



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

(11) PI 0710542-8 B1



(22) Data do Depósito: 19/04/2007

(45) Data de Concessão: 12/01/2021

(54) Título: MÉTODOS PARA REDUZIR E INIBIR ATIVIDADE CINASE DE CKIT EM UMA CÉLULA

(51) Int.Cl.: A61K 31/4439; A61K 31/454; A61K 31/496; A61K 31/5377; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 20/04/2006 US 60/793,471.

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V..

(72) Inventor(es): CARL R. ILLIG; SHELLEY K. BALLENTINE; JINGSHENG CHEN; SANATH K. MEEGALLA; M. JONATHAN RUDOLPH; MARK J. WALL; RENEE L. DESJARLAIS; KENNETH WILSON; CARL L. MANTHEY; CHRISTOPHER J. MOLLOY; CHRISTOPHER FLORES.

(86) Pedido PCT: PCT US2007066985 de 19/04/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/124369 de 01/11/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/10/2008

(57) Resumo: MÉTODO DE INIBIR CINASE DE C-KIT. A presente invenção refere-se a um método de reduzir ou inibir a atividade de cinase de C-KIT em uma célula ou um indivíduo, e o uso de tais compostos para prevenir ou tratar em um indivíduo um distúrbio proliferativo celular e/ou distúrbios relacionados com C-KIT usando um composto da presente invenção: ou um solvato, hidrato, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável destes. A presente invenção é também direcionada a métodos para tratar condições tais como cânceres e outros distúrbios proliferativos celulares.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"MÉTODOS PARA REDUZIR E INIBIR ATIVIDADE CINASE DE C-KIT EM UMA CÉLULA".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisional para Patente dos Estados Unidos Nº 60/793.471, depositado em 20 de abril de 2006, a descrição completa do qual está por meio deste incorporada em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção refere-se a métodos de redução ou inibição da atividade de cinase de C-KIT em uma célula ou um paciente, e o emprego de tais métodos para prevenir ou tratar em um paciente um distúrbio proliferativo celular e/ou distúrbios relacionados à C-KIT.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] Proteína cinases são componentes enzimáticos das séries de reações de transdução de sinal que catalisam a transferência do fosfato terminal de ATP para o grupo hidróxi de resíduos de proteínas tirosina, serina e/ou treonina. Por conseguinte, compostos que inibem funções de proteína cinase são valiosas ferramentas para avaliar as consequências fisiológicas da ativação de proteína cinase. A super-expressão ou expressão inadequada de proteína cinases normais ou mutantes em mamíferos foi um tópico de extenso estudo e foi demonstrado que desempenha um papel significativo no desenvolvimento de muitas doenças, incluindo diabetes, angiogênese, psoríase, restenose, doenças oculares, esquizofrenia, artrite reumatóide, aterosclerose, doença cardiovascular e câncer. Os benefícios cardiotônicos da inibição de cinase também foram estudados. Em resumo, inibidores de proteína cinases têm utilidade particular no tratamento de doença humana e animal.

[0004] A tirosina cinase receptora C-KIT e seu ligando Fator Estimulador de Células-Tronco (SCF) são essenciais para hematopoese, melanogênese e fertilidade. SCF age em múltiplos níveis da hierarquia hematopoética para promover sobrevivência, proliferação, diferenciação, adesão e ativação funcional celular. É de particular importância nas linhagens de mastócitos e eritróides, mas também age em células-tronco e progenitoras multipotenciais, megacariócitos, e um subgrupo de progenitores linfóides (vide, *Int J Biochem Cell Biol.* outubro de 1999; 31(10): 1037-51). Mutações esporádicas de C-KIT assim como mecanismos de ativação autócrina/parácrina da série de reações de SCF/C-KIT foram implicados em uma variedade de malignidades. A ativação de C-KIT contribui para metástases realçando o crescimento do tumor e reduzindo a apoptose. Adicionalmente, C-KIT é freqüentemente mutada e ativada em tumores estromais gastrointestinais (GISTs), e a ativação de C-KIT mediada por ligando está presente em alguns cânceres do pulmão (vide, *Leuk Res.* maio de 2004; 28 Suplemento 1:S11 20). O receptor de C-KIT também é expresso em mais de 10% de blastos em 64% de leucemias mielogenosas agudas de novo (AMLs) e 95% de AMLs reincidentes. C-kit medeia proliferação e efeitos antiapoptóticos em AML (vide, *Curr Hematol Rep.* janeiro de 2005; 4(1):51-8).

[0005] A expressão de C-Kit foi documentada em uma ampla variedade de malignidades humanas, incluindo mastocitose, leucemia de mastócitos, tumor estromal gastrointestinal, linfoma de célula T/exterminadora natural sinonasal, seminoma, disgerminoma, carcinoma da tiróide; carcinoma de pulmão de célula pequena, melanoma maligno, carcinoma adenóide cístico, carcinoma ovariano, leucemia mielogenosa aguda, linfoma de células anaplásicas grandes, angiossarcoma, carcinoma endometrial, ALL pediátrica de células T, linfoma, carcinoma de mama e carcinoma da próstata. Vide, Heinrich,

Michael C. e outros Review Article: Inibition of KIT Tyrosine Kinase Activity: A Novel Molecular Approach to the Treatment of KIT-Positive Malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 20, N° 6 (15 de março), 2002: págs. 1692-1703.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0006] A presente invenção fornece métodos de redução ou inibição da atividade de cinase de C-KIT em uma célula ou um paciente, e o emprego de tais métodos para prevenir ou tratar em um paciente um distúrbio proliferativo celular e/ou distúrbios relacionados à C-KIT.

[0007] Outras características e vantagens da invenção ficarão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada da invenção e a partir das reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0008] Os termos "compreendendo", "incluindo", e "contendo" são empregados aqui em seu sentido amplo, não-limitado.

ABREVIATURAS

[0009] Tais como empregadas aqui, pretende-se que as abreviaturas seguintes tenham os seguintes significados (abreviaturas adicionais são fornecidas onde necessárias ao longo da Especificação):

ATP	trifosfato de adenosina
Boc ou BOC	terc-butoxicarbonila
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DIEA	diisopropiletilamina
EDCI	cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilenodiaminatetraacético
EtOAc	acetato de etila

FP	polarização de fluorescência HOBt ou HOBt	hidrato
	de 1-hidroxibenzotriazol	
LC/MS (ESI)	Cromatografia líquida/espectro de massa (ionização por eletrovaporização)	
MeOH	Álcool de metila	
RMN	ressonância magnética nuclear	
RT	temperatura ambiente	
TFA	ácido trifluoroacético	
THF	tetraidrofurano	
TLC	cromatografia em camada fina	

DEFINIÇÕES

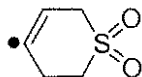
[00010] O termo "**alquila**" refere-se a ambos os radicais de cadeia linear e ramificada de até 12 átomos de carbono, de preferência até 6 átomos de carbono, a menos que de outra forma indicado, e inclui, mas não está limitado a, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, hexila, isoexila, heptila, octila, 2,2,4-trimetilpentila, nonila, decila, undecila e dodecila.

[00011] O termo "**hidroxialquila**" refere-se a ambos os radicais de cadeia linear e ramificada de até 6 átomos de carbono, em que um átomo de hidrogênio foi substituído com um grupo OH.

[00012] O termo "**hidroxialquilamino**" refere-se a um grupo hidroxialquila no qual um átomo de hidrogênio da cadeia de carbono foi substituído com um grupo amino, no qual o nitrogênio é o ponto de ligação ao resto da molécula.

[00013] O termo "**cicloalquila**" refere-se a um anel saturado ou parcialmente não-saturado composto de 3 a 8 átomos de carbono. Até quatro substituintes de alquila podem opcionalmente estar presentes no anel. Exemplos incluem ciclopropila, ciclobutila de 1,1-dimetila, 1,2,3-trimetilciclopentila, cicloexila, ciclopentenila, cicloexenila, e cicloexenila de 4,4-dimetila.

[00014] O termo "diidrossulfonopiranila" refere-se ao seguinte radical:



[00015] O termo "hidroxialquila" refere-se a pelo menos um grupo hidroxila ligado a qualquer átomo de carbono ao longo de uma cadeia de alquila.

[00016] O termo "aminoalquila" refere-se a pelo menos um grupo amino primário ou secundário ligado a qualquer átomo de carbono ao longo de uma cadeia de alquila, em que um grupo alquila é o ponto de ligação ao resto da molécula.

[00017] O termo "alquilamino" refere-se a um amino com um substituinte de alquila, em que o grupo amino é o ponto de ligação ao resto da molécula.

[00018] O termo "dialquilamino" refere-se a um amino com dois Substituintes de alquila, em que o grupo amino é o ponto de ligação ao resto da molécula.

[00019] O termo "heteroaromático" ou "heteroarila" refere-se à sistemas de anéis aromáticos de 5 a 7 membros mono- ou 8 a 10 membros bicíclicos, qualquer anel dos quais pode consistir em um a quatro heteroátomos selecionados de N, O ou S onde os átomos de nitrogênio e enxofre podem existir em qualquer estado de oxidação permitido. Exemplos incluem benzimidazolila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, furila, imidazolila, isotiazolila, isoxazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridila, pirimidinila, pirrolila, quinolinila, tiazolila e tienila.

[00020] O termo "**heteroátomo**" refere-se a um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem existir em quaisquer estados de oxidação permitidos.

[00021] O termo "**alcóxi**" refere-se à radicais de cadeia linear ou ramificada de até 12 átomos de carbono, a menos que de outra forma indicado, ligados a um átomo de oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi e butóxi.

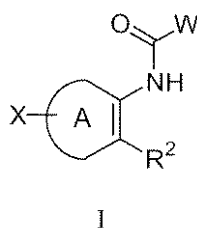
[00022] O termo "arila" refere-se à sistemas de anéis aromáticos monocíclicos ou bicíclicos que contêm de 6 a 12 carbonos no anel. Substituintes de alquila podem opcionalmente estar presentes no anel. Exemplos incluem benzeno, bifenila e naftaleno.

[00023] O termo "aralquila" refere-se a um grupo C1-6 alquila contendo um substituinte de arila. Exemplos incluem benzila, feniletila ou 2-naftilmetila.

[00024] O termo "sulfonila" refere-se ao grupo $-S(O)_2R_a$, onde R_a é hidrogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila e heteroaralquila. Um "agente de sulfonilação" adiciona o grupo $-S(O)_2R_a$ a uma molécula.

FÓRMULA I

[00025] A presente invenção compreende métodos de emprego dos compostos de Fórmula I (referidos aqui como "os compostos da presente invenção"):



ou um solvato, hidrato, tautômero ou sal farmacêuticamente aceitável destes, em que:

A é

fenila ou piridila, qualquer uma das quais pode ser substituída com um dentre cloro, flúor, metila, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquil})$, $-N(\text{alquil})_2$, $-S(\text{alquil})$, $-O(\text{alquil})$, ou 4-aminofenila;

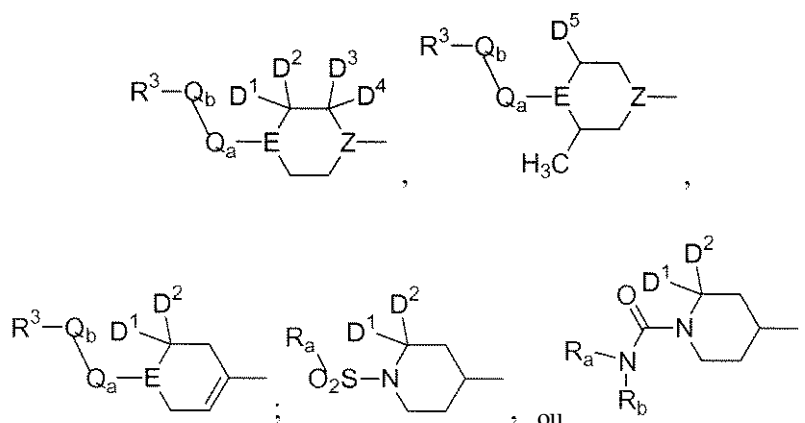
W é

pirrolila (incluindo 1*H*-pirrol-2-ila), imidazolila, (incluindo 1*H*-imidazol-2-ila), isoxazolila, oxazolila, 1,2,4-triazolila, ou furanila (incluindo furan-2-ila), qualquer uma das quais pode ser conectada através de qualquer átomo de carbono, em que a pirrolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, 1,2, 4-triazolila, ou furanila pode conter uma substituição de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe, ou -CF₃, conectada a qualquer outro carbono;

R² é

cicloalquila (incluindo cicloexenila, ciclopentenila), tiofenila, diidrossulfonopiranila, fenila, furanila, tetraidropiridila, ou diidropiranila, qualquer uma das quais pode ser independentemente substituída com um ou dois de cada um dos seguintes: cloro, flúor, e C₍₁₋₃₎alquila (incluindo cicloexenila de 4,4-dimetila, cicloexenila de 4-metila, tiofenila de 2-metila, tiofenila de 3-metila), com a condição de que tetraidropiridila seja conectada ao anel A através de uma ligação de carbono-carbono;

X é



Z é

CH ou N;

D¹ e **D²** são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D³ e **D⁴** são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D⁵ é

hidrogênio ou -CH₃, em que o referido -CH₃ pode ser relativamente orientado *syn* ou *anti*;

R_a e **R_b** são independentemente

hidrogênio, cicloalquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila, ou heteroaralquila;

E é

N, S, O, SO ou SO₂, com a condição de que E não pode ser N se as três condições seguintes forem simultaneamente satisfeitas: Q_a esteja ausente, Q_b esteja ausente, e R³ seja um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à E é N;

Q_a é

ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O);

Q_b é

ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O), com a condição de que Q_b não pode ser C(O) se Q_a for C(O), e também com a condição de que Q_b não pode ser -NH- se E for N e Q_a estiver ausente, também com a condição de que Q_b não pode ser -NH- se R³ for um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à Q_b é N;

R³ é

hidrogênio, fenila, hidroxialquilamino (incluindo etilamino de 2-hidróxi), (hidroxialquil)₂amino, hidroxialquil(alquil)amino (incluindo 1-hidroxiet-2-il(metil)amino), alquilamino (incluindo metilamino), aminoalquila (incluindo isopropila de 2-amino), dihidroxialquila (incluindo isopropila de 1,3-diidróxi, etila de 1,2-diidróxi), alcóxi (incluindo metóxi), dialquilamino (incluindo dimetilamino), hidroxialquila (incluindo et-2-ila de 1-hidróxi), -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴ (incluindo -

SO₂CH₃), -NH₂, ou um anel de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo *N* e pode opcionalmente conter uma heteroporção adicional selecionada de S, SO₂, *N*, e O, e o anel de 5 ou 6 membros pode ser saturado, parcialmente não-saturado ou aromático (incluindo piperidinila, morfolinila, imidazolila, e piridila) em que o nitrogênio aromático no anel de 5 ou 6 membros pode estar presente como *N*-óxido (incluindo *N*-óxido de piridila), e o anel de 5 ou 6 membros pode ser opcionalmente substituído com metila, halogênio, alquilamino, ou alcóxi (incluindo imidazolila de 1-metila); R³ também pode estar ausente, com a condição de que R³ não esteja ausente quando E for nitrogênio;

R⁴ é

hidrogênio, -OH, alcóxi, carbóxi, carboxamido, ou carbamoíla.

MODALIDADES

[00026] Modalidades da presente invenção incluem um composto de Fórmula I em que:

a) A é

fenila ou piridila, qualquer uma das quais pode ser substituída com um dentre cloro, flúor, metila, -N₃, -NH₂, -NH(alquil), -N(alquil)₂, -S(alquil), -O(alquil), ou 4-aminofenila;

b) A é

fenila;

c) W é

pirrolila (incluindo 1*H*-pirrol-2-ila), imidazolila, (incluindo 1*H*-imidazol-2-ila), isoxazolila, oxazolila, 1,2,4-triazolila, ou furanila (incluindo furan-2-ila), qualquer uma das quais pode ser conectada através de qualquer átomo de carbono, em que a pirrolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, 1,2,4-triazolila, ou furanila pode conter uma substituição de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe, ou -CF₃, conectada a qualquer

outro carbono;

d) W é

furan-2-ila, 1*H*-pirrol-2-ila, ou 1*H*-imidazol-2-ila, qualquer uma das quais pode ser substituída nos 4 ou 5 carbonos com -CN;

e) W é

3*H*-2-imidazolil-4-carbonitrila ou 5-ciano-1*H*-pirrol-2-ila;

f) W é

3*H*-2-imidazolil-4-carbonitrila;

g) R² é

cicloalquila (incluindo cicloexenila, ciclopentenila), tiofenila, diidrossulfonopiranila, fenila, furanila, tetraidropiridila, ou diidropiranila, qualquer uma das quais pode ser independentemente substituída com um ou dois de cada um dos seguintes: cloro, flúor, e C₍₁₋₃₎alquila (incluindo cicloexenila de 4,4-dimetila, cicloexenila de 4-metila, tiofenila de 2-metila, tiofenila de 3-metila), com a condição de que tetraidropiridila seja conectada ao anel A através de uma ligação de carbono-carbono;

h) R² é

cicloalquila (incluindo cicloexenila, ciclopentenila) que pode ser substituída com uma ou duas C₍₁₋₃₎alquila (incluindo cicloexenila de 4,4-dimetila, cicloexenila de 4-metila);

i) R² é

cicloexenila, que podem ser substituída com uma ou duas C₍₁₋₃₎alquila:

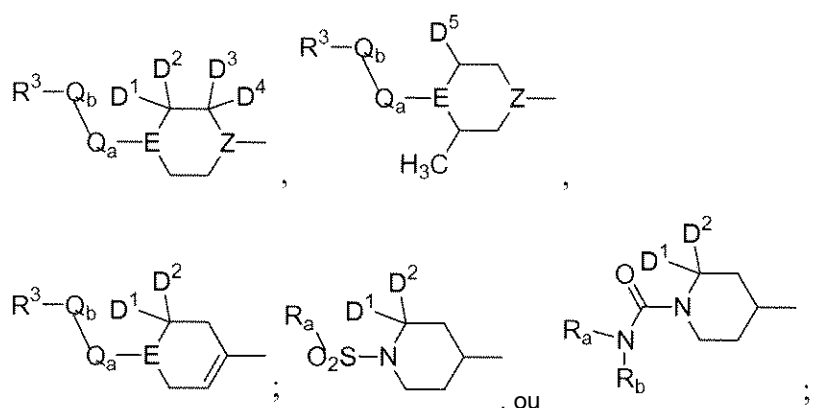
j) R² é

cicloexenila, cicloexenila de 4,4-dimetila, ou cicloexenila de 4-metila;

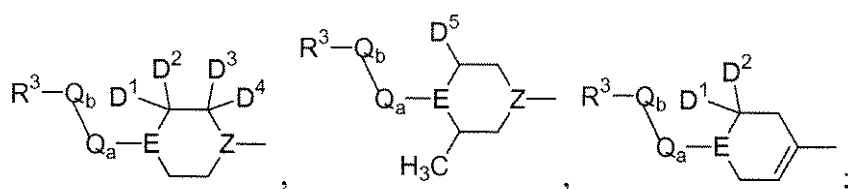
k) R² é

cicloexenila;

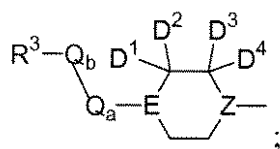
l) X é



m) X é



n) X é



o) Z é

CH ou N;

p) Z é

CH;

q) D^1 e D^2 são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

r) D^1 e D^2 são

cada qual hidrogênio;

s) D^3 e D^4 são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

t) D^3 e D^4 são

cada qual hidrogênio;

u) D⁵ é

hidrogênio ou -CH₃, em que o referido -CH₃ pode ser relativamente orientado *syn* ou *anti*;

v) R_a e R_b são independentemente

hidrogênio, cicloalquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila, ou heteroaralquila;

w) E é

N, S, O, SO ou SO₂, com a condição de que E não pode ser N se as três condições seguintes forem simultaneamente satisfeitas: Q_a esteja ausente, Q_b esteja ausente, e R³ seja um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à E é N;

x) E é

N, com a condição de que E não pode ser N se as três condições seguintes forem simultaneamente satisfeitas: Q_a esteja ausente, Q_b esteja ausente, e R³ seja um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à E é N;

y) Q_a é

ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O);

z) Q_a é

ausente, -CH₂CH₂-, ou C(O);

aa) Q_a é

ausente, ou C(O);

bb) Q_a é

C(O);

cc) Q_b é

ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O), com a condição de que Q_b não pode ser C(O) se Q_a for C(O), e também com a condição de que Q_b não pode ser -NH- se E for N e Q_a estiver ausente, também com a condição de que Q_b não pode ser -NH- se R³ for um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à

Q_b é N;

dd) Q_b é

ausente, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou $\text{C}(\text{O})$, com a condição de que Q_b não pode ser $\text{C}(\text{O})$ se Q_a for $\text{C}(\text{O})$;

ee) Q_b é

ausente, ou $\text{C}(\text{O})$, com a condição de que Q_b não pode ser $\text{C}(\text{O})$ se Q_a for $\text{C}(\text{O})$;

ff) R^3 é

hidrogênio, fenila, hidroxialquilamino (incluindo etilamino de 2-hidróxi), (hidroxialquil)₂amino, hidroxialquil(alquil)amino (incluindo 1-hidroxiet-2-il(metil)amino), alquilamino (incluindo metilamino), aminoalquila (incluindo isopropila de 2-amino), dihidroxialquila (incluindo isopropila de 1,3-diidróxi, etila de 1,2-diidróxi), alcóxi (incluindo metóxi), dialquilamino (incluindo dimetilamino), hidroxialquila (incluindo et-2-ila de 1-hidróxi), $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2$ -alquil- R^4 (incluindo $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), $-\text{NH}_2$, ou um anel de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo *N* e pode opcionalmente conter uma heteroporção adicional selecionada de S, SO_2 , *N*, e O, e o anel de 5 ou 6 membros pode ser saturado, parcialmente não-saturado ou aromático (incluindo piperidinila, morfolinila, imidazolila, e piridila) em que o nitrogênio aromático no anel de 5 ou 6 membros pode estar presente como *N*-óxido (incluindo *N*-óxido de piridila), e o anel de 5 ou 6 membros pode ser opcionalmente substituído com metila, halogênio, alquilamino, ou alcóxi (incluindo imidazolila de 1-metila); R^3 também pode estar ausente, com a condição de que R^3 não esteja ausente quando E for nitrogênio;

gg) R^3 é

hidrogênio, fenila, etilamino de 2-hidróxi, 1-hidroxiet-2-il(metil) amino, metilamino, isopropila de 2-amino, isopropila de 1,3-diidróxi, etila de 1,2-diidróxi, metóxi, dimetilamino, et-2-ila de 1-hidróxi, -

COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂ -, -SO₂CH₃, -NH₂, piperidinila, morfolinila, imidazolila, piridila, N-óxido de piridila, ou imidazolila de 1-metila;

hh) R³ é

alquilamino (incluindo metilamino), dialquilamino (incluindo dimetilamino), ou -SO₂-alquil-R⁴ (incluindo -SO₂CH₃);

ii) R³ é

metilamino, dimetilamino, ou -SO₂CH₃;

jj) R³ é

dimetilamino;

kk) R⁴ é

hidrogênio, -OH, alcóxi, carbóxi, carboxamido, ou carbamoíla; e

ll) R⁴ é

hidrogênio;

e todas as combinações de a) a ll), inclusive, aqui anteriormente referidos.

[00027] Outras modalidades preferidas de Fórmula I são aquelas em que:

A é

fenila ou piridila, qualquer uma das quais pode ser substituída com um dentre cloro, flúor, metila, -N₃, -NH₂, -NH(alquil), -N(alquil)₂, -S(alquil), -O(alquil), ou 4-aminofenila;

W é

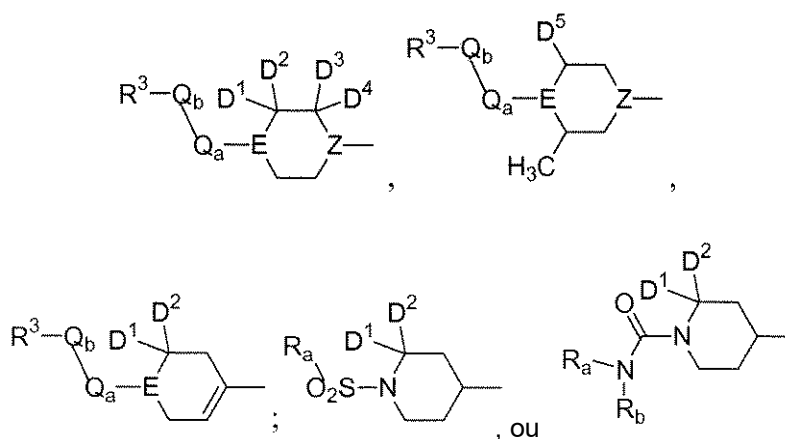
pirrolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, 1,2,4-triazolila, ou furanila, qualquer uma das quais pode ser conectada através de qualquer átomo de carbono, em que a pirrolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, 1,2,4-triazolila, ou furanila pode conter uma substituição de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe, ou -CF₃, conectada a qualquer outro carbono;

R² é

cicloalquila, tiofenila, diidrossulfonopiranila, fenila, furanila,

tetraidropiridila, ou diidropiranila, qualquer uma das quais pode ser independentemente substituída com um ou dois de cada um dos seguintes: cloro, flúor, e $C_{(1-3)}$ alquila, com a condição de que tetraidropiridila seja conectada ao anel A através de uma ligação de carbono-carbono;

X é



e é orientado *para* em relação à -NHCO-W;

Z é

CH ou N;

D¹ e D² são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D³ e D⁴ são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D⁵ é

hidrogênio ou -CH₃, em que o referido -CH₃ pode ser relativamente orientado *syn* ou *anti*;

R_a e R_b são independentemente

hidrogênio, cicloalquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila, ou heteroaralquila;

E é

N, S, O, SO ou SO₂, com a condição de que E não pode

ser N se as três condições seguintes forem simultaneamente satisfeitas: Q_a esteja ausente, Q_b esteja ausente, e R^3 seja um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à E é N;

Q_a é

ausente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou $\text{C}(\text{O})$;

Q_b é

ausente, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou $\text{C}(\text{O})$, com a condição de que Q_b não pode ser $\text{C}(\text{O})$ se Q_a for $\text{C}(\text{O})$, e também com a condição de que Q_b não pode ser $-\text{NH}-$ se E for N e Q_a estiver ausente, também com a condição de que Q_b não pode ser $-\text{NH}-$ se R^3 for um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à Q_b é N;

R^3 é

hidrogênio, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquila, dihidroxialquila, alcóxi, dialquilamino, hidroxialquila, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2$ -alquil- R^4 , $-\text{NH}_2$, ou um anel de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo N e pode opcionalmente conter uma heteroporção adicional selecionada de S, SO_2 , N, e O, e o anel de 5 ou 6 membros pode ser saturado, parcialmente não-saturado ou aromático, em que o nitrogênio aromático no anel de 5 ou 6 membros pode estar presente como N-óxido, e o anel de 5 ou 6 membros pode ser opcionalmente substituído com metila, halogênio, alquilamino, ou alcóxi; R^3 também pode estar ausente, com a condição de que R^3 não esteja ausente quando E for nitrogênio;

R^4 é

hidrogênio, $-\text{OH}$, alcóxi, carbóxi, carboxamido, ou carbamoíla.

[00028] Outras modalidades preferidas de Fórmula I são aquelas em que:

A é

fenila ou piridila;

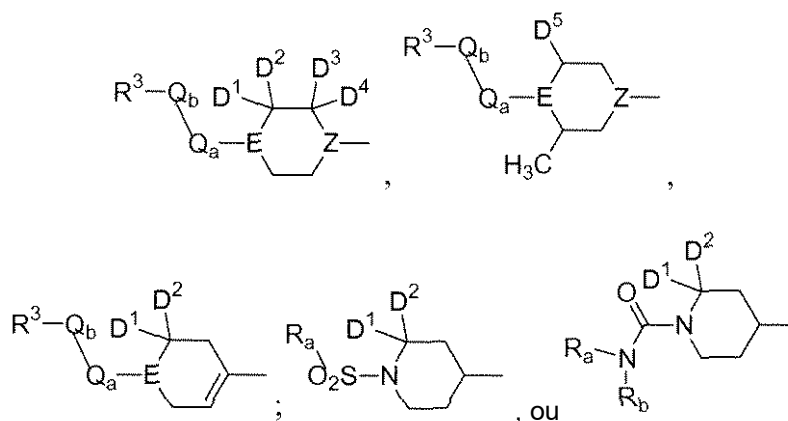
W é

pirrolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, 1,2,4-triazolila, ou furanila, qualquer uma das quais pode ser conectada através de qualquer átomo de carbono, em que a pirrolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, 1,2,4-triazolila, ou furanila pode conter uma substituição de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe, ou -CF₃, conectada a qualquer outro carbono;

R² é

cicloalquila, tiofenila, diidrossulfonopiranila, fenila, furanila, tetraidropiridila, ou diidropiranila, qualquer uma das quais pode ser independentemente substituída com um ou dois de cada um dos seguintes: cloro, flúor, e C₍₁₋₃₎alquila, com a condição de que tetraidropiridila seja conectada ao anel A através de uma ligação de carbono-carbono;

X é



e é orientado *para* em relação à -NHCO-W;

Z é

CH ou N;

D¹ e D² são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D³ e D⁴ são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D⁵ é

hidrogênio ou -CH₃, em que o referido -CH₃ pode ser relativamente orientado *syn* ou *anti*;

R_a e R_b são independentemente

hidrogênio, cicloalquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila, ou heteroaralquila;

E é

N, S, O, SO ou SO₂, com a condição de que E não pode ser N se as três condições seguintes forem simultaneamente satisfeitas: Q_a esteja ausente, Q_b esteja ausente, e R³ seja um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à E é N;

Q_a é

ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O);

Q_b é

ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O), com a condição de que Q_b não pode ser C(O) se Q_a for C(O), e também com a condição de que Q_b não pode ser -NH- se E for N e Q_a estiver ausente, também com a condição de que Q_b não pode ser -NH- se R³ for um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à Q_b é N;

R³ é

hidrogênio, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquila, dihidroxialquila, alcóxi, dialquilamino, hidroxialquila, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴, -NH₂, ou um anel de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo N e pode opcionalmente conter uma heteroporção adicional selecionada de S, SO₂, N, e O, e o anel de 5 ou 6 membros pode ser saturado, parcialmente não-saturado ou aromático, em que o nitrogênio

aromático no anel de 5 ou 6 membros pode estar presente como *N*-óxido, e o anel de 5 ou 6 membros pode ser opcionalmente substituído com metila, halogênio, alquilamino, ou alcóxi; R^3 também pode estar ausente, com a condição de que R^3 não esteja ausente quando E for nitrogênio;

R^4 é

hidrogênio, -OH, alcóxi, carbóxi, carboxamido, ou carbamoíla.

