, 3H).

Síntese de tert-butil 4-carbamoil-2,2,5-trimetiloxazolidina-3-carboxilato (C)

[96] A uma solução em agitação de **B** (18 g, 69,4 mmol) em CH₂Cl₂ (180 mL) foi adicionado HOBt (14,16 g, 0,104 mol), EDCI.HCl (19,88 g, 0,104 mol) seguido por NH₄Cl (5,56 g, 0,104 mol) e DIPEA (31,9 mL, 0,173 mol) em 0°C. A mistura de reação foi agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi lavada com ácido cítrico aquoso, NaHCO₃ seguido por salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O material

bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% MeOH/CH₂Cl₂ para gerar **C** (13 g, 72,5%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,51 (br s, 1H), 7,14 (br s, 1H), 3,97-3,95 (m, 1H), 3,71 (d, 1H), 1,51 (d, 6H), 1,34 (s, 9H), 1,24 (d, 3H).

LCMS (ESI): 159,1 [(M⁺+1)-Boc]

Síntese de (Z)-tert-butil 4-(((dimetilamino) metileno) carbamoil)-2,2,5-trimetiloxazolidina-3-carboxilato (D)

[97] Uma solução de **C** (13 g, 50,3 mmol) em DMF.DMA (130 mL) foi agitada em temperatura de refluxo por 3 h sob atmosfera de N₂. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar **D** (15,7 g, bruto). Esse material bruto foi diretamente tomado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Síntese de tert-butil 2,2,5-trimetil-4-(1,2,4-oxadiazol-5-il) oxazolidina-3-carboxilato (E)

[98] A uma solução em agitação de **D** (15,7 g, 50,09 mmol) em etanol (157 mL) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (6,96 g, 0,10 mol) sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi aquecida para refluxo e agitada por 2 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), ácido acético (28,6 mL, 0,50 mol) foi adicionado para a mistura de reação e então refluxada por 16 h. Solventes da mistura de reação foram evaporados sob vácuo. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 10% EtOAc/Hexano para gerar **E** (4,5 g, 32%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,35 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,37 (s, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,21 (s, 6H).

LCMS (ESI): 284 [M⁺+1]

Massa (m/z): 283 [M⁺]

Síntese de 1-amino-1-(1,2,4-oxadiazol-5-il) propan-2-ol (Int-F)

[99] A uma solução em agitação de **E** (5 g, 17,6 mmol) em água (25 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (25 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 5 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em água e neutralizado com NaHCO₃ aquoso. Os solventes da mistura de reação foram evaporados sob vácuo e extraídos com 5% MeOH/CH₂Cl₂ (4x 150 mL). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para gerar **Int-F** (2,5 g, bruto).

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ 8,84 (s, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,58 (d, 1H), 1,15 (d, 3H), 1,12 (d, 3H).

LCMS (ESI): 144,1 [M⁺+1]

Síntese de metil pirrolidina-2-carboxilato (1)

[100] A uma solução em agitação de ácido pirrolidina-2-carboxílico (**SM1**) (100 g, 0,87 mol) em metanol (800 mL) foi adicionado cloreto de tionil (76,9 mL, 1,04 mol) lentamente gota a gota em 0°C. A mistura de reação foi aquecida para refluxo por 12 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi lavado com *n*-Hexano e destilado do solvente para gerar **1** (143,9 g, sal HCl).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) (Rotâmeros): δ 3,89 (s, 3H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,27-2,05 (m, 3H).

LCMS (ESI): 166 [M⁺+1]

Síntese de 1-tert-butil 2-metil pirrolidina-1,2-dicarboxilato (2)

[101] A uma solução em agitação de **1** (35 g, 0,22 mol) em CH₂Cl₂ (175 mL) foram adicionados Et₃N (90 mL, 0,65 mol) seguido por Boc-anidrido (56,9 mL, 0,26 mol) em 0 °C. A mistura de reação foi agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi diluída com água (100 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (2x 100 mL). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca com Na₂SO₄ e concentrada. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 30% EtOAc/Hexano para gerar **2** (41 g, 95%).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) (Rotâmeros): δ 4,25-4,21 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,57-3,26 (m, 2H), 2,29-2,10 (m, 1H), 1,99-1,75 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

LCMS (ESI): 130 [(M⁺+1)-Boc]

Síntese de 1-tert-butil 2-metil 2-((benziloxi) metil) pirrolidina-1, 2-dicarboxilato (3)

[102] A uma solução em agitação de **2** (100 g, 0,43 mol) em THF (800 mL) foi adicionado LiHMDS (873 mL, 0,87 mol) em -78 °C e agitada por 1 h. Para essa, BOM-cloreto (93,2 mL, 0,65 mol) foi adicionado gota a gota em -78 °C e agitada por 2 h em -20 °C. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi interrompida com NH₄Cl em 0 °C. A camada orgânica separada foi lavada com água, seca com Na₂SO₄ e concentrada para gerar **3** (180 g, bruto). Esse material foi diretamente tomado na etapa seguinte sem purificação adicional.

LCMS (ESI): 250 [(M⁺+1)-Boc]

Síntese de 1-tert-butil 2-metil 2-(hidroximetil)pirrolidina-1, 2-dicarboxilato (4)

[103] A uma solução em agitação de **3** (74 g, 0,21 mol) em metanol (740 mL) foi adicionado 10% Pd/C (50% úmido, 14,8 g) sob atmosfera de N₂ e agitada por 6 h sob atmosfera de H₂ (pressão de

balão). A mistura de reação foi filtrada através de placa de celite e concentrada sob pressão reduzida para gerar **4** (45 g, 82%) como bruto.

Síntese de 1-tert-butil 2-metil 2-formilpirrolidina-1, 2-dicarboxilato (5)

[104] A uma solução em agitação de **4** (10 g, 38,5 mmol) em CH₂Cl₂ (100 mL) foi adicionado Dess-martin periodinano (19,6 g, 46,27 mmol) em 0°C sob atmosfera de N₂ e agitada por 3 h. Após consumo da matéria-prima (determinado por TLC), a reação foi interrompida com solução de NaHCO₃ aquosa e extraída com CH₂Cl₂ (2x 100 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 10% EtOAc/Hexano para gerar **5** (7 g, 70,5%).

Síntese de 1-tert-butil 2-metil 2-(((1S, 2R)-2-hidroxi-1-(1,2,4-oxadiazol-5-il) propil) amino) metil) pirrolidina-1, 2-dicarboxilato (6)

[105] A uma solução em agitação de **5** (3 g, 11,6 mmol) em MeOH (30 mL) foi adicionado acetato de sódio (1,91 g, 23,3 mmol) seguido por **Int-F** (3,6 g, 13,9 mmol). A mistura de reação foi aquecida para refluxo por 1 h. A mistura de reação foi lentamente resfriada para RT-0°C, para essa, cianoboro-hidreto de sódio (1,465 g, 23,3 mmol) foi adicionado, e agitação foi mantida por mais 6 h em RT. Após consumo da matéria-prima (determinado por TCL), metanol da reação foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc (2x 50 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 40% EtOAc/Hexano para gerar **6** (2,5 g, 56%).

LCMS m/z : 385 $[M^+ + 1]$

Síntese de *tert*-butil 2-((1S, 2R)-2-hidroxi-1-(1,2,4-oxadiazol-5-il) propil)-1-oxo-2, 5-diazaspiro[3,4] octano-5-carboxilato (7)

[106] A uma solução em agitação de **6** (1,5 g, 3,90 mmol) em THF (30 mL) foi resfriada para 0 °C e *t*-BuMgCl adicionado (1M em THF, 15,6 mL, 15,6 mmol) e agitada por 15 min. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução de NH₄Cl aquosa e diluída com água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x 25 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 150% EtOAc/CH₂Cl₂ para gerar **7** (0,15 g, 11%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,02 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,29-2,09 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,27 (d, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 351 $[M^+ - 1]$

UPLC Pureza: 96%

Síntese de 2-((1S, 2R)-2-hidroxi-1-(1,2,4-oxadiazol-5-il) propil)-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (Composto X)

[107] A uma solução em agitação de **7** (0,4 g, 1,13 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) foi adicionado TFA (0,43 mL) em 0 °C e agitada em RT por 30 min. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo. O material bruto resultante foi purificado por prep-HPLC para gerar **Composto X** (65 mg) como sal de TFA.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,89 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 3,99 (d, 1H),

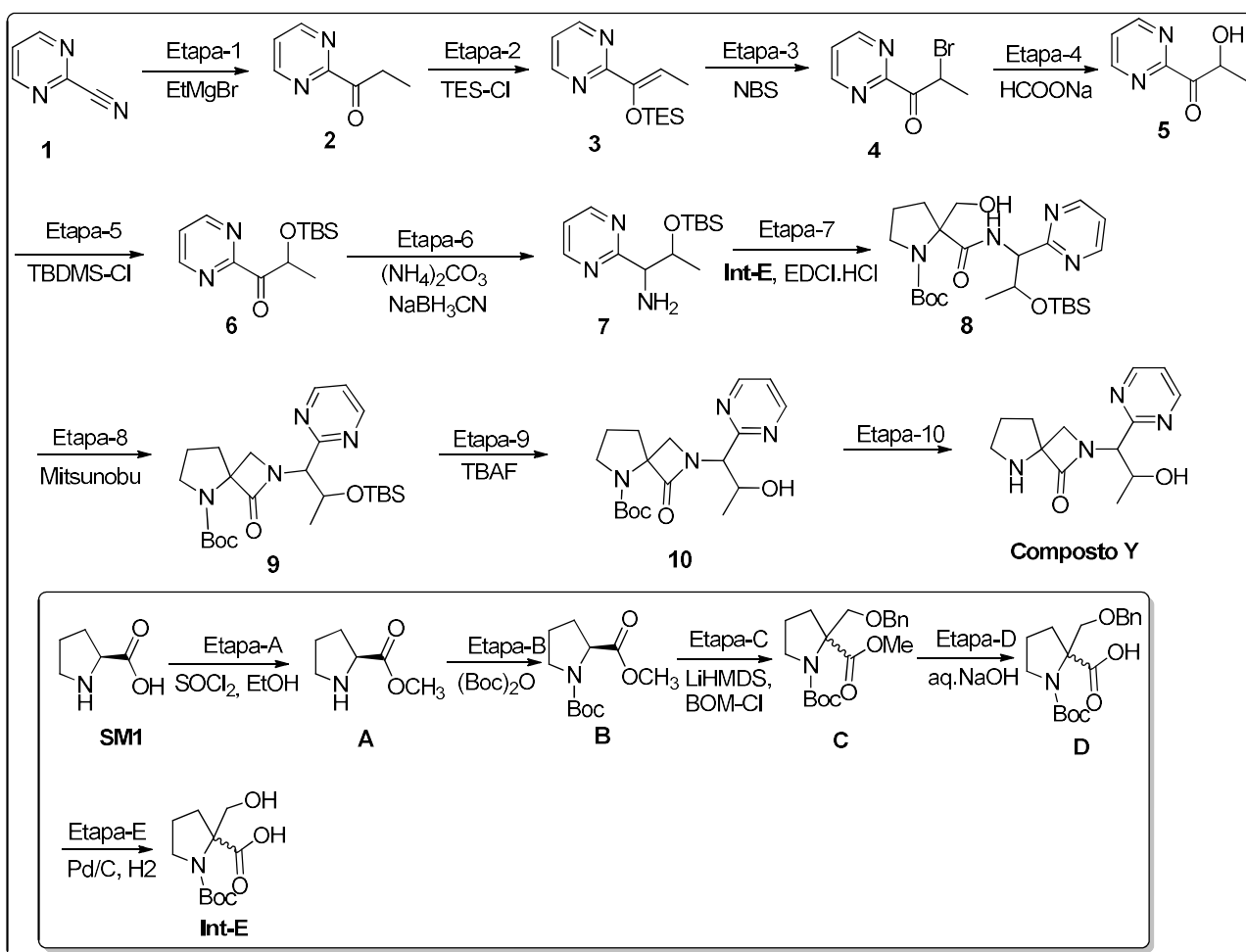
3,81 (d, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,35-2,18 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,24 (d, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 253,4 [$M^+ + 1$]

Prep-HPLC Pureza: 95%

Exemplo 2 - Síntese do Composto Y

Esquema 2.



Síntese de (S)-metil pirrolidina-2-carboxilato (A)

[108] A uma solução em agitação de L-prolina (**SM1**) (100 g, 0,87 mol) em metanol (800 mL) foi lentamente adicionado cloreto de tionil (76,9 mL, 1,04 mol) em 0°C. A mistura de reação foi lentamente aquecida para RT e aquecida para refluxo por 12 h.

Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar **A** (143,9 g, sal HCl).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 3,89 (s, 3H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,27-2,05 (m, 3H).

LCMS (m/z): 166 [M⁺+1]

Síntese de (S)-1-tert-butil 2-metil pirrolidina-1,2-dicarboxilato (B)

[109] A uma solução em agitação de **A** (35 g, 0,22 mol) em CH₂Cl₂ (175 mL) foi adicionado Et₃N (90 mL, 0,65 mol) seguido por Boc-anidrido (56,9 mL, 0,26 mol) em 0°C. A mistura de reação foi agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi diluída com água (100 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (2x 100 mL). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca com Na₂SO₄ e concentrada. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 30% EtOAc/Hexano para gerar **B** (41 g, 95%).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 4,25-4,21 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,57-3,26 (m, 2H), 2,29-2,10 (m, 1H), 1,99-1,75 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

LCMS (m/z): 130 [(M⁺+1)-Boc]

Síntese de 1-tert-butil 2-metil 2-((benziloxi) metil) pirrolidina-1, 2-dicarboxilato (C)

[110] A uma solução em agitação de **B** (100 g, 0,43 mol) em THF (800 mL) foi adicionado LiHMDS (873 mL, 0,87 mol) em -78°C e agitada por 1 h. Para essa, BOM-cloreto (93,2 mL, 0,65 mol) foi adicionado gota a gota em -78°C e agitada por 2 h em -20°C. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi interrompida com solução de NH₄Cl sat. em 0°C. A camada orgânica separada foi lavada com água, seca com Na₂SO₄ e concentrada para gerar **C** (180

g, bruto). Esse material foi diretamente tomado na etapa seguinte sem purificação adicional.

LCMS (m/z): 250 [(M⁺+1)-Boc]

Síntese de ácido 2-((benziloxi) metil)-1-(tert-butoxicarbonil) pirrolidina-2-carboxílico (D)

[111] A uma solução em agitação de **C** (100 g, 0,28 mol) em metanol (200 mL) foi adicionado 2N solução de NaOH (300 mL) em RT. A mistura de reação foi aquecida para refluxo por 4 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), o solvente da reação foi evaporado sob pressão reduzida e diluído com EtOAc (100 mL). A camada aquosa foi acidificada usando solução de ácido cítrico e extraída com CH₂Cl₂ (2x 250 mL). A camada orgânica separada foi lavada com água, seca com Na₂SO₄ e concentrada para gerar **D** (60 g, 63%).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,32 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 4,05-3,88 (m, 2H), 3,65-3,42 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,57 (s, 9H).

LCMS (m/z): 334 [M⁺-1]

Síntese de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidina-2-carboxílico (Int-E)

[112] A uma solução em agitação de **D** (10 g, 29,81 mmol) em metanol (300 mL) foi adicionado 50% úmido 10% Pd/C (5 g) em RT e agitada por 24 h sob atmosfera de H₂ (pressão de balão). Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi filtrada em uma placa de celite e a placa foi lavada com metanol. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para gerar **Int-E** (6 g, 82%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,55 (br m, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,39-

3,34 (m, 1H), 2,32-2,14 (m, 1H), 1,98-1,69 (m, 3H), 1,39 (s, 9H).

Síntese de 1-(pirimidin-2-il)propan-1-ona (2)

[113] A uma solução em agitação de **1** (15 g, 0,14 mol) em THF (150 mL) foi adicionado brometo de etilmagnésio (1M em THF) (171,4 mL, 0,17 mol) em 0°C sob atmosfera de nitrogênio lentamente por um período de 15 min. Após ser agitada por 30 min, a mistura de reação foi interrompida com solução de NH₄Cl aquosa e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 50% EtOAc/hexano para gerar **2** (8,5 g, 44%).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 8,95 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 3,26 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

Síntese de (Z)-2-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)pirimidina (3)

[114] A uma solução em agitação de **2** (8,5 g, 62,5 mmol) em THF (170 mL) foi adicionado LiHMDS (1M em THF) (93,7 mL, 93,7 mmol) e agitada por 1 h. Para essa, foi adicionado TES-Cl (12,5 mL, 75 mmol) em 0°C sob atmosfera de N₂ e ainda agitada por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi interrompida com solução de NH₄Cl aquosa e extraída com EtOAc. A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar **3** (10 g, 64%). O material bruto resultante foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Síntese de 2-bromo-1-(pirimidin-2-il) propan-1-ona (4)

[115] A uma solução em agitação de **3** (10 g, 0,04 mol) em THF: H₂O (100 mL, 4:1) foi adicionado NBS (5,6 g, 0,05 mol) em RT e agitada por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi diluído com EtOAc e lavado com água. A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 30% EtOAc/hexano para gerar **4** (6,5 g, 75,5%).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 8,97 (d, 2H), 7,52 (t, 1H), 5,92 (q, 1H), 2,79 (s, 1H), 1,99 (d, 3H).

Síntese de 2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il) propan-1-ona (5)

[116] A uma solução em agitação de **4** (6,5 g, 0,03 mol) em MeOH (65 mL) foi adicionado formiato de sódio (10,28 g, 0,15 mol) e aquecida para refluxo por 8 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi resfriada para RT e solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% MeOH/CH₂Cl₂ para gerar **5** (3,5 g, 76%).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 9,01 (d, 2H), 7,52 (t, 1H), 5,92 (q, 1H), 3,73 (br s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,55 (d, 3H).

Síntese de 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(pirimidin-2-il)propan-1-ona (6)

[117] A uma solução em agitação de **5** (3,5 g, 23 mmol) em CH₂Cl₂ (70 mL) foi adicionado imidazol (3,91 g, 57 mmol) seguido por DMAP (281 mg, 2,30 mmol) em RT. A mistura de reação foi resfriada para 0°C, para a qual TBS-Cl (5,18 g, 0,03 mol) foi adicionado e agitada em RT por 4 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂ e

lavada com água. A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 20% EtOAc/hexano para gerar **6** (3 g, 49%).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 8,93 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 5,59 (q, 1H), 1,52 (d, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Síntese de 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(pirimidin-2-il)propan-1-amina (7)

[118] A uma solução em agitação de **6** (3,0 g, 11,27 mmol) em MeOH (60 mL) foi adicionado acetato de sódio (1,84 g, 22,55 mmol) seguido por carbonato de amônio (8,85 g, 56,3 mmol) e ácido acético (0,64 mL, 11,27 mmol) em RT. A mistura de reação foi aquecida para refluxo por 1 h, NaCNBH₃ adicionado (1,41 g, 22,5 mmol) e mantido refluxo por mais 6 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi resfriada para RT e voláteis foram evaporados. O resíduo obtido foi diluído com água e extraído com EtOAc. A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% MeOH/CH₂Cl₂ para gerar **7** (2 g, 66,4%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,91 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 5,71 (br m, 2H), 4,24 (t, 1H), 4,05 (d, 1H), 1,29 (d, 1H), 1,12 (d, 2H), 0,74 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,02 (s, 2H), 0,01 (s, 1H).