Outras modalidades preferidas de Fórmula I são aquelas em que:

A é

fenila ou piridila;

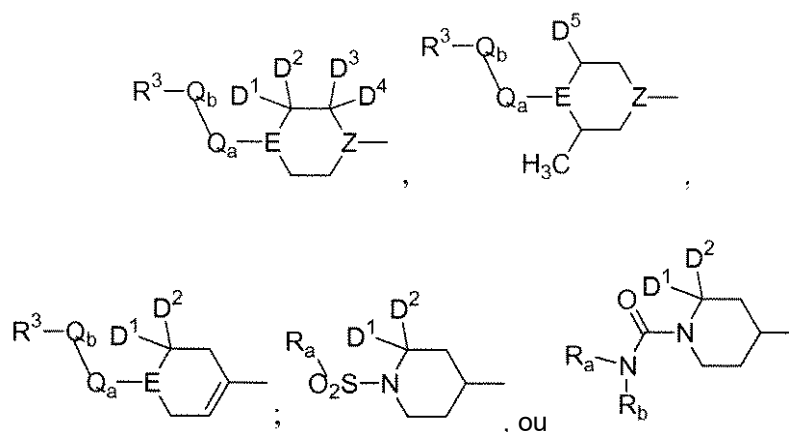
W é

3*H*-2-imidazolil-4-carbonitrila;

R^2 é

cicloalquila, tiofenila, diidrossulfonopiranila, fenila, furanila, tetraidropiridila, ou diidropiranila, qualquer uma das quais pode ser independentemente substituída com um ou dois de cada um dos seguintes: cloro, flúor, e $C_{(1-3)}$ alquila, com a condição de que tetraidropiridila seja conectada ao anel A através de uma ligação de carbono-carbono;

X é



e é orientado *para* em relação à -NHCO-W;

Z é

CH ou N;

D¹ e D² são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D³ e D⁴ são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D⁵ é

hidrogênio ou -CH₃, em que o referido -CH₃ pode ser relativamente orientado *syn* ou *anti*;

R_a e R_b são independentemente

hidrogênio, cicloalquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila, ou heteroaralquila;

E é

N, S, O, SO ou SO₂, com a condição de que E não pode ser N se as três condições seguintes forem simultaneamente satisfeitas: Q_a esteja ausente, Q_b esteja ausente, e R³ seja um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à E é N;

Q_a é

ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O);

Q_b é

ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O), com a condição de que Q_b não pode ser C(O) se Q_a for C(O), e também com a condição de que Q_b não pode ser -NH- se E for N e Q_a estiver ausente, também com a condição de que Q_b não pode ser -NH- se R³ for um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à Q_b é N;

R³ é

hidrogênio, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino,

alquilamino, aminoalquila, diidroxialquila, alcóxi, dialquilamino, hidroxialquila, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴, -NH₂, ou um anel de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo *N* e pode opcionalmente conter uma heteroporção adicional selecionada de S, SO₂, *N*, e O, e o anel de 5 ou 6 membros pode ser saturado, parcialmente não-saturado ou aromático, em que o nitrogênio aromático no anel de 5 ou 6 membros pode estar presente como *N*-óxido, e o anel de 5 ou 6 membros pode ser opcionalmente substituído com metila, halogênio, alquilamino, ou alcóxi; R³ também pode estar ausente, com a condição de que R³ não esteja ausente quando E for nitrogênio;

R⁴ é

hidrogênio, -OH, alcóxi, carbóxi, carboxamido, ou carbamoíla.

[00029] Outras modalidades preferidas de Fórmula I são aquelas em que:

A é

fenila ou piridila;

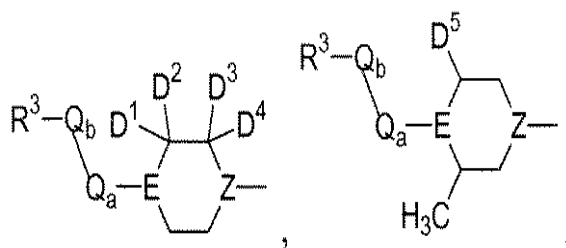
W é

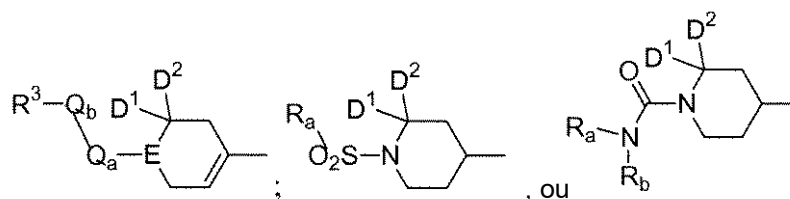
3*H*-2-imidazolil-4-carbonitrila;

R² é

cicloexenila que pode ser substituída com um ou dois grupos metila;

X é





e é orientado *para* em relação à -NHCO-W;

Z é

CH ou N;

D¹ e D² são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D³ e D⁴ são

cada qual hidrogênio ou considerados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D⁵ é

hidrogênio ou -CH₃, em que o referido -CH₃ pode ser relativamente orientado *syn* ou *anti*;

R_a e R_b são independentemente

hidrogênio, cicloalquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila, ou heteroaralquila;

E é

N, S, O, SO ou SO₂, com a condição de que E não pode ser N se as três condições seguintes forem simultaneamente satisfeitas: Q_a esteja ausente, Q_b esteja ausente, e R³ seja um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à E é N;

Q_a é

ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O);

Q_b é

ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O), com a condição de que Q_b não pode ser C(O) se Q_a for C(O), e também com a condição de que Q_b não pode ser -NH- se E for N e Q_a estiver ausente, também com

a condição de que Q_b não pode ser $-NH-$ se R^3 for um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à Q_b é N;

R^3 é

hidrogênio, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquila, dihidroxialquila, alcóxi, dialquilamino, hidroxialquila, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-SO_2$ -alquil- R^4 , $-NH_2$, ou um anel de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo N e pode opcionalmente conter uma heteroporção adicional selecionada de S , SO_2 , N , e O , e o anel de 5 ou 6 membros pode ser saturado, parcialmente não-saturado ou aromático, em que o nitrogênio aromático no anel de 5 ou 6 membros pode estar presente como N -óxido, e o anel de 5 ou 6 membros pode ser opcionalmente substituído com metila, halogênio, alquilamino, ou alcóxi; R^3 também pode estar ausente, com a condição de que R^3 não esteja ausente quando E for nitrogênio;

R^4 é

hidrogênio, $-OH$, alcóxi, carbóxi, carboxamido, ou carbamoíla.

[00030] Outras modalidades preferidas de Fórmula I são aquelas em que:

A é

fenila ou piridila;

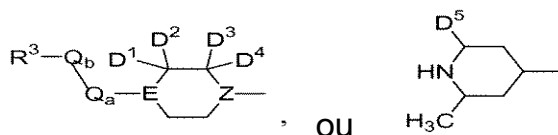
W é

3*H*-2-imidazolil-4-carbonitrila;

R^2 é

cicloexenila que pode ser substituída com um ou dois grupos metila;

X é



e é orientado *para* em relação à -NHCO-W;

Z é

CH;

D¹ e D² são

cada qual hidrogênio;

D³ e D⁴ são

cada qual hidrogênio;

D⁵ é

-CH₃, em que o referido -CH₃ pode ser relativamente orientado *syn* ou *anti*;

E é

N;

Q_a é

ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O);

Q_b é

ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O), com a condição de que Q_b não pode ser C(O) se Q_a for C(O), também com a condição de que Q_b não pode ser -NH- se R³ for um grupo amino ou radical de aminocíclico em que o ponto de ligação à Q_b é N;

R³ é

hidrogênio, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquila, dihidroxialquila, alcóxi, dialquilamino, hidroxialquila, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-CH₃, -NH₂, piridila, piridil-N-óxido, ou morfolinila.

[00031] Outras modalidades preferidas de Fórmula I são aquelas em que:

A é

fenila ou piridila;

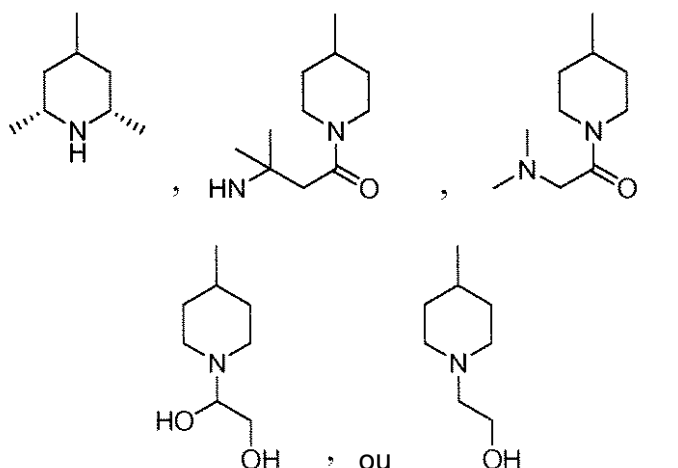
W é

3*H*-2-imidazolil-4-carbonitrila;

R² é

cicloexenila que pode ser substituída com um ou dois grupos metila;

X é



e é orientado *para* em relação à -NHCO-W.

[00032] Exemplos de compostos de Fórmula I incluem:

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, e

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,

e solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

[00033] Exemplos adicionais de compostos de Fórmula I incluem:

[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetraidro-piridin-3-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

[2-cicloex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexaidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

[2-cicloex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,

[2-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,

[2-(1,1-Dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-piperidin-

4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1λ⁶-
 tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido
 5-ciano-furan-2-carboxílico, e
 [2'-flúor-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido
 5-ciano-furan-2-carboxílico,
 e solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmacêuticamente
 aceitáveis destes.

[00034] Outros exemplos de compostos de Fórmula I são:
 ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-
 cicloex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético,
 [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-
 amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2-(4-metil-cicloex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de
 ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-hidróxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-
 amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2-(4-metil-cicloex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-
 fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-hidróxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-
 4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida
 de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-
 fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-
 ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metanossulfonil-etil)-piperidin-4-il]-
 fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

[2-cicloex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-
 amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-
 piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-
 ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-
 ciano-1H-pirrol-2-carboxílico,
 [2-cicloex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-
 fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, e
 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de
 ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico,
 e solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente
 aceitáveis destes.

[00035] Outros exemplos de compostos de Fórmula I são:

{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(1-óxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-
 il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(1-óxi-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-
 il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-cicloex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-
 il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

Amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-
 amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico,

{2-cicloex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-
 fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

(2-Hidróxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-
 carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico,

{2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-
 il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-

fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-
 piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-
 fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-metanossulfonil-acetil)-piperidin-4-
 il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-
 fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, e
 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de
 ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 e solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente
 aceitáveis destes.

[00036] Outro composto exemplar de Fórmula I é:
 [2-cicloex-1-enil-4-(1-{2-[(2-hidróxi-etil)-metil-amino]-acetil}-
 piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 e solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente
 aceitáveis deste.

[00037] Outro composto exemplar de Fórmula I é:
 {2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-
 fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 e solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente
 aceitáveis deste.

[00038] Outro composto exemplar de Fórmula I é:
 {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-
 fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 e solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente
 aceitáveis deste.

[00039] Entretanto outros compostos exemplares de fórmula I são:
 Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-

butiril)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

Sal de ácido bis trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico,

Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico,

Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-diidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

Sal de ácido trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, e

[6-Cicloex-1-enil-1'-(2-metanossulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

e solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

[00040] Compostos exemplares adicionais de Fórmula I são:

{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

Sal de ácido trifluoroacético de [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, e

Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1'-(2-metanossulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, e solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

[00041] Tal como empregada aqui, a expressão "os compostos da presente invenção" também incluirá solvatos, hidratos, tautômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS

[00042] Conforme declarado, os compostos da presente invenção também podem estar presentes na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis.

[00043] Para emprego em medicamentos, os sais dos compostos da presente invenção refere-se a "sais farmaceuticamente aceitáveis" não-tóxicos. Formas de sais farmaceuticamente aceitáveis aprovadas pela FDA (*Ref. International J. Pharm.* 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, janeiro de 1977, 66(1), p1) incluem sais acídicos/ aniônicos ou básicos/ catiônicos farmaceuticamente aceitáveis.

[00044] Sais acídicos/aniônicos farmaceuticamente aceitáveis incluem, e não estão limitados a, acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartarato, brometo, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, citrato, diidrocloreto, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gliconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobrometo, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato,

fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato e trietiodeto. Ácidos orgânicos ou inorgânicos também incluem, e não estão limitados a, ácido hidriódico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiônico, glicólico, metanossulfônico, hidroxietanossulfônico, oxálico, 2-naftalenossulfônico, p-toluenossulfônico, ciclohexanossulfâmico, sacarínico ou trifluoroacético.

[00045] Sais básicos/catiônicos farmacologicamente aceitáveis incluem, e não estão limitados a, alumínio, 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (também conhecido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano ou "TRIS"), amônia, benzetina, *t*-butilamina, cálcio, gliconato de cálcio, hidróxido de cálcio, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloreto de colina, cicloexilamina, dietanolamina, etilenodiamina, lítio, LiOMe, L-lisina, magnésio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N metil-D-glicamina, piperidina, potássio, potássio-*t*-butóxido, hidróxido de potássio (aquoso), procaína, quinina, sódio, carbonato de sódio, sódio-2-etilexanoato (SEH), hidróxido de sódio, ou zinco.

PRÓ-FÁRMACOS

[00046] A presente invenção também inclui em seu escopo, pró-fármacos dos compostos da presente invenção. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos que são facilmente convertíveis *in vivo* em um composto ativo. Por conseguinte, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo "administrando" abrangerá os métodos para tratamento, melhora ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença descrita aqui com os compostos da presente invenção ou um pró-fármaco destes, que estariam obviamente incluídos no escopo da invenção embora não especificamente descrito qualquer determinado composto. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de

derivados de pró-fármacos adequados estão descritos em, por exemplo, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

ISÔMEROS ESTEREOQUÍMICOS

[00047] Alguém versado na técnica reconhecerá que alguns compostos da presente invenção têm um ou mais átomos de carbono assimétricos em sua estrutura. É pretendido que a presente invenção inclua em seu escopo formas enantiômero simples dos compostos da presente invenção, misturas racêmicas, e misturas de enantiômeros nas quais um excesso enantiomérico está presente.

[00048] A expressão "enantiômero simples" tal como empregada aqui define todas as possíveis formas homoquirais que os compostos da presente invenção e seus N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, e derivados fisiologicamente funcionais podem possuir.

[00049] As formas isoméricas estereoquimicamente puras podem ser obtidas pela aplicação de princípios conhecidos na técnica. Diastereoisômeros podem ser separados através de métodos de separação físicos tais como cristalização fracionária e técnicas cromatográficas, e os enantiômeros podem ser separados um do outro através da cristalização seletiva dos sais diastereoméricos com ácidos ou bases opticamente ativos ou através de cromatografia quiral. Estereoisômeros puros também podem ser sinteticamente preparados a partir de adequados materiais de partida estereoquimicamente puros, ou pelo emprego de reações estereosseletivas.

[00050] O termo "isômero" refere-se à compostos que têm a mesma composição e peso molecular mas diferem nas propriedades físicas e/ou químicas. Tais substâncias têm o mesmo número e tipo de átomos mas diferem na estrutura. A diferença estrutural pode estar na constituição (isômeros geométricos) ou em uma capacidade de rotação do plano de luz polarizada (enantiômeros).

[00051] O termo "estereoisômero" refere-se à isômeros de

constituição idêntica que diferem na disposição de seus átomos no espaço. Enantiômeros e diastereômeros são exemplos de estereoisômeros.

[00052] O termo "quiral" refere-se à característica estrutural de uma molécula a qual torna impossível sobrepor-la sobre sua imagem refletida.

[00053] O termo "enantiômero" refere-se a uma dentre um par de espécies moleculares que são imagens refletidas uma da outra e não são sobreponíveis.

[00054] O termo "diastereômero" refere-se à estereoisômeros que não são imagens refletidas.

[00055] Os símbolos "R" e "S" representam a configuração de substituintes ao redor de um átomo(s) de carbono quiral(ais).

[00056] O termo "racemato" ou "mistura racêmica" refere-se à uma composição composta de quantidades equimolares de duas espécies enantioméricas, em que a composição é destituída de atividade óptica.

[00057] O termo "homoquiral" refere-se a um estado de pureza enantiomérica.

[00058] A expressão "atividade óptica" refere-se ao grau em que uma molécula homoquiral ou mistura não-racêmica de moléculas quirais gira um plano de luz polarizada.

[00059] Deve ser entendido que os vários estereoisômeros, isômeros geométricos e misturas destes substituintes empregados para preparar os compostos da presente invenção ou estão comercialmente disponíveis, podem ser sinteticamente preparados a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis ou podem ser preparados como misturas isoméricas e então obtidos como isômeros resolvidos empregando-se técnicas bem-conhecidas para aqueles de ordinária versatilidade na técnica.

[00060] Os descritores isoméricos "R" e "S" são empregados

conforme descrito aqui para indicar configuração(ões) atômica(s) em relação a uma molécula de núcleo e são pretendidos para serem empregados conforme definido na literatura (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Seção E), *Pure Appl. Chem.*, 1976, 45:13-30).

[00061] Os compostos da presente invenção podem ser preparados como um isômero individual através de ou síntese específica de isômero ou resolvidos de uma mistura isomérica. Técnicas de resolução convencionais incluem formação da base livre de cada isômero de um par isomérico empregando-se um sal opticamente ativo (seguida por cristalização fracionária e regeneração da base livre), formação de um éster ou amida de cada um dos isômeros de um par isomérico (seguida por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral) ou resolução de uma mistura isomérica de ou um material de partida ou um produto final empregando-se TLC preparativa (cromatografia em camada fina) ou uma coluna de HPLC quiral.

POLIMORFOS E SOLVATOS

[00062] Além disso, os compostos da presente invenção podem ter uma ou mais formas cristalinas polimorfas ou amorfas e como tais pretende-se que sejam incluídos no escopo da invenção. Além disso, os compostos podem formar solvatos, por exemplo com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns. Tal como empregado aqui, o termo "solvato" significa uma associação física dos compostos da presente invenção com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve graus variados de ligação iônica e covalente, incluindo ligação de hidrogênio. Em alguns casos o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na treliça de cristal do sólido cristalino. O termo "solvato" é pretendido para abranger igualmente solvatos em

fase de solução e isoláveis. Exemplos não-limitantes de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos, e similares.

[00063] É pretendido que a presente invenção inclua em seu escopo solvatos dos compostos da presente invenção. Por conseguinte, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo "administração" abrangerá os métodos para tratamento, melhora ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença descrita aqui com os compostos da presente invenção ou um solvato destes, os quais estão obviamente incluídos no escopo da invenção embora não especificamente descritos.

N-ÓXIDOS

[00064] Os compostos da presente invenção podem ser convertidos para a correspondente forma de N-óxido seguindo-se procedimentos conhecidos na técnica para a conversão de um nitrogênio trivalente em sua forma de N-óxido. A referida reação de N-oxidação geralmente pode ser executada reagindo-se o material de partida com um peróxido orgânico ou inorgânico adequado. Peróxidos inorgânicos adequados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal de álcali ou metal alcalino terroso, por exemplo peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos adequados podem compreender ácidos de peróxi tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halossustituído, por exemplo ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo ácido peroxoacético, alquilidroperóxidos, por exemplo hidroperóxido de *t*-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo tolueno, cetonas, por exemplo 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo diclorometano, e misturas de tais solventes.

FORMAS TAUTOMÉRICAS

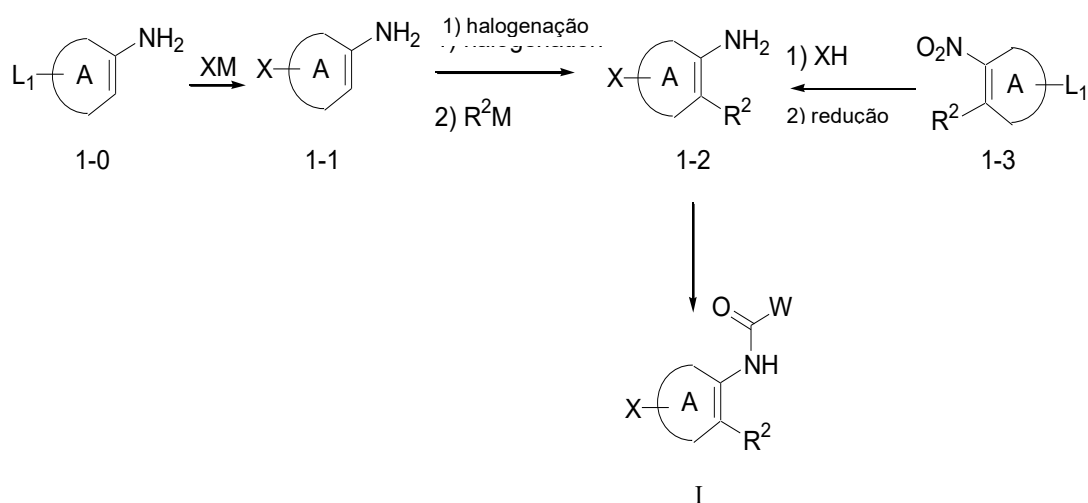
[00065] Os compostos da presente invenção também podem existir em suas formas tautoméricas. Tais formas embora não explicitamente indicadas no presente pedido pretende-se que estejam incluídas no escopo da presente invenção.

PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DA PRESENTE INVENÇÃO

[00066] Durante qualquer dos processos para preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em qualquer das moléculas envolvidas. Isto pode ser obtido por meio de grupos de proteção convencionais, tais como aqueles descritos em Protecting Groups, P. Kocienski, Thieme Medical Publishers, 2000; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed. Wiley Interscience, 1999. Os grupos de proteção podem ser removidos em uma fase subsequente conveniente empregando-se métodos conhecidos na técnica.

Métodos de Preparação

Esquema 1



[00067] O **Esquema 1** ilustra metodologia geral para a preparação de compostos de Fórmula I. Compostos de Fórmula 1-2 podem ser obtidos por orto-halogenação, de preferência bromação, de compostos de amino de Fórmula 1-1 seguida por reações de acoplamento catalisadas por metal com ácidos borônicos ou ésteres de boronato

(reações de Suzuki, onde R^2M é $R^2B(OH)_2$ ou um éster borônico) ou reagentes de estanho (reações de Stille, onde R^2M é $R^2Sn(\text{alquil})_3$) (para revisões, vide N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995), J. K. Stille, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 25: 508024 (1986) e A. Suzuki em *Metal Catalyzed Coupling Reactions*, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)). Compostos de fórmula 1-1 podem estar comercialmente disponíveis, ou as reações de acoplamento cruzado mediadas por paládio precedentes descritas acima podem ser empregadas para gerar compostos de Fórmula 1-1 a partir do material de partida 1-0.

[00068] Condições preferidas para a bromação de 1-1 são N-bromossuccinimida (NBS) em um solvente adequado tal como N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) ou acetonitrila. Acoplamentos catalisados por metal, de preferência reações de Suzuki, podem ser executados de acordo com metodologia padrão, de preferência na presença de um catalisador de paládio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$), uma base aquosa tal com Na_2CO_3 aq., e um solvente adequado tal como tolueno, etanol, dimetoxietano (DME), ou DMF.

[00069] Compostos de Fórmula I podem ser preparados por reação de compostos de Fórmula 1-2 com ácidos carboxílicos $WCOOH$ de acordo com procedimentos padrões para formação de ligação de amida (para uma revisão, vide: M. Bodansky e A. Bodansky, *A Prática de Síntese de Peptídeo*, Springer-Verlag, NY (1984)) ou por reação com cloreto de ácidos $WCOCl$ ou ésteres ativados WCO_2R_q (onde R_q é um grupo de saída tal como pentafluorofenila ou N-succinimida). As condições de reação preferidas para acoplamento com $WCOOH$ são: quando W é um furano, cloreto de oxalila em DCM com DMF como um catalisador para formar o cloreto ácido $WCOCl$ e em seguida acoplamento na presença de uma trialkilamina tal como DIEA;

quando W é um pirrol, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) e cloridrato de 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometila (HOBt); e quando W é um imidazol, as condições preferidas são hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofos-fônio (PyBrOP) e diisopropiletilamina (DIEA) em DCM.

[00070] É compreendido que a presente substituição opcional no anel A na Fórmula I pode estar presente nos materiais de partida 1-1 ou 1-3 e, em tais casos, seria realizado pela síntese descrita no Esquema 1. Alternativamente vários substituintes nos compostos de Fórmula I podem ser introduzidos em vários modos descritos abaixo para fornecer a substituição opcional listada para Fórmula I. O grupo de saída "L₁" presente no anel A na Fórmula 1-0 ou 1-3, pode ser substituído antes ou a qualquer etapa durante o Esquema 1. Quando tais grupos de partida (de preferência flúor ou cloro) são ativados pelo grupo nitro de Fórmula 1-3 para ataque nucleofílico, eles podem sofrer de substituição aromática nucleofílica direta por amônia e ânion de azida ou por aminas, álcoois, tióis e outros nucleófilos na presença de uma base adequada tal como K₂CO₃, N,N-diisopropiletilamina (DIEA) ou NEt₃. Quando o grupo de saída é adequado para acoplamentos catalisados por metal (de preferência bromo ou trifluorometano-sulfonilóxi), várias reações de acoplamento cruzado (tais como reações de Suzuki ou Stille como discutido acima para a introdução de R²) podem ser executadas. Outras reações de acoplamento catalisadas por metal que podem ser empregadas incluem amidação e aminação heteroaromático e aromática (para revisões, vide: S. L. Buchwald, e outros, *Top. Curr. Chem.*, 219:131-209 (2001) e J. F. Hartwig em "*Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*," Wiley Interscience, NY (2002). Reações de acoplamento cruzado catalisado por metal adicionais com 2,4,6-trimetil-ciclotriboroxano podem ser empregadas se L₁ for bromo, iodo, ou cloro ativado por nitro para gerar

substituição de metila opcional (vide M. Gray, e outros, *Tetrahedron Lett.*, 41: 6237-40 (2000)).

[00071] Em alguns casos, os substituintes iniciais podem ser derivados tal como descrito abaixo para fornecer a substituição final de Fórmula I.

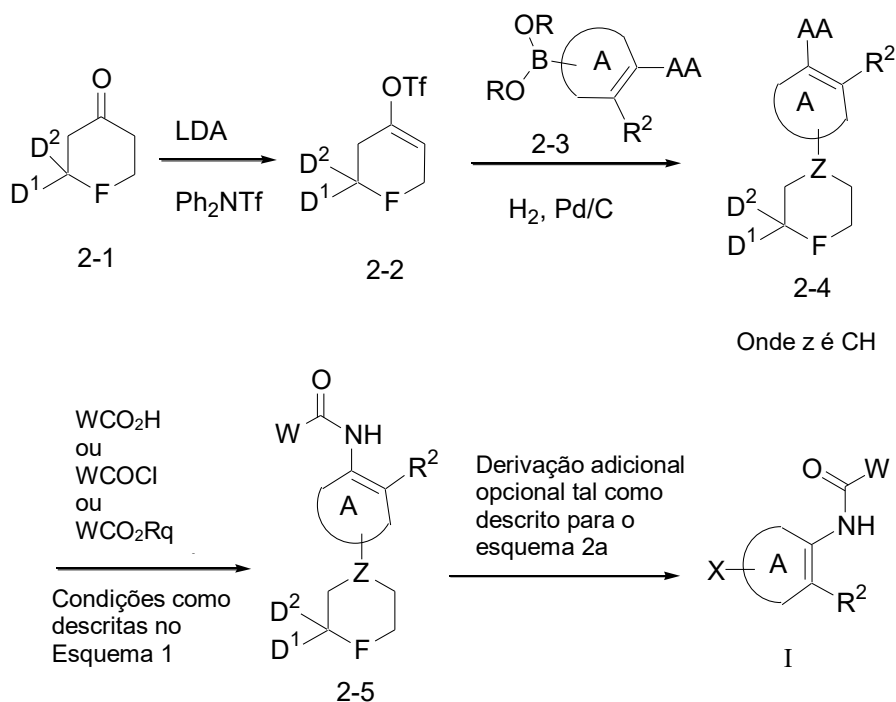
[00072] Um método alternativo para a introdução de substituintes heterocíclicos contendo nitrogênio no anel A é para formar o heterociclo de um grupo amino no anel A. O grupo amino pode estar originalmente presente no material de partida em uma forma não protegida ou protegida ou pode resultar da redução de um grupo nitro que também pode estar ou originalmente presente no material de partida ou ligado por uma reação de nitração. Além disso, o grupo amino pode ser formado por redução de um grupo azida que pode estar presente no material de partida ou pode ser o resultado de substituição aromática nucleofílica de um haleto ativado através de ânion de azida tal como mencionado acima. O grupo amino também pode ser o resultado de substituição aromática nucleofílica de um haleto ativado (em, por exemplo um composto de nitroalo) através de amônia ou pelo ânion de um equivalente de amônia protegida, por exemplo, carbamato de t-butila. Se introduzida na forma protegida, a amina pode ser desprotegida de acordo com métodos de literatura padrões. (Para exemplos de grupos de proteção de amina e métodos de desproteção vide: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley e Filhos, Inc., NY (1991)). A reação de formação de anel envolve tratamento do grupo amino de anilina com um dieletrófilo optionalmente substituído adequado, de preferência um composto dialeto ou dicarbonila que resulta em duas substituições no grupo amino para formar um heterociclo opcionalmente substituído. No caso de dihaletos, qualquer uma dentre várias bases adequadas pode ser adicionada como um

recuperador de ácido tal como carbonato de potássio, hidróxido de sódio, ou, um trialkilamina tal como trietilamina. Por conseguinte, o tratamento com um bis(2-haloetil)amina tal como bis(2-cloroetil)amina ou bis(2-bromoetil)amina produz um anel de piperazina (vide, por exemplo, *J. Med. Chem.*, 29: 640-4 (1986) e *J. Med. Chem.*, 46: 2837 (2003)). A substituição opcional no nitrogênio de amina do reagente incorporaria substituição opcional na amina terminal da piperazina.. Por exemplo, tratamento com N,N-bis(2-cloroetil) anilina produziria um grupo N-fenilpiperazino. O tratamento com um bis(2-haloetil)éter ou bis(2-haloetil)tioéter produziria um anel morfolina ou tiomorfolina, respectivamente.

[00073] Outro método alternativo para substituição direta para introduzir substituintes heterocíclicos no anel A é para formar o heterociclo de um aldeído (isto é de um grupo do formula nom anel A). O grupo formula pode estar originalmente presente no material de partida em uma forma protegida ou não desprotegida ou pode resultar de ou qualquer um dentre um número de reações de formulação conhecidas na literatura incluindo uma reação de Vilsmeier-Haack (para uma revisão de formulação química, vide: G. A. Olah, e outros, *Chem Rev.*, 87: (1987)) ou por para-formulação de nitroaromáticos (vide: A. Katritzky e L. Xie, *Tetrahedron Lett.*, 37:347-50 (1996)).