LCMS (m/z): 268 [M⁺+1]

Síntese de tert-butil 2-((2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(pirimidin-2-il)propil)carbamoil)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (8)

[119] A uma solução em agitação de **Int-E** (2 g, 8,16 mmol) em CH₂Cl₂ (60 mL) foi adicionado composto 7 (2,39 g, 8,97 mmol), EDCI. HCl (2,33 g, 12,2 mmol) seguido por HOBt (1,66 g, 12,24 mmol) e DIPEA (4,5 mL, 24,4 mmol) em 0°C. A mistura de reação foi aquecida para RT e agitada por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi lavada com solução de NaHCO₃ aquosa seguido por NH₄Cl aquoso. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 70% EtOAc/hexano para gerar **8** (2,3 g, 57,5%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,91 (d, 1H), 8,68 (d, 2H), 7,41 (br s, 1H), 5,74 (br t, 1H), 5,07-4,89 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 4H), 1,29-1,21 (m, 6H), 1,12 (d, 5H), 0,71 (s, 9H), 0,12 (t, 1H), 0,09 (s, 2H), 0,08 (s, 1H), 0,04 (s, 2H).

LCMS (m/z): 495,5 [M⁺+1]

Massa: 495,5 [M⁺+1]

Síntese de tert-butil 2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(pirimidin-2-il)propil)-1-oxo-2,5-diazaspiro[3,4]octano-5-carboxilato (9)

[120] A uma solução em agitação de **8** (2,3 g, 4,65 mmol) em THF (23 mL) foi adicionado TPP (1,34 g, 5,12 mmol) seguido por DTAD (1,6 g, 6,98 mmol) em 0°C. A mistura de reação foi aquecida para RT e agitada por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 25% EtOAc/hexano para gerar **9** (1,2 g, 54,2%).

LCMS (m/z): 477,4 [M⁺+1]

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,82 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (q, 1H), 3,62 (br s, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,42 (br s, 1H), 1,25 (t, 3H), 0,92 (s, 8H), 0,75 (s, 9H), 0,02 (s, 3H).

Síntese de tert-butil 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)propil)-1-oxo-2,5-diazaspiro[3,4]octano-5-carboxilato (10)

[121] A uma solução em agitação de **9** (1,0 g, 2,10 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado TBAF (1M em THF) (6,3 mL, 6,30 mmol) em 0°C sob atmosfera de N₂ e agitada por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com água gelada e extraída com EtOAc. A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 5% MeOH/CH₂Cl₂ para gerar **10** (0,35 g, 46%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,81 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,19 (d, 3H), 0,97 (s, 9H).

LCMS (m/z): 363,3 [M⁺+1]

Síntese de 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)propil)-2,5-diazaspiro[3,4]octan-1-ona (Composto Y)

[122] A uma solução em agitação de **10** (0,3 g, 0,82 mmol) em CH₂Cl₂ (6 mL) foi adicionado peneira molecular (0,3 g) seguido por BF₃-eterato (0,31 mL, 2,48 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi filtrada e o resíduo obtido foi dissolvido em MeOH e lavado com CH₂Cl₂. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para obter o produto bruto, que foi purificado por

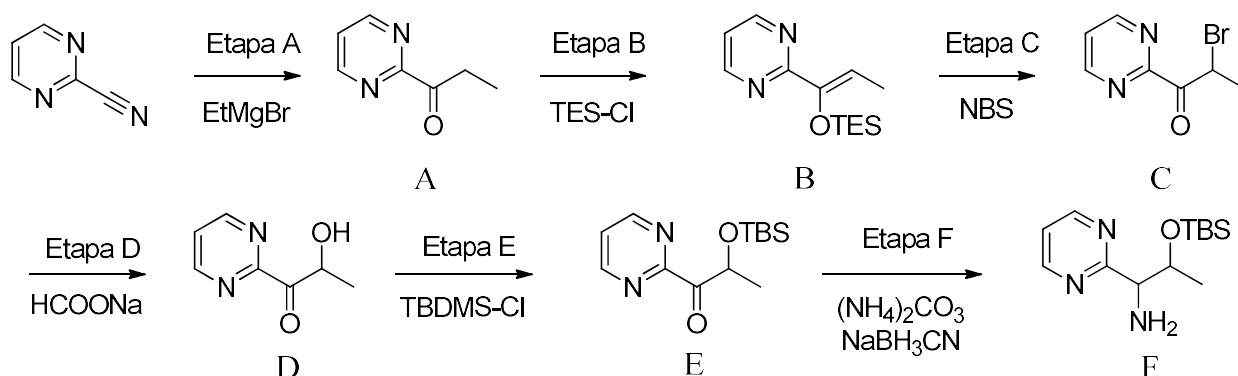
cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 8% MeOH/CH₂Cl₂ para gerar **Composto Y** (0,12 g, 55%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,81 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

LCMS (m/z): 263,1 [M⁺+1]

Preparação de intermediários principais, esquemas I-1 a I-7:

Esquema I-1



Síntese de 1-(pirimidin-2-il) propan-1-ona, A:

[123] Em referência ao Esquema I-1, para uma solução em agitação de pirimidina-2-carbonitrila (25 g, 238 mmol) em THF (180 mL) foi adicionado brometo de etil magnésio (1M em THF, 37,9 g, 285 mmol) em 0 °C e agitada por 2 h em RT. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com solução de cloreto de amônia saturada e EtOAc (150 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução de salmoura (2 x 100 mL). A camada orgânica extraída foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar material bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 30% EtOAc/hexano para gerar **A** (18,3 g, 57%) como um sólido esbranquiçado.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,70 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,20-3,15 (m, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

LCMS m/z: 137 [M⁺+1].

Síntese de (Z)-2-(1-((trietilsilil) oxi) prop-1-en-1-il) pirimidina (B):

[124] A uma solução em agitação de **A** (14 g, 103 mmol) em THF seco (140 mL) foi adicionado LiHMDS (1M em THF, 206 mL, 206 mmol) lentamente em 0 °C e agitada por 30 min. Após adicionar trietilsilano de cloro (24,8 g, 165 mmol) em THF (50 mL) gota a gota em 0 °C e agitada por 1 h. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com solução de cloreto de amônia saturada (100 mL) e EtOAc (150 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução de salmoura (2 x 100 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar material bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 20% EtOAc/hexano para gerar **B** (23 g, 89,4%) como xarope espesso amarelo.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,36-6,31 (m, 1H), 1,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95-0,87 (m, 9H), 0,71-0,65 (m, 6H).

Síntese de 2-bromo-1-(pirimidin-2-il) propan-1-ona (C):

[125] A uma solução em agitação de **B** (23 g, 92 mmol) em THF/H₂O (184 mL/46 mL) foram adicionados N-bromosuccinamida (18 g, 101 mmol) lentamente em 0 °C e agitada por 3 h em RT. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com H₂O e EtOAc (100 mL/150 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução hipo (2 x 100 mL) seguido por solução de salmoura (2 x 100 mL). A camada orgânica foi seca com

Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar material bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 15% EtOAc/hexano para gerar **C** (11,5 g, 58%) como xarope espesso amarelo.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,06 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,75 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,97-5,92 (m, 1H), 1,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Síntese de 2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il) propan-1-ona (D):

[126] A uma solução em agitação de **C** (11,5 g, 53,4 mmol) em MeOH (80 mL) foi adicionado formiato de sódio (14,5 g, 214 mmol) e agitada a massa de reação em 80 °C por 6 h. Após conclusão da reação (por TLC), a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 50% EtOAc/*n*-hexano para gerar **D** (5,0 g, 61,6%) como líquido incolor.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,28-5,26 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

Síntese de (2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-(pirimidin-2-il) propan-1-ona (E):

[127] A uma solução em agitação de **D** (5 g, 32,8 mmol) em DCM (50 mL) foram adicionados imidazol (5,5 g, 82,2 mmol), DMAP (800 mg, 0,65 mmol) em 0 °C e agitada por 10 min. Depois adicionada TBDMS-Cl (7,38 g, 49,2 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 12 h. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), a massa de reação foi diluída com H₂O (50 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução de salmoura (2 x 50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar material bruto que foi purificado

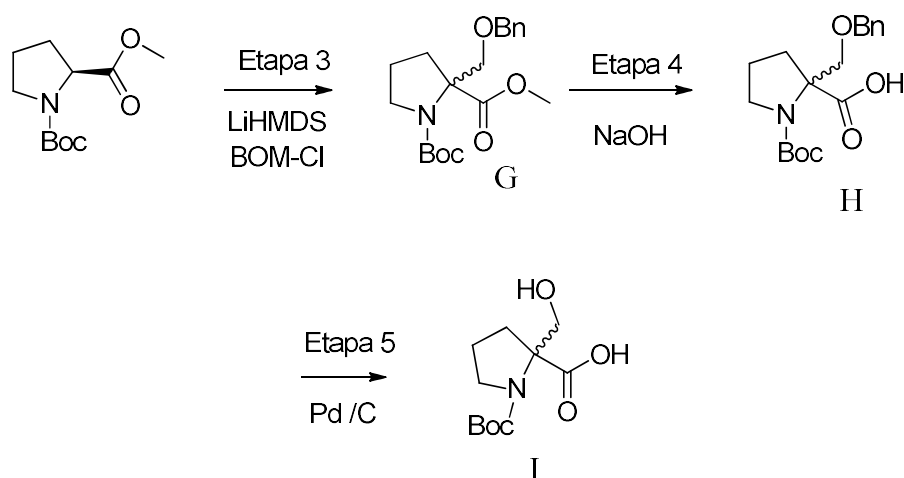
por cromatografia em coluna eluindo com 20% EtOAc/hexano para gerar **E** (6 g, 68,8%) como um sólido esbranquiçado.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 9,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,71 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,47-5,42 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,79 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Síntese de (2-((*tert*-butildimetilsilil) oxi)-1-(pirimidin-2-il) propan-1-amina (F):

[128] A uma solução em agitação de **E** (6 g, 22,5 mmol) em MeOH (50 mL) foram adicionados acetato de sódio (3,69 g, 45,1 mmol), carbonato de amônio (21 g, 135 mmol), AcOH (1,28 mL, 22,5 mmol) em RT e agitada a mistura de reação em 90 °C por 2 h. A temperatura da reação foi resfriada para RT e adicionado cianoboro-hidreto de sódio (2,84 g, 45,1 mmol) lentamente e agitada em 90 °C por 6 h. Após conclusão da reação (por TLC), MeOH foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi diluído com água (20 mL) e extraído com DCM (2 x 50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar material bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 5% MeOH/DCM para gerar **F** (4,2 g, 69,6%) como semissólido.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 8,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,70 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Esquema I-2

Síntese de 1-tert-butil 2-metil 2-((benziloxi) metil) pirrolidina-1, 2-dicarboxilato (G):

[129] A uma solução em agitação de t-BOC éster metil prolina (25 g, 109 mmol) em THF (250 mL) foi adicionado LiHMDS (240 mL, 240 mmol) em -20 °C e agitada por 2 h. Para essa, BOM-cloreto (23 mL, 163 mmol) foi adicionado gota a gota em -30 °C e agitada por 2 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi interrompida com solução de NH₄Cl aquosa (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 200 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (2 x 150 mL) seguido por solução de salmoura (2 x 100 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para obter o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 10% EtOAc/*n*-hexano para gerar o composto **G** (30 g, 79%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,36-7,22 (m, 5H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,02-3,88 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,49-3,35 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 1H).

LCMS (*m/z*): 249,4 [(M⁺+1)-Boc].

Síntese de ácido 2-((benziloxi) metil)-1-(tert-butoxicarbonil) pirrolidina-2-carboxílico (H):

[130] A uma solução em agitação de composto **G** (30 g, 86 mmol) em metanol (70 mL) foi adicionada solução de NaOH (6,88 g em 70 mL H₂O) em RT. A mistura de reação foi aquecida para 70 °C por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), o solvente da reação foi evaporado sob pressão reduzida e diluído com EtOAc (2 x 200 mL). A camada aquosa separada foi acidificada usando solução de ácido cítrico (pH~3) e extraída com EtOAc (2 x 250 mL). A camada orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para gerar bruto que foi triturado com n-hexano para obter o composto **H** (25 g, 86,8%) como sólido esbranquiçado.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,35 (br s, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 4,56-4,48 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,66-3,45 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

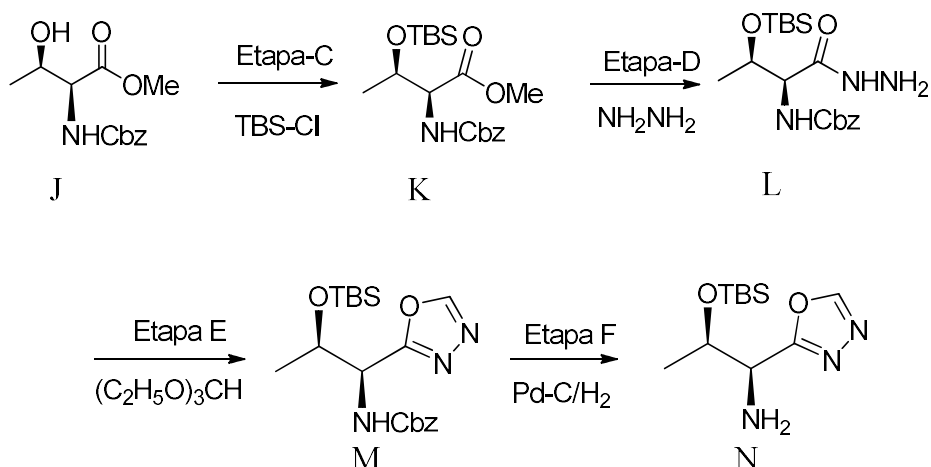
LCMS (*m/z*): 335,3 [M⁺+1].

Síntese de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil) pirrolidina-2-carboxílico (I):

[131] A uma solução em agitação de composto **H** (25 g, 74 mmol) em metanol (150 mL) foi adicionado 50% úmido 10% Pd/C (7 g) em RT e agitada por 10 h sob atmosfera de H₂. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi filtrada em uma placa de celite e a placa foi lavada com metanol (100 mL). O filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto **I** (15 g, 82,8%) como sólido branco.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,66 (br s, 1H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,38 (s, 9H).

Esquema I-3



Síntese de (2S, 3R)-metil 2-(((benziloxi) carbonil) amino)-3-((tert-butildimetilsilil) oxi) butanoato (K):

[132] Em referência ao Esquema I-3, para uma solução em agitação de **J** (50 g, 187 mmol) em DMF (400 mL) foram adicionados DIPEA (86 mL, 468 mmol) TBDMS-Cl (33,66 mL, 224 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 12 h. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), a massa de reação foi diluída com EtOAc (500 mL). A camada orgânica separada foi lavada com (2x200 mL) de água seguido por solução de salmoura (2x100 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar material bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 10% EtOAc/hexano para gerar **K** (50 g, 70,1%) como xarope incolor.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,32 (m, 5H), 5,43 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,45-4,43 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

LCMS *m/z*: 382,2 [*M*⁺+1].

Síntese de benzil ((2S, 3R)-3-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-hidrazinil-1-oxobutan-2-il) carbamato (L):

[133] A uma solução de **K** (50 g, 131 mmol) em EtOH (400 mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (32,8 g, 656 mmol), em RT e depois agitada em 90 °C por 24 h. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), etanol foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi diluído com água (100 mL) e EtOAc (500 mL). Depois, a camada orgânica separada foi lavada com (2x100 mL) de água seguido por solução de salmoura (1x100 mL) seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 20% EtOAc/hexano para gerar **L** (25 g, 50%) como xarope espesso incolor.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,10 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 5H), 6,83 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

Síntese de benzil ((1*S*, 2*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(1, 3, 4-oxadiazol-2-il) propil) carbamato (M**):**

[134] A uma solução de **L** (25 g, 65,6 mmol) em ortoformiato de trietil (250 mL) foi adicionado *p*-TSA (catalítico, 250 mg) em RT e depois agitada em 80 °C por 3 h. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), ortoformiato de trietil foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 10% EtOAc/hexano para gerar **M** (15 g, 58%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,25 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

LCMS *m/z*: 392,4 [*M*⁺+1].

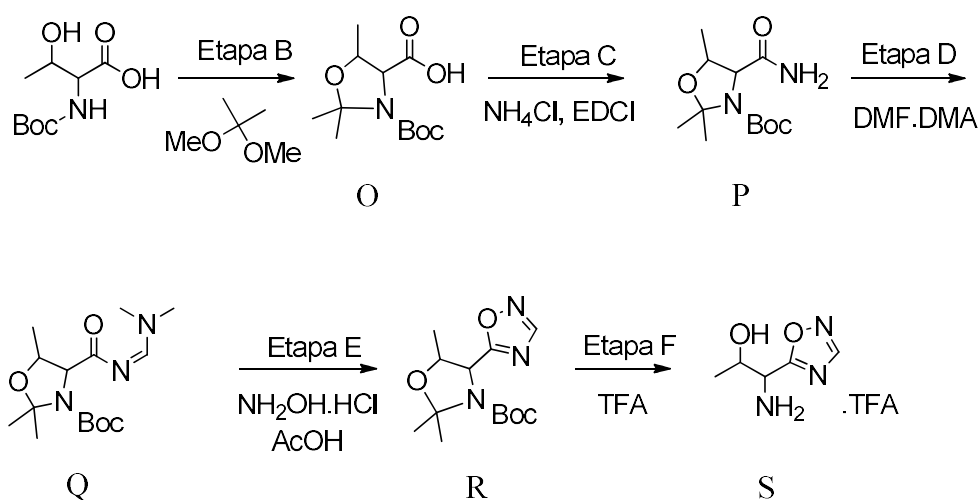
Síntese de (1S, 2R)-2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propan-1-amina (N):

[135] A uma solução em agitação de **M** (15 g, 38,3 mmol) em metanol (200 mL) foi adicionado 50% úmido 10% Pd/C (5 g) e agitada sob atmosfera de H₂ (pressão de balão) por 4 h em RT. A mistura de reação foi filtrada em uma placa de celite e triturada com metanol (100 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para gerar **N** (10 g, bruto) como xarope espesso.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,15 (s, 1H), 4,11 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,05 (br s, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,76 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

LCMS *m/z*: 258,3 [M⁺+1].

Esquema I-4



Síntese de ácido 3-(tert-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetiloxazolidina-4-carboxílico (O)

[136] A uma solução em agitação de N-BOC treonina (15 g, 59,28 mmol) em THF (150 mL) foi adicionado PPTS (1,47 g, 5,92 mmol) seguido por 2,2-dimetoxi propano (21,79 mL, 0,17 mol) em 0 °C sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi agitada em RT por 16 h. A mistura de reação foi novamente aquecida para refluxo por 6 h. A mistura de reação foi diluída com solução de NaHCO₃

aquosa e lavada com EtOAc (1x100 mL). A camada aquosa foi acidificada usando solução de ácido cítrico (pH~2) e extraída com CH₂Cl₂ (2x100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo para gerar o composto **O** (18 g, bruto).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,25 (br s, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,29 (d, 3H).

Síntese de *tert*-butil 4-carbamoil-2,2,5-trimetiloxazolidina-3-carboxilato (P):

[137] A uma solução em agitação de composto **O** (18 g, 69,4 mmol) em CH₂Cl₂ (180 mL) foi adicionado HOBt (14,16 g, 0,104 mol), EDCI.HCl (19,88 g, 0,104 mol) seguido por NH₄Cl (5,56 g, 0,104 mol) e DIPEA (31,9 mL, 0,173 mol) em 0 °C. A mistura de reação foi agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi lavada com ácido cítrico aquoso, NaHCO₃ seguido por salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o bruto; que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% MeOH/CH₂Cl₂ para gerar o composto **P** (13 g, 72,5%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,51 (br s, 1H), 7,14 (br s, 1H), 3,97-3,95 (m, 1H), 3,71 (d, 1H), 1,51 (d, 6H), 1,34 (s, 9H), 1,24 (d, 3H).