[00074] Finalmente é entendido que os compostos de Fórmula I podem ser também derivados. Grupos de proteção nos compostos de Fórmula I podem ser removidos de acordo com metodologias sintéticas padrões (Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley e Filhos, Inc., NY (1991)) e pode ser em seguida submetido a derivação adicional. Exemplos de derivação adicionais de compostos de fórmula I incluem, mas não estão limitados a: quando os compostos de Fórmula I contém uma amina primária ou

secundária, a amina pode ser reagida com aldeídos ou cetonas na presença de um agente de redução tal como triacetoxiboroidreto de sódio (vide Abdel-Magid J. Org. Chem. 61, pp. 3849-3862, (1996)) para alquilato redutivelmente; com cloretos de ácido ou ácidos carboxílicos e um reagente de formação de ligação de amida tal como descrito acima para formar amidas; com cloreto de sulfonila para formar sulfonamidas; com isocianatos para formar uréias; com haletos de heteroarila ou arila na presença de um catalisador de paládio tal como descrito acima (vide referências de Buchwald e Hartwig acima) para formar arila e heteroarilaminas. Além disso, quando os compostos das Fórmulas I contêm um haleto de arila ou haleto de heteroarila, estes compostos podem ser submetidos a reações catalisadas por metal com ácidos borônicos (por exemplo, acoplamentos de Suzuki ou Stille tal como descrito acima), ou, aminas ou álcoois (acoplamentos do tipo Buchwald ou Hartwig, vide referências de Buchwald e Hartwig acima). Quando os compostos de Fórmulas I contêm um grupo ciano, este grupo pode ser hidrolizado para amidas ou ácidos sob condições básicas ou ácidas. As aminas básicas podem ser oxidadas para N-óxidos e inversamente N-óxidos podem ser reduzidos para aminas básicas. Quando os compostos de Fórmula I contêm um sulfeto, ou acíclico ou cíclico, o sulfeto pode ser também oxidado para os sulfóxidos ou sulfonas correspondente. Os sulfóxidos podem ser obtidos por oxidação empregando-se um oxidante adequado tal como um equivalente de MCPBA (ácido *meta*-cloroperbenzóico) ou por tratamento com NaIO₄ (vide, por exemplo, J. Regan, e outros, J., Med. Chem., 46: 4676-86 (2003)) e sulfonas podem ser obtidas empregando-se dois equivalentes de MCPBA ou por tratamento com N-óxido 4-metilmorfolina e tetróxido de ósmio catalítico (vide, por exemplo, aplicação de PCT WO 01/47919).

Esquema 2a

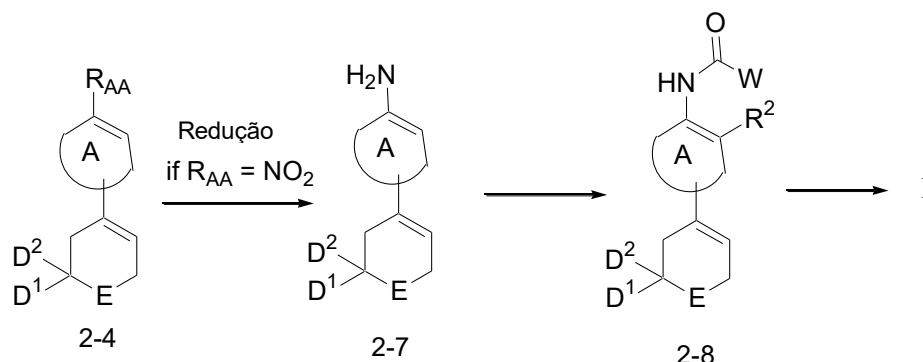
[00075] **Esquema 2a** ilustra uma rotina para os compostos de Fórmula I. F representa -NQ_aQ_bR³-, -O-, S, SO, ou SO₂, e AA representa -NH₂ ou -NO₂. D¹ e D² são mostrados para propósitos ilustrativos sozinhos; ele é reconhecido por aqueles versados na técnica o qual D⁵ D⁶ D⁷ D⁸ podem também estar presentes. Cetonas de fórmula 2-1 podem ser convertidas a um triflato de vinila de fórmula 2-2 através de tratamento com uma base de não-nucleofílica tal como LDA e em seguida captura do enolato resultante com um reagente de triflatação tal como anidrido de trifluorometanossulfônico ou de preferência N-feniltrifluorometanossulfonimida. Acoplamento de Suzuki de ácidos borônicos ou ésteres de boronato de fórmula 2-3 para triflatos de vinila de fórmula 2-2 pode fornecer os compostos de fórmula 2-4 onde Z é C (Síntese, 993 (1991)).

[00076] Para os compostos de fórmula 2-4 o tratamento com Pd/C pode reduzir ambas as olefinas (e o nitro se AA for NO₂) para produzir Z é CH, AA é NH₂. Os compostos de fórmula 2-4 onde F representa -SO₂ podem ser preparados dos compostos de fórmula 2-4 onde AA é -

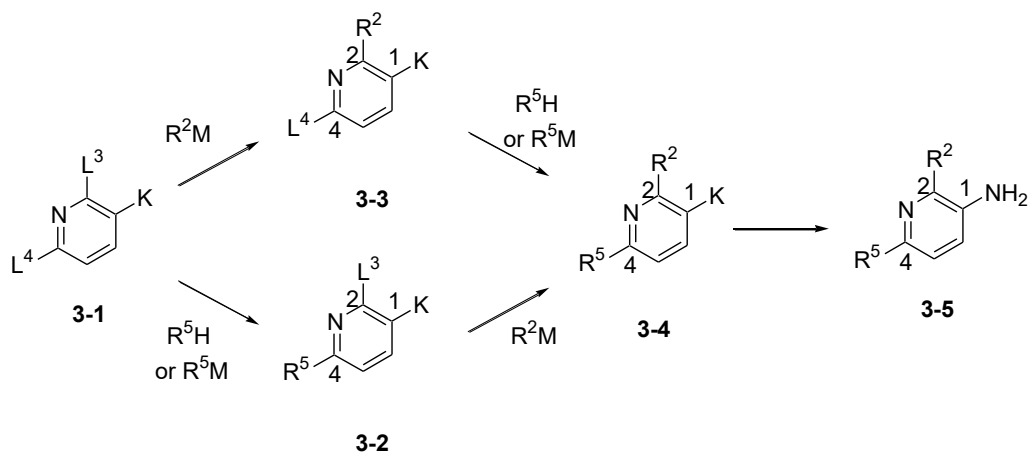
NO_2 e F é um sulfeto (F é -S-) por oxidação com MCPBA ou outros métodos descritos no Esquema 1. O grupo nitro pode em seguida ser reduzido com Pd/C para reduzir ambos o nitro e a olefina.

[00077] Os compostos de fórmula 2-4 (AA é NH_2) são em seguida convertidos para compostos de Fórmula 2-5 (que também representam compostos de Fórmulas I se nenhuma modificação adicional for requerida) tal como descrito no Esquema 1.

[00078] Os compostos de fórmula 2-5 podem ser também modificados para fornecer compostos adicionais de Fórmula I. Por exemplo, nos casos onde F é $-\text{NQ}_a\text{Q}_b\text{R}^3$, Q_aQ_b é uma ligação direta, e R_3 representa um grupo de proteção BOC (CO_2tBu), o grupo BOC pode ser removido de acordo com a metodologia padrão tal como ácido trifluoroacético (TFA) em DCM (Greene e Wuts, *ibid.*) para fornecer uma amina secundária que pode em seguida ser também derivada para fornecer compostos de Fórmula I. Derivações adicionais incluem, mas não estão limitadas a: reações com aldeídos ou cetonas na presença de um agente de redução tal como triacetoxiboroidreto de sódio para fornecer compostos de Fórmula II onde F é $-\text{NCH}_2\text{R}^3$ (A. F. Abdel-Magid, *ibid.*); com cloretos de ácidos ou com ácidos carboxílicos e um reagente de formação de ligação de amida (tal como descrito no Esquema 1) para fornecer os compostos de Fórmula II onde F é $-\text{NCOR}^3$; com cloreto de sulfonila (tals como descrito no Esquema 1) para fornecer os compostos de Fórmula I onde F é $-\text{NSO}_2\text{R}_a$; com isocianatos (tal como descrito no Esquema 1) para fornecer os compostos de Fórmula II onde F é $-\text{NCONR}_a\text{R}_b$; ou submetido a reações de substituição catalisadas por metal como descrito no Esquema 1 para fornecer compostos de Fórmula I onde F é $-\text{NR}^3$. (S. L. Buchwald, e outros, *ibid.*; J. H. Hartwig, *ibid.*) Para o exemplo acima, R_a e R_b são independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila e heteroaralquila.

Esquema 2b

[00079] **Esquema 2b** ilustra uma modificação do Esquema 2a para sintetizar compostos parcialmente não-saturados de Fórmula I. E representa $-\text{NQ}_a\text{Q}_b\text{R}^3-$, $-\text{O}-$ (D^1 e D^2 são H), $-\text{S}-$ (D^1 e D^2 são H), $-(\text{D}^1$ e D^2 são H), ou $-\text{SO}_2-$ (D^1 e D^2 são H), e R_{AA} representa $-\text{NH}_2$ ou $-\text{NO}_2$. Compostos de fórmula 2-4 são preparados como mostrado no Esquema 2. Se R_{AA} é $-\text{NO}_2$, o grupo nitro deve ser reduzido por um método que não reduz olefinas, tal como ferro e cloreto de amônio. Se R_{AA} de fórmula 2-4 é um grupo amino então não é necessário nenhuma etapa e os compostos de Fórmula 2-4 são também compostos de Fórmula 2-7. Para os compostos preparados de Fórmula 2-7 onde E é $-\text{SO}_2-$ ou $-\text{SO}-$, a oxidação do sulfeto deve ser executada no composto 2-4 onde R_{AA} é $-\text{NO}_2$ tal como descrito acima, seguido por redução de nitro.

Esquema 3

[00080] **Esquema 3** ilustra a preparação de intermediários para a

síntese de compostos de Fórmula I, onde o anel A é piridila, e R⁵ é a substituição opcional no anel A ou um dos substituintes heterocíclicos tal como definido na Fórmula I. K é NH₂ ou outros grupos funcionais tais como NO₂, COOH ou COOR que podem eventualmente ser convertidos para um grupo amino através de métodos conhecidos na literatura tais como reduções para NO₂ (tal como discutido para o Esquema 1) ou recombinação de Curtius para COOH (para uma revisão, vide *Organics Reactions*, 3: 337 (1947)). L³ e L⁴ são halogênios. (K é COOH também pode ser formado de K é COOR através de hidrólise catalizada por ácido ou base) Em geral, a seletividade e a seqüência na introdução de R² e R⁵ pode ser obtida pela reatividade relativa dos halogênios L³ e L⁴ escolhidos no composto (3-1), a seletividade intrínseca do heterociclo e/ou que as condições de reação empregadas. Um exemplo de emprego da reatividade relativa dos halogênios L³ e L⁴ na introdução seletiva R² e R⁵ incluiria a situação onde, em compostos de Fórmula 3-1 onde L³ é um grupo flúor e L⁴ é um grupo bromo, a remoção seletiva do grupo flúor por um nucleófilo pode ser obtida seguida por substituição do grupo bromo restante por química de substituição catalisada por metal (tais como reações de acoplamento cruzado de Suzuki ou Stille como também descrito abaixo). Similarmente nos compostos de Fórmula 3-1 onde um dentre L³ e L⁴ é um grupo iodo e o outro é um grupo bromo ou cloro, química de substituição catalisada por metal seletiva (tais como reações de acoplamento cruzado de Suzuki ou Stille ou aminações de Buchwald/Hartwig como também descrito abaixo) no grupo de iodo pode ser obtido seguido por substituição do grupo bromo ou cloro restante por outra reação de substituição catalisada por metal.

[00081] Como ilustrado no Esquema 3, o grupo de saída L³ na Fórmula 3-1 pode ser primeiro substituído para obter compostos de

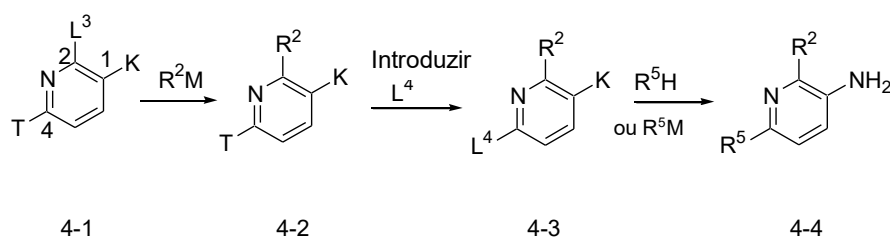
Fórmula 3-3 primeiro ou grupo de saída L^4 pode ser primeiro substituído para obter composto de Fórmula 3-2. Os Compostos 3-2 ou 3-3 podem em seguida serem reagidos para remover L^3 ou L^4 para fornecer o composto de Fórmula 3-4.

[00082] Por conseguinte, uma aminação catalisada por metal ou remoção nucleofílica direta de composto de Fórmula 3-1 com uma amina secundária, amônia ou um amina protegida tal como carbamato de terc-butila (para revisão, vide *Modern Amination Methods*: Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000), pode ser empregado para introduzir R^5 nas Fórmulas 3-2 ou 3-3 onde R^5 é um amina primária ou secundária, grupo amino (NH_2), e amina equivalente ou um grupo amino protegido. Acoplamento catalisado por metal de composto 3-1 com ácidos borônicos ou ésteres de boronatos (reação de Suzuki, M é grupo ácido borônico ou grupo éster de boronato) ou com compostos de organoestanho (reação de Stille, M é SnR^3 onde R é alquila e o outros substituintes tais como definidos acima, como descrito no Esquema 1 pode fornecer os compostos de Fórmulas 3-2 ou 3-3.

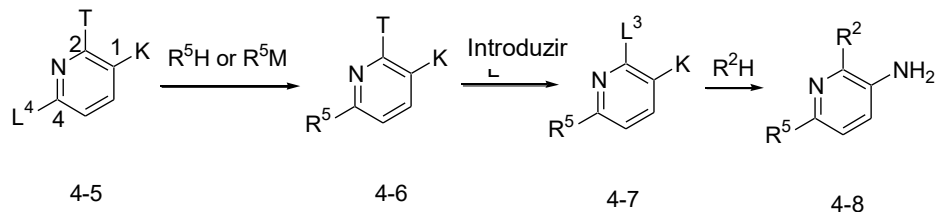
[00083] Os compostos 3-2 podem ser também convertidos para compostos 3-4 por um acoplamento de Suzuki ou Stille catalisado por metal tal como descrito acima. L^4 no composto 3-3 subsequente também pode ser substituído com R^5 para obter os compostos de Fórmula 3-4, novamente, por uma reação catalisada por metal ou substituição nucleofílica direta ou com um nucleófilo ou pela mesma reação de acoplamento cruzado catalisada por metal tal como descrito acima. Quando R^5 nas fórmulas (3-2, 3-3 ou 3-4) é uma amina protegida e K não for um grupo amino, ele pode ser desprotegido para desmascarar a funcionalidade de amino. Esta funcionalidade de amino também pode ser em seguida derivada, tal como descrito no Esquema 1. Quando o grupo K na Fórmula 3-4 não é um grupo amino (tal como funcionalidade descrita acima), ele pode ser convertido para um grupo

amino de acordo com métodos de literatura conhecidos (vide, por exemplo Comprehensive Organic Transformations: Larock, R.S.; Wiley e Sons Inc., U.S.A., 1999) e a amina resultante 3-5 pode ser empregada nas reações de formação de ligação de amida tal como descrito no Esquema (1) para obter os compostos na Fórmula I. Quando K na Fórmula 3-4 é um grupo amino ele pode ser empregado diretamente em acoplamento de amida tal como descrito acima.

Esquema 4a



Esquema 4b



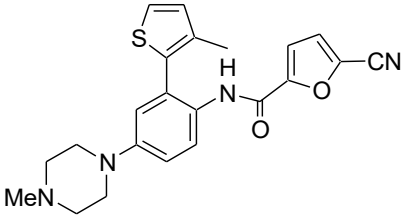
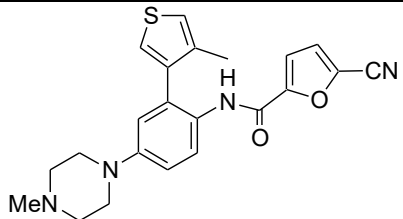
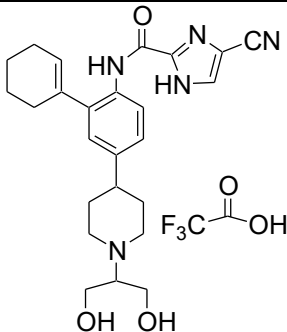
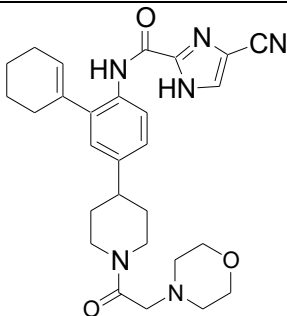
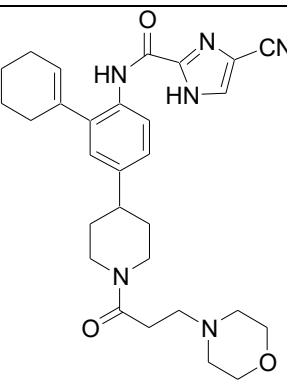
[00084] Os Esquemas 4a e 4b ilustram a preparação de intermediários a serem também modificados de acordo com o Esquema 3 partindo de um composto monoalo-substituído de Fórmulas 4-1 e 4-5 por introdução do segundo grupo de saída depois que a substituição do primeiro tenha sido concluída. Estes também podem ser empregados para a síntese de compostos de Fórmula I onde o anel A é uma piridina e R^5 ou é a substituição opcional no Anel A ou um dos substituintes heterocíclicos. Tal como no Esquema 3, as posições restantes no anel de piridina podem ser substituídas tal como descrito na Fórmula I. K é NH_2 ou outros grupos funcionais tais como NO_2 , $COOH$ ou $COOR$ que podem ser convertidos eventualmente para um grupo amino através de métodos de literatura conhecidos tais como reduções ou recombinação de Curtius tal como descrito no

Esquema 3. L^3 e L^4 são halogênios. Nestes compostos, T é H ou é um grupo funcional tal como OH que pode ser convertido a para grupos de saída L^3 ou L^4 tais como halogênio, triflato ou mesilato através de métodos de literatura conhecidos (vide, por exemplo, Nicolai, E., e outros, *J. Heterocyclic Chemistry*, **31**, (73), (1994)). Remoção de L^3 nos composto de Fórmula 4-1 ou L^4 na Fórmula 4-5 por métodos descritos no Esquema 3, pode produzir compostos de Fórmulas 4-2 e 4-6. Neste caso, o substituinte T dos compostos 4-2 ou 4-6 podem ser convertidos para um grupo de saída L^4 ou L^3 (de preferência um halogênio) através de métodos padrões para fornecer os compostos de Fórmulas 4-3 e 4-5. Por exemplo, quando T é OH, os reagentes preferidos para efetuar esta transformação são cloreto de tionila, PCl_5 , $POCl_3$ ou PBr_3 (vide, para exemplos, Kolder, den Hertog., *Recl. Trav. Chim. Pys-Bas*; 285, (1953), e Iddon, B, e outros, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, 1370, (1980)). Quando T é H, ele pode ser diretamente halogenado (de preferência brominado) para fornecer os compostos de Fórmulas 4-3 ou 4-7 (vide, por exemplo, Canibano, V., e outros, *Syntesis*, **14**, 2175, (2001)). As condições preferidas para bromação são NBS em um solvente adequado tal como DCM ou acetonitrila.

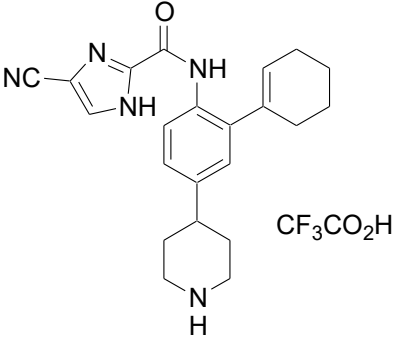
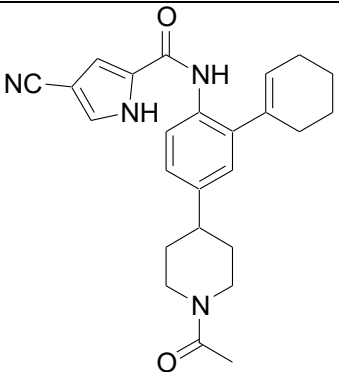
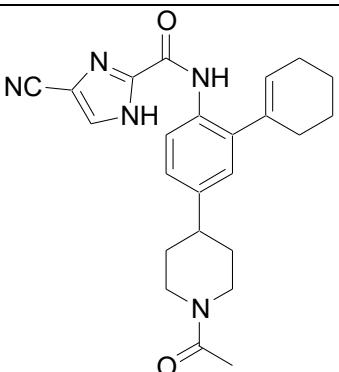
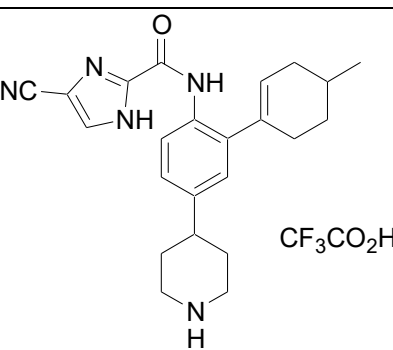
[00085] Os compostos de Fórmulas 4-3 ou 4-7 podem ser convertidos para compostos de Fórmulas 4-4 ou 4-8 através de introdução dos grupos restantes R^2 ou R^5 , respectivamente, pelos métodos descritos acima e em seguida sobre os compostos de Fórmula I, pelos métodos descritos no Esquema 3 para conversão de compostos de Fórmulas 3-4 e 3-5 para compostos de Fórmula I.

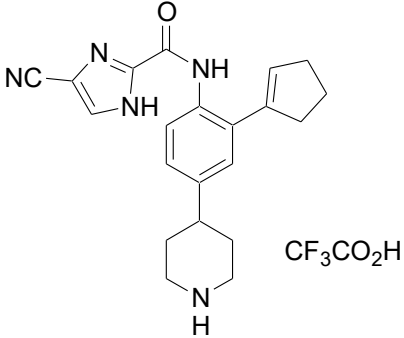
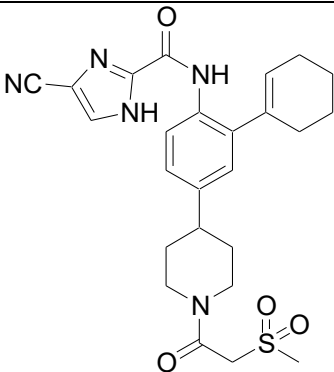
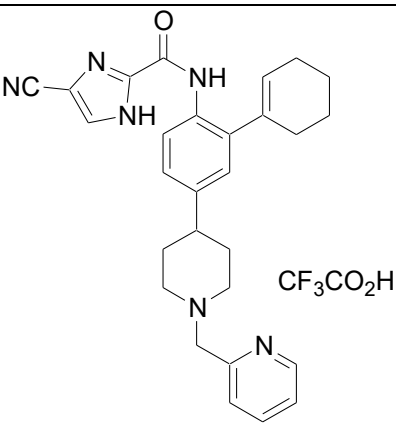
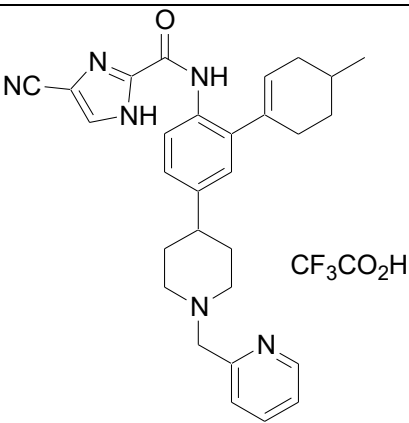
[00086] Compostos representativos da presente invenção e sua síntese são apresentados no seguinte diagrama e exemplos depois deste. Os seguintes são para propósito exemplar apenas e não são de maneira alguma pretendidos para limitar a invenção. Os compostos preferidos da presente invenção são Exemplos 5, 17, 23, 34, 38, e 51.

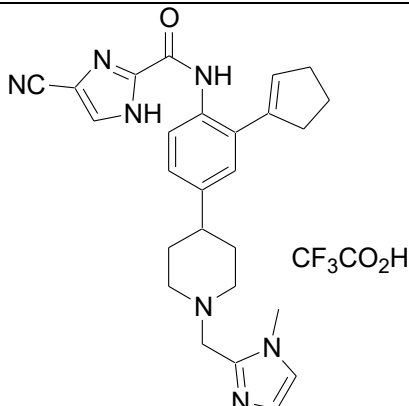
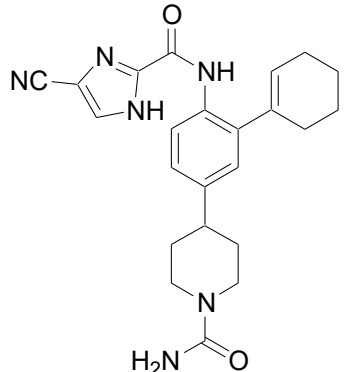
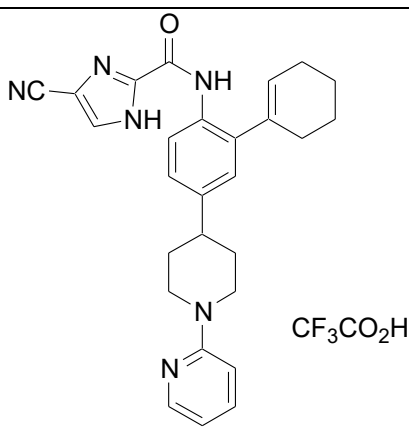
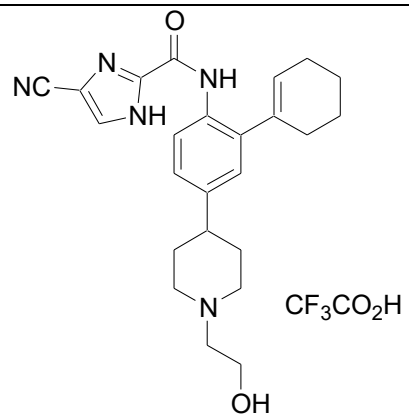
Exemplos preferidos de inibidores de C-KIT são 51a, 48, 52, 55, e 26.