LCMS (ESI): 159,1 [(M⁺+1)-Boc]

Síntese de (Z)-*tert*-butil 4-(((dimetilamino) metileno) carbamoil)-2,2,5-trimetiloxazolidina-3-carboxilato (Q):

[138] Uma solução de composto **P** (13 g, 50,3 mmol) em DMF.DMA (130 mL) foi agitada em temperatura de refluxo por 3 h sob atmosfera de N₂. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a

mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto **Q** (15,7 g, bruto). Esse material bruto foi diretamente tomado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Síntese de tert-butil 2,2,5-trimetil-4-(1,2,4-oxadiazol-5-il) oxazolidina-3-carboxilato (R):

[139] A uma solução em agitação de composto **Q** (15,7 g, 50,09 mmol) em etanol (157 mL) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (6,96 g, 0,10 mol) sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi aquecida para refluxo e agitada por 2 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), ácido acético (28,6 mL, 0,50 mol) foi adicionado para a mistura de reação e então refluxada por 16 h. Os solventes da mistura de reação foram evaporados sob vácuo para gerar o bruto; que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 10% EtOAc/Hexano para gerar o composto **R** (4,5 g, 32%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,35 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,37 (s, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,21 (s, 6H).

LCMS (ESI): 284 [M⁺+1]

Massa (m/z): 283 [M⁺]

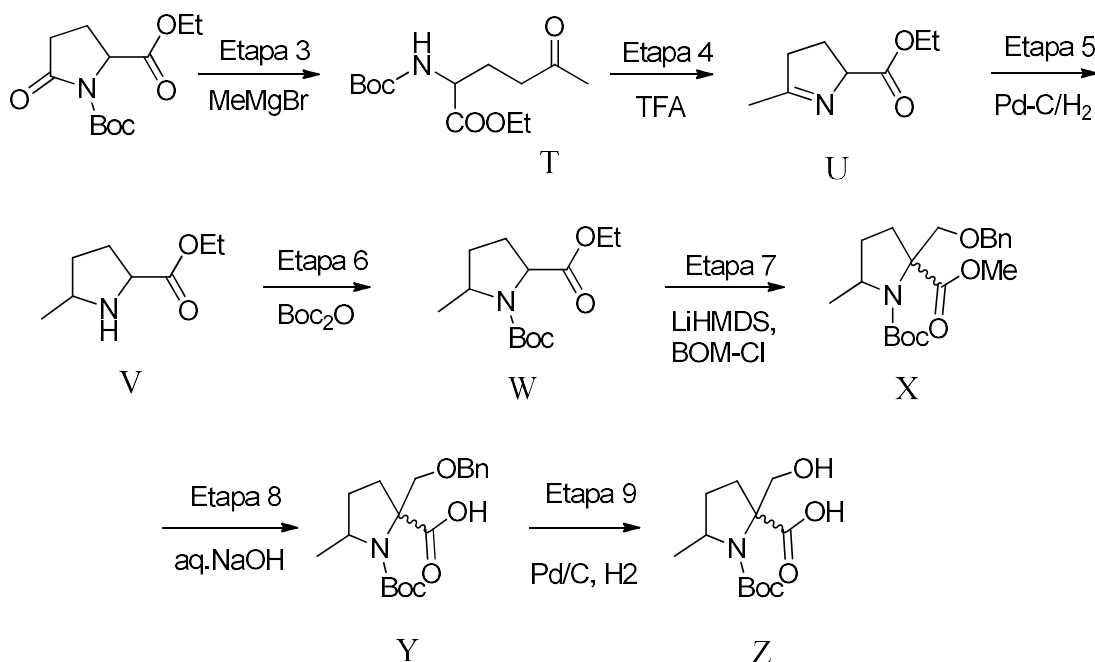
Síntese de 1-amino-1-(1,2,4-oxadiazol-5-il) propan-2-ol (S):

[140] A uma solução em agitação de composto **R** (5 g, 17,6 mmol) em água (25 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (25 mL). A mistura de reação foi agitada em RT por 5 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em água e neutralizado com NaHCO₃ aquoso. O solvente da mistura de reação foi evaporado sob vácuo e extraído com 5% MeOH/CH₂Cl₂ (3x 100 mL). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto **S** (2,5 g, bruto).

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ 8,84 (s, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,58 (d, 1H), 1,15 (d, 3H), 1,12 (d, 3H).

LCMS (ESI): 144,1 [M⁺+1]

Esquema I-5



Síntese de etil 2-((tert-butoxicarbonil) amino)-5-oxohexanoato (T):

[141] A uma solução em agitação de 1-*tert*-butil 2-etil 5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (12 g, 46,6 mmol) em THF (120 mL) sob atmosfera inerte foi adicionado MeMgBr (3M em éter) (20,2 mL, 60,6 mmol) em 0 °C e agitada por 2 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução de NH₄Cl aquosa e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de

silica gel eluindo com 20% EtOAc/Hexano para gerar o composto **T** (10 g, 79%).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 5,14 (br s, 1H), 4,23 (q, 2H), 2,62-2,47 (m, 2H), 2,17 (s, 4H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,45 (s, 10H), 1,26 (t, 3H).

Síntese de etil 5-metilpirrolidina-2-carboxilato (V):

[142] A uma solução em agitação de composto **T** (10 g, 36,7 mmol) em CH₂Cl₂ (50 mL) foi adicionado TFA (14,89 mL, 194,6 mmol) em 0 °C. Após ser agitada por 2 h em RT, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto **U**. O material obtido foi dissolvido em etanol (100 mL) e 10% Pd/C (50% úmido, 3 g) sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de H₂ (pressão de balão) por 16 h. A mistura de reação foi filtrada em uma placa de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto **V** (15 g, bruto). Esse material foi diretamente tomado na etapa seguinte sem purificação adicional.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): 4,4 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,3 (d, 3H), 1,2 (t, 3H).

LCMS *m/z*: 158,1 [M⁺+1].

Síntese de 1-tert-butil 2-etil 5-metilpirrolidina-1, 2-dicarboxilato (W):

[143] A uma solução em agitação de composto **V** (30 g, 191 mmol) em CH₂Cl₂ (150 mL) foi adicionado DMAP (23,3 g, 191 mmol) seguido por Et₃N (79,8 mL, 573 mmol) e Boc-anidrido (104 mL, 477 mmol) em 0 °C. A mistura de reação foi agitada em RT por 16 h. A mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂ (50 mL) e lavada com água (2x150 mL) seguido por salmoura. A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O

material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 6% EtOAc/Hexano para gerar o composto **W** (12 g, 82%) como líquido amarelo pálido.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,13-3,86 (m, 4H), 2,15 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,52 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,24 (t, *J* = 5,5 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

LCMS (*m/z*): 258 [(M⁺+1)].

Síntese de 1-tert-butil 2-etil 2-((benziloxi) metil)-5-metilpirrolidina-1, 2-dicarboxilato (X):

[144] A uma solução em agitação de composto **W** (8,0 g, 31,12 mmol) em THF (70 mL) foi adicionado LiHMDS (59 mL, 41,72 mmol) em -78 °C e agitada por 2 h. Para essa, BOM-cloreto (6,56 mL, 41,72 mmol) foi adicionado gota a gota e agitada por 2 h em -30 °C. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi interrompida com solução de NH₄Cl aquosa (20 mL) e extraída com DCM (30 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para gerar material bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 10% EtOAc/Hexano para gerar o composto **X** (11 g, 94,2%) como líquido amarelo pálido.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,33-7,25 (m, 5H), 4,38 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,37-1,29 (m, 4H), 1,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,14-1,10 (m, 3H).

LCMS (*m/z*): 378 (M⁺+1).

Síntese de ácido 2-((benziloxi) metil)-1-(tert-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (Y):

[145] A uma solução em agitação de composto **X** (11 g, 29,17 mmol) em CH₃OH/THF (22 mL/20 mL) foram adicionados 2N solução de NaOH (33 mL) em RT. A mistura de reação foi aquecida para 65 °C por 8 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), o

solvente da reação foi evaporado sob pressão reduzida e diluído com EtOAc (50 mL). A camada aquosa foi acidificada usando solução de ácido cítrico e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). A camada orgânica separada foi lavada com água (1 x 50 mL), seca com Na₂SO₄ e concentrada para gerar o composto **Y** (8 g, 80%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,58 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 5H), 4,54-4,47 (m, 2H), 4,05-3,87 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,28-2,08 (m, 3H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,28 (s, 9H).

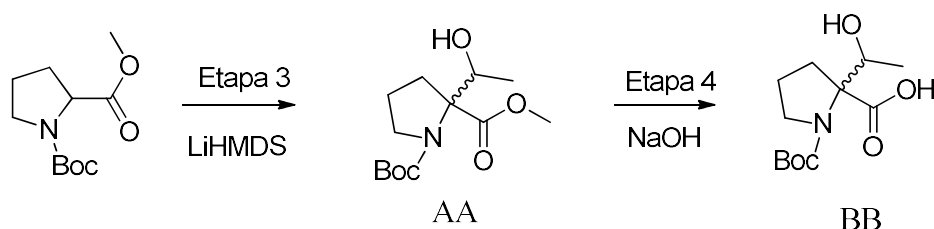
LCMS (m/z): 350 [M⁺+1].

Síntese de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (Z):

[146] A uma solução em agitação de composto **Y** (8 g, 1,45 mmol) em metanol (40 mL) foi adicionado 50% úmido Pd/C (4 g) sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de H₂ (pressão de balão) em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi filtrada em uma placa de celite e a placa foi lavada com metanol. O filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi triturado com n-pentano para obter o composto **Z** (4,5 g, 75,2%) como sólido branco.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,37 (br s, 1H), 4,61 (br s, 1H), 3,95-3,85 (m, 3H), 2,18-2,06 (m, 3H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); **LCMS (ESI):** 260 [M⁺+1]

Esquema I-6



Síntese de 1-(tert-butil) 2-metil 2-(1-hidroxietil) pirrolidina-1, 2-dicarboxilato (AA):

[147] A uma solução em agitação de N-BOC éster metil prolina (30 g, 131 mmol) em THF (100 mL) foi adicionado LiHMDS (323 mL, 327 mmol) em -20 °C e agitada por 30 min. Para essa, acetaldeído (12,3 mL, 196 mmol) foi adicionado gota a gota em -20 °C e agitada por 2 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi interrompida com solução de NH₄Cl aquosa (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 200 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de salmoura (2 x 150 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para obter o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 10% EtOAc/*n*-hexano para gerar o composto **AA** (30 g, 83,8%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 5,82 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,71-4,11 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,20-1,11 (m, 3H).

LCMS (*m/z*): 274,3 [M⁺+1].

Síntese de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-2-(1-hidroxietil) pirrolidina-2-carboxílico (BB):

[148] A uma solução em agitação de composto **AA** (30 g, 109 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionado solução de NaOH (8,72 g em 10 mL H₂O, 218 mmol) em RT. A mistura de reação foi aquecida para 70 °C por 12 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), o solvente da reação foi evaporado sob pressão reduzida e diluído com DCM (200 mL). A camada aquosa separada foi acidificada usando solução de ácido cítrico (pH~3) e extraída com DCM (2 x 250 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de salmoura (1 x 100 mL). A camada orgânica foi seca com

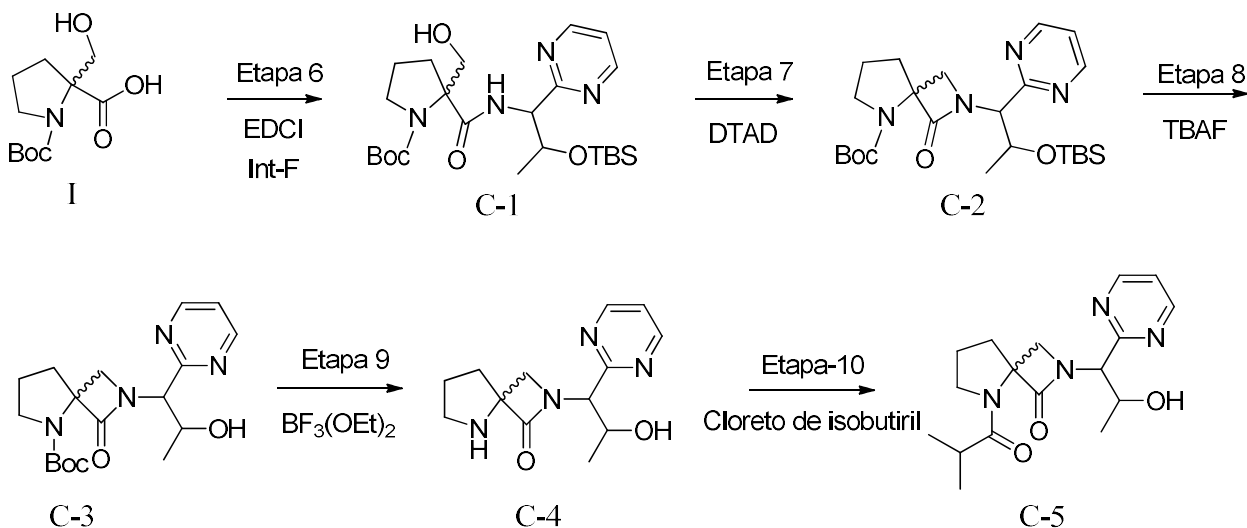
Síntese de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(1-hidroxietil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (DD):

[150] A uma solução em agitação de composto **CC** (15 g, 49 mmol) em CH₃OH/THF (10 mL/40 mL) foram adicionados NaOH (3,98 g, 99 mmol) em água (10 mL) em RT. A mistura de reação foi aquecida para 70 °C por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), o solvente da reação foi evaporado sob pressão reduzida e acidificado usando ácido cítrico (pH~4). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 200 mL). A camada orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para obter o composto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 40% EtOAc para gerar o composto **DD** (4 g, 29,4%) como xarope marrom.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,15 (br s, 2H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,03-4,02 (m, 1H), 2,17-1,77 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,39-1,09 (m, 3H), 0,99-0,94 (m, 3H).

LCMS (*m/z*): 272,4 [*M*⁻-1].

Esquema 1



Síntese de *tert*-butil2-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(pirimidin-2-il)propil) carbamoil)-2-(hidroximetil) pirrolidina-1-carboxilato (C-1):

[151] Em referência ao Esquema 1, para uma solução em agitação de I (2 g, 8,16 mmol) em CH₂Cl₂ (60 mL) foi adicionado intermediário F (2,39 g, 8,97 mmol), EDCI. HCl (2,33 g, 12,2 mmol) seguido por HOBt (1,66 g, 12,24 mmol) e DIPEA (4,5 mL, 24,4 mmol) em 0°C. A mistura de reação foi aquecida para RT e agitada por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi lavada com solução de NaHCO₃ aquosa seguido por NH₄Cl aquoso. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 70% EtOAc/hexano para gerar o composto **C-1** (2,3 g, 57,5%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,91 (d, 1H), 8,68 (d, 2H), 7,41 (br s, 1H), 5,74 (br t, 1H), 5,07-4,89 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 4H), 1,29-1,21 (m, 6H), 1,12 (d, 5H), 0,71 (s, 9H), 0,12 (t, 1H), 0,09 (s, 2H), 0,08 (s, 1H), 0,04 (s, 2H).

LCMS (*m/z*): 495,5 [M⁺+1].

Síntese de *tert*-butil 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(pirimidin-2-il)propil)-1-oxo-2,5-diazaspiro[3,4]octano-5-carboxilato(C-2):

[152] A uma solução em agitação de composto C-1 (2,3 g, 4,65mmol) em THF (23 mL) foi adicionado TPP (1,34 g, 5,12 mmol) seguido por DTAD (1,6 g, 6,98 mmol) em 0 °C. A mistura de reação foi aquecida para RT e agitada por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 25% EtOAc/hexano para gerar o composto **C-2** (1,2 g, 54,2%)

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,82 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (q, 1H), 3,62 (br s, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,42 (br s, 1H), 1,25 (t, 3H), 0,92 (s, 8H), 0,75 (s, 9H), 0,02 (s, 3H).

LCMS (*m/z*): 477,4 [M⁺+1].

Síntese de tert-butil 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)propil)-1-oxo-2,5 diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-3):

[153] A uma solução em agitação de composto **C-2** (1,0 g, 2,10 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado TBAF (1M em THF) (6,3 mL, 6,30 mmol) em 0 °C sob atmosfera de N₂ e agitada por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com água gelada e extraída com EtOAc. A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 5% MeOH/CH₂Cl₂ para gerar o composto **C-3** (0,35 g, 46%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,81 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,19 (d, 3H), 0,97 (s, 9H).

LCMS (*m/z*): 363,3 [M⁺+1].

Síntese de tert-butil 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)propil)-1-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-4)

[154] A uma solução em agitação de composto **C-3** (200 mg, 0,42 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado TBAF (1M em THF) (0,84 mL, 0,84 mmol) em 0 °C sob atmosfera de N₂ e agitada por 2 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter o produto bruto,

que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% MeOH/CH₂Cl₂ para gerar **C-4** (125 mg, 82,2%).

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): 8,78 (t, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,79-4,56 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,33-3,97 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,32-1,28 (m, 3H);

LCMS (*m/z*): 363,3 [M⁺+1].

HPLC: 94,5%.

Síntese de 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)propil)-2,5-diazaspiro[3,4]octan-1-ona (C-5):

[155] A uma solução em agitação de composto C-4 (0,3 g, 0,82 mmol) em CH₂Cl₂ (6 mL) foi adicionado peneira molecular (0,3 g) seguido por BF₃-eterato (0,31 mL, 2,48 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi filtrada e o resíduo obtido foi dissolvido em MeOH e lavado com CH₂Cl₂. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para obter o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 8% MeOH/CH₂Cl₂ para gerar C-5 (0,12 g, 55%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 8,81 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

LCMS (*m/z*): 263,1 [M⁺+1].

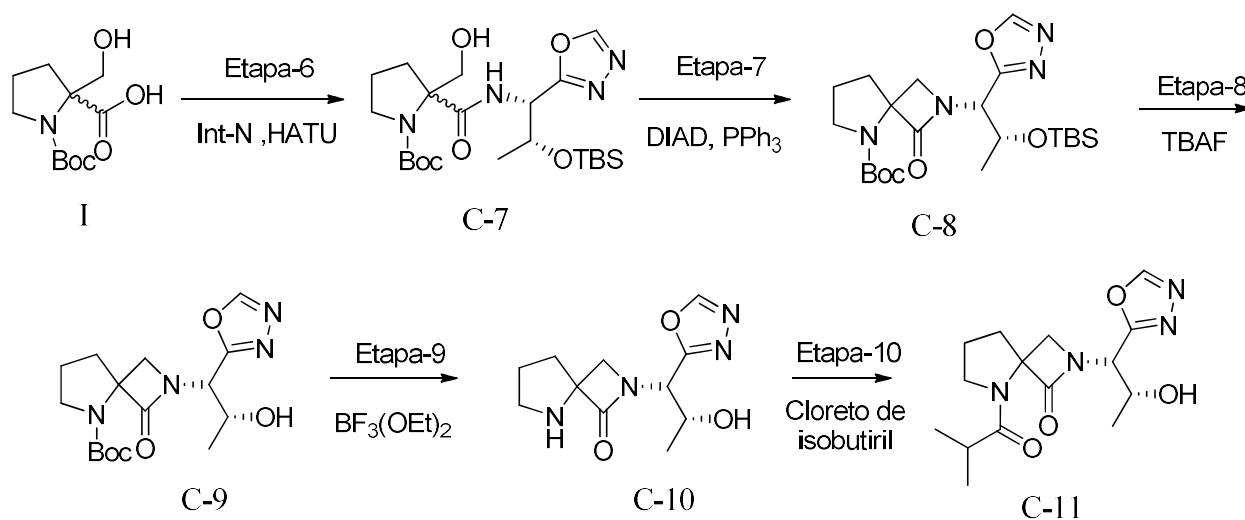
Síntese de 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il) propil)-5-isobutiril-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-6):

[156] A uma solução em agitação de composto **C-5** (500 mg, 1,9 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado TEA (0,79 mL, 5,72 mmol) seguido por cloreto de isobutiril (241 mg, 2,28 mmol) em 0

°C sob atmosfera de N₂ e agitada por 2 h em RT. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (10 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de ácido cítrico (1 x 20 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% MeOH/DCM para gerar **C-6** (85 mg, 13,4%) como sólido branco.

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ 4,91-4,75 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 3H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 3H), 1,16-1,10 (m, 3H), 1,06-1,01 (m, 3H).