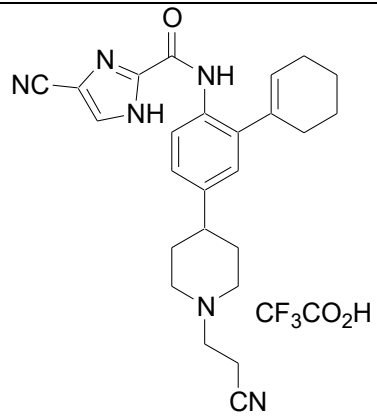
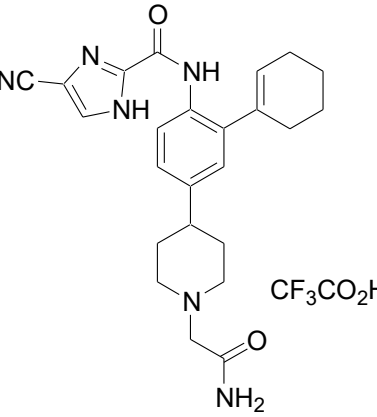
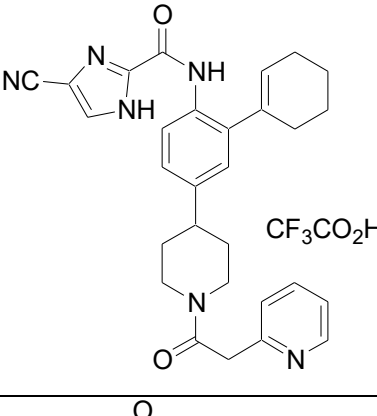
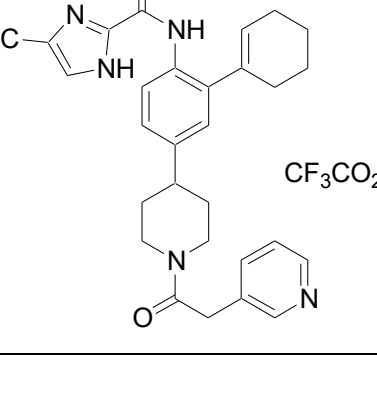
	Nome	Estrutura
4	[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	
5	[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	
6	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-hidróxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
7	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
8	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	

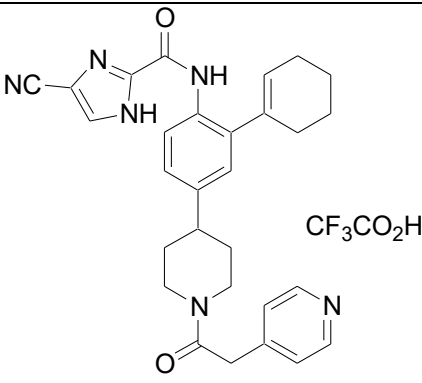
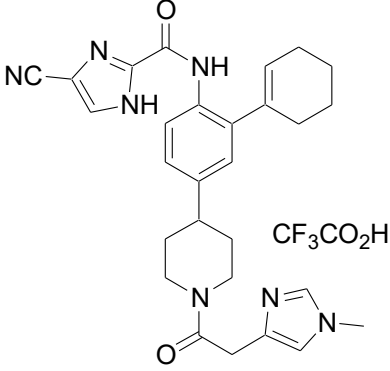
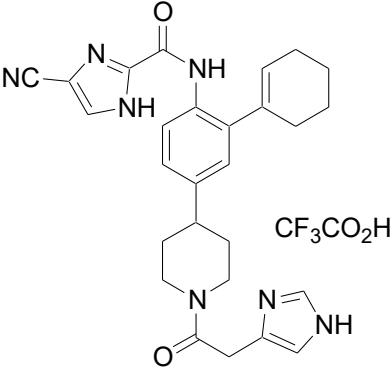
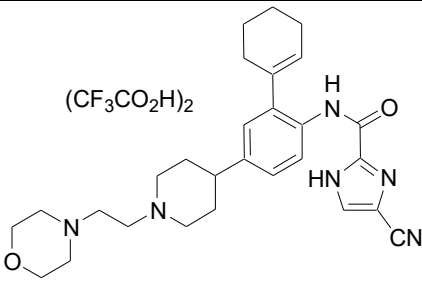
	Nome	Estrutura
9	[2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	
10	[2'-flúor-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	
11	[2-Cicloex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	
12	[2-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	
13	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico	

	Nome	Estrutura
14	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
15	[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico	
16	[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
17	Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-cicloex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	

	Nome	Estrutura
18	Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
20	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metanossulfonil-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
21	Sal de ácido trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
22	Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-cicloex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	

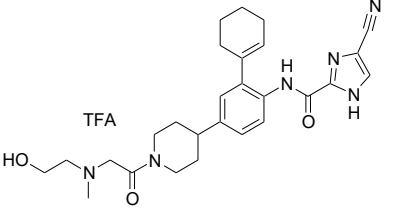
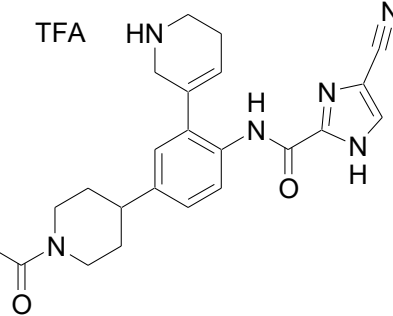
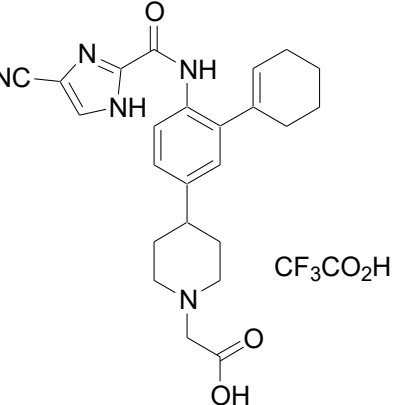
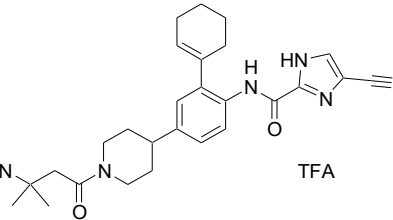
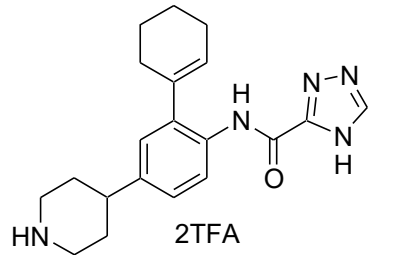
	Nome	Estrutura
23	Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
24	Amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico	
25	Sal ácido trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
26	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-hidróxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	

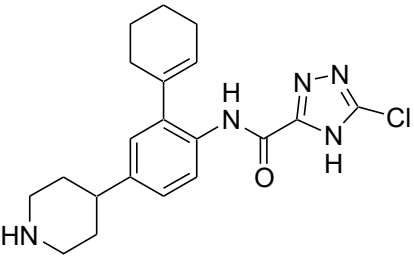
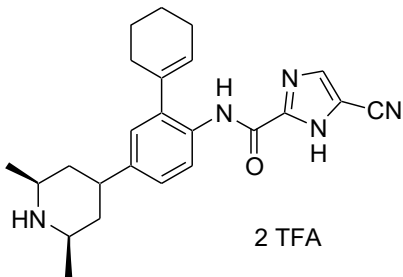
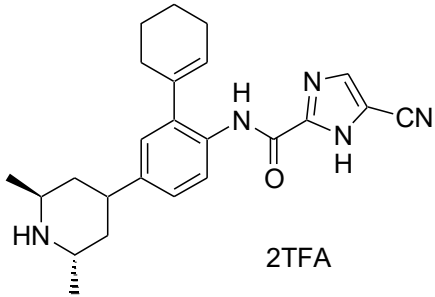
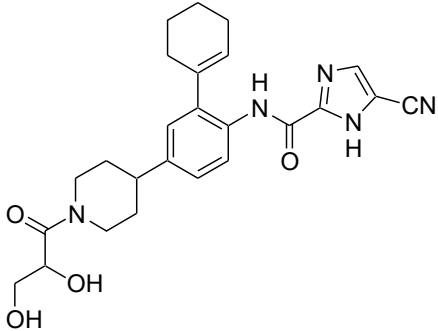
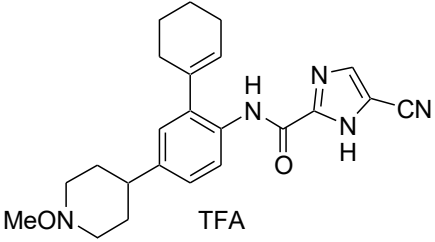
	Nome	Estrutura
27	Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fe-nil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
28	Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-car-bamoilmetil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
29	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
30	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	

	Nome	Estrutura
31	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
32	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
33	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-1H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
34	Sal de ácido ditrifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	

	Nome	Estrutura
35	[2-(1,1-Dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
36	Sal de ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
37	[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2, 3,6-tetraidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
38	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
38b	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	

	Nome	Estrutura
39	(2-Hidróxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico	
40	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metanossulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
41	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(1-óxi-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
42	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(1-óxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
43	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
44	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidróxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	

	Nome	Estrutura
45	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidróxi-etil)-metil-amino-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
46	Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetraidro-piridin-3-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
47	Sal de ácido trifluoroacético de ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético	
48	Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
49	Sal de ácido bis trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico	

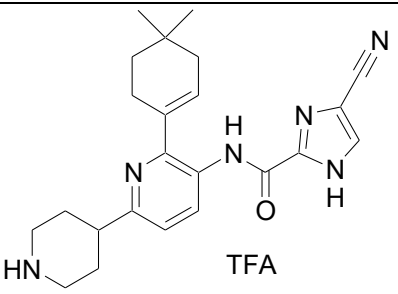
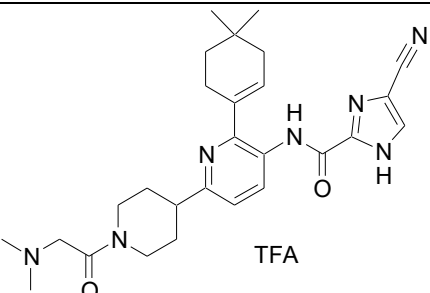
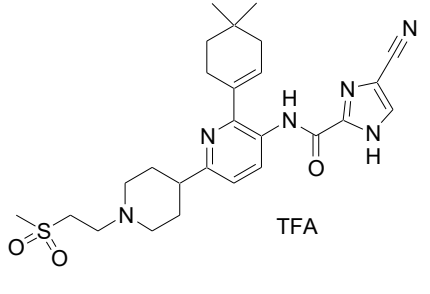
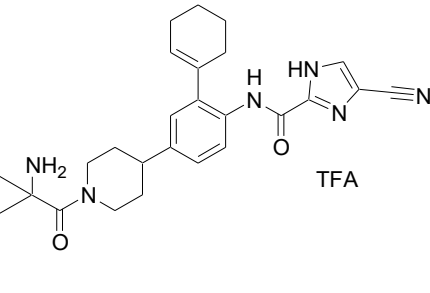
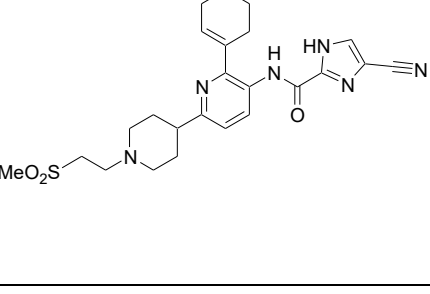
	Nome	Estrutura
50	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico	 TFA
51a	Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	 2 TFA
51b	Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	 2TFA
52	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-diidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
53	Sal de ácido trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	 TFA

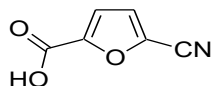
TFA

2 TFA

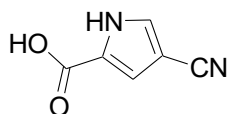
2TFA

TFA

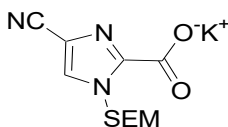
	Nome	Estrutura
54	Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	 TFA
55	Sal de ácido trifluoroacético de [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	 TFA
56	Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1'-(2-metanossulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	 TFA
57	Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	 TFA
58	[6-Cicloex-1-enil-1'-(2-metanossulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	 MeO₂S

Exemplo 1**Ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico**

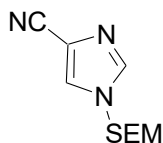
[00087] A um frasco com uma barra de agitação e coluna Vigreux sob Ar foi adicionado ácido 2-formil-5-furancarboxílico (2,8 g, 20 mmols), cloridrato de hidroxilamina (2,7 g, 40 mmols), e piridina seca (50 mL). A mistura foi aquecida para 85°C, anidrido acético (40 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 3 horas. Após o resfriamento para 60°C, água (250 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 70 horas. A mistura foi acidificada para pH 2 com ácido hidrocloreto concentrado e extraída com 3:1 de diclorometano-isopropanol (8 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL), salmoura (100 mL), secadas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas a vácuo para produzir o composto do título como um sólido castanho (1,26 g, 46%). ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 14,05 (br s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 3,8 Hz).

Exemplo 2**Ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico**

[00089] O composto do título foi preparado pelo procedimento da literatura (Loader e Anderson, *Canadian J. Chem.* 59: 2673 (1981)). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 12,70 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,13 (s, 1H).

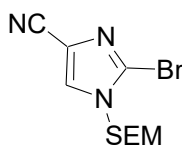
Exemplo 3**Sal de potássio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato**

a) 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrila



[00091] Um frasco carregado com imidazol-4-carbonitrila (0,5 g, 5,2 mmols) (Síntese, 677, 2003), cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (SEMCl) (0,95 mL, 5,3 mmols), K_2CO_3 (1,40 g, 10,4 mmols), e acetona (5 mL) foi agitado durante 10 horas a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc (20 mL) e lavada com água (20 mL) e salmoura (20 mL) e a camada orgânica secada sobre $MgSO_4$. O produto bruto foi eluído de um cartucho de SPE de 20 g (sílica) com 30% de EtOAc/hexano para produzir 0,80 g (70%) do composto do título como um óleo incolor. Espectro de massa (CI (CH_4), m/z) Calculado para $C_{10}H_{17}N_3OSi$, 224,1 (M+H), encontrado 224,1.

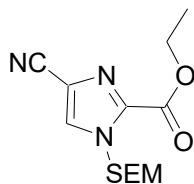
b) 2-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrila



[00092] A uma solução de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrila (0,70 g, 3,1 mmols) (tal como preparado na etapa anterior) em CCl_4 (10 mL) foi adicionado NBS (0,61 g, 3,4 mmols) e AIBN (cat), e a mistura aquecida para 60 °C durante 4 horas. A reação foi diluída com EtOAc (30 mL) e lavada com $NaHCO_3$ (2 x 30 mL) e salmoura (30 mL) e a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e em seguida foi concentrada. O composto do título foi eluído de um cartucho de SPE de 20 g (sílica) com 30% de EtOAc/hexano para produzir 0,73 g (77%) de um sólido amarelo. Espectro de massa (CI (CH_4), m/z) Calculado para $C_{10}H_{16}BrN_3OSi$, 302,0/304,0 (M+H), encontrado 302,1/304,1.

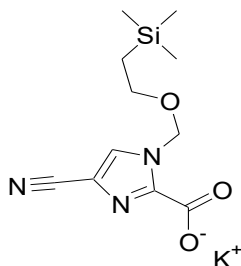
c) Éster de etila de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-

etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



[00093] A uma solução de 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrila (0,55 g, 1,8 mmol) (tal como preparado na etapa anterior) em THF (6 mL) à -40°C foi adicionada gota a gota uma solução a 2M i-PrMgCl em THF (1 mL). A reação foi deixada agitar durante 10 minutos a -40°C e em seguida resfriada para -78°C, e cianoformiato de etila (0,3 g, 3,0 mmols) foi adicionado. A reação foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A reação foi extinguida com NH₄Cl aquoso saturado, diluída com EtOAc (20 mL) e lavada com salmoura (2 x 20 mL), e a camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e em seguida concentrada. O composto do título foi eluído de um cartucho de SPE de 20 g (sílica) com 30% de EtOAc/hexano para produzir 0,4 g (74%) de um óleo incolor. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado. para C₁₃H₂₁N₃O₃Si, 296,1 (M+H), encontrado 296,1.

d) Sal de potássio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato

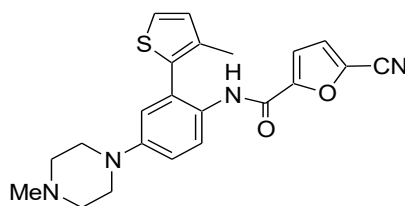


[00094] A uma solução de éster de etila de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0,4 g, 1,3 mmol) (tal como preparado na etapa anterior) em etanol (3 mL) foi adicionado uma solução a 6M KOH (0,2 mL) e a reação foi agitada durante 10 minutos e em seguida concentrada para produzir 0,40 g (100%) do

composto do título como um sólido amarelo. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). Espectro de massa (ESI-neg, m/z) Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, 266,1 (M-H), encontrado 266,0.

Exemplo 4

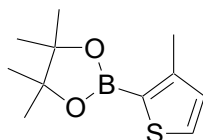
[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



a) 1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina

[00095] 2-Bromo-4-fluoronitrobenzeno (949 mg, 4,31 mmols) foi adicionado em duas porções a N-metilpiperazina limpa (8 mL) a 0°C e deixada aquecer a temperatura ambiente. A reação foi aquecida para 60°C durante 1 hora, e em seguida foi diluída com 50 mL de EtOAc e vertida em H_2O (50 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquosa saturada, secada (Na_2SO_4), e concentradas a vácuo para produzir 580 mg (45%) do composto do título como um sólido amarelo: espectro de Massa (ESI, m/z): Calculado. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$, 300,0 (M+H), encontrado 300,1.

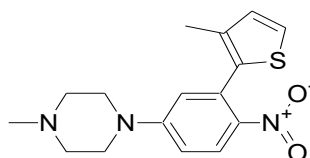
b) 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano



[00096] A uma solução agitada de 2-bromo-3-metilitiofeno (337 mg, 1,9 mmol) em 8 mL de THF às -40°C foi adicionado n-BuLi (0,8 mL, 2,5 M/hexanos), e a reação foi deixada agitar durante 30 minutos. Neste momento 2-isopropóxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (775 μL , 3,8 mmols) foi adicionado, e a reação foi deixada aquecer a temperatura

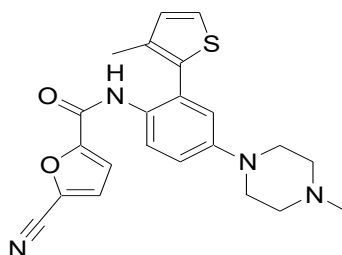
ambiente, e agitação foi continuada durante 1 hora. A reação foi resfriada em seguida a 0°C e extinguida com NaHCO₃ aquosa saturada (10 mL). A mistura foi vertida em EtOAc (100 mL), lavada com H₂O (2 x 50 mL), secada (Na₂SO₄) e concentrada a vácuo. A purificação do resíduo através de cromatografia em camada fina preparativa em sílica-gel (20% EtOAc-hexano) forneceu 224 mg (53%) do composto do título como um óleo. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 1,36 (s, 12H), 2,5 (s, 3H), 6,99 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

c) 1-Metil-4-[3-(3-metil-tiofen-2-il)-4-nitro-fenil]-piperazina



[00097] A um frasco contendo 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (68 mg, 0,2 mmol, tal como preparado no Exemplo 4, etapa (a)), 4,4, 5,5-tetrametil-2-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano (61 mg, 0,27 mmol, tal como preparado na etapa anterior) e Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 6 mol%) foi carregado de tolueno (3 mL), etanol (3 mL) e Na₂CO₃ a 2M (4 mL). A mistura resultante foi aquecida a 80°C durante 2 horas e em seguida vertida em EtOAc (25 mL). A camada orgânica foi separada, secada (Na₂SO₄) e concentrada a vácuo. Purificação através de cromatografia em camada fina preparativa em sílica-gel (EtOAc) forneceu 40 mg (63%) do composto do título como um sólido amarelo claro. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₁₉N₃O₂S, 318,1 (M+H), encontrado 318,2.

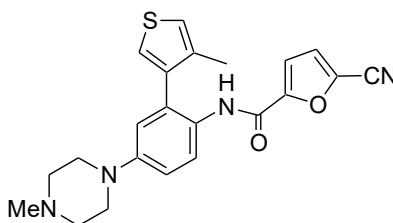
d) [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



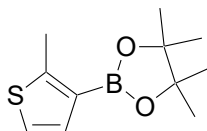
[00098] 1-metil-4-[3-(3-metil-tiofen-2-il)-4-nitro-fenil]-piperazina (60 mg, 0,18 mmol, tal como preparado na etapa anterior) foi agitado com 40 mg de Pd-C a 5% em MeOH (5 mL) sob H₂ (1 atm) durante 2 horas. A reação foi filtrada por Celita e concentrada a vácuo para produzir 40 mg (72%) de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenilamina como um sólido marrom que foi imediatamente empregado sem purificação adicional. Empregando-se um procedimento similar para o Exemplo 9, etapa (c), 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenilamina (40 mg, 0,13 mmol) foi deixado reagir com cloreto de 5-ciano-furan-2-carbonila (30 mg, 0,19 mmol, tal como preparado no Exemplo 9, etapa (c)) na presença de DIEA (61 µL, 0,34 mmol) para produzir 18,9 mg (36%) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 2,13 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,59 - 2,62 (m, 4H), 3,24 - 3,27 (m, 4H), 6,92 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 2,8, 9,0 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 9,0 Hz); espectro de Massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₂N₄O₂S, 407,1 (M+H), encontrado 407,1.

Exemplo 5

[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



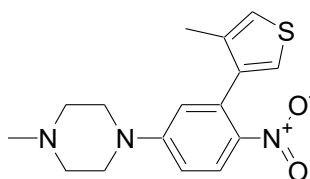
a) 4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-metil-tiofen-3-il)-[1,3,2]dioxaborolano



[00099] Empregando-se um procedimento similar para Exemplo 4,

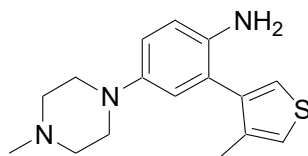
etapa (b), 3-bromo-4-metiltiofeno (571 mg, 3,2 mmols) foi tratado com *n*-BuLi (1,41 mL, 2,5M/hexanos) e em seguida deixado reagir com 2-isopropóxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (775 µL, 3,8 mmols) para produzir 189 mg (26%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz):δ 1,32 (s, 12H), 2,42 (s, 3H), 6,90 - 6,91 (m, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 2,9 Hz).

b) 1-Metil-4-[3-(4-metil-tiofen-3-il)-4-nitro-fenil]-piperazina



[000100] Empregando-se um procedimento similar para o Exemplo 4, etapa (c), 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (162 mg, 0,54 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-tiofen-3-il)-[1,3,2]dioxaborolano (145 mg, 0,64 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 6% em mol) foi deixado reagir para produzir 108 mg (71%) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz):δ 2,02 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,55 - 2,57 (m, 4H), 3,42 - 3,45 (m, 4H), 6,66 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,99 - 7,00 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 9,2 Hz).

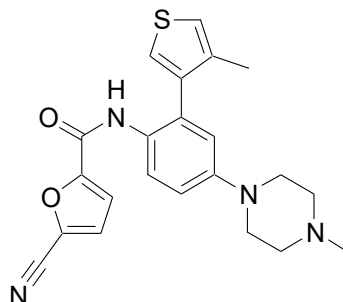
c) 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenilamina



[000101] Empregando-se um procedimento similar para o Exemplo 4, etapa (d), 1-metil-4-[3-(4-metil-tiofen-3-il)-4-nitro-fenil]-piperazina (100 mg, 0,32 mmol) foi agitado com 80 mg Pd-C a 5% sob H₂ para produzir 82 mg (89%) do composto do título como um óleo escuro que foi imediatamente empregado sem espectro de purificação adicional (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₂₁N₃S, 288,15 (M+H), encontrado 288,1.

d) [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-

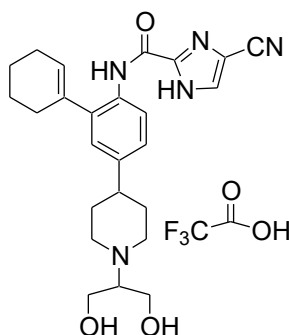
amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



[000102] Empregando-se um procedimento similar para o Exemplo 9, etapa (c), cloreto de 5-ciano-furan-2-carbonila (64 mg, 0,41 mmol, tal como preparado no Exemplo 9, etapa (c)) foi deixado reagir com 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenilamina (80 mg, 0,27 mmol, tal como preparado na etapa anterior) na presença de DIEA (0,10 mL, 0,59 mmol) para produzir 25,8 mg (24%) do composto do título como um sólido amarelo. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 2,09 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,59 - 2,60 (m, 4H), 3,24 - 3,26 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 6,98 - 7,06 (m, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 407,1 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 407,1.

Exemplo 6

[000103] Sal de ácido trifluoroacético {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-hidróxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) {2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

[000104] A uma suspensão de sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-

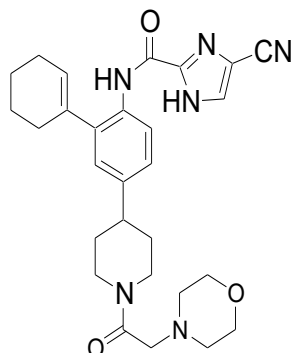
1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (81 mg, 0,16 mmol, tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)) em CH₂Cl₂ (3 mL) foi adicionado NEt₃ (33 µL, 0,24 mmol). A solução foi tratada em seguida com 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ona (31 mg, 0,24 mmol) e a reação foi deixada agitar durante 3 horas. Neste tempo NaBH(OAc)₃ (51 mg, 0,24 mmol) foi adicionado em uma porção, e a reação foi deixada agitar durante umas 4 horas adicionais. A reação foi diluída com H₂O (10 mL) e extraída com EtOAc (2 x 25 mL). Os extratos orgânicos foram secados (Na₂SO₄) e concentrados a vácuo. A purificação através de cromatografia em camada fina preparativa em sílica-gel (MeOH-CHCl₃ a 10%) forneceu 22 mg (28%) do composto do título como um semi-sólido quase branco. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₅N₅O₃, 490,2 (M+H), encontrado 490,6.

b) Ácido trifluoro-acético {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-hidróxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

[000105] A uma solução de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (22 mg, 0,04 mmol, tal como preparado na etapa anterior) em THF-H₂O (1 mL, 4:1 v/v) foi adicionado TFA (0,4 mL), e a reação foi deixada agitar durante 1 hora. A remoção do solvente sob vácuo produziu 14 mg (60%) do composto do título como uma espuma ambarina. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,78 - 1,90 (m, 4H), 2,03 - 2,16 (m, 3H), 2,29 (br s, 4H), 2,88 - 2,96 (m, 1H), 3,37 - 3,40 (m, 1H), 3,46 - 3,53 (m, 2H), 3,74 - 3,78 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 2,0, 8,4 Hz), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz); espectro de Massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₁N₅O₃, 450,2 (M+H), encontrado 450,2.

Exemplo 7

{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

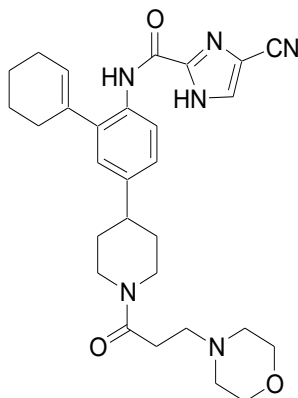


[000106] A uma solução de éster de etila de ácido morfolin-4-il-acético (117 mg, 0,67 mmol) em etanol (4 mL) foi adicionado KOH a 6N (110 μ L, 0,67 mmol) por meio de seringa e a agitação foi continuada durante 3 horas. Concentração a vácuo produziu 122 mg (100%) de sal de potássio ácido morfolin-4-il-acético. A uma mistura de sal de potássio ácido morfolin-4-il-acético (29 mg, 0,15 mmol), sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (65,1 mg, 0,13 mmol, tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)) e PyBroP (93 mg, 0,19 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) foi adicionado DIEA (51 μ L, 0,29 mmol) e a reação foi deixada agitar durante a noite. A reação foi diluída com CH_2Cl_2 (50 mL), lavada com H_2O (2 x 25 mL), secada (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo. Purificação do produto bruto através de TLC preparativa em sílica-gel produziu 8,1 mg (12%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 1,68 - 2,04 (m, 5H), 2,20 - 2,29 (m, 4H), 2,53 - 2,78 (m, 5H), 3,09 - 3,23 (m, 6H), 3,35 - 3,40 (m, 1H), 3,72 (br s, 4H), 4,16 - 4,22 (m, 1H), 4,73 - 4,77 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, $J = 0,6, 8,0$ Hz), 7,73 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 9,48 (s, 1H); espectro de Massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$, 503,27 (M+H), encontrado 503,1.

Exemplo 8

{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-

il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

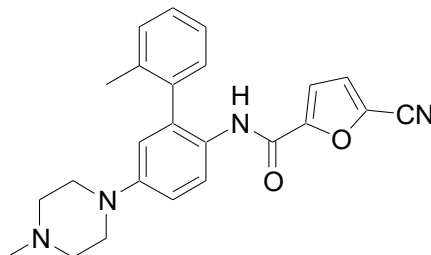


[000107] A um frasco contendo sal de potássio de ácido 3-morfolin-4-il-propiónico (94 mg, 0,47 mmol, preparado de éster de etila de ácido 3-morfolin-4-il-propiónico exatamente tal como descrito no Exemplo 7, sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 7,4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (179 mg, 0,36 mmol, tal como preparado no Exemplo 14 (b)), EDCI (83 mg, 0,43 mmol), e HOBT (68 mg, 0,5 mmol) foi adicionado DMF (4 mL). À suspensão agitada foi adicionado DIEA (157 μ L, 0,9 mmol) e a reação foi deixada agitar durante a noite. A reação foi diluída com H₂O (10 mL) e extraída com EtOAc (2 x 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na₂SO₄), concentrados a vácuo e o produto bruto foi purificado através de TLC preparativa em sílica-gel para produzir 10,4 mg (6%) do composto do título como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 1,49 - 1,93 (m, 5H), 2,22 - 2,31 (m, 3H), 2,52 (br s, 4H), 2,58 - 2,63 (m, 3H), 2,74 - 2,76 (m, 4H), 3,10 - 3,17 (m, 2H), 3,72 (br s, 4H), 3,97 - 4,02 (m, 2H), 4,76 - 4,81 (m, 2H), 5,81 - 5,82 (m, 1H), 6,81 - 6,82 (m, 1H), 6,99 - 7,00 (m, 1H), 7,09 - 7,13 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 9,51 (s, 1H); espectro de Massa (ESI, *m/z*): Calculado para C₂₉H₃₆N₆O₃, 517,28 *M*+*H*), encontrado 517,3.

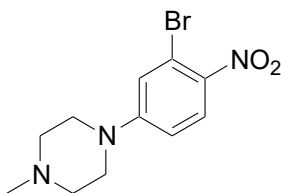
Exemplo 9

[2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido

5-ciano-furan-2-carboxílico

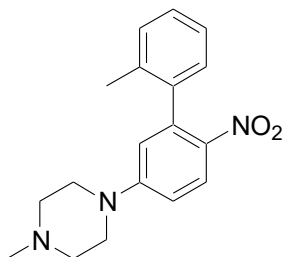


a) 1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina



[000108] A uma solução resfriada de (0°C) de 1,00 g (4,55 mmols) de 2-bromo-4-fluoronitrobenzeno (Oakwood) em 12 mL de EtOH foi adicionado 1,52 mL (13,7 mmols) de piperidina. A solução foi agitada a 0°C durante 0,5 hora e em seguida a 60°C durante 4 horas. A mistura foi concentrada a vácuo, dissolvida em EtOAc (60 mL), lavada com água (3 x 100 mL) e salmoura (100 mL), e secada (Na₂SO₄). Concentração a vácuo e cromatografia em uma coluna de SPE de sílica de 50 g com 1 a 3% de MeOH- diclorometano forneceu 1,06 g (77%) do composto do título como um sólido amarelo catanhado. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₁₁H₁₄BrN₃O₂, 300,0 (M+H, ⁷⁹Br), encontrado 300,1.

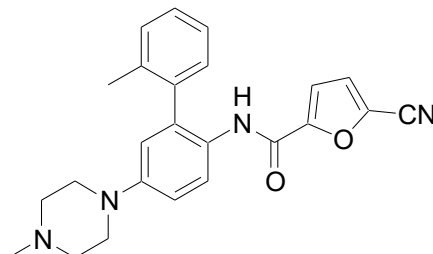
b) 1-Metil-4-(2'-metil-6-nitro-bifenil-3-il)-piperazina



[000109] Uma mistura de 200 mg (0,666 mmol) 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (tal como preparado na etapa anterior), 136 mg (0,999 mmol) e 77,0 mg (0,0666 mmol) de

tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) sob Ar foi adicionado 4,0 mL de dimetoxietano desgaseificado (DME) e 400 μ L (0,799 mmol) de Na_2CO_3 aquoso a 2,0 M. A mistura foi aquecida com agitação sob Ar a 80°C durante 14 horas. A mistura resfriada (RT) foi concentrada e cromatografado em uma coluna de SPE de sílica de 10 g com 1 a 5% de MeOH em diclorometano-hexano (1:1). As frações do produto foram tratadas com 80 mg de carbono descolorante, filtradas, concentradas, e em seguida recromatografadas em uma coluna similar com 1 a 3% de EtOH-diclorometano para produzir 265 mg do composto do título como uma resina amarela (75% de pureza por ^1H -RMN como uma mistura com trifenilfosfina) que foi empregada na reação seguinte sem purificação adicional: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$, 312,2 (M+H), encontrado 312,2.

c) [2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



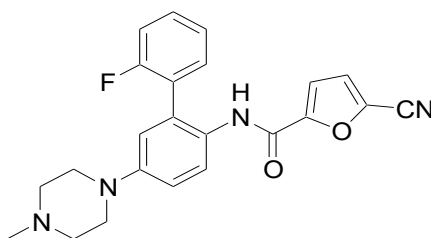
[000110] Uma mistura de 140 mg (0,337 mmol baseado em 75% de pureza) de 1-metil-4-(2'-metil-6-nitro-bifenil-3-il)-piperazina (tal como preparado na etapa anterior) e 70 mg de paládio sobre carbono a 10% (Degussa tipo E101-NE/W, Aldrich, 50% em peso de água) em 5 mL de THF foi agitado vigorosamente sob um balão de hidrogênio durante 1 hora. A mistura foi filtrada (Celita), lavada com diclorometano (2 x 2 mL), e a solução da anilina resultante foi colocada sob Ar e empregada imediatamente na reação seguinte.