Esquema 2



Síntese de tert-butil 2-(((1R, 2S)-2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propil) carbamoil)-2-(hidroximetil) pirrolidina-1-carboxilato (C-7):

[157] A uma solução em agitação de composto **I** (2,1 g, 8,57 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL) foram adicionados DIPEA (3,81 mL, 21,4 mmol), intermediário **F** (2,64 g, 10,28 mmol), HATU (3,90 g,

10,28 mmol) em 0 °C e agitada para RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (30 mL). A camada orgânica foi lavada com ácido cítrico (1 x 50 mL) seguido por solução de salmoura (1 x 50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 50% EtOAc/*n*-hexano para gerar o composto **C-7** (3,5 g, 85,15%) como xarope espesso amarelo.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,82-5,54 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,93-3,66 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,23-1,15 (m, 3H), 0,75 (s, 9H), -0,08 (s, 6H);

Massa (ESI): *m/z* 484,7 [M⁺ +1]

Síntese de tert-butil 2-(((1*R*,2*S*)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)carbamoil)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (C-8):

[158] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (4,05 g, 15,4 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado DIAD (3,03 g, 15,4 mmol) em RT e agitada por 15 min. Depois disso, foi adicionado composto C-7 (3 g, 6,19 mmol) em (20 mL) THF lentamente e mistura de reação foi agitada em RT por 3 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi triturado com 30% Éter/*n*-hexano (2 x 50 mL). O solvente orgânico filtrado foi concentrado e resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 30% EtOAc/*n*-hexano para gerar o composto **C-8** (2 g, 69,4%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,28 (s, 1H), 5,30-5,21 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 4,49-4,29 (m, 1H), 4,05-3,91 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,39-3,24 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,20-1,14 (m, 3H), 0,75 (s, 9H), -0,22 (s, 6H);

Massa (ESI): *m/z* 467,6 [M⁺+1]

Síntese de tert-butil 2-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propil)-1-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-9):

[159] A uma solução em agitação de composto **C-8** (2 g, 4,29 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado TBAF (4,3 mL, 6,43 mmol) lentamente em 0° C e agitada em RT por 30 min. Após conclusão da reação (por TLC), a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 70% EtOAc/*n*-hexano para gerar **C-9** (400 mg, 26,5%) como sólido branco.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,29 (s, 1H), 5,30-5,21 (m, 1H), 5,08-4,95 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,91-3,71 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,36-3,22 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,10-1,04 (m, 3H);

LCMS: 353,4;

HPLC: 99,82%.

Síntese de 2-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-10):

[160] A uma solução em agitação de composto **C-9** (500 mg, 1,07 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado BF₃(OEt)₂ (0,26 mL, 2,14 mmol) lentamente em 0 °C e agitada em RT por 30 min. Após conclusão da reação (por TLC), a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi triturado com di

etiléter/*n*-pentano (5 mL/5 mL) para obter um sólido, **C-10**, que foi tomado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Síntese de 2-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-isobutiril-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-11):

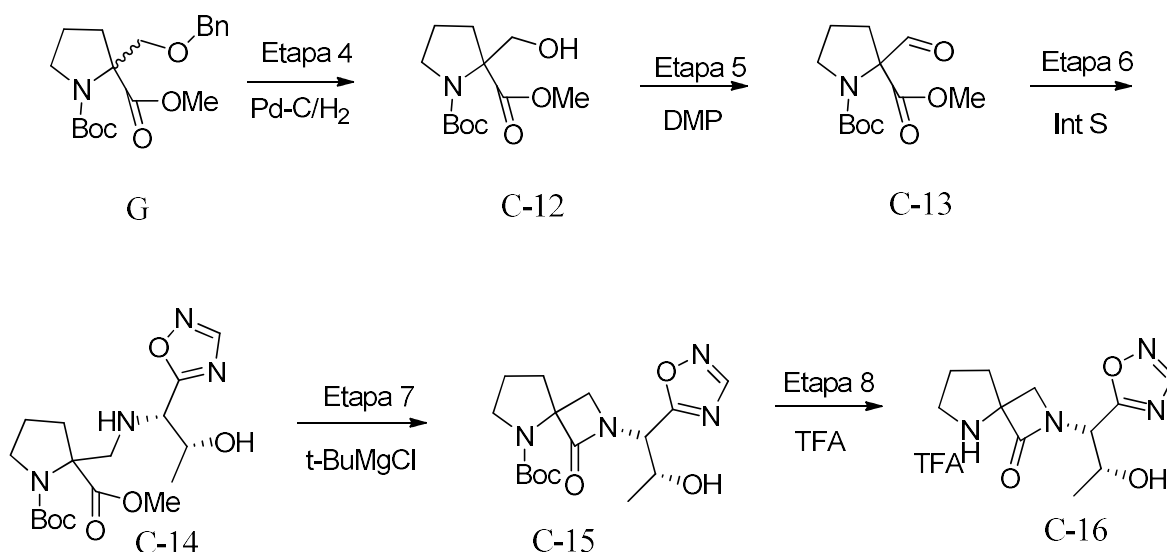
[161] A uma solução em agitação de composto **C-10** (700 mg, 2,77 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado TEA (0,94 mL, 6,92 mmol), SM-3 (440 mg, 4,15 mmol) em 0 °C e agitada para RT por 1 h. Após conclusão da reação (por TLC), foi diluída com água (20 mL). A camada orgânica foi lavada com solução de salmoura (1 x 50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna seguido por purificação de HPLC preparativa para gerar **C-11** (150 mg, 16,8%) como sólido branco.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,26 (s, 1H), 5,24-5,04 (m, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,27-3,91 (m, 1H), 3,90-3,64 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 3H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,25-1,07 (m, 3H), 0,95-0,93 (m, 6H).

LCMS *m/z*: 323,3.

HPLC: 97,89%.

Esquema 3



Síntese de 1-*tert*-butil 2-metil 2-(hidroximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (C-12) :

[162] A uma solução em agitação de composto **G** (74 g, 0,21 mol) em metanol (740 mL) foi adicionado 10% Pd/C (50% úmido, 14,8 g) sob atmosfera de N₂ e agitada por 6 h sob atmosfera de H₂ (pressão de balão). A mistura de reação foi filtrada através de placa de celite e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto **C-12** (45 g, 82%) como bruto.

Síntese de 1-*tert*-butil 2-metil 2-formilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (C-13) :

[163] A uma solução em agitação de composto **C-12** (10 g, 38,5 mmol) em CH₂Cl₂ (100 mL) foi adicionado Dess-Martin periodinano (19,6 g, 46,27 mmol) em 0 °C sob atmosfera de N₂ e agitada por 3 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi interrompida com solução de NaHCO₃ aquosa e extraída com CH₂Cl₂ (2x 100 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 10% EtOAc/Hexano para gerar o composto **C-13** (7 g, 70,5%).

Síntese de 1-tert-butil 2-metil 2-(((1S,2R)-2-hidroxi-1-(1,2,4-oxadiazol-5-il) propil) amino) metil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (C-14):

[164] A uma solução em agitação de composto **C-13** (3 g, 11,6 mmol) em MeOH (30 mL) foi adicionado acetato de sódio (1,91 g, 23,3 mmol) seguido por intermediário **S** (3,6 g, 13,9 mmol). A mistura de reação foi aquecida para refluxo por 1 h. A mistura de reação foi lentamente resfriada para RT-0 °C, foi adicionado cianoboro-hidreto de sódio (1,465 g, 23,3 mmol) e agitação foi mantida por mais 6 h em RT. Após consumo da matéria-prima (por TLC), metanol da reação foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc (2x 50 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o bruto; que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 40% EtOAc/Hexano para gerar o composto **C-14** (2,5 g, 56%).

LCMS *m/z*: 385 [M⁺+1].

Síntese de tert-butil 2-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(1,2,4-oxadiazol-5-il) propil)-1-oxo-2,5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-15):

[165] Uma solução em agitação de composto **C-14** (1,5 g, 3,90 mmol) em THF (30 mL) foi resfriada para 0 °C e adicionada *t*-BuMgCl (1M em THF, 15,6 mL, 15,6 mmol) e agitada por 15 min. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi interrompida com solução de NH₄Cl aquosa e diluída com água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x 25 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 150% EtOAc/CH₂Cl₂ para gerar **C-15** (0,15 g, 11%).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,02 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,29-2,09 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,27 (d, 3H).

LCMS (ESI) *m/z*: 351 [M⁺-1].

HPLC Pureza: 96%.

Síntese de 2-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-2,5-diazaspiro [3,4]octan-1-ona (C-16):

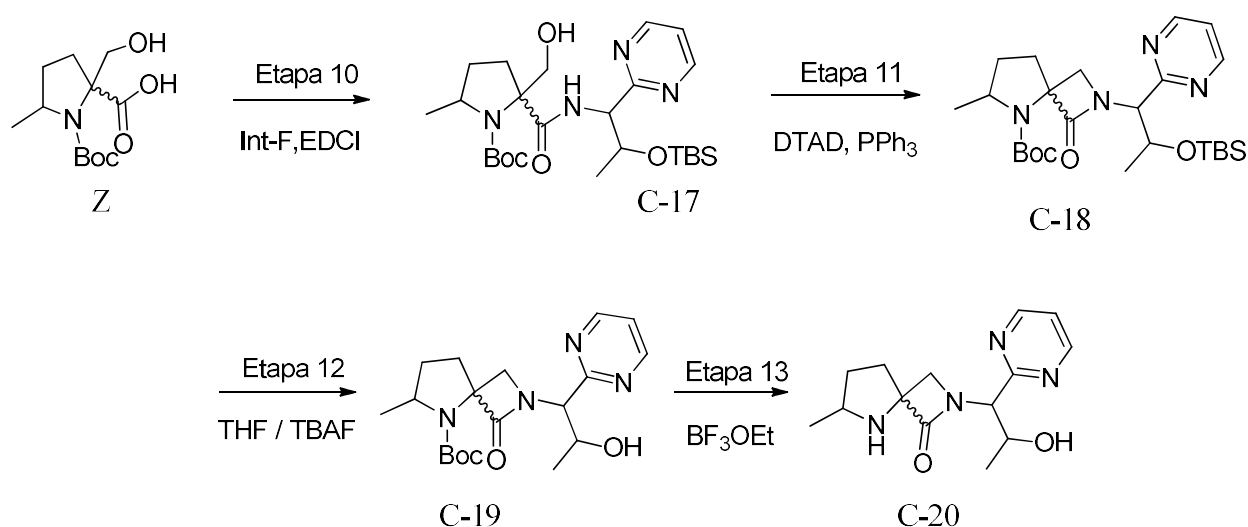
[166] A uma solução em agitação de C-15 (0,4 g, 1,13 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) foi adicionado TFA (0,43 mL) em 0 °C e agitada em RT por 30 min. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo. O material bruto obtido foi purificado por prep-HPLC para gerar C-16 (65mg) como sal de TFA.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,89 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,35-2,18 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,24 (d, 3H).

LCMS (ESI) *m/z*: 253,4 [M⁺+1].

HPLC Pureza: 95%.

Esquema 4



Síntese de tert-butil 2-((2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-(pirimidin-2-il) propil) carbamoil)-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato (C-17):

[167] A uma solução em agitação de composto **Z** (500 mg, 1,93 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 mL, 5,79 mmol), intermediário **F** (566mg, 2,12mmol), seguido por EDCI (737mg, 3,86 mmol), HOBT (521mg, 3,86mmol) em 0 °C e agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (20 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução saturada de salmoura (1x30 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna para obter o composto **C-17** (300 mg, 30,6%) como líquido amarelo pálido.

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ 8,73-8,68 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 4,40-4,15 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,74 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 0,12 (s, 6H)

Síntese de tert-butil 2-(2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-(pirimidin-2-il) propil)-6-metil-1-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-18):

[168] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (380 mg, 1,47 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionado DTAD (339 mg, 1,47 mmol) em RT e agitada por 10 min. Depois disso, foi adicionado composto **C-17** (300 mg, 0,59 mmol) e a mistura de reação foi agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em

coluna de sílica gel eluindo com 30% EtOAc/hexano para gerar o composto **C-18** (80 mg, 27,5%) como líquido amarelo.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 7,73-7,64 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,30 (dd, *J* = 4,4 Hz, 4,4 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 2,76 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,42 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

Síntese de *tert*-butil 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il) propil)-6-metil-1-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-19):

[169] A uma solução em agitação de composto **C-18** (700 mg, 1,42 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionado TBAF (744 mg, 2,85 mmol) em 0 °C. A mistura de reação foi agitada em RT por 3 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 80% EtOAc/hexano para gerar **C-19** (0,16 g, 30%) como xarope espesso amarelo.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,76-4,63 (m, 2H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,54-3,34 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,03-0,80 (m, 4H).

LCMS (ESI): 377,4 [M⁺+1].

HPLC: 94,6% (ambos os isômeros).

Síntese de 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il) propil)-6-metil-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-20):

[170] A uma solução em agitação de composto **C-19** (260 mg, 0,69 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado 4A peneira molecular (70 mg), BF₃·OEt₂ (0,08 mL) em 0° C sob atmosfera de N₂.

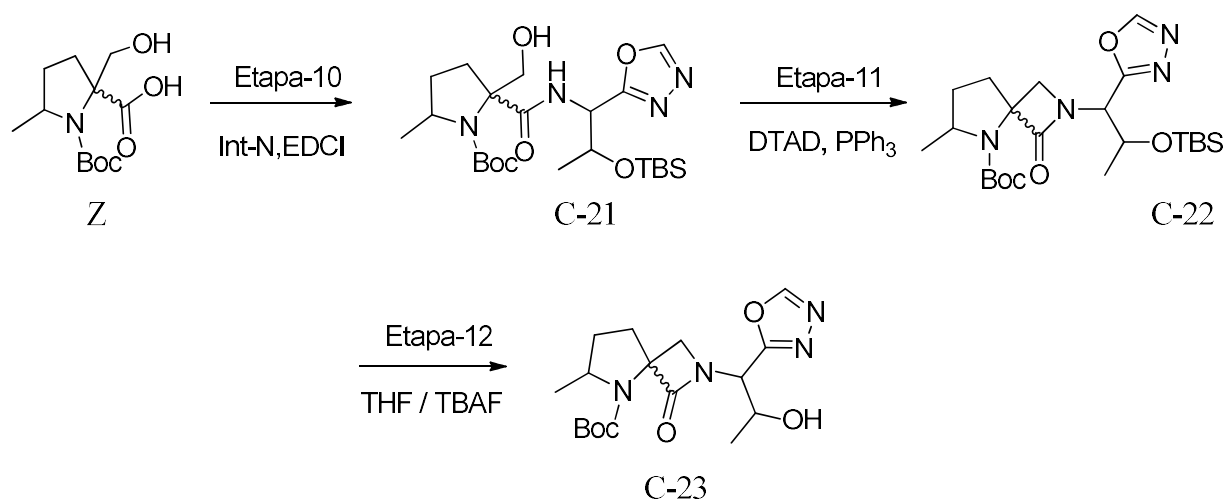
A mistura de reação foi agitada em RT por 30 min. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o bruto, que foi purificado por método HPLC preparativo para gerar **C-20** (65 mg, 34%) como sólido branco.

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ 8,88-8,86 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 3H), 2,61-2,41 (m, 3H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H);

LCMS (ESI): 295,3 [M⁺+H₂O].

HPLC: 91,2% (ambos os enantiômeros).

Esquema 5



Síntese de tert-butil 2-((2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil) carbamoil)-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato (C-21):

[171] A uma solução em agitação de composto **Z** (4 g, 15,4 mmol) em DCM (30 mL) foram adicionados *N,N*-diisopropiletilamina (8 mL, 46,33mmol), intermediário **N** (4,74 g, 18,48 mmol) seguido por HATU (7 g, 18,48 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 12 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (20 mL). A camada

orgânica separada foi lavada com 10% solução de ácido cítrico (1 x 50 mL) seguido por solução saturada de salmoura (1x50 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 30% EtOAc/*n*-hexano para obter o composto **C-21** (5,5g, 71,8%) como líquido amarelo pálido.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,25 (s, 1H), 5,50-5,41 (m, 1H), 5,19-5,06 (m, 2H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 3H), 2,69-1,98 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,37-1,26 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 6H), 0,76 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

Síntese de tert-butil 2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-metil-1-oxo-2,5-diazaspiro[3,4]octano-5-carboxilato (C-22):

[172] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (5,5 g, 11,04 mmol) em THF (55 mL) foi adicionado DTAD (5,07 g, 22,05 mmol) em RT e agitada por 10 min. Depois disso, foi adicionado composto C-21 (5,5g, 11,04mmol) e a mistura de reação foi agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 30% EtOAc/hexano para gerar o composto **C-22** (4 g, 75,4%) como líquido amarelo.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,36 (s, 1H), 5,30-4,48 (m, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 2,38-1,98 (m, 3H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,38-1,15 (m, 6H), 0,69 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

Síntese tert-butil 2-(2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-metil-1-oxo-2,5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-23):

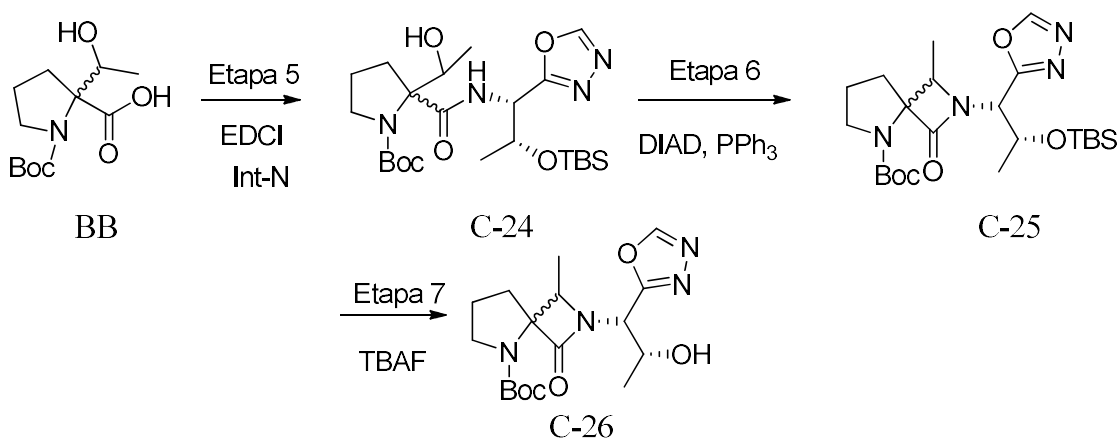
[173] A uma solução em agitação de composto **C-22** (3,5 g, 7,29 mmol) em THF (35 mL) foi adicionado TBAF (1M THF) (14,5 mL, 14,58 mmol) em 0 °C. A mistura de reação foi agitada em RT por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 60% EtOAc/hexano para gerar **C-23** (800 mg, 30,7%) como um sólido esbranquiçado.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,30 (s, 1H), 5,30-5,21 (m, 1H), 5,13-5,02 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,62-3,49 (m, 1H), 2,29 (m, 3H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,25-1,14 (m, 6H).

LCMS (ESI) (m/z): 377,4 [M⁺+1].

HPLC: 95,38%.

Esquema 6



Síntese de tert-butil 2-(((1R, 2S)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)carbamoil)-2-(1-hidroxietil) pirrolidina-1-carboxilato (C-24):

[185] A uma solução em agitação de composto **BB** (3 g, 11,5 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL) foram adicionados DIPEA (6 mL, 34,5 mmol), intermediário N (2,95 g, 11,5 mmol), HATU (5,24 g, 13,8 mmol) em 0 °C e agitada para RT por 12 h. Após consumo da

matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (30 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com ácido cítrico (1 x 50 mL) seguido por solução de salmoura (1 x 50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 35% EtOAc/*n*-hexano para gerar o composto **C-24** (3,6 g, 62,5%) como xarope espesso amarelo.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,30-5,12 (m, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 1H), 2,68-1,98 (m, 2H), 1,97-1,69 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,19-1,00 (m, 6H), 0,85 (s, 6H), -0,25 (s, 9H).