[000111] Simultaneamente para a redução acima, 55,4 mg (0,404 mmol) de ácido 5-cianofuran-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 1) em 2,5 mL de diclorometano anidro sob um tubo de

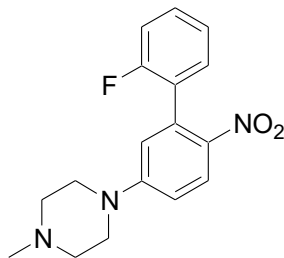
secagem de CaSO_4 foi tratado com 52,9 μL (0,606 mmol) de cloreto de oxalila seguido por 10 μL de DMF anidro. A solução foi agitada durante 25 minutos e rapidamente concentrada a vácuo a 20 a 25°C. O cloreto de 5-ciano-furan-2-carbonila resultante foi colocado a vácuo elevado durante 2 a 3 minutos e em seguida imediatamente colocado sob Ar, resfriado a 0°C em um banho de gelo, e tratado com a solução de anilina produzida acima seguida por 141 μL (0,808 mmol) de N,N-diisopropiletilamina (DIEA). Após agitação durante 30 minutos a temperatura ambiente a mistura foi concentrada a vácuo, e o resíduo resultante foi cromatografado em uma coluna de SPE de sílica de 20 g com 2 a 10% de EtOH -diclorometano para produzir uma resina amarela (que foi cristalizada de EtOAc-hexano) para produzir 17,2 mg (13%) do composto do título puro como um sólido amarelo junto com 70,3 mg de composto do título impuro. A fração impura foi dissolvida em 50 mL de EtOAc, lavada com $\text{NaHCO}_3\text{-K}_2\text{CO}_3$ a 1M aquosa saturada (1:1, 2 x 20 mL) e salmoura (20 mL), secada (Na_2SO_4) e concentrada para produzir 43,4 mg (32%) composto do título adicional como um sólido amarelo cristalino (produção total de 45%). ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,32 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,73 (br s, 1H), 7,34 - 7,54 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,12, 7,14 (AB q, 2H, J = 3,7 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 9,0, 2,8 Hz), 3,25 - 3,27 (m, 4H), 2,59 - 2,62 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), e 2,15 (s, 3H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$, 401,2 (M+H), encontrado 401,1.

Exemplo 10

[2'-flúor-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

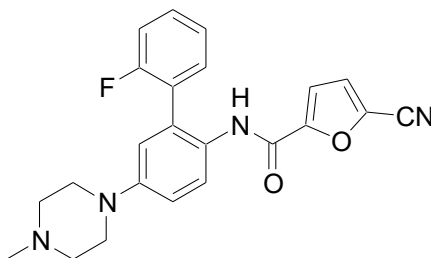


a) 1-(2'-flúor-6-nitro-bifenil-3-il)-4-metil-piperazina



[000112] O procedimento do Exemplo 9, etapa (b) foi seguido empregando-se 75,0 mg (0,250 mmol) 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (tal como preparado no Exemplo 9, etapa (a)), 136 mg (0,999 mmol) ácido 2-fluorofenilborônico, 26,8 mg (0,0232 mmol) de tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) e 400 μ L (0,799 mmol) de Na_2CO_3 aquoso a 2 M em DME exceto a mistura foi aquecida durante 22 horas. A cromatografia em uma coluna de SPE de sílica de 5 g com 1 a 5% de MeOH em diclorometano-hexano (1:1) forneceu 95,0 mg do composto do título (76% de pureza por ^1H -RMN como uma mistura com trifenilfosfina) como uma resina amarela que foi empregada na reação seguinte sem purificação adicional. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$, 316,1 (M+H), encontrado 316,2.

b) [2'-flúor-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

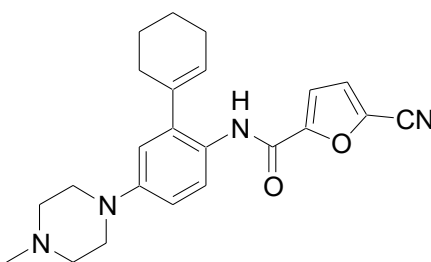


[000113] O procedimento do Exemplo 9, etapa (c) foi seguido empregando-se 93,2 mg (0,225 mmol baseado em 76% de pureza) de 1-(2'-flúor-6-nitro-bifenil-3-il)-4-metil-piperazina (tal como preparado na etapa anterior), 46 mg de paládio sob carbono a 10%, 37,0 mg (0,270 mmol) de ácido 5-cianofuran-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 1), 35,3 μ L (0,405 mmol) de cloreto de oxalila, 5,0 μ L de DMF

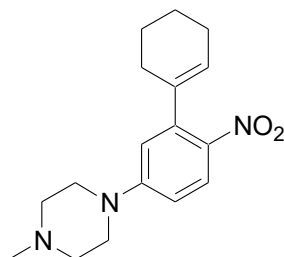
anidroso, e 94,1 μL (0,540 mmol) de DIEA. A cromatografia em uma coluna de SPE de sílica de 5 g com 1 a 4% de MeOH -diclorometano forneceu 69,8 mg (77%) do composto do título como uma resina amarela. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,04 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,93 (br s, 1H), 7,434 - 7,48 (m, 1H), 7,37 (td, 1H, $J = 7,5, 1,8$ Hz), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,13, 7,18 (AB q, 2H, $J = 3,7$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 9,0, 2,9$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 3,24 - 3,27 (m, 4H), 2,57 - 2,60 (m, 4H), e 2,36 (s, 3H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$, 405,2 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 405,2.

Exemplo 11

[2-Cicloex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



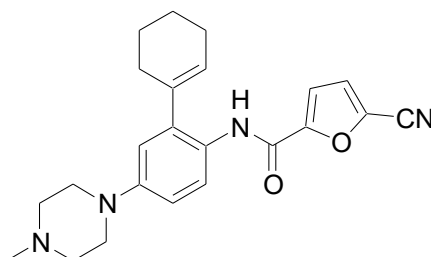
a) 1-(3-Cicloex-1-enil-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina



[000114] Uma mistura de 102 mg (0,340 mmol) de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (tal como preparado no Exemplo 9, etapa (a)), 59,7 mg (0,474 mmol) ácido cicloexen-1-ilborônico, 43,8 mg (0,0379 mmol) de tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) sob Ar foi tratado com 206 μL (0,412 mmol) de Na_2CO_3 aquoso desgaseificado a 2,0 M, 0,6 mL de tolueno anidroso desgaseificado e 0,2 mL de EtOH anidroso desgaseificado e a mistura foi aquecida a 100°C durante 21 horas. Após o resfriamento a temperatura ambiente, a mistura foi vertida em

EtOAc (10 mL), lavada com salmoura (10 mL), secada (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo. A cromatografia em uma coluna de SPE de sílica de 5 g com 1 a -3% de EtOH em diclorometano forneceu 126 mg do composto do título (74% de pureza por RP-HPLC (coluna C18) como uma mistura com trifenilfosfina) como um óleo amarelo que foi empregado na reação seguinte sem purificação adicional. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, 302,2 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 302,2.

b) 2-Cicloex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



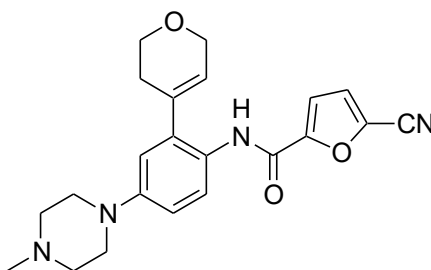
[000115] A 122 mg (0,299 mmol baseado em 74% pureza) de 1-(3-cicloex-1-enil-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (tal como preparado na etapa anterior) em 5,0 mL de EtOH-água (2:1) foi adicionado 83,8 mg (1,50 mmol) de pó de férreo e 160 mg (2,99 mmols) de NH_4Cl e a mistura refluxada sob Ar durante 12 horas. Um adicional de 83,8 mg (1,50 mmol) de pó de férreo foi adicionado, e a mistura foi refluxada durante 1 hora. A mistura foi vertida em EtOAc (12 mL), filtrada (Celita), lavada com EtOAc (2 x 4 mL), concentrada a vácuo e dissolvida em THF anidroso (4,0 mL). A solução de anilina resultante foi colocada sob Ar e empregada imediatamente na reação seguinte.

[000116] 61,6 mg (0,449 mmol) de ácido 5-cianofuran-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 1) em 2,5 mL de diclorometano anidroso sob um tubo de secagem de CaSO_4 e foi tratado com 60,0 μL (0,688 mmol) de cloreto de oxalila seguido por 10 μL de DMF anidroso. A solução foi agitada durante 25 minutos e rapidamente concentrada a vácuo a 20 a -25°C . O resíduo foi colocado a vácuo elevado durante 2

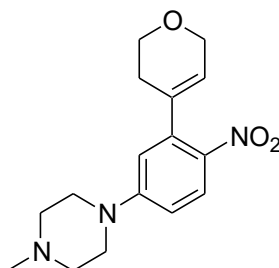
a 3 minutos e em seguida imediatamente colocado sob Ar, resfriou a 0°C em um banho de gelo e tratado com a solução de anilina produzida acima seguida por 104 µL (0,598 mmol) de DIEA. Após agitação de 30 minutos a temperatura ambiente a mistura foi concentrada a vácuo, dissolvida em EtOAc (20 mL), lavada com K₂CO₃ a 1M (2 x 10 mL) e salmoura (10 mL), secada (Na₂SO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi cromatografado em uma coluna de SPE de sílica de 10 g com 1 a 4% de MeOH-diclorometano para produzir uma resina amarela que foi cristalizada em seguida de Et₂O-hexano para produzir 84,7 mg (72%) do composto do título como um sólido amarelo cristalino. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,57 (br s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,20, 7,23 (AB q, 2H, J = 3,7 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 9,0, 2,9 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 5,84 - 5,85 (m, 1H), 3,20 - 3,22 (m, 4H), 2,57 - 2,59 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,23 - 2,30 (m, 4H) e 1,79 - 1,84 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₆N₄O₂, 391,2 (M+H), encontrado 391,2.

Exemplo 12

[2-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

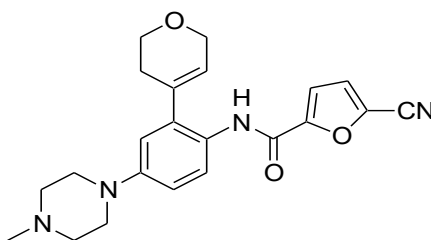


a) 1-[3-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-fenil]-4-metil-piperazina



[000117] 1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (tal como preparado no Exemplo 9, etapa (a)) (225,1 mg, 0,79 mmol), K_2CO_3 (310,9 mg, 2,25 mmols) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piran (Murata, M., e outros, Syntesis, 778 (2000)) (157 mg, 0,75 mmol) em dioxana (5 mL) foi aquecido a 80°C durante a noite sob Ar. A mistura reacional foi deixada resfriar a temperatura ambiente, concentrada, e o resíduo resultante foi cromatografado em sílica (10% de EtOAc /hexano - 20% de MeOH/ EtOAc) para obter o composto do título (82 mg, 36%). 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 8,04 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 9,4, 2,6 Hz), 6,58 (m, 1H, J = 2,6 Hz), 5,58 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,95 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,46 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (m, 2H).

b) [2-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

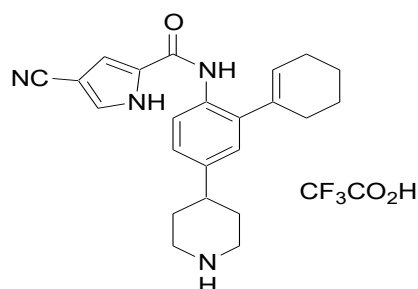


[000118] 1-[3-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-fenil]-4-metil-piperazina (como preparado na etapa anterior) (80 mg, 0,26 mmol) foi convertido à amina correspondente empregando um procedimento similar para o Exemplo 4, etapa (d), e acoplado com cloreto de 5-ciano-furan-2-carbonila tal como preparado no Exemplo 9, etapa (c) (obtido de 137 mg, 1,00 mmol de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico tal como preparado no Exemplo 1) em CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C. O produto foi isolado através de cromatografia instantânea em sílica (50% de EtOAc/hexano - 10% de MeOH/EtOAc) para obter o composto do título (62,2 mg, 60%). 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 8,35 (br s, 1H), 8,12 (d, 1H cada, J = 8,76 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 5,08 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 5,08 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 8,76, 2,7 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 5,88 (br s,

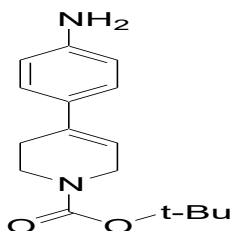
1H), 4,34 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,23 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,38 (br s, 5H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₄N₄O₃, 393,1 (M+H), encontrado 393,2.

Exemplo 13

[000119] Sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

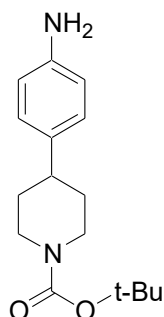


a) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico



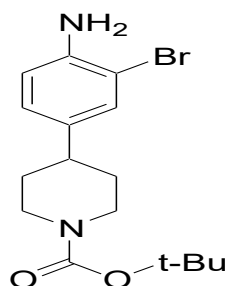
[000120] O composto do título foi preparada por acoplamento de Suzuki de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina com éster de terc-butila de ácido 4-trifluorometanossulfonilóxi-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (Síntese, 993, (1991)) de acordo com o procedimento no Exemplo 35, etapa (b). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₂₂N₂O₂, 275,2 (M+H), encontrado 275,1.

b) Éster de terc-butila de ácido de 4-(4-amino-fenil)-piperidina-1-carboxílico



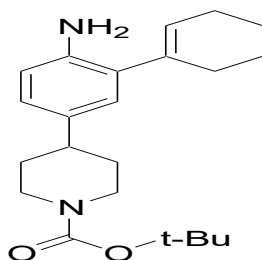
[000121] Uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,35 g, 1,2 mmol) (tal como preparado na etapa anterior) em metanol foi hidrogenada sobre Pd/C a 10% a 1,4061 kg/cm² durante 1 hora. A solução foi filtrada e concentrada para produzir 0,35 g (100%) do composto do título como um sólido amarelo: espectro de Massa (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₂₄N₂O₂, 277,2 (M+H), encontrado 277,1.

c) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidina-1-carboxílico



[000122] A uma solução de éster de terc-butila de ácido de 4-(4-amino-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,20 g, 0,71 mmol) (tal como preparado na etapa anterior) em DCM (3 mL) foi adicionado N-bromossuccinimida (NBS) (0,13 g, 0,71 mmol), e a reação agitada a temperatura ambiente durante 10 horas. A reação foi diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com NaHCO₃ (2 x 10 mL) e salmoura (10 mL). Concentração da camada orgânica forneceu 0,26 g (100%) do composto do título como uma espuma amarela. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₂₃BrN₂O₂, 355,1 (M+H), encontrado 355,1.

d) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico



[000123] Um frasco foi carregado com éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,13 g, 0,36 mmol) (tal como preparado na etapa anterior), ácido borônico de cicloex-1-enila (0,060 g, 0,48 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,04 g, 10% em mol), Na₂CO₃ a 2M aquoso (1,5 mL), etanol (1,5 mL), e tolueno (3 mL), e aquecido a 80°C durante 3 horas. A reação foi diluída EtOAc (10 mL), lavada com NaHCO₃ (2 x 10 mL) e salmoura (10 mL), e a camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e em seguida foi concentrada. O composto do título foi eluído de um cartucho SPE de 20 g (sílica) com 30% de EtOAc/hexano para produzir 0,10 g (85%) do composto do título como um óleo amarelo. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₃₂N₂O₂, 357,2 (M+H), encontrado 357,1.

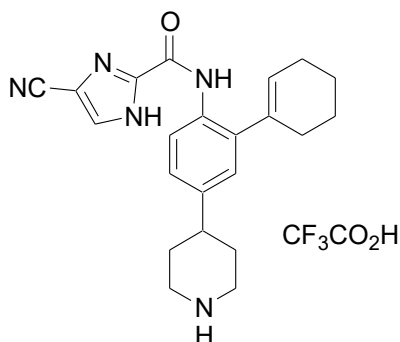
e) Sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

[000124] Um frasco foi carregado com éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,050 g, 0,14 mmol) (tal como preparado na etapa anterior), Ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (0,019 g, 0,14 mmol) (tal como preparado no Exemplo 2), EDCI (0,040 g, 0,21 mmol), HOBT (0,019 g, 0,14 mmol), DIEA (0,073 mL, 0,42 mmol), e DCM (0,5 mL) e agitado a 25°C durante 10 horas. A reação foi carregada diretamente em um cartucho (sílica) de extração de fase sólida (SPE) de 10 g e o intermediário resultante foi eluído com 30% de EtOAc/hexano. Este composto foi agitado a temperatura ambiente durante 1 hora em 50% TFA/DCM (2 mL) e em seguida concentrado e purificado por RP-HPLC (C18), eluição com 30 a 50% de CH₃CN em 0,1% de TFA/H₂O durante 12 minutos para produzir o composto do título (0,052 g, 77%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 3,54. (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para

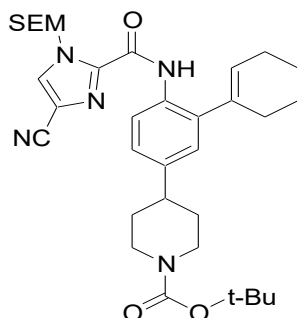
$C_{23}H_{26}N_4O$, 375,2 (M+H), encontrado 375,1.

Exemplo 14

[000125] sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico



[000126] A uma solução de sal de potássio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (3,34 g, 10,9 mmols) (tal como preparado no Exemplo 3, etapa (d)) em 20 mL de DCM foi adicionado DIEA (3,8 mL, 21,8 mmols) e PyBroP (5,6 g, 12,0 mmols), e a reação agitada a 25°C durante 15 minutos. Uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (3,9 g, 10,9 mmols) (tal como preparado no Exemplo 13, etapa (d)) em 10 mL foi adicionado DCM e a reação agitada durante 8 horas a 25°C. A reação foi diluída EtOAc (60 mL) e lavada com $NaHCO_3$ (2 x 60 mL) e salmoura (100 mL) e a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e em seguida foi concentrada. O composto do título foi purificada através de cromatografia instantânea (sílica-gel, 2%

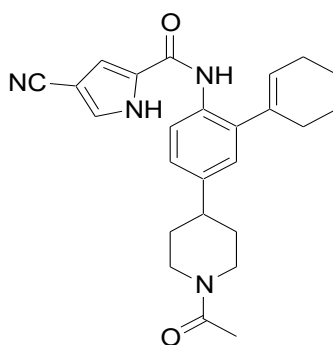
de EtOAc/DCM) para produzir 5,5 g (85%) do composto do título como um óleo amarelo. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{33}H_{47}N_5O_4Si$, 606,2 (M+H), encontrado 606,2.

b) sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

[000127] A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (1,5 g, 2,5 mmols) (tal como preparado na etapa anterior) em 10 mL de DCM e 0,3 mL de EtOH foram adicionados 3 mL de TFA e a solução agitados durante 3 horas a 25°C. A reação foi diluída com 5 mL de EtOH e em seguida foi concentrada. O resíduo foi cristalizado de metanol e éter de etila para produzir 0,85 g (70%) do composto do título como um sólido branco. 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,54. (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 6H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{22}H_{25}N_5O$, 376,2 (M+H), encontrado 376,2.

Exemplo 15

[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

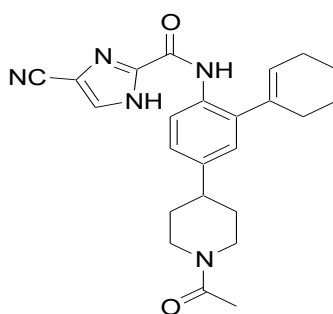


[000128] O composto do título foi preparado de Sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 13, etapa (e)) de acordo com o procedimento no Exemplo 37. 1H -RMN

(400 MHz, CDCl_3) δ 10,82 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,88 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,80 (m, 8H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$, 417,2 (M+H), encontrado 417,1.

Exemplo 16

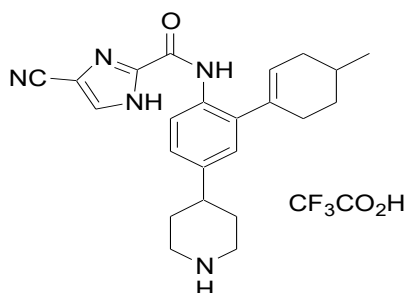
[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



[000129] O composto do título foi preparado de Sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 13, etapa (b)) de acordo com o procedimento no Exemplo 37: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,12 (br s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,84 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (m, 8H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$, 418,2 (M+H), encontrado 418,1.

Exemplo 17

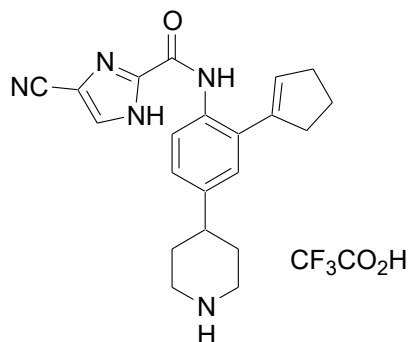
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4-metil-cicloex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida sal de ácido trifluoroacético



[000130] O composto do título foi preparado de sal de potássio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (tal como preparado no Exemplo 3, etapa (d)) e éster de terc-butila de ácido de 4-[4-amino-3-(4-metil-cicloex-1-enil)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 13, etapa (d), substituição de ácido borônico de 4-metil-1-cicloex-1-enila para ácido borônico cicloex-1-enila) de acordo com o procedimento para o exemplo 14: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,54. (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,92 (m, 5H), 1,54 (m, 1H), 1,12 (d, 3H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$, 390,2 (M+H), encontrado 390,2.

Exemplo 18

[000131] Sal de ácido trifluoroacético (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



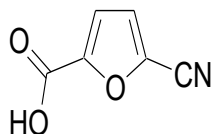
[000132] O composto do título foi preparado de Sal de potássio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (tal como preparado no Exemplo 3, etapa (d)) e éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-ciclopent-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 13, etapa (d), substituição de ácido borônico ciclopenten-1-ila para ácido borônico cicloex-1-enila) de acordo com o procedimento para o exemplo 14. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,25 (br s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,18 (m, 2H),

3,00 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 1,92 (m, 5H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{21}H_{23}N_5O$, 362,2 (M+H), encontrado 362,2.

Exemplo 19

[000133] Um método alternativo para a síntese do intermediário descrito no Exemplo 1 é descrito abaixo.

[000134] Ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

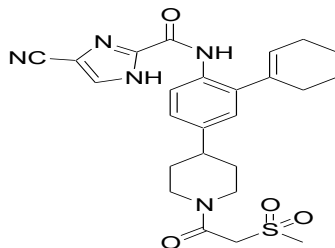


[000135] Um frasco de fundo redondo, de três gargalos de 250 mL, equipado com um agitador mecânico, uma manta de aquecimento, e um condensador foi carregado com ácido 5-formil-2-furancarboxílico (9,18 g, 65,6 mmols) e piridina (60 mL). Cloridrato de hidroxilamina (5,01 g, 72,2 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida para 85°C. Anidrido acético (40 mL) foi adicionado e a reação foi agitada a 85°C durante 3 horas, após cujo tempo o solvente foi evaporado para 40°C sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água, basificado com solução de NaOH a 2,0 N para pH 9, e extraído com 4:1 de diclorometano/2-propanol até que a piridina fosse completamente removida (5 x 200 mL). A solução aquosa foi em seguida acidificada com solução de HCl a 2,0 N para pH 2, saturada com NaCl sólido, e extraída com 4:1 de diclorometano/2-propanol (5 x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 e concentrados a vácuo até secura. O resíduo foi cristalizado de diclorometano para produzir 6,80 g do composto do título como um sólido branco (76%). Espectro de massa (ESI-neg, m/z) Calculado para $C_6H_3NO_3$, 136,0 (M-H), encontrado 136,1. O espectro de de 1H RMN foi consistente com a estrutura designada.

Exemplo 20

{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metanossulfonil-acetil)-piperidin-4-

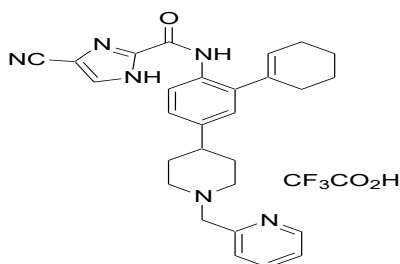
il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



[000136] Um frasco foi carregado com ácido metanossulfonil-acético (14 mg, 0,10 mmol), EDCI (30 mg, 0,15 mmol), HOBt (14 mg, 0,10 mmol), DIEA (36 μ L, 0,20 mmol) e 0,5 mL de DCM e agitado a 25°C. Depois de 10 minutos, uma solução contendo sal de TFA (2-Cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (40 mg, 0,08 mmol) (tal como preparado no Exemplo 20, etapa (b)) e NEt₃ (14 μ L, 0,09 mmol) em 0,5 mL foi adicionado DCM e a reação deixada prosseguir durante 10 horas a 25°C. A mistura reacional foi carregada em um cartucho de SPE de 5 g (sílica) e o composto do título foi eluído com EtOH/EtOAc a 10% para produzir 10 mg (25%) de um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 11,60 (br s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 5H), 1,72 (m, 1H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₉N₅O₄S, 496,2 (M+H), encontrado 496,2.

Exemplo 21

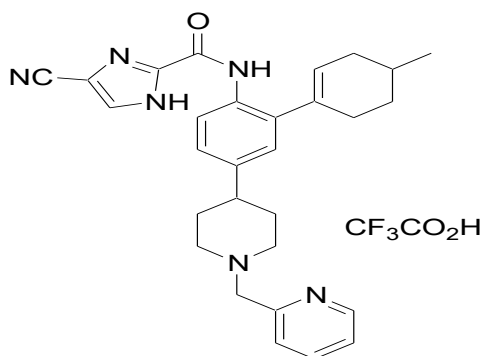
[000137] Sal de ácido trifluoroacético[2-cicloex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



[000138] Um frasco foi carregado com sal de TFA (2-Cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (88 mg, 0,18 mmol) (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)), piridina-2-carbaldeído (17 μ L, 0,21 mmol), NEt₃ (30 μ L, 0,21 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (56 mg, 0,25 mmol) e 0,8 mL de 1,2-dicloroetano e agitado durante 10 horas a 25°C. O solvente foi evaporado, e o composto do título foi purificado por RP-HPLC (C18), eluição com 30 a 50% de CH₃CN em TFA/H₂O a 0,1% durante 20 minutos para produzir 81 mg (78%) de um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,25 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 1,72 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₀N₆O, 467,2 (M+H), encontrado 467,2.

Exemplo 22

[000139] Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-cicloex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico

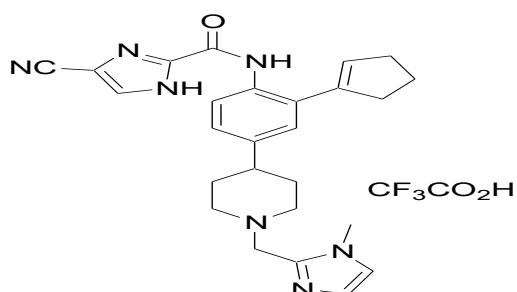


[000140] Este composto foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 21 de [2-(4-metil-cicloex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 17) e piridina-2-carbaldeído. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,25 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,72

(s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,48 - 2,22 (m, 3H), 2,18 - 2,06 (m, 4H), 1,98 - 1,82 (m, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,02 (s, 3H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{28}H_{32}N_6O$, 481,2 (M+H), encontrado 481,2.

Exemplo 23

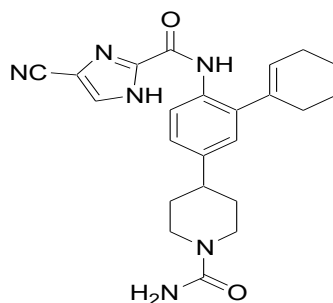
[000141] Sal de ácido trifluoroacético {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



[000142] Este composto foi preparado de sal de TFA de (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 18) e 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído de acordo com o procedimento no Exemplo 21. 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,82 - 2,40 (m, 7H), 2,13 - 1,84 (m, 6H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{29}N_7O$, 456,2 (M+H), encontrado 456,2.

Exemplo 24

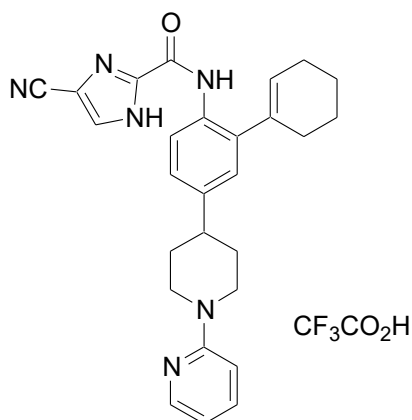
[000143] Amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico



[000144] Um frasco foi carregado com Sal de TFA de (2-Cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (51 mg, 0,10 mmol) (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)), NEt₃ (22 µL, 0,15 mmol), isocianato de trimetilsilila (16 µL, 0,11 mmol) e 1,0 mL de DCM e agitado durante 10 horas a 25°C. O solvente foi evaporado e o composto do título foi purificado por RP-HPLC (C18), eluição com 35 a 60% de CH₃CN em TFA/H₂O a 0,1% durante 11 minutos para produzir 30 mg (70%) de um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,28 (br s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,00 (br s, 2H), 5,72 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 3H), 2,24 - 2,10 (m, 4H), 1,80 - 1,60 (m, 6H), 1,50 (m, 2H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₆N₆O, 419,2 (M+H), encontrado 419,0.

Exemplo 25

[000145] Sal de ácido trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico

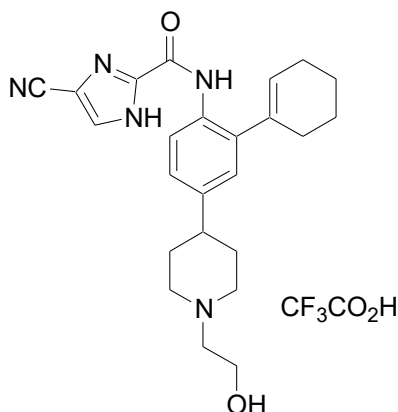


[000146] Um frasco foi carregado com Sal de TFA de (2-Cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (75 mg, 0,15 mmol) (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)), K₂CO₃ (84 mg, 0,60 mmol), 2-fluoropiridina (27 µL, 0,30 mmol) e 0,3 mL de N,N-dimetilacetamida e agitado durante 8 horas a 120°C. A reação foi diluída com 3 mL de H₂O e o composto do título foi

purificado por RP-HPLC (C18), eluição com 30 a 50% de CH₃CN em FA/H₂O a 0,1% durante 9 minutos para produzir 50 mg (75%) de um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,96 - 1,74 (m, 6H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₂₈N₆O, 453,2 (M+H), encontrado 453,2.

Exemplo 26

[000147] Sal de ácido trifluoroacético {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-hidróxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

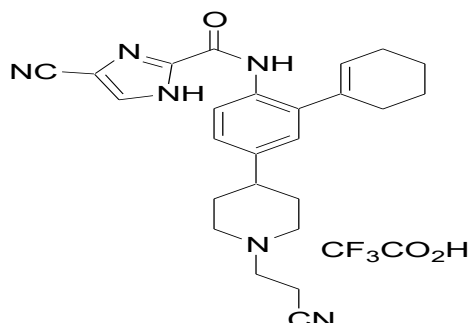


[000148] O composto do título foi preparado de Sal de TFA (2-Cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)), e hidróxi-acetaldeído de acordo com o procedimento no Exemplo 21. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 5,82 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,20 - 1,98 (m, 4H), 1,96 - 1,74 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₉N₅O₂, 420,2 (M+H), encontrado 420,2.

Exemplo 27

[000149] Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-

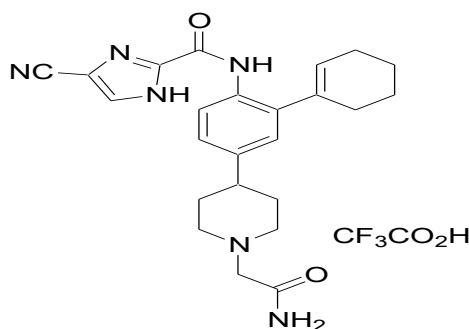
4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



[000150] Um frasco foi carregado com Sal de TFA (2-Cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (77 mg, 0,16 mmol) (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)), NEt₃ (24 µL, 0,16 mmol), acrilonitrila (12 µL, 0,18 mmol), 0,1 mL MeOH e 1,0 mL de 1,2-dicloroetano e agitado durante 1 hora a 80°C. A reação foi concentrada e o composto do título foi purificada por RP-HPLC (C18), eluição com 30 a 50% de CH₃CN em FA/H₂O a 0,1% durante 12 minutos para produzir 83 mg (95%) de um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,18 - 1,98 (m, 4H), 1,92 - 1,74 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₈N₆O, 429,2 (M+H), encontrado 429,2.

Exemplo 28

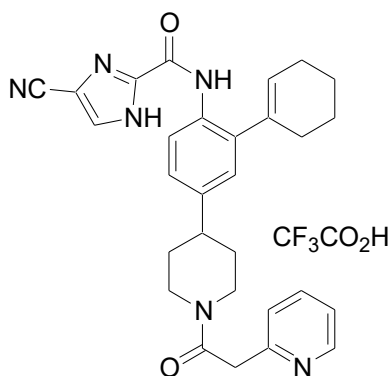
[000151] Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



[000152] Um frasco foi carregado com Sal de TFA (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (50 mg, 0,10 mmol) (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)), NEt₃ (32 µL, 0,23 mmol), 2-bromoacetamida (16 mg, 0,12 mmol), e 0,5 mL de DCM e agitado durante 4 horas a 25°C. A reação foi concentrada e o composto do título foi purificada por RP-HPLC (C18), eluição com 30 a 50% de CH₃CN em FA/H₂O a 0,1% durante 12 minutos para produzir 42 mg (75%) de um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,28 (br s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,80 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₈N₆O₂, 433,2 (M+H), encontrado 433,2.

Exemplo 29

[000153] Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico

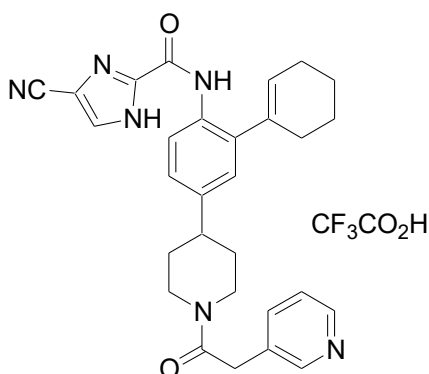


[000154] Um frasco foi carregado com Sal de TFA (2-Cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (25 mg, 0,05 mmol) (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)), cloridrato ácido piridin-2-il-acético (10 mg, 0,06 mmol), EDCI (12 mg, 0,06 mmol), HOBt (8,0 mg, 0,06 mmol), DIEA (36 µL, 0,20 mmol) e 0,2 mL DMF e agitado a 25°C durante 10 horas. A reação foi diluída com 2 mL de H₂O e o composto do título foi purificado por RP-HPLC (C18),

elução com 30 a 50% de CH₃CN em FA/H₂O a 0,1% durante 9 minutos para produzir 22 mg (70%) de um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,82 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,06 - 1,60 (m, 8H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₀N₆O₂, 495,2,2 (M+H), encontrado 495,2.

Exemplo 30

[000155] Sal de ácido trifluoroacético {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

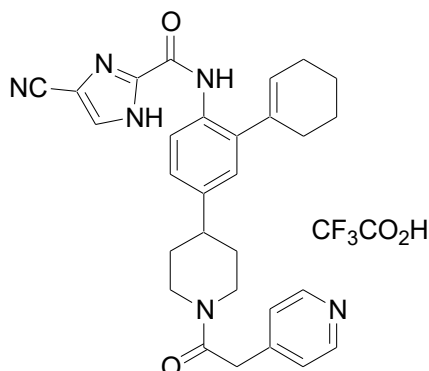


[000156] O composto do título foi preparado de Sal de TFA (2-Cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)), de acordo com o procedimento no Exemplo 29 empregando-se ácido piridin-3-il-acético. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,80 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 2,06 - 1,70 (m, 7H), 1,62 (m, 1H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₀N₆O₂, 495,2 (M+H), encontrado 495,2.

Exemplo 31

[000157] Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-

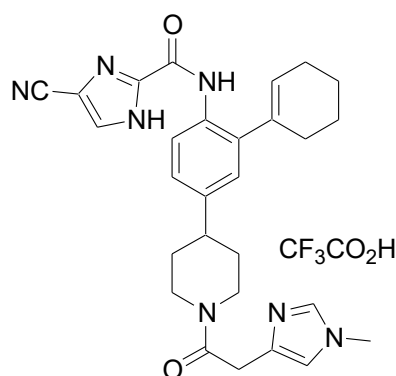
imidazol-2-carboxílico



[000158] O composto do título foi preparado de Sal de TFA de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)), de acordo com o procedimento no Exemplo 29 empregando-se ácido piridin-4-il-acético. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,78 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,00 - 1,70 (m, 7H), 1,64 (m, 1H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₀N₆O₂, 495,2 (M+H), encontrado 495,2.

Exemplo 32

[000159] Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico

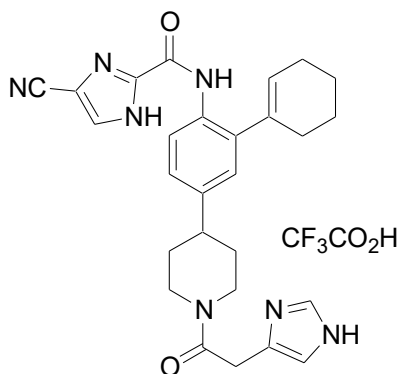


[000160] O composto do título foi preparado de Sal de TFA (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)),

de acordo com o procedimento no Exemplo 29 empregando-se (ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-acético. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,82 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,00 - 1,70 (m, 7H), 1,64 (m, 1H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₁N₇O₂, 498,2 (M+H), encontrado 498,2.

Exemplo 33

[000161] Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-1*H*-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico

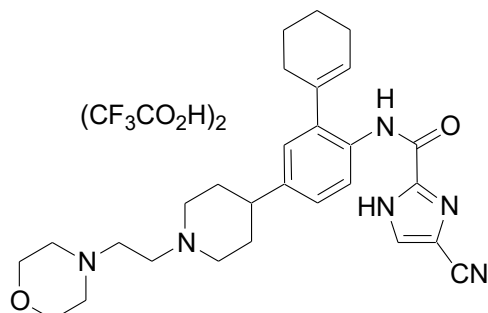


[000162] O composto do título foi preparado de Sal de TFA de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)), de acordo com o procedimento no Exemplo 29 empregando-se (ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-acético. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,88 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,00 - 1,70 (m, 7H), 1,64 (m, 1H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₂₉N₇O₂, 484,2 (M+H), encontrado 484,2.

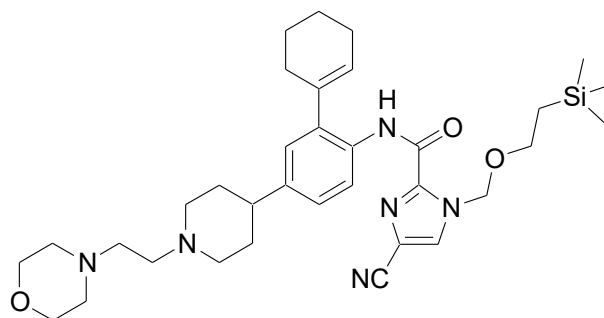
Exemplo 34

[000163] Sal de ácido ditrifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1*H*-

imidazol-2-carboxílico



a) 2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



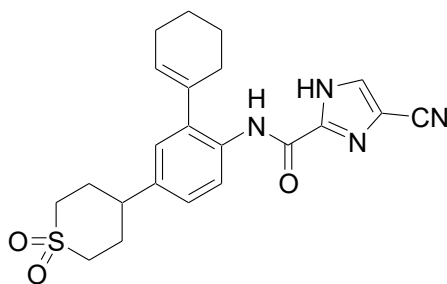
[000164] Um frasco foi carregado com Sal de TFA de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (830 mg, 1,34 mmol) (tal como preparado no Exemplo 39, etapa (a)), K_2CO_3 (600 mg, 4,34 mmols), iodeto de sódio (40 mg, 0,27 mmol), cloridrato de 4-(2-cloro-etil)-morfolina (260 mg, 1,40 mmol), e 5,0 mL de N,N-dimetilacetamida e agitado durante 8 horas a 80°C. A reação foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com $NaHCO_3$ (2 x 50 mL), salmoura (50 mL) e concentrada. O composto do título foi purificada através de cromatografia instantânea (sílica-gel, 5% de MeOH/DCM) para produzir 650 mg (78%) de um sólido branco. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{34}H_{50}N_6O_3$ Si, 619,4 (M+H), encontrado 619,3.

b) Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

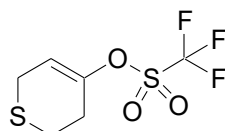
[000165] A uma solução de {2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (650 mg, 1,05 mmol) (tal como preparado na etapa anterior) em 10 mL de DCM foi adicionado 0,3 mL de EtOH e 3,0 mL de TFA, e a reação foi deixada proceguir durante 2 horas a 25°C. A reação foi diluída com 10 mL de EtOH e concentrada. O composto do título foi purificada por RP-HPLC (C18), eluição com 30 a 50% de CH₃CN em FA/H₂O a 0,1% durante 9 minutos para produzir 600 mg (80%) de um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,84 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,30 - 3,10 (m, 4H), 2,92 (m, 5H), 2,30 (m, 4H), 2,20 - 2,00 (m, 4H), 1,90 - 1,74 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₆N₆O₂, 489,2, encontrado 489,2.

Exemplo 35

[2-(1,1-Dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1,λ⁶-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



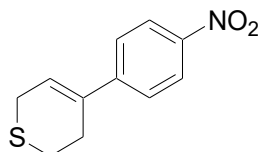
a) Éster de 3,6-diidro-2H-tiopiran-4-ila de ácido trifluorometanossulfônico



[000166] Uma solução de tetraidro-tiopiran-4-ona (1,00 g, 8,61 mmols) em 10 ml de THF foi adicionado a uma solução de LDA (2,0 M, 4,52 ml, 9,04 mmols) em 20 ml de THF a -78°C sob Ar. A mistura foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 0,5 hora, em

seguida resfriada -78°C novamente. Uma solução de N-feniltrifluorometanossulfonimida (3,42 g, 9,47 mmols) em 10 ml de THF foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 0,5 hora sob Ar. Tratada com 200 ml de EtOAc, a mistura foi lavada com H_2O (3 x 50 mL), salmoura (50 mL) e secada (Na_2SO_4). A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (hexano-3% EtOAc/hexano) forneceu 810 mg (38%) do composto do título como um óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,01 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,86 (dd, 2H, $J = 5,7, 5,7$ Hz), 2,58 - 2,64 (m, 2H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 249,0 (M+H), encontrado 249,3.

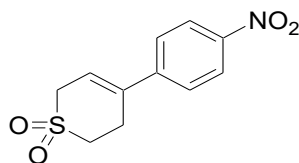
b) 4-(4-Nitro-fenil)-3,6-diidro-2H-tiopiran



[000167] A uma mistura de ácido 4-nitrofenilborônico (418 mg, 2,50 mmols), éster de 3,6-diidro-2H-tiopiran-4-ila de ácido trifluoro-metanosulfônico (tal como preparado na etapa anterior, 931 mg, 3,75 mmols), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (433 mg, 0,375 mmol) e cloreto de lítio (LiCl) (212 mg, 5,0 mmols) em 20 mL de 1,4-dioxano foi adicionado solução de Na_2CO_3 aquosa a 2 M (3,13 mL, 6,25 mmols). A mistura resultante foi agitada a 80°C durante 2 horas e em seguida resfriada para temperatura ambiente. Tratada com 200 mL de EtOAc, a mistura foi lavada com H_2O (2 x 30 mL), salmoura (30 mL) e secada (Na_2SO_4). A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (1 a 3% de EtOAc/hexano) produziu 470 mg (85%) do composto do título como um óleo marrom claro. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,19 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz), 7,48 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz), 6,36 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 2,72 (m, 2H).

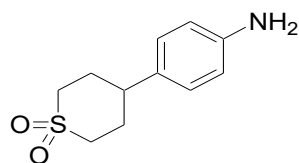
Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{11}H_{11}NO_2S$, 222,1 (M+H), encontrado 222,3.

c) 4-(4-Nitro-fenil)-3,6-diidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido



[000168] Uma solução de ácido 3-cloroperóxibenzóico (1,04 g, 4,62 mmola, 77%) em 15 mL de diclorometano (DCM) foi adicionado lentamente a uma solução de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-diidro-2H-tiopiran (tal como preparado na etapa anterior, 465 mg, 2,10 mmols) em 15 mL de DCM a -78°C sob Ar. A mistura foi agitada a -78°C durante 0,5 hora, e em seguida aquecida a temperatura ambiente. Tratada com 100 mL de EtOAc, a mistura foi lavada com Na_2SO_3 a 10% (2 x 15 mL), solução de NaHCO_3 aquosa saturada (20 mL), H_2O (20 mL), salmoura (20 mL) e secada (Na_2SO_4). A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (2 a 5% de EtOAc/DCM) forneceu 518 mg (97%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,23 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,04 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,26 - 3,31 (m, 2H), 3,18 - 3,23 (m, 2H).

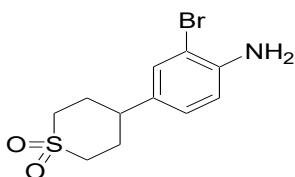
d) 4-(1,1-Dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina



[000169] Uma mistura de 1,1-dióxido de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-diidro-2H-tiopirano (tal como preparado na etapa anterior, 502 mg, 1,98 mmol) e Pd/C a 10% (250 mg, 50% em peso) em 15 mL de MeOH foi agitada a temperatura ambiente sob H_2 (pressão de balão) durante 2 horas. O catalisador de Pd foi removido através de filtração sobre Celita, e o filtrado foi concentrado para produzir 314 mg (70%) do

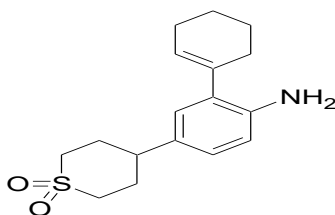
composto do título como um sólido ligeiramente amarelo. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 7,03 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,67 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 3,51 - 3,79 (br s, 2H), 3,11 - 3,17 (m, 4H), 2,70 (dddd, 1H, $J = 12,3, 12,3, 2,9, 2,9$ Hz), 2,31 - 2,43 (m, 2H), 2,15 - 2,23 (m, 2H).

e) 2-Bromo-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina



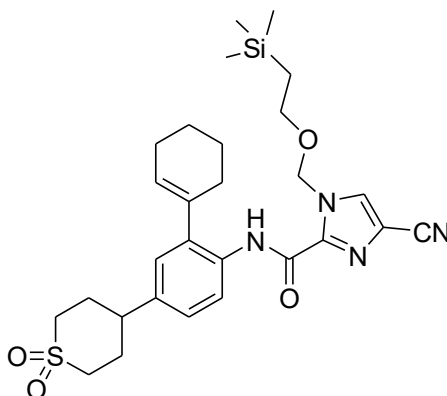
[000170] A uma suspensão de 4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina (tal como preparado na etapa anterior, 174 mg, 0,77 mmol) em 20 mL de 3:1 de DCM/MeOH a 0°C foi adicionado N-bromossuccinimida (NBS) (137 mg, 0,77 mmol) em 5 mL de DCM sob Ar. A mistura foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora sob Ar. Tratada com 100 mL de EtOAc, a mistura foi lavada com H_2O (2 x 20 mL), salmoura (20 mL) e secada (Na_2SO_4). A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (2 a 3% de EtOAc/DCM) forneceu 155 mg (66%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 7,28 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,97 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,0$ Hz), 6,73 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,07 (br s, 2H), 3,09 - 3,14 (m, 4H), 2,66 (dddd, 1H, $J = 12,1, 12,1, 3,3, 3,3$ Hz), 2,26 - 2,39 (m, 2H), 2,12 - 2,21 (m, 2H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{S}$, 304,0 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 304,1.

f) 2-Cicloex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina



[000171] A uma mistura de 2-bromo-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina (tal como preparado na etapa anterior, 150 mg, 0,493 mmol), ácido borônico de cicloexen-1-ila (70 mg, 0,542 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0,0493 mmol) em 5 mL de 1,4-dioxano foi adicionado solução de Na₂CO₃ aquosa a 2,0 M (2,0 mL, 4,0 mmols). A mistura resultante foi agitada a 80°C durante 8 horas sob Ar, e em seguida resfriada para temperatura ambiente. Tratada com 50 mL de EtOAc, a mistura foi lavada com H₂O (3 x 15 mL), salmoura (20 mL) e secada (Na₂SO₄). A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (2 a 5% de EtOAc/DCM) forneceu 130 mg (86%) do composto do título como um sólido marrom. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 6,89 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,74 (m, 1H), 3,74 (br s, 2H), 3,08 - 3,17 (m, 4H), 2,66 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 3,1, 3,1 Hz), 2,29 - 2,42 (m, 2H), 2,13 - 2,25 (m, 6H), 1,73 - 1,81 (m, 2H), 1,65 - 1,73 (m, 2H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₁₇H₂₃NO₂S, 306,1 (M+H), encontrado 306,1.

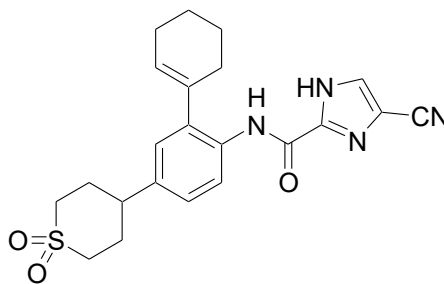
g) [2-Cicloex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



[000172] A uma mistura de 2-cicloex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina (tal como preparado na etapa anterior, 122 mg, 0,50 mmol), 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-

carboxilato de potássio (tal como preparado no Exemplo 3, etapa (d), 134 mg, 0,44 mmol) e hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfônio (PyBroP) (205 mg, 0,44 mmol) em 5 mL de DMF foi adicionado DIEA (209 μ L, 1,20 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas sob Ar, resfriada a temperatura ambiente. Tratada com 50 mL de EtOAc, a mistura foi lavada com H₂O (3 x 10 mL), salmoura (10 mL) e secada (Na₂SO₄). A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (1 a 3% de EtOAc/DCM) forneceu 161 mg (73%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,69 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,95 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,11 - 3,20 (m, 4H), 2,77 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 3,2, 3,2 Hz), 2,35 - 2,47 (m, 2H), 2,17 - 2,33 (m, 6H), 1,74 - 1,89 (m, 4H), 0,97 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,00 (s, 9H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₈N₄O₄SSi, 555,2 (M+H), encontrado 555,3.

h) [2-Cicloex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

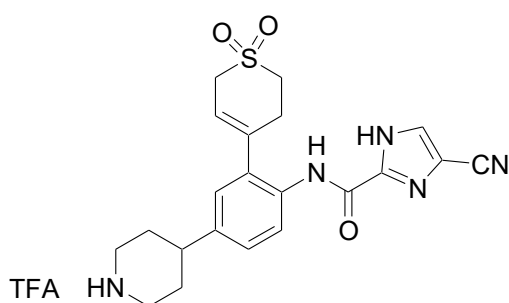


[000173] A uma solução de [2-cicloex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilaniletóximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 145 mg, 0,261 mmol) em 6 mL de DCM foi adicionado 0,20 mL de EtOH seguido por 2 mL de TFA. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por cromatografia *flash* do resíduo em

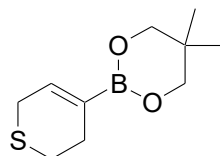
sílica-gel (20 a 25% de EtOAc/DCM) forneceu 83 mg (90%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 12,34 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,75 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 5,86 (m, 1H), 3,11 - 3,23 (m, 4H), 2,80 (dddd, 1H, $J = 12,2, 12,2, 2,8, 2,8$ Hz), 2,40 - 2,57 (m, 2H), 2,17 - 2,35 (m, 6H), 1,74 - 1,91 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 425,2 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 425,6.

Exemplo 36

[000174] Sal de ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico



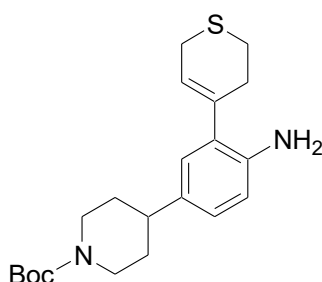
a) 2-(3,6-Diidro-2*H*-tiopiran-4-il)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano



[000175] Uma mistura de éster 3,6-diidro-2*H*-tiopiran-4-ila de ácido trifluorometanossulfônico (tal como preparado no Exemplo 35, etapa (a), 500 mg, 2,01 mmols), bis(glicolato de neopentila)dibóron (478 mg, 2,11 mmols), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (147 mg, 0,20 mmol) e KOAc (592 mg, 6,03 mmol) em 8 mL de 1,4-dioxano foi agitada a 80°C durante 8 horas sob Ar, e em seguida resfriada para temperatura ambiente. Tratada com 50 mL de EtOAc, a mistura foi lavada com H_2O (2 x 10 mL), salmoura (10 mL) e secada (Na_2SO_4). A remoção do solvente sob pressão

reduzida seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (0 a 5% de EtOAc/DCM) forneceu 351 mg (82%) do composto do título como um óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,62 (m, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz), 2,37 (m, 2H), 0,96 (s, 6H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BO}_2\text{S}$, 213,1 (M+H), encontrado 213,1.

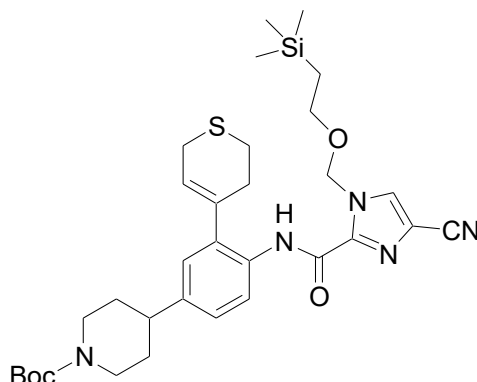
b) Éster de terc-butila de ácido 4-[4-amino-3-(3,6-diidro-2*H*-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico



[000176] A uma mistura de éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 13, etapa (c), 200 mg, 0,563 mmol), 2-(3,6-diidro-2*H*-tiopiran-4-il)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano (tal como preparado na etapa anterior, 131 mg, 0,619 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (65 mg, 0,056 mmol) em 5 mL de 1,4-dioxano foi adicionado solução de Na_2CO_3 aquosa a 2,0 M (2,25 mL, 4,5 mmols). A mistura resultante foi agitada a 80°C durante 7 horas sob Ar, e em seguida resfriada para temperatura ambiente. Tratada com 50 mL de EtOAc, a mistura foi lavada com H_2O (3 x 15 mL), salmoura (20 mL) e secada (Na_2SO_4). A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (15 a 30% de EtOAc/hexano) forneceu 141 mg (67%) do composto do título como um óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,91 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 5,91 (m, 1H), 4,22 (br s, 2H), 3,66 (br s, 2H), 3,29 - 3,31 (m, 2H), 2,87 (dd, 2H, $J = 5,7, 5,7$ Hz), 2,77 (m, 2H), 2,47 - 2,56 (m, 3H), 1,78 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 1,50 - 1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Espectro de

massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{21}H_{30}N_2O_2S$, 375,2 (M+H), encontrado 375,2.

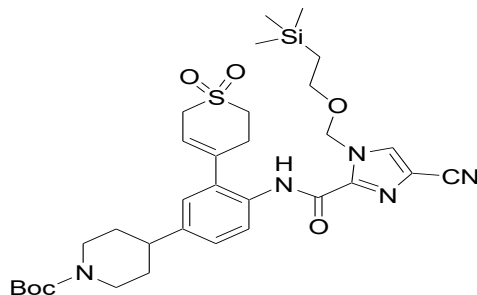
c) Éster de terc-butila de ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(3,6-diidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico



[000177] A uma mistura de éster de terc-butila de ácido 4-[4-amino-3-(3,6-diidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 45 mg, 0,12 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potássio (tal como preparado no Exemplo 3, etapa (d), 44 mg, 0,144 mmol) e PyBroP (67 mg, 0,144 mmol) em 2 mL de DMF foi adicionado DIEA (42 μ L, 0,24 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas sob Ar. Tratada com 30 mL de EtOAc, a mistura foi lavada com H_2O (3 x 10 mL), salmoura (10 mL) e secada (Na_2SO_4). A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (1 a 2% de EtOAc/DCM) forneceu 64 mg (85%) do composto do título como um óleo amarelo claro. 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,00 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,25 (br s, 2H), 3,66 (t, 2H, J = 8,2), 3,42 (m, 2H), 2,93 (dd, 2H, J = 5,7, 5,7 Hz), 2,79 (m, 2H), 2,63 (dddd, 1H, J = 12,3, 12,3, 3,3, 3,3 Hz), 2,49 - 2,56 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,97 (t, 2H, J = 8,2 Hz),

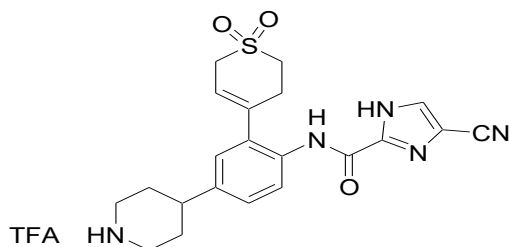
0,00 (s, 9H).

d) Éster de terc-butila de ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico



[000178] Uma solução de ácido 3-cloroperoxibenzóico (91 mg, 0,404 mmol, 77%) em 1 mL de DCM foi adicionada lentamente a éster de terc-butila de ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(3,6-diidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 120 mg, 0,192 mmol) em 3 mL de DCM a -78°C sob Ar. A mistura foi agitada a -78°C durante 15 minutos, e em seguida aquecida a temperatura ambiente. Tratada com 40 mL de EtOAc, a mistura foi lavada com Na₂SO₃ a 15% (5 mL), solução de NaHCO₃ aquosa saturada (2 x 10 mL), H₂O (10 mL), salmoura (10 mL) e secada (Na₂SO₄). A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (2 a 10% de EtOAc/DCM) forneceu 85 mg (67%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,93 (s, 2H), 5,75 (t, 1H, J = 4,1 Hz), 4,25 (br s, 2H), 3,86 (br s, 2H), 3,66 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,29 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,74 - 2,86 (m, 2H), 2,64 (dddd, 1H, J = 12,3, 12,3, 3,3, 3,3 Hz), 1,82 (d, 2H, J = 12,3 Hz), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,98 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,01 (s, 9H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₃₂H₄₅N₅O₆SSi, 656,3 (M+H), encontrado 656,7.

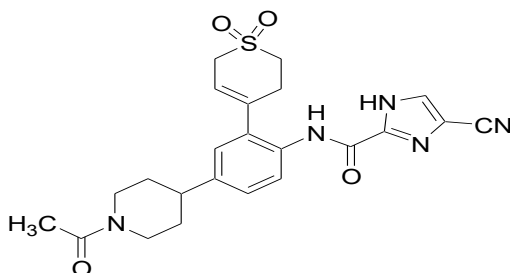
e) Sal de ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico



[000179] A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-[4-([4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-carbonil]-amino)-3-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 81 mg, 0,123 mmol) em 6 mL de DCM foi adicionado 0,20 mL de EtOH seguido por 2 mL de TFA. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A remoção do solvente sob pressão reduzida forneceu 64 mg (96%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,0$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 5,71 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 3,83 (br s, 2H), 3,51 (d, 2H, $J = 12,4$ Hz), 3,33 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,15 (td, 2H, $J = 13,1, 2,6$ Hz), 3,01 (m, 2H), 2,94 (dddd, 1H, $J = 12,2, 12,2, 3,5, 3,5$ Hz), 2,08 (d, 2H, $J = 12,9$ Hz), 1,91 (m, 2H, $J = 13,3, 13,3, 13,3, 3,8$ Hz). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 426,2 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 426,2.

Exemplo 37

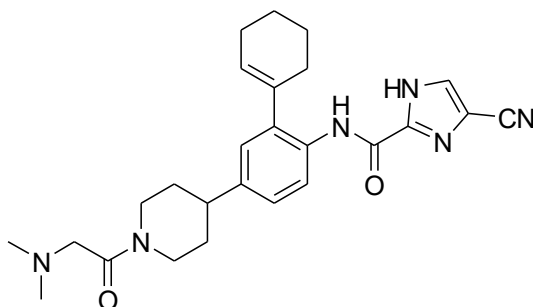
[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico



[000180] A uma suspensão de Sal de ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 36, etapa (e), 62 mg, 0,115 mmol) em 4 mL de 1:1 de DCM/DMF a temperatura ambiente foi adicionado DIEA (60 μ L, 0,345 mmol). A mistura foi agitada durante 5 minutos, em seguida anidrido acético (11 μ L, 0,121 mmol) foi adicionado lentamente à mistura, e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 0,5 hora. Tratado com 40 mL de EtOAc, a mistura foi lavada com H₂O (2 x 20 mL). As camadas aquosas foram extraídas com EtOAc (4 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (1 a 4% de MeOH/DCM) produção de 50,9 mg (95%) do composto do título como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 13,0 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,77 (t, 1H, J = 4,3 Hz), 4,84 (dt, 1H, J = 13,3, 2,1 Hz), 4,00 (dt, 1H, J = 13,3, 2,1 Hz), 3,89 (br s, 2H), 3,31 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,23 (td, 1H, J = 13,2, 2,5 Hz), 3,02 (m, 2H), 2,77 (dddd, 1H, J = 11,9, 11,9, 3,4, 3,4 Hz), 2,68 (ddd, 1H, J = 12,6, 12,6, 2,9 Hz), 2,18 (s, 3H), 1,70 a 1,97 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₅N₅O₄S, 468,2 (M+H), encontrado 468,1.