Massa (ESI): *m/z* 497,6 [M⁻-1].

Síntese de tert-butil 2-((1*R*, 2*S*)-2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propil)-1-metil-3-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-25):

[186] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (3,6 g, 14,05 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado DIAD (2,8 g, 14,05 mmol) em RT e agitada por 30 min. Depois disso, foi adicionado composto **C-24** (3,5 g, 7,02 mmol) em (15 mL) THF lentamente e mistura de reação foi agitada em RT por 6 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 30% EtOAc/*n*-hexano para gerar o composto **C-25** (3 g, 89,2%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,33 (s, 1H), 5,33-5,29 (m, 2H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,24-1,15 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), -0,08 (s, 6H).

Massa (ESI): *m/z* 319,3 [M⁺+1].

Síntese de tert-butil 2-((1R, 2S)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propil)-1-metil-3-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-26):

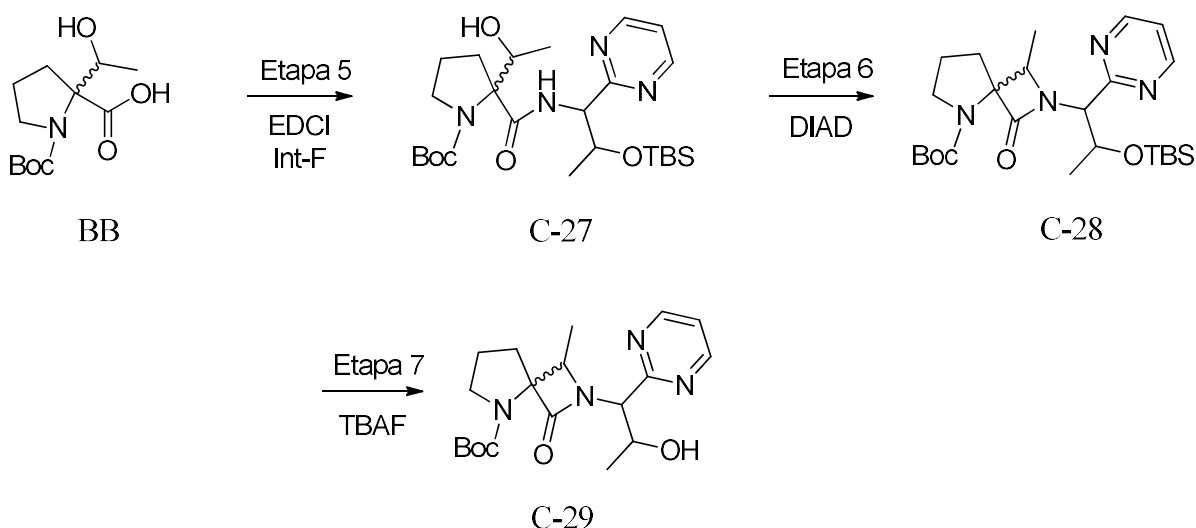
[187] A uma solução em agitação de composto **C-25** (3 g, 6,25 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado TBAF (12,5 mL, 12,5 mmol) em 0 °C e agitada por 30 min. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 60% EtOAc/*n*-hexano para gerar **C-26** (0,8 g, 35%) como sólido branco.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,29 (s, 1H), 5,28-5,15 (m, 1H), 5,08-4,89 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,97-3,79 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,18-1,04 (m, 6H);

Massa (ESI): *m/z* 367,4 [M⁺+1].

HPLC: 95,85% (ambos os isômeros).

Esquema 7



Síntese de tert-butil 2-((2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-(pirimidin-2-il) propil) carbamoil)-2-(1-hidroxietil) pirrolidina-1-carboxilato (C-27):

[188] A uma solução em agitação de composto **BB** (200 mg, 0,77 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL) foram adicionados DIPEA (298 mg, 2,31 mmol), EDCI (221 mg, 1,15 mmol), HOBt (177 mg, 1,15 mmol) seguido por intermediário **F** (206 mg, 0,77 mmol) em 0 °C e agitada por 16 h em RT. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 4% MeOH/DCM para gerar o composto **C-27** (210 mg, 53,6%) como xarope espesso amarelo pálido.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,95-4,92 (m, 2H), 4,21-4,05 (m, 2H), 3,34-3,25 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,12-1,06 (m, 3H), 0,99-0,85 (m, 3H), 0,70 (s, 9H), -0,06 (s, 6H);

LCMS (*m/z*): 509,4 [M⁺+1]

Síntese de tert-butil 2-(2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-(pirimidin-2-il) propil)-1-metil-3-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-28):

[189] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (206 mg, 0,78 mmol) em THF (6 mL) foi adicionado DIAD (179 mg, 0,78 mmol) em RT e agitada por 30 min. Para essa, foi adicionado composto C-27 (200 mg, 0,39 mmol) em (5 mL) THF lentamente e a mistura de reação foi agitada em RT por 2 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi triturado com dietiléter/*n*-pentano (10 mL/10 mL). O solvente filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com

30% EtOAc/*n*-hexano para gerar o composto **C-28** (80 mg, 41,8%) como líquido amarelo pálido.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,81-8,77 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,92-4,80 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 2H), 4,46-4,20 (m, 1H), 3,30-3,16 (m, 1H), 1,86-1,65 (m, 2H), 1,64-1,43 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,20-1,01 (m, 3H), 0,92-0,85 (m, 3H), 0,74 (s, 9H), -0,06 (s, 6H);

LCMS (*m/z*): 491,4 [M⁺+1].

Síntese de tert-butil 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)propil)-1-metil-3-oxo-2,5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-29):

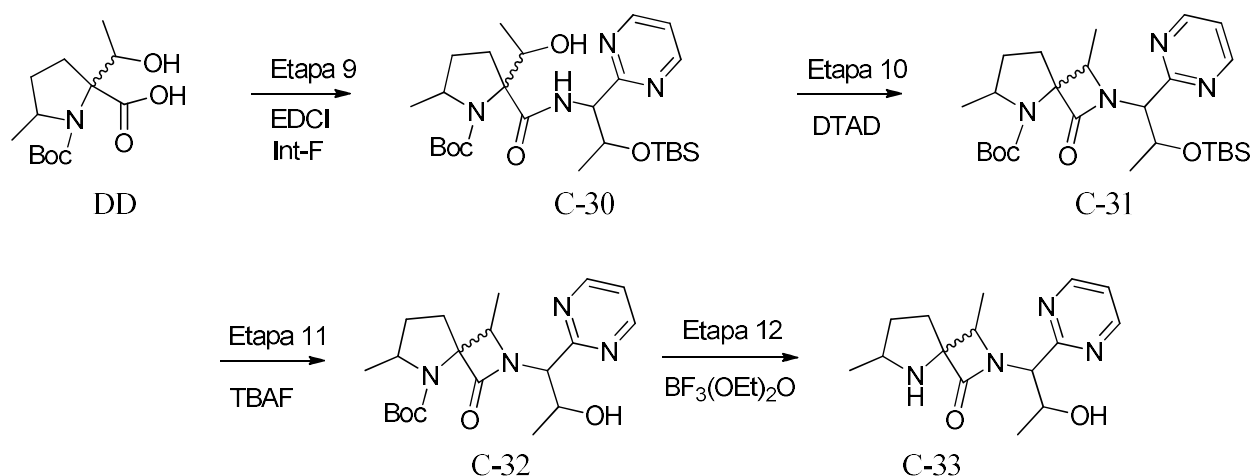
[190] A uma solução em agitação de composto **C-28** (450 mg, 0,91 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado TBAF (1,8 mL, 1,83 mmol) em 5 mL THF em 0 °C e agitada para RT por 4 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% MeOH/DCM seguido por purificação de HPLC preparativa para gerar **C-29** (100 mg, 29%) como um semissólido.

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ 8,82-8,79 (m, 2H), 8,78-7,43 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,63-4,44 (m, 1H), 3,99-3,73 (m, 1H), 3,56-3,36 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,99-1,73 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,24-1,20 (m, 3H), 1,13-1,05 (m, 3H).

LCMS (*m/s*): 377,5 [M⁺+1].

HPLC: 94,4% (ambos os isômeros).

Esquema 9



Síntese de *tert*-butil 2-((2-((*tert*-butildimetilsilil) oxi)-1-(pirimidin-2-il) propil) carbamoil)-2-(1-hidroxietil)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato (C-30):

[191] A uma solução em agitação de composto **DD** (500 mg, 1,83 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados *N,N*-diisopropiletilamina (0,84 mL, 4,57 mmol), intermediário **F** (586 mg, 2,19 mmol), seguido por EDCI (296 mg, 2,19 mmol), HOBT (338 mg, 2,19 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (20 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução de salmoura (1 x 20 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 2% MeOH/DCM para obter o composto **C-30** (800 mg, 83,6%) como líquido amarelo pálido.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,78-8,75 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 5,01-4,92 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,44-1,31 (m, 7H), 1,29-1,11 (m, 10H), 1,02-0,96 (m, 4H), 0,70-0,63 (m, 9H), -0,25 (s, 3H), -0,32 (s, 3H).

LCMS (*ESI*) : 523,6 [M⁺+1].

Síntese de *tert*-butil 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil) oxi)-1-(pirimidin-2-il) propil)-1,6-dimetil-3-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-31):

[192] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (1,23 g, 4,87 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionado DTAD (1,09 g, 4,77 mmol) em porções e agitada por 15 min em RT. Para essa solução precipitada, foi adicionado o composto C-30 (1,0 g, 1,91 mmol) em THF seco (10 mL) lentamente em RT e agitada por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi triturado com *n*-pentano (20 mL) e o sólido filtrado (TPPO). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 30% EtOAc/hexano para gerar o composto **C-31** (400 mg, 41,4%) como líquido amarelo.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,82-8,79 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,21-1,08 (m, 9H), 0,57 (s, 6H), - 0,05 (s, 9H); LCMS (ESI): 505,5 [M⁺+1].

Síntese de *tert*-butil 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il) propil)-1,6-dimetil-3-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-32):

[193] A uma solução em agitação de composto **C-31** (220 mg, 0,43 mmol) em THF seco (3 mL) foi adicionado TBAF (227 mg) lentamente em 0 °C e agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 80% EtOAc/hexano para gerar o composto **C-32** (150 mg, 88,2%) como líquido amarelo.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,81-8,79 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 2,15-1,86 (m, 4H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,19-1,03 (m, 9H).

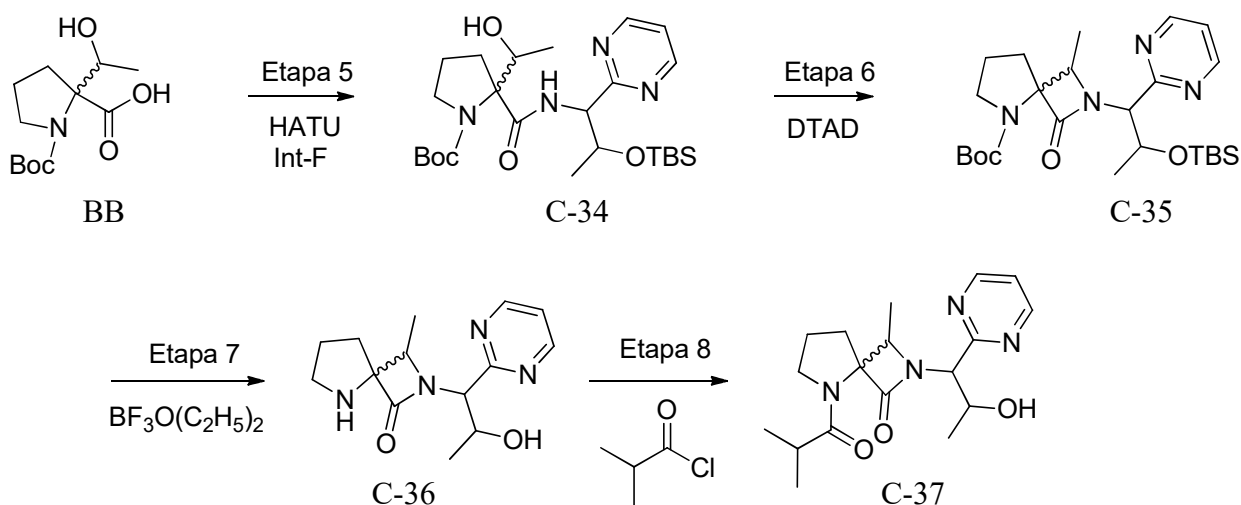
Síntese de 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il) propil)-3,6-dimetil-2,5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-33):

[194] A uma solução em agitação de composto **C-32** (120 mg, 0,25 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado peneira molecular (100 mg), BF₃(OEt)₂ (72 mg, 0,51 mmol) em 0 °C sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi agitada em RT por 10 min. Após consumo da matéria-prima (por TLC), o precipitado obtido foi triturado com *n*-pentano/dietiléter (5 mL/5 mL) e o sólido filtrado foi seco em vácuo para gerar **C-33** (80 mg, 89,8%) como sólido branco.

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ 8,90 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 2H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 2,60-2,32 (m, 3H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 3H), 1,48-1,45 (m, 3H), 1,39-1,25 (m, 3H).

LCMS (*ESI*): 581,3 [2M⁺+1].

Esquema 10



Síntese de tert-butil 2-((2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-(pirimidin-2-il) propil) carbamoil)-2-(1-hidroxietil) pirrolidina-1-carboxilato (C-34):

[195] A uma solução em agitação de composto **BB** (2,5 g, 9,65 mmol) em CH₂Cl₂ (25 mL) foram adicionados DIPEA (5 mL, 28,95 mmol), intermediário **F** (2,57 g, 9,65 mmol) seguido por HATU (4,4 g, 11,58 mmol) em 0 °C e agitada por 12 h em RT. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (20 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução de ácido cítrico (1 x 50 mL) seguido por solução de salmoura (1 x 50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 50% EtOAc/*n*-hexano para gerar o composto **C-34** (3,1 g, 63,2%) como um sólido esbranquiçado.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,76 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 8,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,60-4,41 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,58-3,40 (m, 3H), 2,37-1,62 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,28-1,19 (m, 3H), 1,18-1,15 (m, 3H), 1,09 (s, 9H), -0,04 (s, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 509,7 [M⁺+1]

Síntese de tert-butil 2-(2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-(pirimidin-2-il) propil)-1-metil-3-oxo-2,5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-35):

[196] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (1,6 g, 6,29 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado DIAD (1,44 g, 6,29 mmol) em RT e agitada por 30 min. Para essa, foi adicionado o composto C-34 (1,6 g, 3,14 mmol) em (5 mL) THF lentamente e a mistura de reação foi agitada em RT por 3 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi concentrada sob pressão

reduzida. O material bruto foi triturado com dietil éter/*n*-pentano (10 mL/10 mL). O solvente filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 20% EtOAc/*n*-hexano para gerar o composto **C-35** (1 g, 65,3%) como líquido amarelo pálido.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,80 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,72-4,46 (m, 2H), 3,36-3,23 (m, 3H), 2,06-1,61 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,35-1,23 (m, 3H), 1,16-1,12 (m, 3H), 1,00 (s, 9H), -0,01 (s, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 491,4 [M⁺+1]

Síntese de 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il) propil)-3-metil-2,5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-36):

[197] A uma solução em agitação de composto C-35 (1 g, 2,04 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado BF₃O(C₂H₅)₂ (0,05 mL, 4,08 mmol) seguido por peneira molecular (50 mg) em 0 °C e agitada para RT por 3 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi diluída com *n*-pentano e o sólido obtido filtrado. O sólido filtrado foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 5% MeOH/DCM para gerar **C-36** (180 mg, 32%) como um sólido esbranquiçado.

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ 8,89 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 3H), 1,43-1,37 (m, 6H)

LCMS (ESI): *m/z* 277,3 [M⁺+1];

HPLC: 98,85% .

Síntese de 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il) propil)-5-isobutiril-3-metil-2,5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-37):

[198] A uma solução em agitação de composto **C-36** (600 mg, 2,17 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado TEA (1,05 mL, 7,59 mmol) em 0 °C. Depois disso, foi adicionado cloreto de

isobutiril (253 mg, 2,39 mmol) lentamente e agitada por 1 h em RT. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (10 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução de salmoura (1 x 50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 3% MeOH/DCM seguido por purificação de HPLC preparativa para gerar **C-37** (120 mg, 16%) como um sólido esbranquiçado.

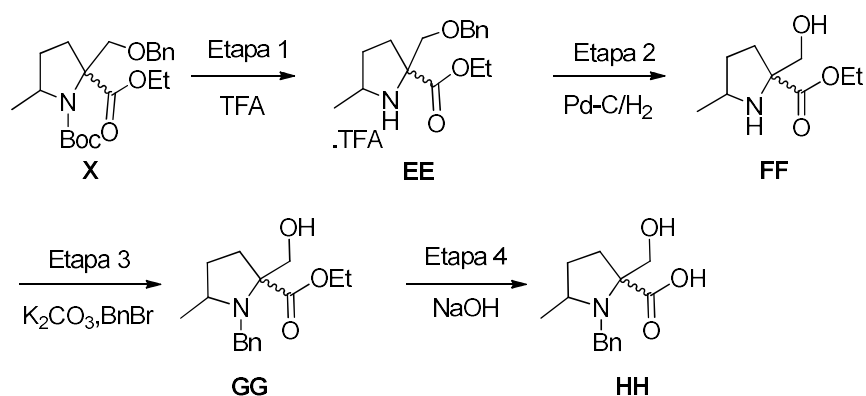
¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 5,05-4,34 (m, 2H), 3,64-3,44 (m, 3H), 2,01-1,81 (m, 5H), 1,35-1,13 (m, 6H), 1,10-1,04 (m, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 347,4 [M⁺+1]

HPLC: 91,1%

Preparação de intermediários principais, esquemas I-8 a I-10:

Esquema I-8



Síntese de etil 2-((benziloxi) metil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato (EE):

[199] A uma solução em agitação de **X** (8,5 g, 22,51 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionado TFA (8,6 mL, 112,58 mmol) em 0 °C. A mistura de reação foi agitada em RT por 4 h. Após

consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar **EE** (14 g, bruto) como líquido rosa (sal de TFA).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,71 (br s, 1H), 7,45-7,30 (m, 5H), 4,62 (s, 2H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,90-3,73 (m, 3H), 2,26-2,08 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 3H), 1,22-1,18 (m, 3H);

LCMS (ESI): *m/z* 278,36 [*M*⁺+1]

Síntese de etil 2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato (FF):

[200] A uma solução em agitação de **EE** (14 g (bruto), 35,80 mmol) em metanol (100 mL) foi adicionado (50% úmido) 10% Pd/C (5 g) sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de H₂ (pressão de balão) em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi filtrada em uma placa de celite e a placa foi lavada com metanol (100 mL). O filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida para gerar **FF** (8 g, bruto) como xarope amarelo.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,52 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,94-3,69 (m, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,13-1,92 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 188,24 [*M*⁺+1]

Síntese de etil 1-benzil-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato (GG):

[201] A uma solução em agitação de **FF** (8 g, 26,57 mmol) em CH₃CN (50 mL) foi adicionado K₂CO₃ (11,02 g, 79,73 mmol) seguido por brometo de benzil (3,78 mL, 31,89 mmol) em RT e agitada por 16 h. Após consumo da matéria-prima, a massa de reação foi filtrada com leite de celite e o filtrado foi lavado com EtOAc (250 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão

reduzida para gerar o bruto. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 10% EtOAc/Hexano para gerar **GG** (5 g, 68%) como xarope marrom.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,33-7,15 (m, 5H), 5,17 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,14-3,93 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,81-3,60 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,40-1,36 (m, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H)

LCMS (ESI): *m/z* 278,36 [*M*⁺+1]