Exemplo 38

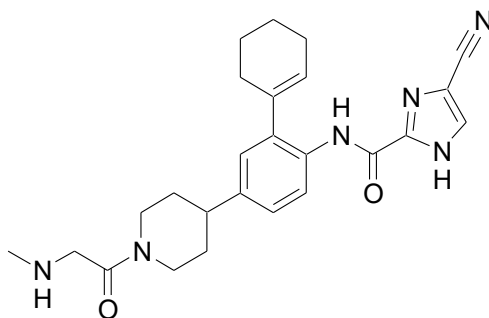
{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico



[000181] Uma mistura de sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b), 655 mg, 1,30 mmol) em DCM (15 mL) foi resfriada a 0°C e DIEA (0,92 mL, 5,2 mmols) foi adicionado. Cloridrato de cloreto de dimetilaminoacetila (211 mg, 1,3 mol) foi adicionado em forma de porção durante 10 minutos. A mistura reacional foi agitada a 0°C durante 30 minutos e deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo resultante foi dividido entre salmoura e DCM. A camada orgânica foi separada, secada (Na₂SO₄) e concentrada. O resíduo obtido foi purificado em sílica (5% de MeOH: DCM) para obter 432 mg (70%) do composto do título como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,01 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,75 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 4,13 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 3,57 (d, 1H, J = 14,2 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 14,2 Hz), 3,12 (td, 1H, J = 13,3, 2,4 Hz), 2,73 (dddd, 1H, J = 11,9, 11,9, 3,8, 3,8 Hz), 2,65 (ddd, 1H, J = 13,3, 13,3, 2,4 Hz), 2,40 (s, 6H), 2,18-2,32 (m, 4H), 1,60 - 1,98 (m, 8H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₂N₆O₂, 461,3 (M+H), encontrado 461,2.

Exemplo 38b

{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

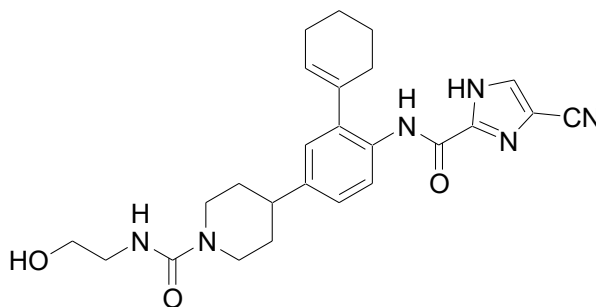


[000182] Purificação de HPLC do Exemplo 38a também produziu uma quantidade pequena de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-

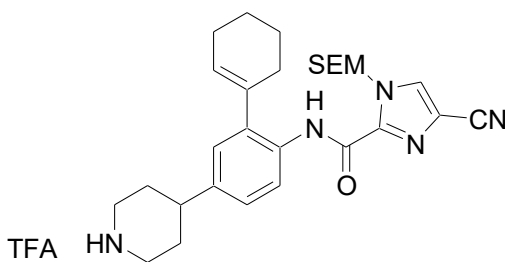
acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,73 - 5,68 (m, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,22 - 2,13 (m, 4H), 1,88 - 1,66 (m, 6H), 1,66 - 1,46 (m, 2H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₀N₆O₂, 447,2 (M+H), encontrado 447,3.

Exemplo 39

(2-Hidróxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1*H*-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico



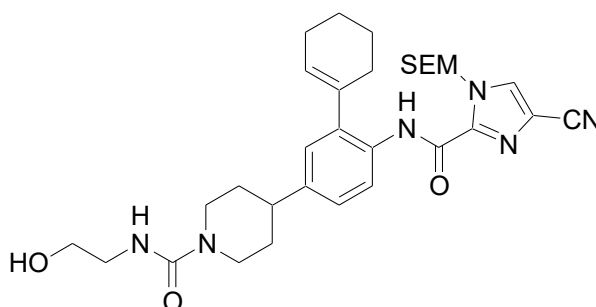
a) Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-carboxílico



[000183] A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(4-[(4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (a), 81 mg, 0,123 mmol) em 18 mL de DCM foi adicionado 1 mL de EtOH seguido por 5 mL de TFA a 0°C. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 0,5 hora, tratadas com 20 mL de EtOH seguidos por 20 mL de n-PrOH e 5

mL de H₂O, a mistura foi em seguida concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido ligeiramente amarelo. A cromatografia Instantânea do composto em sílica-gel (2 a 4% de MeOH/DCM) forneceu 0,87 g (85%) do composto do título como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 9,66 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,95 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,55 (d, 2H, J = 12,3 Hz), 2,95 - 3,11 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,18 - 2,33 (m, 4H), 1,99 - 2,15 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 0,97 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,00 (s, 9H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₉N₅O₂Si, 506,3 (M+H), encontrado 506,1.

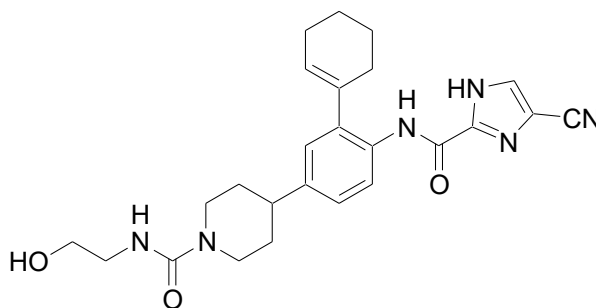
b) (2-Hidróxi-etil)-amida de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico



[000184] Uma solução de Sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 116 mg, 0,192 mmol) e DIEA (134 µL, 0,770 mmol) em 4 mL de DCM foi adicionado lentamente a solução de trifosgênio (23mg, 0,0768 mmol) em 4 mL de DCM a -78°C sob Ar. A mistura foi agitada a -78°C durante 15 minutos, aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 15 minutos e resfriada novamente a -78°C. Uma suspensão de 2-amino-etanol (350 µL, 5,77 mmols) em 4 mL de THF foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 20 horas sob Ar. Tratada com 100 mL de

EtOAc, a mistura foi lavada com H₂O (3 x 20 mL), salmoura (20 mL) e secada (Na₂SO₄). A remoção do solvente a vácuo seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (10% de EtOAc/DCM em seguida 5% de MeOH/DCM) forneceu 95 mg (83%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,68 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,94 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 4,96 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,11 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 3,75 (ddd, 2H, J = 4,4 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 3,44 (ddd, 2H, J = 5,0 Hz), 3,36 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 2,91 (ddd, 2H, J = 13,0, 2,2 Hz), 2,66 (dddd, 1H, J = 12,2, 12,2, 3,3, 3,3 Hz), 2,18-2,33 (m, 4H), 1,75 - 1,91 (m, 6H), 1,67 (dddd, 2H, J = 12,9, 12,9, 12,9, 4,0 Hz), 0,97 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,00 (s, 9H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₃₁H₄₄N₆O₄Si, 593,3 (M+H), encontrado 593,1.

c) (2-Hidróxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico

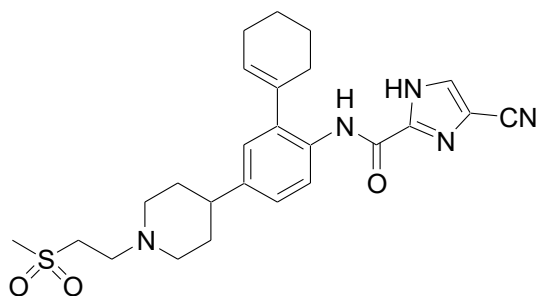


[000185] A uma solução de (2-Hidróxi-etil)-amida de ácido 4-(4-[(4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino)-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 95 mg, 0,16 mmol) em 3 mL de DCM foi adicionado 0,10 mL de EtOH seguido por 1,0 mL de TFA. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 6 horas. A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (2 a 8% de MeOH/DCM) forneceu 68 mg

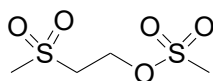
(92%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,09 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,00 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 5,79 (m, 1H), 4,15 (dd, 2H, $J = 13,3, 1,1$ Hz), 3,61 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,27 - 3,32 (m, 2H), 2,90 (ddd, 2H, $J = 13,0, 13,0, 2,5$ Hz), 2,73 (dddd, 1H, $J = 12,1, 12,1, 2,6, 2,6$ Hz), 2,26 (m, 4H), 1,73-1,88 (m, 6H), 1,62 (dddd, 2H, $J = 12,6, 12,6, 12,6, 4,0$ Hz). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$, 463,2 ($M+H$), encontrado 463,2.

Exemplo 40

{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metanossulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico

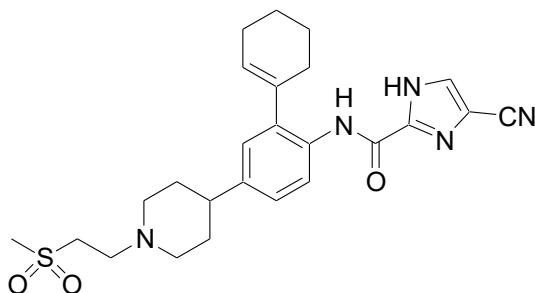


a) Éster de 2-metanossulfonil-etila de ácido metanossulfônico



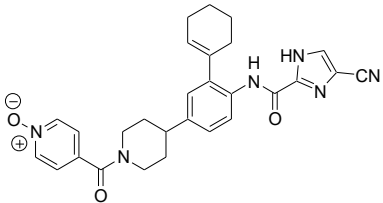
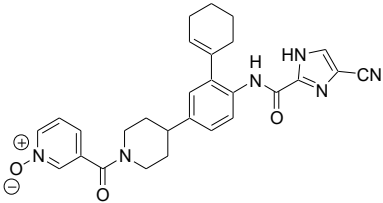
[000186] A uma solução de cloreto de metanossulfonila (484 mg, 4,23 mmols) em 15 mL de DCM a 0°C foi adicionado 2-metanossulfonil-etanol (500 mg, 4,03 mmols) em 10 mL de DCM seguidos por DIEA (1,05 mL, 6,05 mmols) sob Ar. A mistura foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 20 horas sob Ar. A mistura foi tratada com 100 mL de EtOAc e lavada com H_2O (3 x 20 mL), salmoura (20 mL) e secada (Na_2SO_4). A remoção do solvente a vácuo forneceu 534 mg (66%) do composto do título como um óleo marrom. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 4,67 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 3,46 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 3,11 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

b) {2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metanossulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



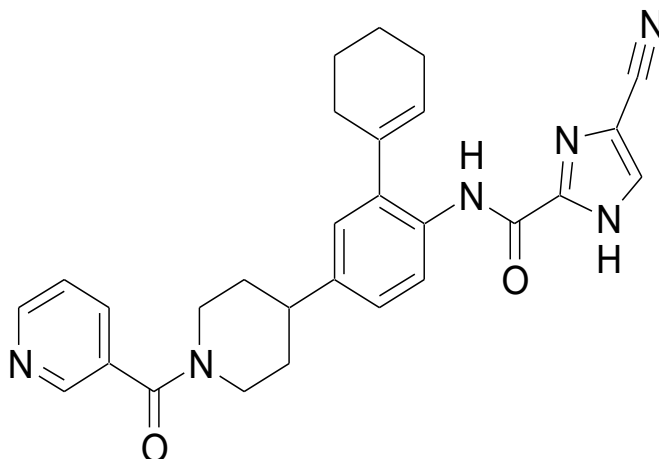
[000187] A uma solução de sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b), 85 mg, 0,174 mmol) e DIEA (91 μ L, 0,521 mmol) em 3 mL de DCM a temperatura ambiente foi adicionado éster de 2-metanossulfonil-etila de ácido 2-metanossulfônico (tal como preparado na etapa anterior, 42 mg, 0,208 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Tratada com 50 mL de EtOAc, a mistura foi lavada com H₂O (2 x 20 mL), salmoura (10 mL) e secada (Na₂SO₄). A remoção do solvente a vácuo seguida por cromatografia instantânea do resíduo em sílica-gel (1 a 3% de MeOH/DCM) forneceu 54 mg (65%) do composto do título como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,54 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,85 (m, 1H), 3,21 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 3,09 (s, 3H), 3,02 - 3,11 (m, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,52 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 3,3, 3,3 Hz), 2,18 - 2,34 (m, 4H), 2,18 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 1,64 - 1,94 (m, 8H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₁N₅O₃S, 482,2 (M+H), encontrado 482,2.

Os seguintes compostos têm sido preparados de acordo com os exemplos como indicados:

Exemplo	Estrutura	Espectro de massa [M+H] ⁺ Calculado.	Encontrado	Fórmula	Proc. Do Exemplo
41		497,2	497,2	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₃	29
42		497,2	497,3	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₃	29

Exemplo 43

{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

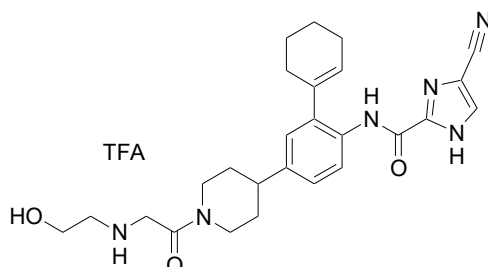


[000188] Uma solução de sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b), 75,0 mg, 0,15 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi tratada com Et_3N (64,1 mL, 0,46 mmol) e resfriada para 0°C . A mistura foi tratada com cloridrato de nicotinoíla (0,030 g, 0,17 mmol) e agitada às 0°C durante 15 minutos em seguida a temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura reacional foi diretamente absorvida em sílica-gel. Cromatografia em sílica-gel (10% de MeOH em EtOAc) forneceu o composto do título (61,0 mg, 83%) como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9,51 (br s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,70 - 8,66 (m, 1H), 8,32 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,06 - 7,04 (m, 1H), 5,87 - 5,82 (m, 1H), 4,98 - 4,87 (m, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,34 - 2,20 (m, 4H), 1,94 - 1,72 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$, 481,2 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 481,3.

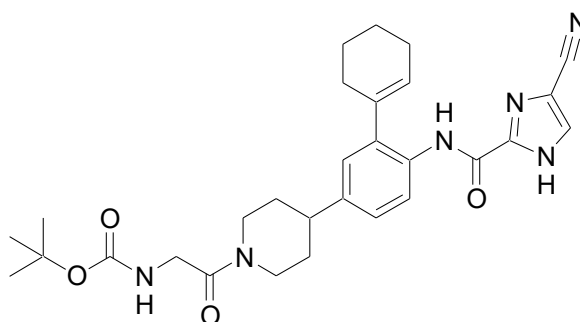
Exemplo 44

[000189] Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(2-

hidróxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



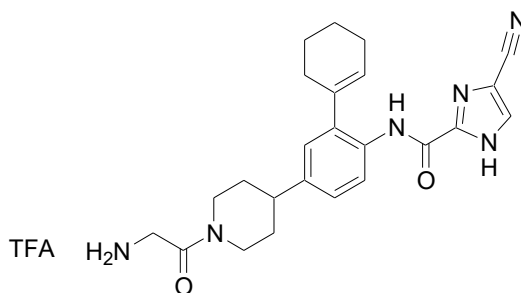
a) Éster de terc-butila de ácido [2-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico



[000190] Uma solução de N-BOC-glicina (0,29 g, 1,63 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi tratada com DIEA (0,85 mL, 4,90 mmol), HOBT (0,26 g, 1,96 mmol), e EDCI (0,38 g, 1,96 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos e adicionada a uma suspensão de sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b), 0,80 g, 1,63 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL). A solução foi agitada a temperatura ambiente durante 17 horas. Os solventes foram evaporados a vácuo. A cromatografia em sílica-gel (50% de EtOAc em hexano) forneceu o composto do título (0,41 g, 47%) como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,53 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 - 7,43 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00 (s, 1H), 5,83 (br s, 1H), 5,76 (br s, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 1H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,29 (br s, 2H), 2,22 (br s, 2H), 1,95 -

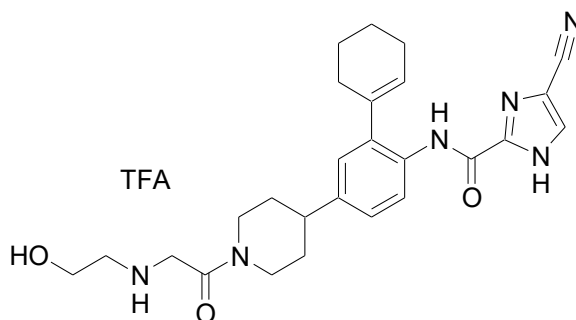
1,87 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 4H), 1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $C_{29}H_{36}N_6O_4$ 533,3 (M+H), encontrado 532,9.

b) Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



[000191] Uma solução de éster de terc-butila de ácido [2-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico (tal como preparado na etapa anterior, 0,41 g, 0,77 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) foi tratada com EtOH (0,2 mL) e TFA (6 mL). A mistura agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos, e os solventes foram evaporados a vácuo. O material bruto foi diretamente empregado na próxima etapa. LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $C_{24}H_{28}N_6O_2$ 433,2 (M+H), encontrado 433,2.

c) Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidróxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

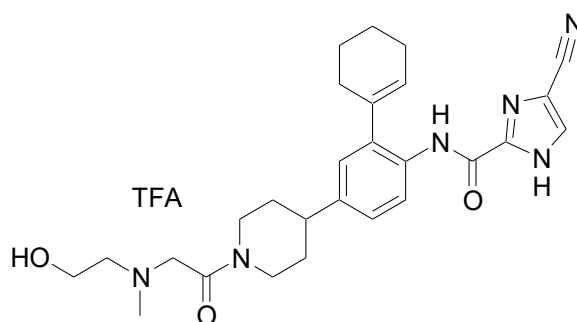


[000192] Uma suspensão de Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-

ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 0,42 g, 0,77 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) foi tratada com $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,33 g, 1,54 mmol) e glicoxal sólido (44,6 mg, 0,77 mmol). A mistura agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, e o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi levado em MeOH e os sólidos filtrados, e o filtrado foi concentrado a vácuo. A HPLC de fase reversa (coluna C-18) (20% a 60% de acetonitrila em água com TFA a 0,1% durante 30 minutos) forneceu o composto do título (83 mg, 19% durante duas etapas) como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,16 - 8,09 (m, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 5,84 - 5,79 (m, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,24 - 3,91 (m, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,28 (br s, 4H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 4H), 1,76 - 1,57 (m, 2H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ 477,2 (M+H), encontrado 477,2.

Exemplo 45

[000193] Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidróxi-etil)-metil-amino-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

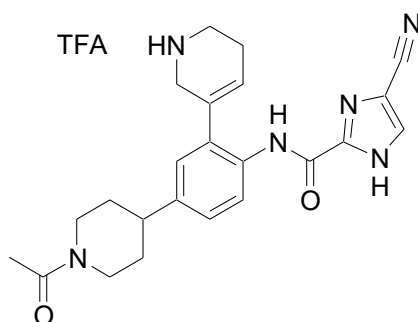


[000194] Uma solução de Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidróxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 44, etapa (c), 50,0 mg, 0,085 mmol) em MeOH (3 mL) foi tratada com $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (39,5 mg, 0,19 mmol) e 37% de formaldeído aquoso (8,2 μL , 0,10 mmol). A mistura foi agitada a temperatura

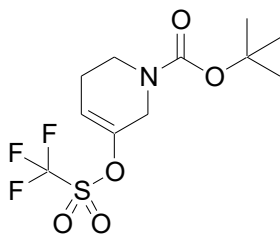
ambiente durante 5,5 horas, e os solventes foram removidos a vácuo. A HPLC de fase reversa (coluna C-18) (10% a 50% acetonitrila em água com TFA a 0,1% durante 30 minutos) forneceu o composto do título (19,5 mg, 47%) como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,12 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,02 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 5,84 - 5,79 (m, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 2H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 6H), 2,92 - 2,80 (m, 2H), 2,32 - 2,24 (m, 4H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 5H), 1,78 - 1,59 (m, 2H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ 491,3 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 491,2.

Exemplo 46

[000195] Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetraidro-piridin-3-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



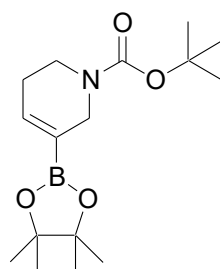
a) Éster de terc-butila de ácido de 5-trifluorometanossulfonilóxi-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico



[000196] Uma solução de LDA (23,4 mL, 35,1 mmol, 1,5 M em cicloex) em THF (50 mL) foi resfriado a -78 °C sob Ar. A solução foi tratada com éster de terc-butila de ácido 3-oxo-piperidina-1-carboxílico (5,00 g, 25,1 mmols) como uma solução em THF (15 mL) por adição

gota a gota e agitada durante 15 minutos. A mistura foi tratada com 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil) sulfonyl]metanossulfonimida (12,5 g, 35,1 mmols) como uma solução em THF (40 mL). A mistura foi deixada aquecer a temperatura e agitada durante 2,5 horas. A reação foi extinguida com NaHCO_3 aquoso saturado, diluída com Et_2O , e lavada com água. A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 e concentrada a vácuo. A cromatografia em sílica-gel (5% de EtOAc em hexano) forneceu o composto do título (2,45 g, 30%) como um óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 5,97 - 5,89 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ 332,1 (M+H), encontrado 332,1.

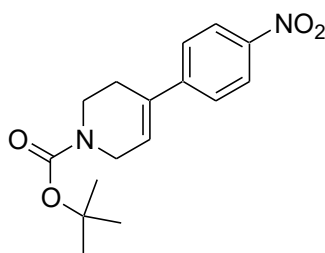
b) Éster de terc-butila de ácido de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico



[000197] PdCl_2dppf (0,16 g, 0,22 mmol), KOAc (2,18 g, 22,2 mmols), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2'] bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (2,07 g, 8,13 mmols), e dppf (0,12 g, 0,22 mmol) foram colocados em um frasco de fundo redondo, e o frasco foi inundado com Ar. Uma solução desgaseificada de éster de terc-butila de ácido 5-trifluorometanossulfonilóxi-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 2,45 g, 7,40 mmol) em dioxana (70 mL) foi adicionada ao frasco e aquecida a 80°C durante 16 horas. A mistura foi filtrada por um funil de vidro calcinado para remover o KOAc sólido, e o filtrado foi concentrado a vácuo. A cromatografia em sílica-gel (5% EtOAc em hexano) forneceu o composto do título (1,62

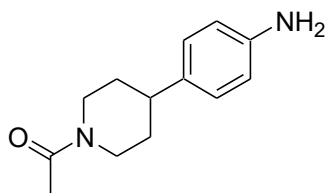
g, 71%) como um óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,69 - 6,60 (m, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 2,24 - 2,16 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,27 (s, 12H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BNO}_4$ 310,2 (M+H), encontrado 311,0.

c) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-Nitro-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico



[000198] O composto do título foi preparado por procedimento de acoplamento de Suzuki do Exemplo 35, etapa (b) empregando-se ácido 4-nitrofenilborônico (167 mg, 1,00 mmol) e éster de terc-butila de ácido 4-trifluorometanossulfonilóxi-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 13, etapa (a), 295 mg, 1,00 mmol). A cromatografia em sílica-gel (EtOAc a 10% em hexanos) forneceu o composto do título (273 mg, 90%) como um óleo. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): 8,19 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,23 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

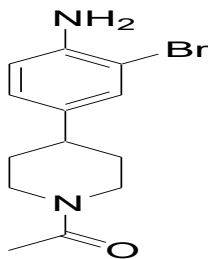
d) 1-[4-(4-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-etanona



[000199] Uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(4-nitro-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 304 mg, 1,00 mmol) em uma mistura de 1:1 de DCM/TFA (10 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas e concentrada. O resíduo foi secado a vácuo durante a noite, foi absorvido em CH_2Cl_2 (10 mL) e foi resfriado a 0°C . A esta solução, Et_3N (280 μL , 2 mmols) foi

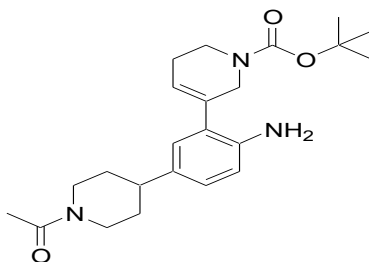
adicionado gota a gota, seguido através de anidrido acético (102 μ L, 1 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 1 hora e deixada aquecer a temperatura ambiente. A mistura reacional foi lavada com salmoura, e a camada orgânica foi separada, secada e concentrada. O produto resultante foi reduzido para obter o composto do título (143 mg, 65%) empregando-se um procedimento similar ao Exemplo 4, etapa (d). ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,97 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,75 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,57 (m, 2H).

e) 1-[4-(4-Amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-il]-etanona



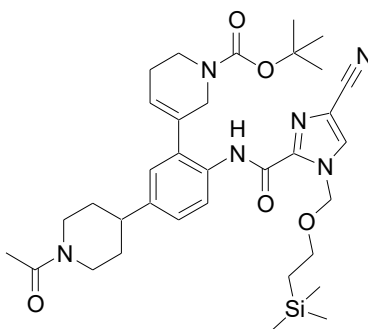
[000200] Uma solução de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (tal como preparado na etapa anterior, 0,36 g, 1,66 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi resfriada para -78°C e tratada com NBS (0,28 g, 1,58 mmol) como uma suspensão em CH_2Cl_2 (4 mL). A reação foi deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A reação foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado. A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 e concentrada a vácuo. O material bruto foi diretamente empregado na próxima reação. LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$ 297,1 (M+H), encontrado 297,1.

f) Éster de terc-butila de ácido 5-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-amino-fenil]-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico



[000201] Uma solução de éster de terc-butila de ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 46, etapa (b), 0,62 g, 2,02 mmols) e 1-[4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (tal como preparado na etapa anterior, 0,20 g, 0,67 mmol) em tolueno:EtOH (2:1, 9 mL) foi tratada com Na_2CO_3 a 2,0 M aquoso (2,7 mL, 5,38 mmols) e foi desgaseificada com sonicação sob Ar. A mistura foi aquecida para 80°C, tratada com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54 mg, 0,05 mmol), e agitada a 80°C durante 4,5 horas. A reação foi resfriada a temperatura ambiente, diluída com EtOAc, e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado. A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 e concentrada a vácuo para produzir o composto do título (0,25 g, 93%) como um sólido quase branco. LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ 422,2 (M+Na), encontrado 422,0.

g) Éster de terc-butila de ácido 5-(5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico

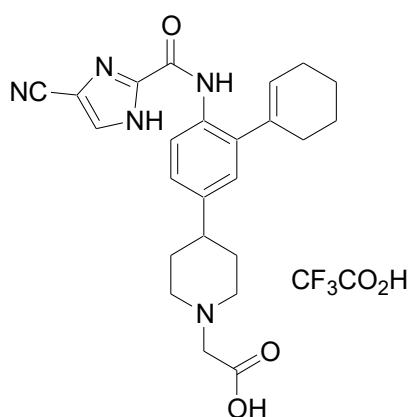


[000202] Uma solução de éster de terc-butila de ácido 5-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-amino-fenil]-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 0,25 g, 0,63 mmol) em CH_2Cl_2 foi tratada com PyBroP (0,44 g, 0,94 mmol) e ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de potássio (tal como preparado no Exemplo 3, etapa (d), 0,21 g, 0,69 mmol). A suspensão resultante foi resfriado a 0°C e tratada com DIEA (0,33 mL, 1,88 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura agitada a

J = 8,4 Hz), 7,22 (s, 1H), 6,10 - 6,03 (m, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,54 (m, 2H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $C_{23}H_{26}N_6O_2$ 419,2 (M+H), encontrado 419,2.

Exemplo 47

[000204] Sal de ácido trifluoroacético de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético

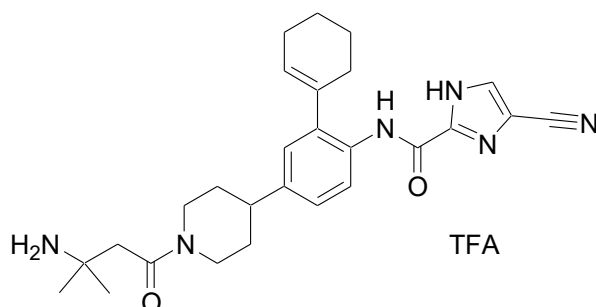


[000205] Um frasco foi carregado com Sal de TFA (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (33 mg, 0,067 mmol) (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b)), bromoacetato de t-butila (10 μ L, 0,067 mmol), NEt_3 (20 μ L, 0,135 mmol) e 0,25 mL de DCM e agitado durante 10 horas a 25°C. A mistura reacional foi carregada em um cartucho de SPE de 5g (sílica) e 23 mg (70%) de éster de terc-butila de ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético foi eluído com 25% de EtOAc/DCM. Este composto foi dissolvido em 1 mL de DCM e 20 μ L de EtOH e 1 mL de TFA foram adicionados e a reação agitada durante 3 horas a 25°C. O composto do título foi purificado por RP-HPLC (C18), eluição com 30 a 50% de CH_3CN em FA/ H_2O a 0,1% durante 12 minutos para produzir 10 mg (40%) de um sólido branco. 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,04. (s, 2H), 3,76 (m,

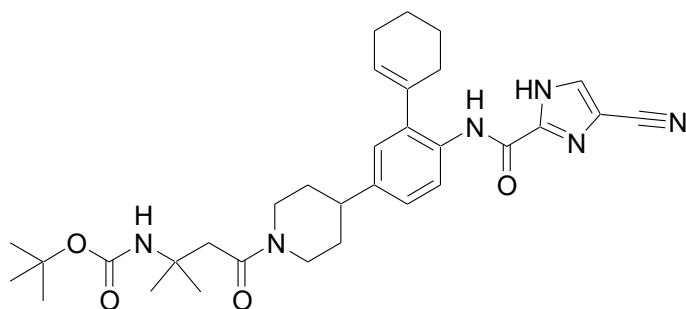
2H), 3,22 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,29 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,82 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₇N₅O₃, 434,2 (M+H), encontrado 434,2.

Exemplo 48

[000206] Sal de ácido trifluoroacético {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



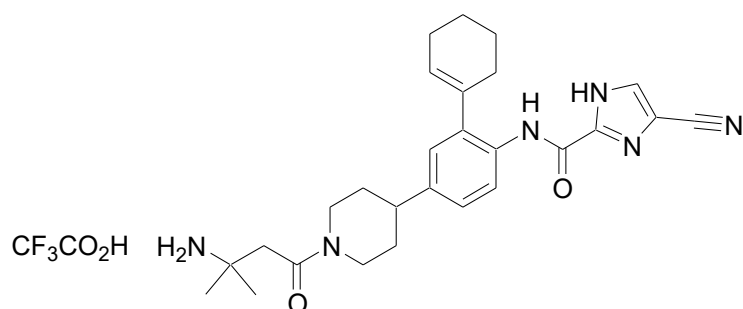
a) Éster de terc-butila de ácido [3-(4-{4-[4-(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-3-oxo-propil]-carbâmico



[000207] A uma mistura de sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b), 40,0 mg, 0,0818 mmol), ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (J. Med. Chem., 34(2), 633 a 642, (1991), 21,4 mg, 0,0981 mmol) e PyBroP (55,0 mg, 0,0981 mmol) em dicloroetano (2 mL) foi adicionado DIEA (43 µL, 0,25 mmol) e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 1 dia sob Ar. A mistura foi diluída com EtOAc (30 mL) e lavada com H₂O (2 x 10 mL), salmoura (10 mL),

secada sobre Na_2SO_4 e em seguida concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea (sílica-gel, 10 a 40% de EtOAc/hexano) para produzir 33,0 mg (70%) do composto do título como um óleo incolor. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4$, 575,3 (M+H), encontrado 574,8.