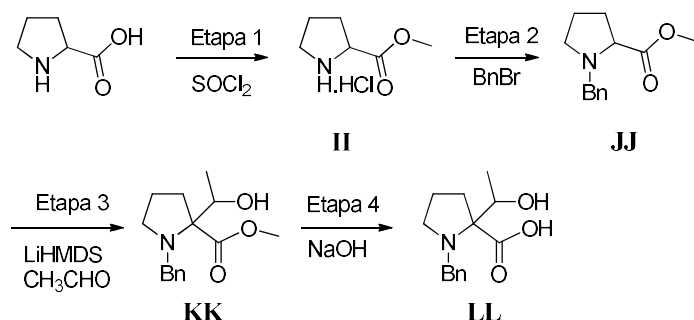
Síntese de ácido 1-benzil-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (HH):

[202] A uma solução em agitação de **GG** (5 g, 18,05 mmol) em EtOH/H₂O (25 mL/25 mL) foram adicionados NaOH (1,44 g, 36,1 mg) em RT. A mistura de reação foi aquecida para 100 °C por 2 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), o solvente da reação foi evaporado sob pressão reduzida e extraído com di etiléter (2 x 75 mL). A camada aquosa foi acidificada usando 1N HCl e extraída com 20% MeOH/CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar **HH** (3,5 g, 78%) como xarope marrom.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,17 (s, 1H), 7,49-7,27 (m, 5H), 4,55 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,51-3,41 (m, 2H), 2,18-1,90 (m, 3H), 1,45-1,39 (m, 1H), 0,61-0,45 (m, 3H)

LCMS (ESI): *m/z* 250,13 [*M*⁺+1]

Esquema I-9



Síntese de metil pirrolidina-2-carboxilato (II):

[203] A uma solução em agitação de L-Prolina (50 g, 434 mmol) em metanol foi adicionado cloreto de tionil (37,5 ml, 521 mmol) em 0 °C e aquecida para 70 °C por 16 h. A mistura de reação foi trazida para RT e concentrada sob vácuo para gerar **II** (70 g, 99 %) como xarope espesso (sal cloridrato).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,15-4,13 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 3H), 1,41 (s, 9H)

LCMS (ESI): *m/z* 129 [M⁺+1]

Síntese de metilbenzilprolinato (JJ):

[204] A uma solução em agitação de composto **II** (18 g, 108 mmol) em DCM (200 mL) foi adicionado TEA (45,35 mL, 326 mmol) seguido por brometo de benzil (15,5 mL, 130 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 24 h. Após conclusão da reação (por TLC) foi diluída com água (75 mL) e EtOAc (500 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 100 mL), solução de salmoura (2 x 50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 10% EtOAc/Hexano para gerar **JJ** (5 g, 21%) como líquido oleoso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,32-7,22 (m, 5H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,48-3,24 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 3H)

LCMS (ESI): m/z 220,28 [$M^+ + 1$]

Síntese de metil 1-benzil-2-(1-hidroxietil) pirrolidina-2-carboxilato (KK):

[205] A uma solução em agitação de **JJ** (5 g, 22,80 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado LiHMDS (46 mL, 45,60 mmol) gota a gota em -20 °C e agitada por 45 min. Para essa, acetaldeído (2,33 mL, 45,60 mmol) foi adicionado gota a gota e agitada por 3 h em -20 °C. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi interrompida com solução de NH₄Cl aquosa (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 150 mL). A camada orgânica separada foi lavada com água (200 mL) e solução de salmoura (200 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para gerar o bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 10% EtOAc/Hexano para gerar **KK** (3,5 g, 58%) como xarope amarelo.

LCMS (ESI): m/z 264,3 [$M^+ + 1$]

Síntese de ácido 1-benzil-2-(1-hidroxietil) pirrolidina-2-carboxílico (LL):

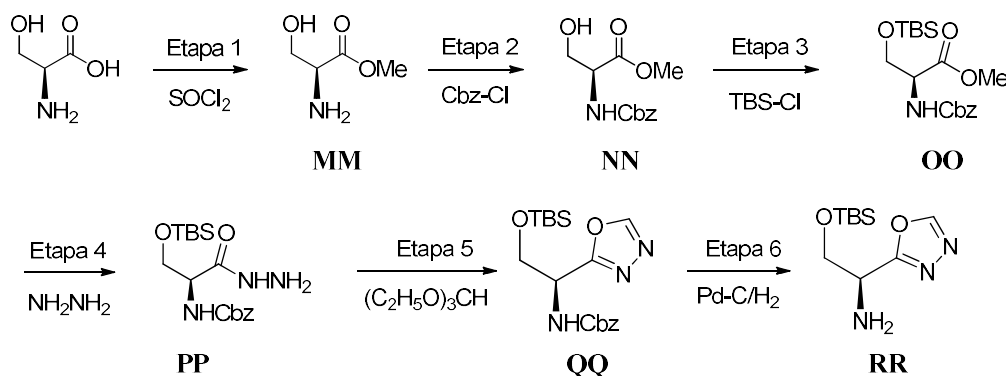
[206] A uma solução em agitação de **KK** (4,5 g, 17,11 mmol) em MeOH/THF/H₂O (10 mL/10 mL/10 mL) foram adicionados NaOH (1,02 g, 25,66 mmol) em RT. A mistura de reação foi aquecida para 95 °C por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A camada aquosa foi lavada com EtOAc (100 mL). A camada aquosa separada foi acidificada usando 1N HCl (pH~3). A camada aquosa foi extraída com 20% MeOH/DCM (2 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para gerar **LL** (2,7 g, 63%) como um sólido esbranquiçado.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,31-7,13 (m, 5H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,61-3,57 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 2H), 1,90-1,78 (m,

2H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H);

LCMS (ESI): m/z 250,4 [M^+-1]

Esquema I-10



Síntese de metil L-serinato (MM):

[207] A uma solução em agitação de L-serina (12 g, 114 mmol) em CH_3OH (100 mL) foi adicionado cloreto de tionil (10 mL, 137 mmol) em 0 °C e agitada em 80 °C por 16 h. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar **MM** (16 g, bruto, sal HCl) como sólido branco. Esse material foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,61 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,82 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H)

Síntese de metil ((benziloxi)carbonil)-L-serinato (NN):

[208] A uma solução em agitação de **MM** (16 g, 103 mmol) em água/1,4-dioxano (130 mL/65 mL) foi adicionado Na_2CO_3 (27,3 g, 257 mmol) em RT. Depois disso, Cbz-Cl (17,6 mL, 123 mmol) foi adicionado em 0 °C gota a gota e agitado por 16 h em RT. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), a massa de reação foi diluída com EtOAc (300 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida

para gerar material bruto que foi purificado por cromatografia em coluna para gerar **NN** (23 g, 88 %) como xarope espesso.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,95-4,92 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 2H).

LCMS (ESI): *m/z* 254,2 [M⁺+1]

Síntese de metil N-((benziloxi)carbonil)-O-(tert-butildimetilsilil)-L-serinato (OO):

[209] A uma solução em agitação de **NN** (23 g, 91 mmol) em DCM (700 mL) foram adicionados imidazol (12,37 g, 182 mmol), DMAP (2,22 g, 18,2 mmol) seguido por TBDMS-Cl (20,4 g, 136 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 16 h. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), a massa de reação foi diluída com água (200 ml). A camada orgânica separada foi lavada com solução de salmoura (2 x 200 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar material bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 20% EtOAc/hexano para gerar **OO** (32 g, 97%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), -0,04 (s, 6H)

LCMS (ESI): *m/z* 368,5 [M⁺+1]

Síntese de benzil (S)-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato (PP):

[210] A uma solução em agitação de **OO** (20 g, 54,5 mmol) em metanol (120 mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (27 g, 545 mmol) em 0 °C e depois agitada em 80 °C por 2 h. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), etanol foi evaporado sob

pressão reduzida. O resíduo bruto foi triturado com *n*-pentano (100 mL) para gerar **PP** (17 g, 85%) como um sólido esbranquiçado.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,17 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,35-7,14 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,73-3,58 (m, 1H), 0,81 (s, 9H), -0,04 (s, 6H).

Síntese de benzil ((1*S*, 2*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propil) carbamato (QQ):

[211] Uma solução de **PP** (17 g, 46,3 mmol) em trietilortoformiato (68,5 g, 463 mmol) foi adicionado *p*-TSA (8,8 g, 4,63 mmol) em RT e depois agitada em 80 °C por 2 h. Após conclusão da matéria-prima (por TLC), trietilortoformiato foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 10% EtOAc/hexano para gerar **QQ** (5 g, 29%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,03 (s, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 378,5 [*M*⁺+1]

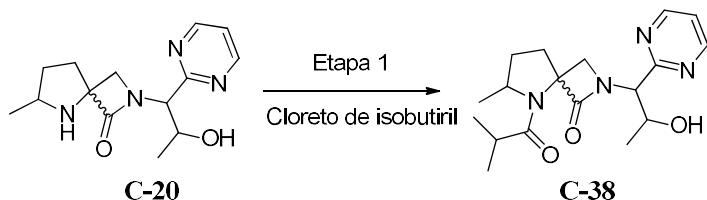
Síntese de (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) etan-1-amina (RR):

[212] A uma solução em agitação de **QQ** (5 g, 13,2 mmol) em metanol (30 mL) foi adicionado 50% úmido 10% Pd/C (1,2 g) e agitada sob atmosfera de H₂ (pressão de balão) por 2 h em RT. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi filtrada em uma placa de celite e triturada com metanol (20 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para gerar **RR** (2 g, 63%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,16 (s, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 2,11 (s, 2H), 0,77 (s, 9H), -0,04 (s, 6H)

LCMS (ESI): m/z 244,3 [$M^+ + 1$]

Esquema 11



Síntese de 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il) propil)-5-isobutiril-6-metil-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-38):

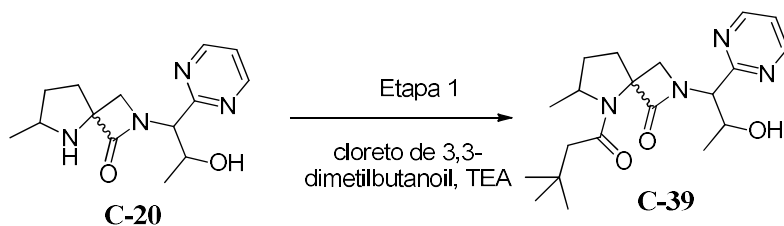
[213] A uma solução em agitação de **C-20** (500 mg, 1,81 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado DIPEA (0,94 mL, 5,43 mmol) em 0 °C. Depois foi adicionado iso butirilcloreto (578 mg, 5,43 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 4 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (10 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 2% MeOH/DCM para obter **C-38** (150 mg, 24%) como um sólido amarelo pálido.

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ 8,82-8,77 (m, 2H), 7,39 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 3H), 1,06-1,02 (m, 6H)

LCMS (ESI): m/z 347,2 [$M^+ + 1$];

HPLC: 99,7%

Esquema 12



Síntese de 5-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)propil)-6-metil-2,5-diazaspiro[3,4]octan-1-ona (C-39):

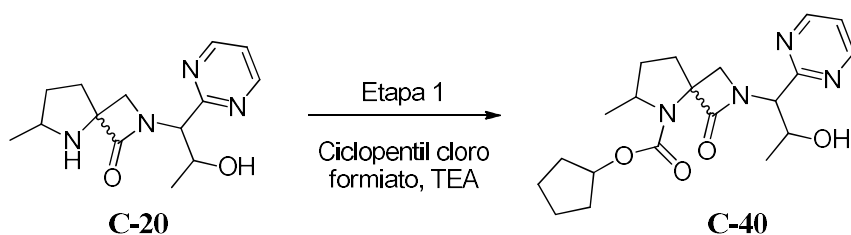
[214] A uma solução em agitação de **C-20** (150 mg, 0,54 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado TEA (137 mg, 1,35 mmol) em 0 °C. Depois foi adicionado cloreto de 3, 3-dimetilbutanoil (87 mg, 0,65 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (10 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 2% MeOH/DCM para obter **C-39** (150 mg, 24%) como sólido pegajoso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,80-8,75 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 2H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,78-3,59 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,36 (s, 2H), 2,32-2,08 (m, 3H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,20-1,08 (m, 6H), 0,86 (s, 9H)

LCMS (ESI): *m/z* 375,49 [M⁺+1];

HPLC: 96,9%

Esquema 13



Síntese de ciclopentil 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)propil)-6-metil-1-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-40):

[215] A uma solução em agitação de **C-20** (150 mg, 0,54 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado TEA (0,23 mL, 1,63 mmol) em 0 °C. Depois disso, foi adicionado cloroformiato de ciclopentil

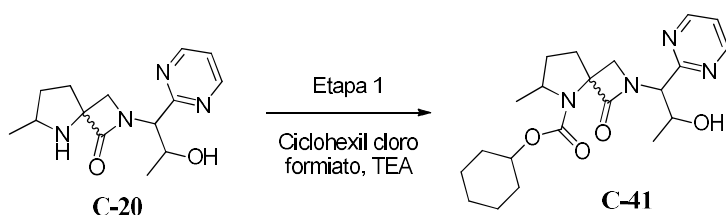
(88 mg, 0,59 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (10 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução saturada de salmoura (20 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 3% MeOH/DCM para obter **C-40** (110mg, 52%) como sólido pegajoso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,81-8,76 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 5,20-4,91 (m, 1H), 4,77-4,64 (m, 2H), 4,30-3,63 (m, 1H), 3,57-3,31 (m, 3H), 2,16-1,86 (m, 4H), 1,77-1,32 (m, 8H), 1,18-1,08 (m, 6H)

LCMS (ESI): *m/z* 389,4 [M⁺+1];

UPLC: 97,6%

Esquema 14



Síntese de ciclohexil 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)propil)-6-metil-1-oxo-2, 5- diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-41):

[216] A uma solução em agitação de **C-20** (150 mg, 0,54 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado TEA (0,2 mL, 1,35 mmol) em 0 °C. Depois disso, foi adicionado cloroformiato de ciclohexil (105 mg, 0,65 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (10 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução de ácido cítrico (20 mL), solução saturada de salmoura (20 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e

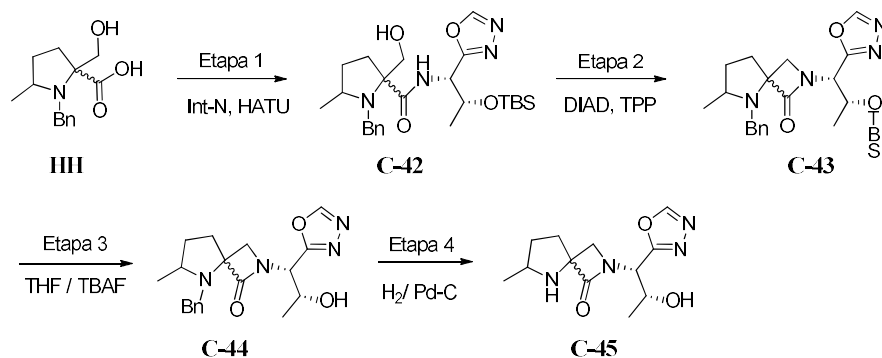
concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 2% MeOH/DCM para obter **C-41** (90 mg, 41%) como sólido pegajoso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,82-8,78 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 4,78-4,61 (m, 2H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,76-3,53 (m, 2H), 2,27-1,99 (m, 3H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,56-1,32 (m, 10H), 1,29-1,10 (m, 2H)

LCMS (ESI): *m/z* 403,5 [M⁺+1];

UPLC: 98,06%

Esquema 15



Síntese de 1-benzil-N-((1*S*, 2*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidina-2-carboxamida (**C-42**):

[217] A uma solução em agitação de **HH** (2,5 g, 10,04 mmol) em DMF (15 mL) foram adicionados *N,N*-diisopropiletilamina (5,4 mL, 30,12 mmol), **Int N** (2,58 g, 10,04 mmol) seguido por **HATU** (4,57 g, 12,04 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (100 mL), solução de bicarbonato de sódio saturado (50 mL) seguido por solução de salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que

foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 20% EtOAc/*n*-hexano para obter **C-42** (3,2 g, 65%) como xarope marrom.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 5H), 5,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,87-3,72 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 1H), 1,39-1,26 (m, 4H), 1,25-1,16 (m, 6H), 0,05 (s, 6H)

LCMS (ESI): *m/z* 489,70 [*M*⁺+1]

Síntese de 5-benzil-2-((1*S*, 2*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propil)-6-metil-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-43):

[218] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (4,02 g, 15,36 mmol) em THF seco (30 mL) foi adicionado DIAD (2,48 g, 12,29 mmol) em RT e agitada por 15 min. Depois disso, foi adicionado **C-42** (3 g, 6,14 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura de reação foi agitada em RT por 4 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 20% EtOAc/*n*-hexano para gerar **C-43** (1,3 g, 45%) como xarope verde pálido.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,28 (s, 1H), 7,33-7,19 (m, 5H), 5,24-5,19 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,49-2,28 (m, 1H), 2,27-2,10 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H), 1,23-1,15 (m, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 6H)

LCMS (ESI): *m/z* 491,6 [*M*⁺+1]

Síntese de 5-benzil-2-((1*S*, 2*R*)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propil)-6-metil-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-44):

[219] A uma solução em agitação de **C-43** (1,3 g, 2,76 mmol) em THF seco (30 mL) foi adicionado TBAF (1M em THF) (4,13 mL, 4,14 mmol) em 0 °C e agitada por 2 h em RT. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi diluído com água (100 mL) e EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (100 mL), solução de salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 2% MeOH/CH₂Cl₂ para obter **C-44** (350 mg, 35%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,18 (s, 1H), 7,34-7,16 (m, 5H), 5,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,01-4,83 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,84-3,67 (m, 1H), 3,54-3,35 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,31-1,89 (m, 3H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,39-1,14 (m, 3H), 0,90-0,81 (s, 3H)

LCMS (ESI): *m/z* 357,43 [M⁺+1]

HPLC: 92,46%

Síntese de 5-benzil-2-((1*S*, 2*R*)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propil)-6-metil-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-45):

[220] A uma solução em agitação de **C-44** (1,3 g, 2,76 mmol) em THF seco (30 mL) foi adicionado TBAF (1M em THF) (4,13 mL, 4,14 mmol) em 0 °C e agitada por 2 h em RT. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi diluído com água (100 mL) e EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (100 mL), solução de salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em

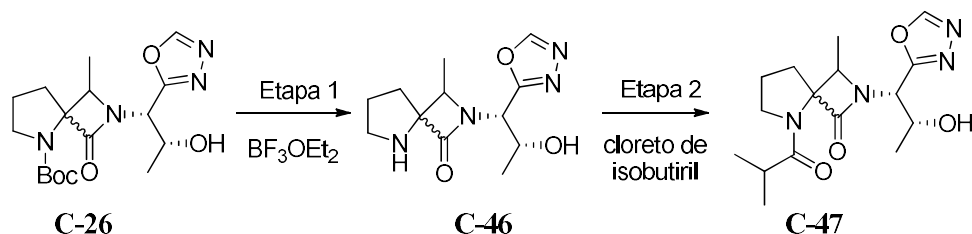
coluna eluindo 2% MeOH/CH₂Cl₂ para obter **C-45** (350 mg, 35%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,18 (s, 1H), 7,34-7,16 (m, 5H), 5,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,01-4,83 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,84-3,67 (m, 1H), 3,54-3,35 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,31-1,89 (m, 3H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,39-1,14 (m, 3H), 0,90-0,81 (s, 3H)

LCMS (ESI): *m/z* 357,43 [M⁺+1]

HPLC: 92,46%

Esquema 16



Síntese de 2-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-metil-2,5-diazaspiro[3,4]octan-1-ona (C-46):

[221] A uma solução em agitação de **C-26** (800 mg, 2,18 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados BF₃·OEt₂ (620 mg, 4,37 mmol), peneira molecular (150 mg) em 0 °C e agitada por 3 h em RT. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com *n*-pentano (5 mL). O sólido precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 3% MeOH/DCM para gerar **C-46** (700 mg, bruto) como líquido amarelo.

Massa (ESI): *m/z* 267,3 [M⁺+1]

Síntese de 2-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-isobutiril-3-metil-2,5-diazaspiro[3,4]octan-1-ona (C-47):

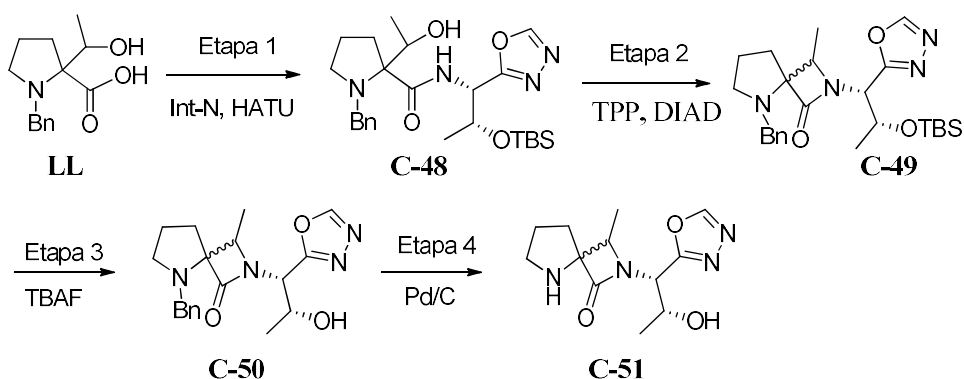
[222] A uma solução em agitação de **C-46** (700 mg (bruto), 2,63 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado TEA (0,53 mL, 3,94 mmol) em 0 °C. Depois de 10 min foi adicionado cloreto de isobutiril (0,41 mL, 3,94 mmol) em 0 °C e agitada por 2 h em RT. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (5 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 3% MeOH/DCM seguido por purificação de HPLC preparativa para gerar **C-47** (150 mg, 17%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,27 (s, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,64-3,50 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 1H), 2,01-1,79 (m, 3H), 1,37-1,19 (m, 3H), 1,10-0,94 (m, 9H)

Massa (ESI): *m/z* 337,4 [M⁺+1]

HPLC: 99,5%

Esquema 17



Síntese de 1-benzil-N-((1S, 2R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-(1-hidroxietil)pirrolidina-2-carboxamida (C-48):

[223] A uma solução em agitação de **LL** (3,9 g, 15,66 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados *N, N*-diisopropiletilamina

(8,16 mL, 46,98 mmol), **Int-N** (4,03 g, 15,66 mmol) seguido por HATU (7,14 g, 18,79 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e EtOAc (150 mL). A camada orgânica separada foi lavada com água (100 mL) seguido por solução de salmoura (100 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 30% EtOAc/n-hexano para obter **C-48** (1,8 g, 24%) como xarope amarelo.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,25 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 5H), 5,47-5,27 (m, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,13-4,01 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 6H), 0,72 (s, 9H), -0,01 (s, 3H), -0,02 (s, 3H);

LCMS (ESI): *m/z* 489,6 [M⁺+1]

Síntese de 5-benzil-2-((1S, 2R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propil)-3-metil-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-49):

[224] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (2,41 g, 9,22 mmol) em THF seco (20 mL) foi adicionado DIAD (1,49 g, 7,37 mmol) em porções e agitada por 15 min em RT. Para essa solução precipitada foi adicionado **C-48** (1,8 g, 3,68 mmol) em THF seco (15 mL) gota a gota em RT e agitada por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O sólido obtido foi triturado com 20% di etiléter/n-hexano (2 x 100 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 20% EtOAc/hexano para gerar **C-49** (400 mg, bruto) como xarope verde pálido.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,30 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 5H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, 2H), 4,62-4,48 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,49-2,39 (m, 3H), 2,26-2,11 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 3H), 1,25-1,15 (m, 3H), 0,78 (s, 9H), 0,02 (s, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 471,6 [M⁺+1]

Síntese de 5-benzil-2-((1*S*, 2*R*)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propil)-3-metil-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-50):

[225] A uma solução em agitação de **C-49** (1,5 g, 3,19 mmol) em THF seco (30 mL) foi adicionado TBAF (1M em THF) (4,78 mL, 1,5 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 1 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi diluído com água (75 mL) e EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 50 mL), solução de salmoura (2 x 50 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 30% EtOAc/*n*-hexano para obter **C-50** (500 mg, 44%) como sólido branco.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,26 (s, 1H), 7,37-7,22 (m, 5H), 5,29-5,21 (m, 1H), 4,96-4,75 (m, 1H), 4,33-4,02 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H);

LCMS (ESI): *m/z* 357,43 [M⁺+1]

HPLC: 99,61%

Síntese de 2-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-metil-2,5-diazaspiro[3,4]octan-1-ona (C-51):

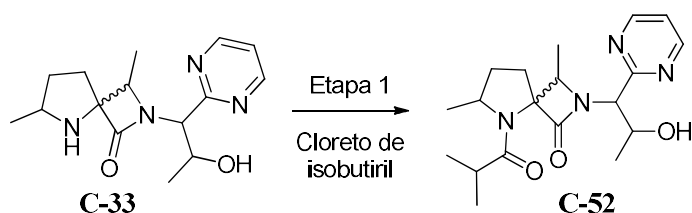
[226] A uma solução em agitação de composto **C-50** (420 mg, 1,17 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado 10%Pd/C (400 mg) sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de H₂ em RT por 3 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi filtrada em uma placa de celite e a placa foi lavada com metanol (10 mL). O filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida para gerar **C-51** (220 mg, 70%) como um sólido esbranquiçado.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,26 (s, 1H), 5,25-5,17 (m, 1H), 4,89-4,69 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,84-3,56 (m, 2H), 2,95-2,79 (m, 2H), 1,99-1,84 (m, 2H), 1,77-1,59 (m, 2H), 1,24-1,10 (m, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 260 [M⁺+1]

HPLC: 97,94%

Esquema 18



Síntese de 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il) propil)-3, 6-dimetil-2, 5-diazaspiro [3,4] octan-1-ona (C-52):

[227] A uma solução em agitação de **C-33** (500 mg, 1,72 mmol) em DCM seco (10 mL) foi adicionado DIPEA (556 mg, 4,31 mmol) seguido por cloreto de isobutiril (273 mg, 2,58 mmol) lentamente em 0 °C e agitada em RT por 3 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi diluído com água (10 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução de salmoura (20 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que

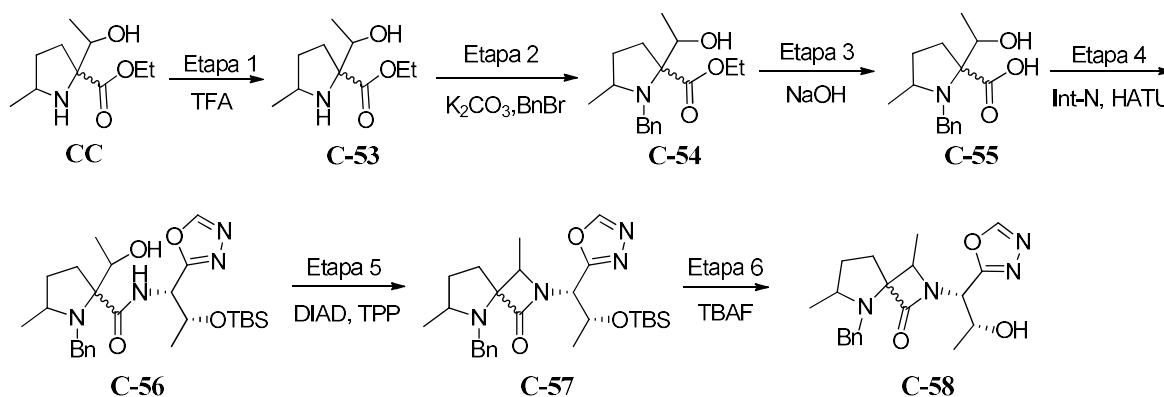
foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 1% MeOH/DCM para obter **C-52** (90 mg, 14,5%) como xarope marrom pálido.

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ 8,81-8,77 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 4,63-4,53 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 2H), 2,87-2,72 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 3H), 1,28-1,20 (m, 3H), 1,15-1,02 (m, 9H);

LCMS (ESI): *m/z* 361,3 [M⁺+1];

HPLC: 94,85%

Esquema 19



Síntese de etil 2-(1-hidroxietil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato (C-53):

[228] A uma solução em agitação de **CC** (5 g, 16,61 mmol) em CH₂Cl₂ (50 mL) foi adicionado TFA (6,34 mL, 83,05 mmol) em 0 °C. Após ser agitada em RT por 4 h, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi triturado com n-pentano (50 mL) para obter **C-53** (5 g, bruto) como xarope preto foi diretamente tomado na etapa seguinte sem purificação adicional.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,71 (br s, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 3H), 4,14-4,03 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 4H), 1,36-1,18 (m, 6H), 1,18-1,10 (m, 3H)

LCMS (ESI): *m/z* 202,38 [M⁺+1]

Síntese de etil 1-benzil-2-(1-hidroxietil)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato (C-54: C-54-A & C-54-B) :

[229] A uma solução em agitação de **C-53** (5 g (bruto), 15,87 mmol) em acetonitrila (50 mL) foi adicionado K_2CO_3 (6,57 g, 47,61 mmol) seguido por brometo de benzil (2,82 mL, 23,80 mmol) em RT e agitada por 16 h. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (150 mL) e água (75 mL). A camada orgânica foi lavada com solução de salmoura (2 x 150 mL). A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 10% EtOAc/Hexano para gerar 1 g de **C-54-A** e 1,2 g de **C-54-B** (isômeros separados de C-54) (48%) como xarope amarelo.

1H -NMR (C-54-A isômero): (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,35-7,14 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,96-3,91 (m, 2H), 2,14-1,99 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 3H), 1,25-1,18 (m, 3H), 1,10-1,06 (m, 3H), 0,75 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H)

LCMS (ESI): m/z 292,3 [$M^+ + 1$]

1H -NMR (C-54-B isômero): (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,34-7,18 (m, 5H), 5,15 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,63-4,49 (m, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 3H), 1,42-1,39 (m, 3H), 1,20-1,13 (m, 3H), 0,76 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H)

LCMS (ESI): m/z 292,3 [$M^+ + 1$]

Síntese de ácido 1-benzil-2-(1-hidroxietil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (C-55-A):

[230] A uma solução em agitação de **C-54-A** (1 g, 3,43 mmol) em MeOH/THF/ H_2O (5 mL/5 mL/5 mL) foi adicionado NaOH (206 mg, 5,14 mmol) em 0 °C. A mistura de reação foi aquecida para 90 °C por 6 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), o solvente

foi evaporado sob pressão reduzida. A camada aquosa foi lavada com di etiléter (50 mL). A camada aquosa separada foi acidificada usando 2N HCl (pH~3). A camada aquosa foi extraída com 10% MeOH/DCM (2 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto **C-55-A** (1 g, bruto) como sólido amarelo.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,84 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,50-7,30 (m, 3H), 5,12 (br s, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,09-3,81 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,16-0,86 (m, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 264,3 [M⁺+1]

Síntese de ácido 1-benzil-2-(1-hidroxietil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (C-55-B):

[231] A uma solução em agitação de **C-54-B** (1,2 g, 4,12 mmol) em MeOH/THF/H₂O (5 mL/5 mL/5 mL) foi adicionado NaOH (206 mg, 5,14 mmol) em 0 °C. A mistura de reação foi aquecida para 90 °C por 6 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A camada aquosa foi lavada com di etiléter (50 mL). A camada aquosa separada foi acidificada usando 2N HCl (pH~3). A camada aquosa foi extraída com 10% MeOH/DCM (2 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto **C-55-B** (780 mg) como sólido amarelo.

¹H-NMR (C-55-B isômero): (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,14 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,49-7,44 (m, 3H), 4,99 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 2,32-2,13 (m, 4H), 1,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H);

LCMS (ESI): *m/z* 272,4 [M⁺-1]

Síntese de 1-benzil-N-((1S, 2R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-(1-hidroxietil)-5-metilpirrolidina-2-carboxamida (C-56):

[232] A uma solução em agitação de **C-55** (1,78 g, 6,75 mmol) (mistura de dois isômeros **C-55-A** & **C-55-B**) em DMF (10 mL) foram adicionados *N*, *N*-diisopropiletilamina (3,51 mL, 20,27 mmol), **Int N** (1,74 g, 6,75 mmol) seguido por HATU (3,08 g, 8,11 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e EtOAc (150 mL). A camada orgânica separada foi lavada com água (100 mL) seguida por solução de salmoura (100 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 30% EtOAc/*n*-hexano para obter **C-56** (1,2 g, 35%) como xarope marrom.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,31 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,44-7,19 (m, 5H), 5,26-4,95 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,33-4,18 (m, 2H), 4,09-3,94 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,15-1,86 (m, 4H), 1,37-1,05 (m, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 503,7 [M⁺+1]

Síntese de 1-benzil-N-((1S, 2R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-(1-hidroxietil)-5-metilpirrolidina-2-carboxamida (C-57):

[233] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (1,56 g, 5,97 mmol) em THF seco (15 mL) foi adicionado DIAD (967 mg, 4,78 mmol) em porções e agitada por 15 min em RT. Para essa solução precipitada, foi adicionado **C-56** (1,2 g, 2,39 mmol) em THF seco (15 mL) lentamente em RT e agitada por 4 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O sólido obtido foi triturado

com 20% di etiléter/*n*-hexano (2 x 100 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 20% EtOAc/hexano para gerar **C-57** (400 mg, bruto) como xarope espesso marrom.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,27 (s, 1H), 7,43-7,18 (m, 5H), 4,91-4,73 (m, 2H), 4,42-4,02 (m, 2H), 3,96-3,75 (m, 2H), 2,11-1,84 (m, 3H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,23-1,11 (m, 6H), 0,70 (s, 9H), 0,02 (s, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 485,7 [*M*⁺+1]

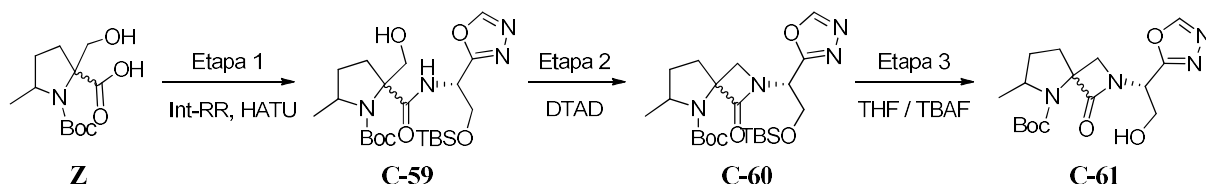
Síntese de 5-benzil-2-((1*S*, 2*R*)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) propil)-3, 6-dimetil-2, 5-diazaspiro [3,4]octan-1-ona (C-58):

[234] A uma solução em agitação de **C-57** (400 mg, 0,82 mmol) em THF seco (5 mL) foi adicionado TBAF (1M em THF) (1,23 mL, 1,5 mmol) em 0 °C e agitada por 1 h em RT. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi diluído com água (30 mL) e EtOAc (50 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 20 mL), solução de salmoura (2 x 20 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 30% EtOAc/*n*-hexano para obter **C-58** (90 mg, 29%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,25 (s, 1H), 7,41-7,18 (m, 5H), 5,28-5,17 (m, 1H), 4,97-4,62 (m, 1H), 4,43-4,20 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 2H), 3,20-3,01 (m, 1H), 2,09-1,80 (m, 3H), 1,44-1,40 (m, 1H), 1,38-1,30 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 4H), 1,19-1,06 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 3H)

LCMS (ESI): *m/z* 371,45 [*M*⁺+1]

HPLC: 94,53%

Esquema 20

Síntese de tert-butil 2-(((S)-2-((tert-butyldimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)carbamoil)-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato (C-59):

[235] A uma solução em agitação de **Z** (2 g, 7,72 mmol) em DCM (25 mL) foram adicionados *N, N*-diisopropiletilamina (4 mL, 23,16 mmol), Int **RR** (2,06 g, 8,49 mmol), seguido por HATU (3,52 g, 9,26 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (50 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução de ácido cítrico (1 x 50 mL), solução saturada de salmoura (1 x 50 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 50% EtOAc/*n*-hexano para obter **C-59** (2,5 g, 67%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,25 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,29-5,26 (m, 2H), 4,05-3,99 (m, 3H), 3,57-3,54 (m, 2H), 2,28-1,91 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,18-1,11 (m, 3H), 0,84 (s, 9H), -0,01 (s, 6H)

Síntese de tert-butil 2-((S)-2-((tert-butyldimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-metil-1-oxo-2,5-diazaspiro[3,4]octano-5-carboxilato (C-60):

[236] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (2,7 g, 10,33 mmol) em THF seco (20 mL) foi adicionado DTAD (2,37 g,

10,33 mmol) em RT e agitada por 15 min. Depois disso, foi adicionado **C-59** (2,5 g, 5,16 mmol) e a mistura de reação foi agitada em RT por 3 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi triturado com di etiléter/*n*-pentano e o sólido obtido foi filtrado. O filtrado foi evaporado, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 30% EtOAc/hexano para gerar **C-60** (2,1 g, 87,5%) como líquido amarelo.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,32 (s, 1H), 5,19-5,08 (m, 1H), 4,12-3,87 (m, 3H), 3,58-3,45 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,38-1,20 (m, 1H), 1,18-1,12 (m, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,02 (s, 6H)

Síntese de tert-butil 2-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)propil)-6-metil-1-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-61):

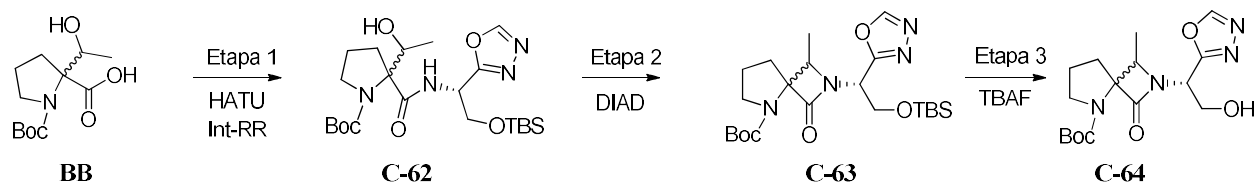
[237] A uma solução em agitação de **C-60** (2,1 g, 4,5 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionado TBAF (2,34 g, 9 mmol) em 0 °C. A mistura de reação foi agitada em RT por 3 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% MeOH/DCM para gerar **C-61** (800 mg, 51%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,25 (s, 1H), 5,33-5,08 (m, 2H), 3,94-3,75 (m, 3H), 3,67-3,51 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 3H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,15-1,08 (m, 3H),

LCMS (ESI): *m/z* 353,3 [M⁺+1];

HPLC: 96,6%

Esquema 21



Síntese de tert-butil 2-(((S)-2-((tert-butyldimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) etil) carbamoi)-2-(1-hidroxietil) pirrolidina-1-carboxilato (C-62):

[238] A uma solução em agitação de **BB** (3,5 g, 13,51 mmol) em CH₂Cl₂ (40 mL) foram adicionados DIPEA (7,0 mL, 40,53 mmol), **RR** (3,2 g, 13,51 mmol), HATU (5,6 g, 14,85 mmol) em 0 °C e agitada por 12 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (30 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar **C-62** (3,5 g, bruto) como líquido incolor.

Massa (ESI): *m/z* 485,67 [M⁺+1]

Síntese de tert-butil 2-((S)-2-((tert-butyldimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) etil)-1-metil-3-oxo-2,5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-63):

[239] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (2,03 g, 7,75 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado DIAD (1,59 g, 7,75 mmol) em 0 °C e agitada por 30 min. **C-62** (1,5 g, 3,10 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura de reação foi agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 30% EtOAc/hexano para gerar **C-63** (600 mg, 43%) como líquido amarelo pálido.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,24 (s, 1H), 5,93-4,75 (m, 2H), 4,16-3,91 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,44-3,34 (m, 4H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,85-1,68 (m, 6H), 2,11-1,68 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,38-1,18 (m, 3H), 0,80 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

Massa (ESI): *m/z* 467,6 [M⁺+1]

Síntese de *tert*-butil 2-((*S*)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) etil)-1-metil-3-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-64):

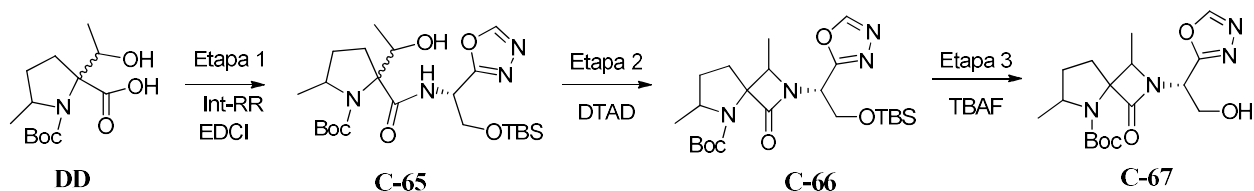
[240] A uma solução em agitação de **C-63** (0,5 g, 1,07 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionado TBAF (1M em THF) (1,07 mL, 1,91 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 3 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi diluído com água (15 mL) e EtOAc (30 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 15 mL), solução de salmoura (2 x 10 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 70% EtOAc/*n*-hexano para obter **C-64** (95 mg, 25%) como sólido branco.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,26 (s, 1H), 5,32-5,04 (m, 2H), 3,98-3,72 (m, 4H), 2,14-1,66 (m, 4H), 1,39 (s, 1H), 1,37-1,09 (m, 3H)

LCMS (ESI): *m/z* 353,3 [M⁺+1]

HPLC: 88,9%

Esquema 22



Síntese de tert-butil 2-((S)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)carbamato)-2-(1-hidroxietil)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato (C-65):

[241] A uma solução em agitação de **DD** (1 g, 3,66 mmol) em DCM (20 mL) foram adicionados *N, N*-diisopropiletilamina (1,9 mL, 10,98 mmol), Int **RR** (978 mg, 4,02 mmol), EDCI (1,04 g, 5,49 mmol) seguido por HOBt (741 mg, 5,49 mmol) em 0 °C e agitada em RT por 16 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água (20 mL). A camada orgânica separada foi lavada com solução de salmoura (30 mL). A camada orgânica separada foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo 40% EtOAc/*n*-hexano para obter **C-65** (700 mg, 38,4%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,26 (s, 1H), 5,22-5,18 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 2H), 4,04-3,92 (m, 3H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,29-1,16 (m, 6H), 1,14-1,11 (m, 3H), 0,83 (s, 9H), -0,02 (s, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 523,6 [M⁺+1]

Síntese de tert-butil 2-((S)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-1,6-dimetil-3-oxo-2,5-diazaspiro[3,4]octano-5-carboxilato (C-66):

[242] A uma solução em agitação de trifenilfosfina (736 mg, 2,81 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionado DTAD (646 mg, 2,81 mmol) em porções e agitada por 15 min em RT. Para essa, solução precipitada, foi adicionado **C-65** (700 mg, 1,4 mmol) em THF seco (15 mL) lentamente em RT e agitada por 6 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi triturado com *n*-pentano (20 mL) /di etiléter (20 mL). O filtrado foi

concentrado sob pressão reduzida para obter composto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 25% EtOAc/hexano para gerar **C-66** (430 mg, 64%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,25 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,16-4,00 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,26-1,07 (m, 8H), 0,82 (s, 9H), -0,02 (s, 6H);

LCMS (ESI): *m/z* 505,5 [M⁺+1]

Síntese de tert-butil 2-((S)-2-hidroxi-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il) etil)-1, 6-dimetil-3-oxo-2, 5-diazaspiro [3,4] octano-5-carboxilato (C-67):

[243] A uma solução em agitação de **C-66** (430 mg, 0,89 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionado TBAF (1,8 mL, 1,79 mmol) lentamente em 0 °C e agitada em RT por 6 h. Após consumo da matéria-prima (por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado com cromatografia em coluna eluindo 90% EtOAc/n-hexano para gerar **C-67** (80 mg, 24,5%) como xarope espesso.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,25 (s, 1H), 5,20-5,03 (m, 2H), 3,98-3,72 (m, 3H), 2,50-1,85 (m, 3H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,27-1,11 (m, 6H)

LCMS (ESI): *m/z* 291,3 [M⁺+1];

HPLC: 91,4%

Exemplo 3 - Ensaio de ligação de [³H] MK-801

Métodos

[244] Os ensaios foram realizados conforme descrito em Moskal et al. (Moskal, J.R., Kuo, A.G., Weiss, C., Wood, P.L., O'Connor Hanson, A., Kelso, S., Harris, R.B., Disterhoft, J.F., 2005. GLYX-13: a monoclonal antibody-derived peptide that acts

as an N-metil-D-aspartate receptor modulator. *Neuropharmacology*. 49, 1077-87). A potencialização da ligação de [3 H]MK-801 (5 nM; 22,5 Ci / mmol) para membranas corticais de rato bem lavadas (200 μ g) foi medida em condições de não equilíbrio (15 min @ 25 °C) na presença de concentrações crescentes de compostos de teste e 50 μ M glutamato. Níveis zero foram determinados na ausência de qualquer ligante de glicina e na presença de 30 μ M 5,7 DCKA. A estimulação máxima foi medida na presença de 1 mM glicina, e 50 μ M glutamato esteve presente em todas as amostras. A facilitação da ligação de [3 H]MK-801 por compostos de teste foi calculada usando um agonista de log de 3 parâmetros vs equação de resposta (Graph pad Prism, USA) e potência (EC₅₀, expresso em pM) e atividade máxima (% de estimulação máxima) foram calculados para o composto de teste.

Resultados

[245] A potência e atividade máxima para o Composto Y é 288 pM, 14%.

Tabela 2. Dados Biológicos Adicionais

Compo sto	Dados de Atividade Unificada: Aumento LTP (Percentual)	Dados de Atividade Unificada: Concentra- ção LTP (μ M)	Dados de Atividade Unificada: LTP, Significativo (S) ou Não significativo (NS)	Dados de Atividade Unificada : Inibição do Tempo de Flutuação de Porsolt (Percen- tual)	Dados de Atividade Unificada : Dose de Porsolt (mg/kg)	Dados de Atividade Unificada : Dose de Porsolt, via	Dados de Atividade Unificada : Tempo de Porsolt Após a Dose (Horas)	Ensaio de Ligação de Sítio de Glicina MK-801: Córtex do Rato EC50 (M)
C-4	140	1	S	92	3	IV	1	2,879E-10
C-15	120	1	S	86	1	PO	1	

Tabela 3. Dados Biológicos Adicionais

Composto	Ensaio de Ligação de Sítio de Glicina MK- 801: Córtex do Rato EC50 (M)	LTP: Aumento LTP (%)	LTP: Concentração LTP (uM)	LTP: Significância LTP, S ou NS
C-33	7,129E-12	30	1	NS
C-19	1,096E-10	110	1	S
C-26	7,23E-13	65	1	NS
C-29	1,353E-10	125	1	S

EQUIVALENTES

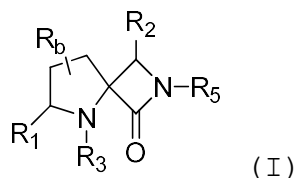
[246] Os especialistas na técnica reconhecerão, ou serão capazes de descobrir usando não mais do que a rotina de experimentação, numerosos equivalentes para as modalidades específicas da invenção descritas aqui. Esses equivalentes destinam-se a ser incluídos nas reivindicações que seguem.

INCORPORAÇÃO COMO REFERÊNCIA

[247] Todo o conteúdo de todas as patentes, pedidos de patente publicados, sites, e outras referências citadas aqui é expressamente incorporado aqui em suas totalidades como referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R_b é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano ou C_1-C_6 alquil;

R_1 é H ou C_1-C_6 alquil;

R_2 é H ou C_1-C_6 alquil;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em H, C_1-C_6 alquil e um grupo de proteção de nitrogênio;

em que o grupo protetor de nitrogênio é selecionado a partir do grupo que consiste em 9-fluorenilmetiloxycarbonil, *terc*-butoxicarbonil, benziloxycarbonil, *p*-metoxibenziloxycarbonil, acetil, trifluoroacetil, benzoil, benzil, *p*-metoxibenzil, *p*-metoxifenil, 3,4-dimetoxibenzil, trifenilmetil, *p*-toluenossulfonil, $-C(O)OR_{31}$ e $-C(O)R_{32}$;

R_{31} é selecionado a partir do grupo que consiste em: C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 haloalquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, $-CH_2-C_3-C_{10}$ cicloalquil, $-CH_2$ -fenil e $-CH_2$ -piridil, em que qualquer cicloalquil acima mencionado é opcionalmente substituído com 1-3 C_1-C_3 alquil selecionado independentemente, e em que o fenil é opcionalmente substituído com 1-2 substituintes independentemente selecionados a partir de C_1-C_3 alquil, C_1-C_3 haloalquil, C_1-C_3 Alcóxi, C_1-C_3 haloalcóxi, nitro, halo,

SO₂Me, ciano e -OC(O)CH₃; e

R₃₂ é selecionado a partir do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, fenil e piridil, em que o fenil é opcionalmente substituído com 1-2 substituintes independentemente selecionados de C₁-C₃ alquil, C₁-C₃ haloalquil, C₁-C₃ Alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, nitro, halo, SO₂Me, ciano e -OC(O)CH₃;

R₄ é H ou C₁-C₆ alquil;

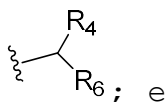
R₅ é -C₁-C₆ alquilen-X, em que X é selecionado a partir do grupo consistindo em:

(i) heteroaril incluindo de 5 a 6 átomos de anel em que 1, 2 ou 3 dos átomos de anel são independentemente selecionados do grupo que consiste em N, NH, N(C₁-C₃ alquil), O e S; e

(ii) heterociclil incluindo de 3 a 6 átomos de anel em que 1, 2 ou 3 dos átomos de anel são independentemente selecionados do grupo que consiste em N, NH, N(C₁-C₃ alquil), O e S; ou

R₅ é X, em que X é heterociclil incluindo de 3 a 6 átomos de anel em que 1, 2 ou 3 dos átomos de anel são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, NH, N (alquil C₁-C₃), O, e S;

em que R₅ é opcionalmente substituído por



R₆ é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxil, ciano, -O-C(O)-C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alquil e C₁-C₆ alcóxi.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₁ é H e, opcionalmente, R₂

é H.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R_3 é H.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R_3 é um grupo de proteção de nitrogênio.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R_3 possui a fórmula $-C(O)OR_{31}$ e R_{31} é *tert*-butil.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R_3 possui a fórmula $-C(O)R_{32}$ e R_{32} é $-CH_3$ ou *iso*-propil.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R_5 é $-C_1-C_2$ alquilenos-X.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R_5 possui a fórmula $-CH(CHR_4R_6)-X$.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R_4 é metil.

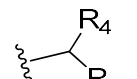
10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R_6 é hidroxil.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que X é heteroaril incluindo de 5 a 6 átomos de anel em que 1, 2 ou 3 dos átomos de anel são selecionados independentemente do grupo que consiste em N, NH, $N(C_1-C_3$ alquil), O e S.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das

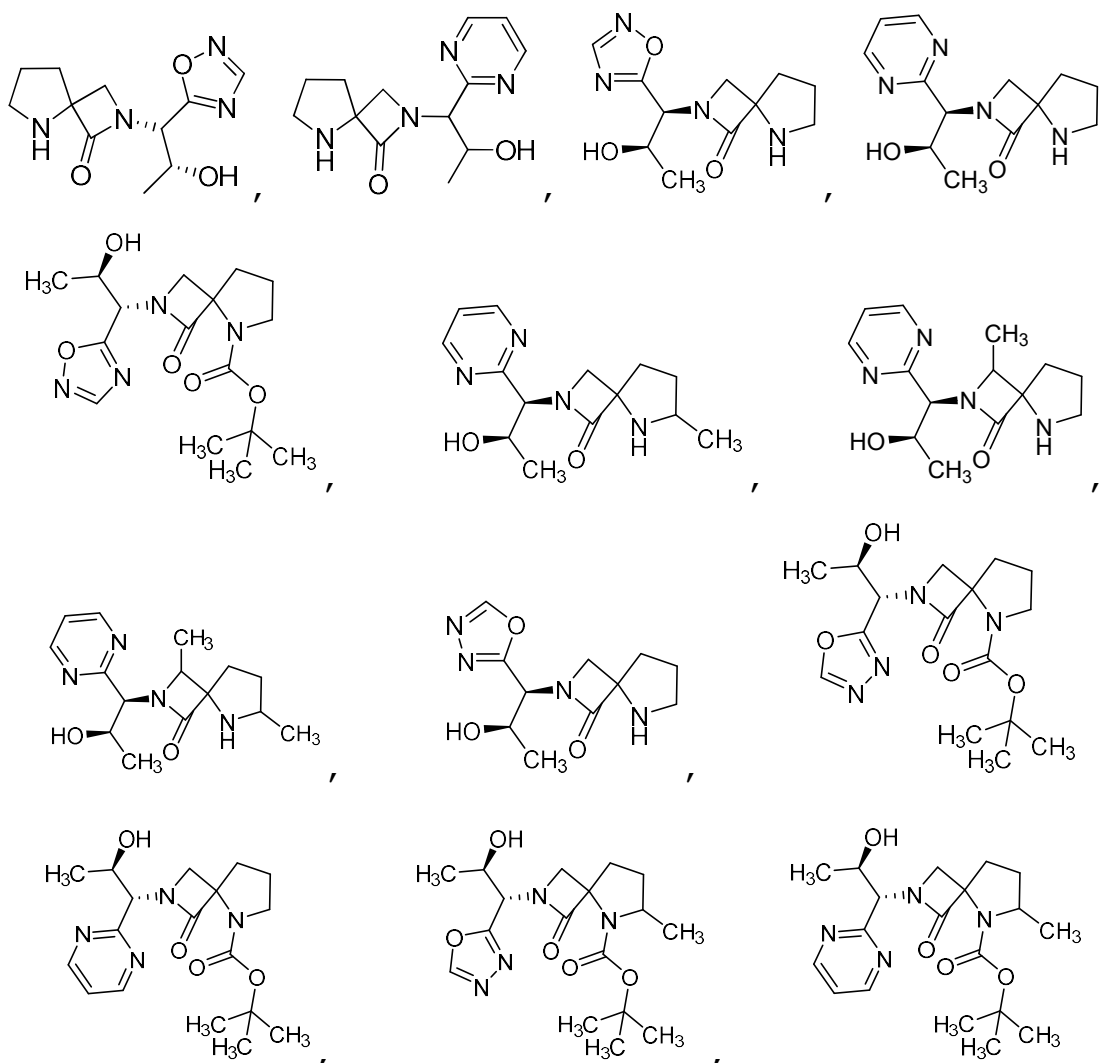
reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que X é selecionado do grupo que consiste em 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, piridil e pirimidinil.

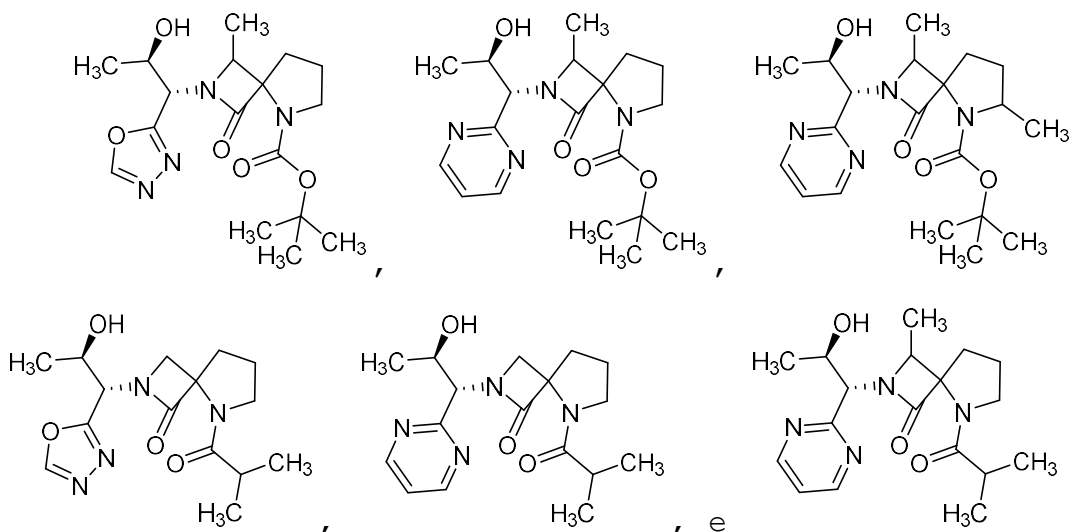
13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R₅ é



X, e em que X é opcionalmente substituído com

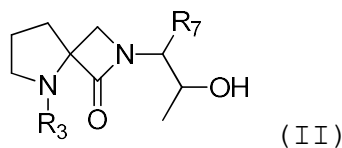
14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de





ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula II:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,
em que

R₃ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil, -C(O)OR₃₁, e -C(O)R₃₂;

R₃₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁-C₆ alquil; C₁-C₆ haloalquil; C₂-C₆ alquênil; C₂-C₆ alquínil; C₃-C₁₀ cicloalquil, -CH₂-C₃-C₁₀ cicloalquil, -CH₂-fenil, e -CH₂-piridil, em que o cicloalquil do C₃-C₁₀ cicloalquil ou -CH₂-C₃-C₁₀ cicloalquil é opcionalmente substituído com 1 a 3 C₁-C₃ alquil independentemente selecionados, e em que o fenil é opcionalmente substituído com 1 a 2 substituintes selecionados independentemente de C₁-C₃ alquil, C₁-C₃ haloalquil, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, nitro, halo,

SO₂Me, ciano e -OC(O)CH₃;

R₃₂ é selecionado do grupo consistindo em H, C₁-C₆ alquil; C₁-C₆ haloalquil, fenil e piridil, em que o fenil é opcionalmente substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de C₁-C₃ alquil, C₁-C₃ haloalquil, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, nitro, halo, SO₂Me, ciano e -OC(O)CH₃; e

R₇ é um anel heteroaril de 5 a 6 membros possuindo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, S e N, opcionalmente substituído em um carbono livre por um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₆ alquil, hidroxil, ciano e fenil.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R_b é H;

R₁ é H;

R₂ é H;

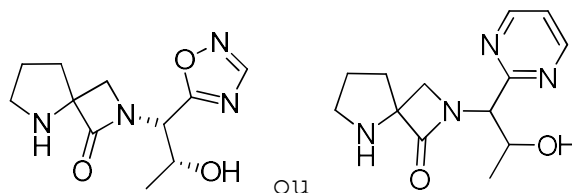
R₃ é -C(O)R₃₂; em que R₃₂ é C₁-C₆ alquil;

R₅ tem a fórmula -CH(CHR₄R₆)-X, em que X é 1,3,4-oxadiazolil;

R₄ é metil; e

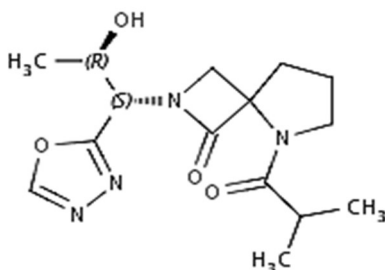
R₆ é hidroxil.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

19. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, e um excipiente farmacologicamente aceitável.

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que é adequada para administração oral.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que é adequada para administração intravenosa.

22. Uso de uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de ser no preparo de um medicamento para o tratamento de depressão, doença de Alzheimer, distúrbio de déficit de atenção, esquizofrenia ou ansiedade em um paciente em necessidade do mesmo.

Figura 1