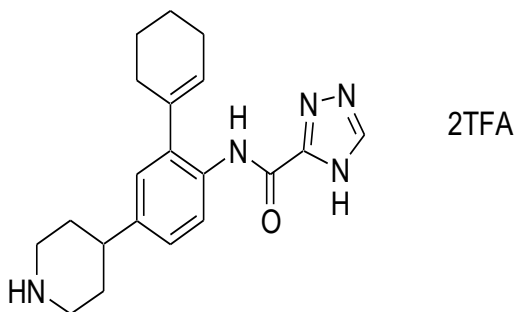
b) Sal de ácido trifluoroacético {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



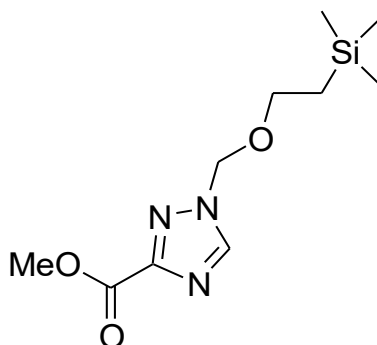
[000208] A uma solução de éster de terc-butila de ácido [3-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-3-oxo-propil]-carbâmico (33,0 mg, 0,0574 mmol) (tal como preparado na etapa anterior) em 3 mL de DCM e 0,10 mL de EtOH a 0°C foi adicionado 1,0 mL de TFA, a mistura foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A reação foi diluída com 3 mL de n-PrOH e em seguida concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea (sílica-gel, 3 a 8% de MeOH/DCM) para produzir 33,5 mg (99%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 13,3 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,57 (br s, 3H), 8,26 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,69 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, $J = 8,6, 1,7$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 5,78 (m, 1H), 4,67 (br d, 1H, $J = 13,4$ Hz), 3,88 (br d, 1H, $J = 13,4$ Hz), 3,10 (m, 1H), 2,55 - 2,85 (m, 4H), 2,23 (m, 4H), 1,72 - 2,01 (m, 8H), 1,50 (s, 6H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$, 475,3 (M+H), encontrado 475,1.

Exemplo 49

[000209] Sal de ácido bis trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico



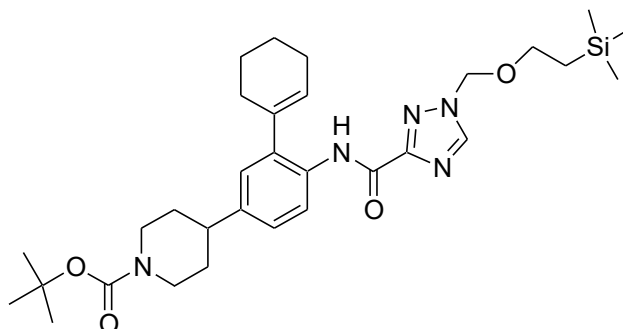
a) Éster de metila de ácido de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico



[000210] A uma suspensão de NaH (60% de dispersão) (200 mg, 5,00 mmols) em DMF (5 mL) a 0°C, uma solução de metil-1H-1,2,4-triazol-carboxilato (635 mg, 5,00 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionada gota a gota. A suspensão resultante foi agitada à mesma temperatura durante 30 minutos e tratada com SEMCl (0,90 mL, 5,0 mmol). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos e vertida sobre gelo. O produto foi extraído com éter (3 x 20 mL). As camadas de éter foram combinadas, secadas (Na₂SO₄) e concentradas a vácuo. O resíduo obtido foi cromatografado em sílica (10% de EtOAc/hexano) para obter o composto do título (530 mg, 41%). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₁₀H₁₉N₃O₃Si, 258,1 (M+H), encontrado 258,2.

b) Éster de terc-butila de ácido 4-(3-cicloex-1-enil-4-[[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino]-fenil)-

piperidina-1-carboxílico

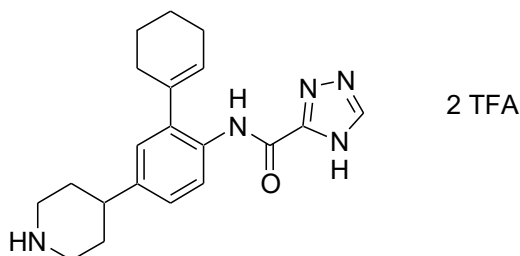


[000211] A uma solução de éster de metila de ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 257 mg, 1,00 mmol) em EtOH (2 mL), KOH a 2 N (0,5 mL, 1 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi suspenso em éter (10 mL) e sonicado durante 5 minutos. O éter foi em seguida removido a vácuo e o resíduo resultante foi secado durante 4 horas para obter sal de potássio de ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (273 mg, 97%) que foi diretamente empregado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

[000212] Uma mistura de sal de potássio de ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (tal como preparada acima, 28 mg, 0,10 mmol), DIEA (34 μ L, 0,20 mmol), éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b), 35,6 mg, 0,100 mmol) e PyBroP (69,9 mg, 0,150 mmol) em DCM (2 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi diluída com DCM (5 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL) e água (10 mL). A camada orgânica foi separada, secada (Na₂SO₄) e concentrada a vácuo. O produto foi cromatografado em sílica (20 a 40% de EtOAc/hexano) para obter o composto do título (31,9 mg, 55%). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₃₁H₄₇N₅O₄Si,

481,2 (M-BOC+2H), encontrado 481,2.

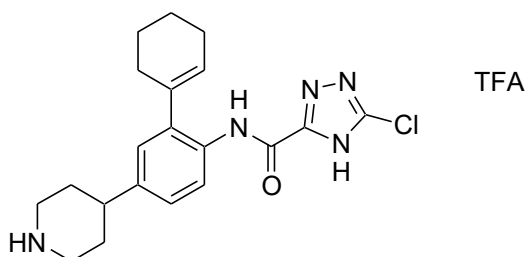
c) Sal de ácido bis trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico



[000213] A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(3-cicloex-1-enil-4-[[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino]-fenil)-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 81,9 mg, 0,140 mmol) em DCM (0,4 mL) e EtOH (13 μ L), foi adicionado TFA (0,13 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi secado a vácuo durante 1 hora, suspenso em éter (10 mL) e sonificado durante 5 minutos. O sólido formado foi coletado através de filtragem de sucção para obter o composto do título (56 mg, 68%). ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,53 (br s, 1H), 8,20 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,21 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,1$ Hz), 7,11 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 5,83 (br s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), e 1,95 - 1,75 (m, 6H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$, 352,4 (M+H), encontrado 352,2.

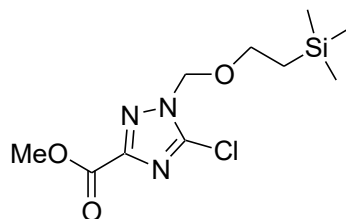
Exemplo 50

[000214] Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico



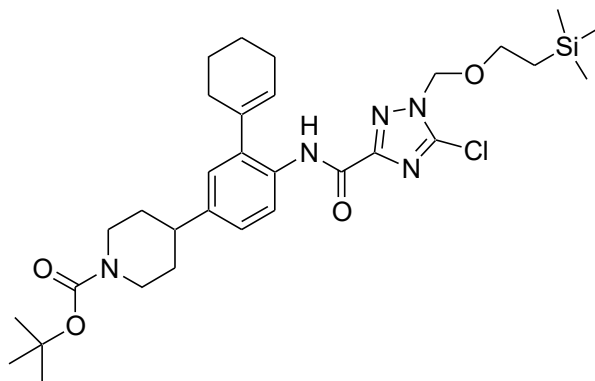
a) Éster de metila de ácido 5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-

etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico



[000215] A uma suspensão de NaH (60% de dispersão, 53,9 mg, 1,34 mmol) em DMF (5 mL) a 0°C, uma solução de éster de metila ácido 5-cloro-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (Bull. *Pharm. Sci.*, 20(1): 47-61, (1997), 218 mg, 1,35 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado gota a gota. A suspensão resultante foi agitada à mesma temperatura durante 30 minutos e em seguida tratada com SEMCl (0,24 mL, 1,4 mmol). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos e vertida sobre gelo. A mistura foi extraída com éter (3 x 20 mL) e as camadas de éter foram combinadas, secadas (Na₂SO₄) e concentradas a vácuo. O resíduo obtido foi cromatografado em sílica (10% de EtOAc/hexano) para obter o composto do título (227 mg, 58%). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₁₀H₁₈ClN₃O₃Si, 292,0 e 294,0 (M+H), encontrado 291,5 e 293,6.

b) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-{[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

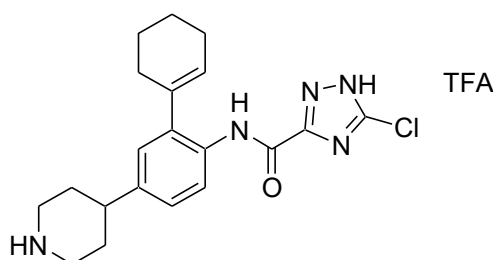


[000216] A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(4-{[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 227 mg, 0,780 mmol) em EtOH (2

mL), KOH a 2 N (0,4 mL, 0,8 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi suspenso em éter (10 mL) e sonificado durante 5 minutos. O éter foi em seguida removido e o resíduo resultante foi secado a vácuo durante 4 horas para obter sal de potássio ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (223 mg, 91%) que foi diretamente empregado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

[000217] Uma mistura de sal de potássio ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (tal como preparado acima, 35 mg, 0,10 mmol), DIEA (34 µL, 0,10 mmol), éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b), 35,6 mg, 0,100 mmol) e PyBroP (69,9 mg, 0,150 mmol) em DCM (2 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi diluída com DCM (5 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL) e água (10 mL). A camada orgânica foi separada, secada (Na₂SO₄) e concentrada a vácuo. O produto foi cromatografado em sílica (20 a 40% de EtOAc/hexano) para obter o composto do título (52 mg, 85%). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,60 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,99 (s, 2H), 5,84 (br s, 1H), 4,18 - 4,25 (m, 2H), 3,72 - 3,76 (m, 2H), 2,58 - 2,67 (m, 2H), 2,51 - 2,64 (m, 1H), 2,18 - 2,33 (m, 4H), 1,78 - 1,92 (m, 6H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,93 - 0,98 (m, 2H), 0,10 (s, 9H).

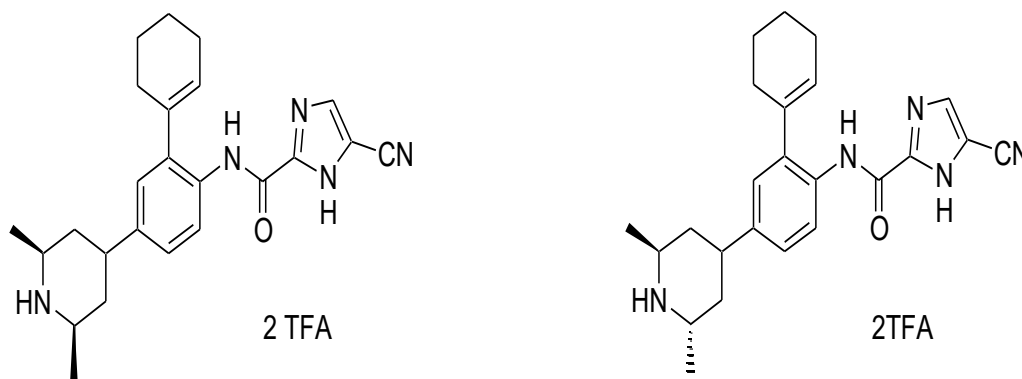
c) Sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico



[000218] A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 63,3 mg, 0,102 mmol) em DCM (0,5 mL) e EtOH (11 µL) foi adicionado TFA (0,1 mL). Após a agitação da mistura resultante a temperatura ambiente durante 12 horas, outro 0,1 mL de TFA foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante um adicional de 5 horas a temperatura ambiente, os solventes foram evaporados, e o composto do título foi purificado por RP-HPLC (C18) eluição com 20 a 70% de CH₃CN em FA/H₂O a 0,1% durante 20 minutos para obter o composto do título (30 mg, 58%). ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,82 (br s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), e 1,95 - 1,75 (m, 6H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₀H₂₄C₂N₅O, 386,1 e 388,1 (M+H), encontrado 386,2 e 388,1.

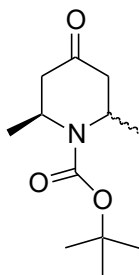
Exemplo 51

[000219] Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, e sal de ácido bis trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



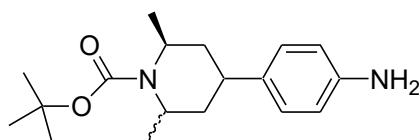
a) Éster de terc-butila de ácido cis/trans 2,6-dimetil-4-oxo-

piperidina-1-carboxílico



[000220] Uma solução de cis/trans-2,6-dimetilpiperidinona (Coll. *Tcheco. Chem. Commun.*: 31(11), 4432-41, (1966), 1,27 g, 10,0 mmol) em éter (100 mL) foi tratado com NaOH a 1 N aquoso (11 mL, 11 mmol) e (BOC)₂O (2,18 g, 10,0 mmol). A mistura resultante agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. A camada de éter foi separada, secada e concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica (10% de EtOAc-hexano) para obter o composto do título (1,10 g, 50%): LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₁₂H₂₁NO₃, 128,1 (M-BOC+2H), encontrado 128,1.

b) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-fenil)-cis/trans 2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico

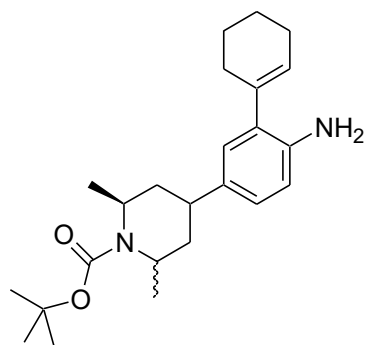


[000221] Uma solução de cis/trans N-Boc-2,6-dimetilpiperidinona (tal como preparado na etapa anterior, 1,14 g, 5,00 mmols) em THF (20 mL) foi resfriada a -78°C e tratada com LDA (solução a 1,5 M em cicloex, THF e etilbenzeno, 4,4 mL, 6,5 mmols) sob Ar. A mistura resultante foi agitada à mesma temperatura durante 30 minutos e tratada com N-feniltrifluorometanossulfonimida (2,34 g, 6,55 mmols) em THF (20 mL). A mistura reacional foi agitada durante outros 30 minutos e deixada aquecer a temperatura ambiente. Após 30 minutos a temperatura ambiente a mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo foi absorvido em éter (20 mL) e lavado com água fria (2 x 10 mL). A camada de éter foi secada (Na₂SO₄) e concentrada para

produzir éster de terc-butila de ácido cis/trans-2,6-dimetil-4-trifluorometanossulfonilóxi-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (890 mg, 49%) que foi diretamente empregado na próxima etapa.

[000222] O composto do título foi em seguida preparado de acordo com o procedimento de acoplamento de Suzuki do Exemplo 35, etapa (b) empregando-se ácido 4-aminofenilborônico (219 mg, 1,00 mmol) e éster de terc-butila de ácido cis/trans-2,6-dimetil-4-trifluorometanossulfonilóxi-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (tal como preparado acima, 321 mg, 1,00 mmol). A cromatografia em sílica-gel (10 a 20% de EtOAc/hexano) forneceu éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (172 mg, 57%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_2$, 303,2 (M+H) encontrado 303,1. Uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (tal como preparado acima, 380 mg, 1,25 mmol) em MeOH (10 mL) foi hidrogenada sobre Pd/C a 10% (190 mg) a 1,4061 kg/cm² durante 1 hora. A solução foi filtrada por meio de um almofada de Celita e concentrada para produzir o composto do título (360 mg, 94%). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_2$, 305,2 (M+H), encontrado 305,6.

c) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-cicloex-1-enil-fenil)-cis/trans 2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico

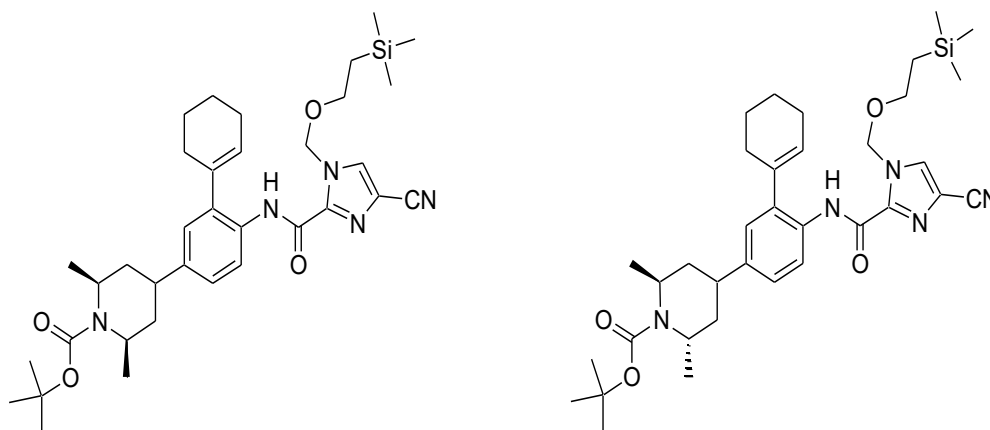


[000223] A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (como preparado em etapa

anterior, 334 mg, 1,09 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado NBS (195 mg, 1,09 mmol) e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi diluída com DCM (10 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL) e água (10 mL). A camada orgânica foi separada, secada (Na₂SO₄) e concentrada a vácuo para obter éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-cis/trans-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (367 mg, 87%). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₁₈H₂₇BrN₂O₂, 327,0 e 329,0 (M-t-Bu+H), encontrado 327,0 e 328,9.

[000224] O composto do título foi em seguida preparado de acordo com o procedimento de acoplamento de Suzuki do Exemplo 12, etapa (d) empregando-se ácido borônico de cicloexan-1-enila (157 mg, 1,25 mmol) e éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado acima, 382 mg, 1,00 mmol) e cromatografado em sílica (20% de EtOAc/hexano) para produzir 254 mg (66%). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₃₆N₂O₂, 384,2 (M+H), encontrado 385,1.

d) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico; e éster de terc-butila de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico



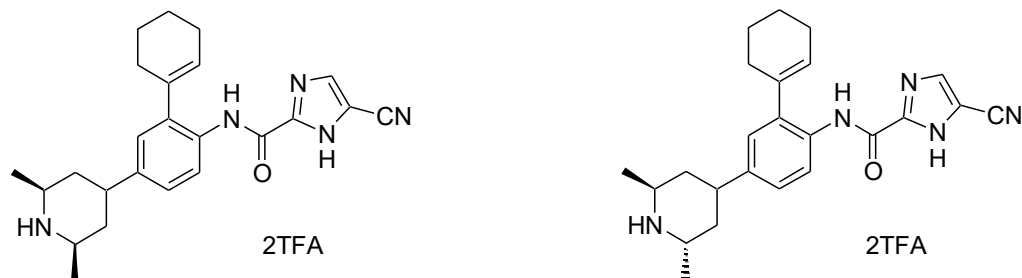
[000225] Uma mistura de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de potássio (tal como preparado no Exemplo 3, etapa (d), 384 mg, 1,00 mmol), DIEA (0,34 μ L, 2,0 mmols), éster de terc-butila de ácido 4-(4-amino-3-cicloex-1-enil-fenil)-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 384 mg, 1,00 mmol) e PyBroP (699 mg, 1,50 mmol) em DCM (20 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi diluída com DCM (10 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL) e água (10 mL). A camada orgânica foi separada, secada (Na₂SO₄) e concentrada a vácuo para obter uma mistura dos dois compostos título acima (321 mg, 50,7%). A mistura foi cromatografada em sílica (10 a 20% de EtOAc/hexano) para obter os compostos título individuais.

[000226] Éster de terc-butila de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (31 mg). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₃₅H₅₁N₅O₄Si, 634,3 (M+H), encontrado 634,1.

[000227] Éster de terc-butila de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico contaminado com 10% de éster de terc-butila de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (290 mg). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₃₅H₅₁N₅O₄Si, 634,3 (M+H), encontrado 634,1.

e) Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico e sal de ácido bis trifluoroacético [2-cicloex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-

imidazol-2-carboxílico



[000228] Os compostos título foram preparados de 290 mg (0,457 mmol) de éster de terc-butila de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico e 31 mg (0,048 mmol) de éster de terc-butila de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico de acordo com o procedimento no Exemplo 14, etapa (b).

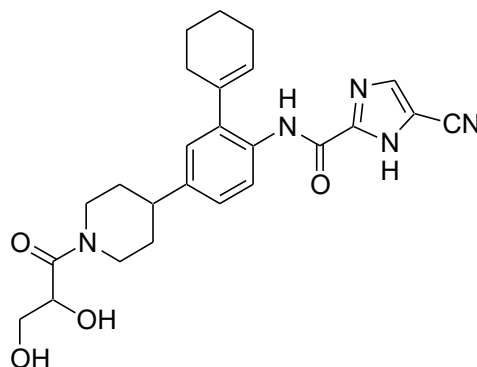
[000229] Sal de ácido bis trifluoroacético [2-cicloex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (93 mg, 32%): ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,17 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,03 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,11 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,22 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,75 - 1,92 (m, 4H), 1,56 (m, 3H), 1,37 (m, 6H). Espectro de massa, ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$, 404,2 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 404,2.

[000230] Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (17,3 mg, 56%). ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 13,9 (br s, 1H), 10,3 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,75 (br s, 1H), 7,26 (dd, 1H, $J=8,4, 2,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 5,92 (br s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,1 - 3,3 (m, 4H), 2,25 - 2,42 (m, 6H), 2,05 - 1,78 (m, 6H), 1,62 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,43 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$, 404,2

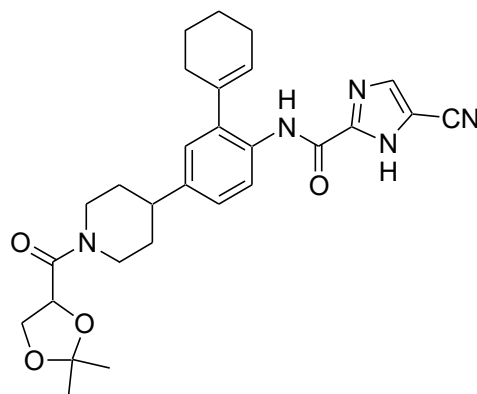
(M+H), encontrado 404,2.

Exemplo 52

{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-diidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) {2-Cicloex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

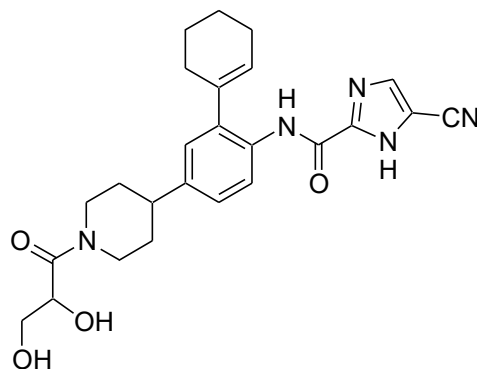


[000231] A uma solução de (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metila (0,16 mL, 1,0 mmol) em MeOH (2 mL), KOH a 2 N (0,5 mL, 1 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi suspenso em éter (10 mL) e sonificado durante 5 minutos. O éter foi em seguida removido e o resíduo resultante foi secado a vácuo durante 4 horas para obter sal de potássio de ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico (173 mg, 94%) que foi diretamente empregado na próxima etapa sem purificação.

[000232] A uma solução de sal de ácido trifluoroacético (2-Cicloex-1-

enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (b), 40 mg, 0,08 mmol) em DCM (1,5 mL) foi adicionado a uma mistura de sal de potássio ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxalano-4-carboxílico (como preparado acima, 18 mg, 0,090 mmol), EDCI (18,8 mg, 0,0900 mmol), HOBt (13,2 mg, 0,0900 mmol) e DIEA (42 µL, 0,24 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 6 horas. Água (10 mL) foi adicionada e camada de DCM foi separada, secada (Na_2SO_4) e concentrada. O resíduo obtido foi cromatografado em sílica (2% de MeOH/DCM) para obter o composto do título (47 mg, 97%). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$, 504,2 (M+H), encontrado 503,9.

b) 2-Cicloex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-diidróxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

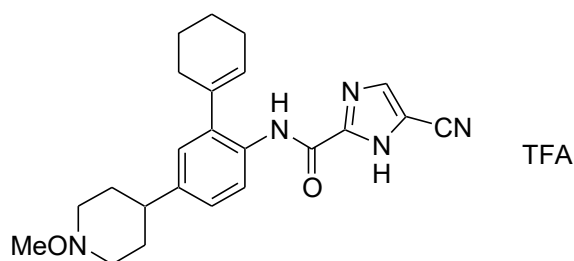


[000233] A uma solução de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(R)-(2,2-dimetil-[1,3] dioxolano-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior, 45 mg, 0,090 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado HCl a 2 N aquoso (2 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Os Solventes foram removidos a vácuo e o resíduo resultante foi secado durante 4 horas. O éter (10 mL) foi adicionado e sonificado durante 5 minutos. O éter foi removido a vácuo e o resíduo foi secado durante 12 horas para obter o composto do título (21,3 mg, 52%). ^1H -RMN (DMSO; 400 MHz): δ 14,1 (br s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,32

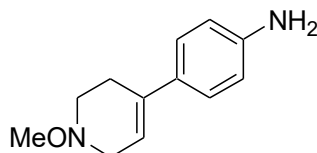
(s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,72 (br s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 4H), 1,31 - 1,38 (m, 10 H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_4$, 464,2 (M+H), encontrado 464,1.

Exemplo 53

[000234] Sal de ácido trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) 4-(1-Metóxi-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-fenilamina

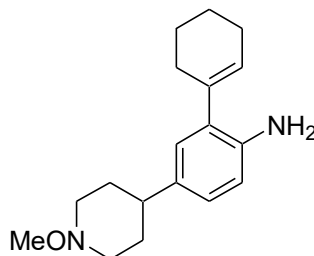


[000235] Uma solução de N-metoxipiperidinona (J. Org. Chem., 26, 1867, (1961), 650 mg, 5,00 mmols) em THF (20 mL)) foi resfriada a -78°C e tratada com LDA (solução a 1,5 M em cicloex, THF e etilbenzeno, 4,3 mL, 6,4 mmols) sob Ar. A mistura resultante foi agitada a mesma temperatura durante 30 minutos e tratada com N-feniltrifluorometanossulfonimida (2,3 g, 6,4 mmols) em THF (20 mL). A mistura reacional foi agitada durante outros 30 minutos e deixada aquecer a temperatura ambiente. Após 30 minutos a temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo obtido foi absorvido em EtOAc (20 mL) e lavado com água fria (2 x 10 mL). A camada de EtOAc foi secada (Na_2SO_4) e concentrada para produzir éster de 1-metóxi-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-ila de ácido de trifluorometanossulfônico (980 mg, 71%) como uma espuma branca

que foi diretamente empregada na próxima etapa.

[000236] O composto do título foi em seguida preparado de acordo com procedimento de acoplamento de Suzuki do Exemplo 35, etapa (b) empregando-se ácido 4-aminofenilborônico (219 mg, 1,00 mmol) e éster de 1-metóxi-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-ila de ácido de trifluorometanossulfônico (tal como preparado acima, 261 mg, 1,00 mmol). A cromatografia em sílica-gel (20 a 50% de EtOAc / hexano) forneceu 60 mg (29%). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{12}H_{16}N_2O$, 205,1 (M+H), encontrado 205,2.

b) 2-Cicloex-1-enil-4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenilamina

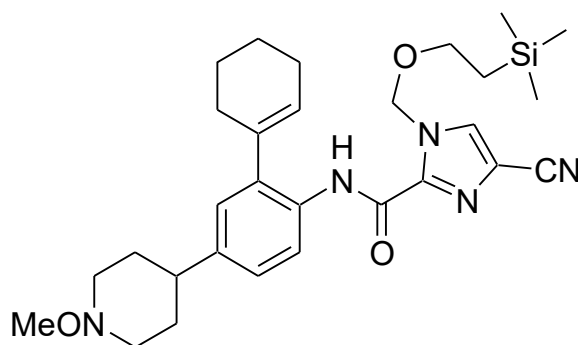


[000237] Uma solução de 4-(1-metóxi-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-fenilamina (tal como preparado na etapa anterior) (40,8 mg, 0,200 mmol) em MeOH (5 mL) foi hidrogenada sobre Pd/C a 10% (20,4 mg) a 1,4061 kg/cm² durante 1 hora. A solução foi filtrada por um almofada de Celita e concentrada para produzir 4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenilamina (38 mg, 92%) que foi diretamente empregada na próxima etapa sem purificação.

[000238] A uma solução de 4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenilamina (tal como preparado acima, 42 mg, 0,20 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado NBS (36,2 mg, 0,20 mmol) e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi diluída com DCM (10 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL) e água (10 mL). A camada orgânica foi separada, secada (Na₂SO₄) e concentrada a vácuo para obter 2-bromo-4-(1-metóxi-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-fenilamina (43 mg, 74,5%) que foi empregada na próxima etapa sem purificação.

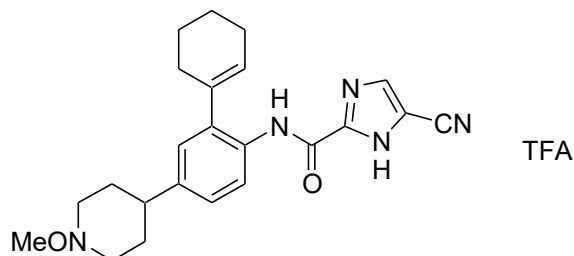
[000239] O composto do título foi em seguida preparado de acordo com procedimento de acoplamento de Suzuki do Exemplo 12, etapa (d) empregando-se ácido borônico de cicloex-1-enila (27,9 mg, 1,00 mmol) e 2-bromo-4-(1-metóxi-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-fenilamina (tal como preparado acima, 44 mg, 0,15 mmol) e cromatografado em sílica (20 a 50% de EtOAc / hexano) forneceu 2-cicloex-1-enil-4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenilamina (33 mg, 74%). Espectro de massa, (ESI, m/z): Calculado para $C_{18}H_{26}N_2O$, 287,2 (M+H), encontrado 286,8.

c) [2-Cicloex-1-enil-4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



[000240] Uma mistura de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de potássio (tal como preparado no Exemplo 3, etapa (d), 35,6 mg, 0,100 mmol), DIEA (0,34 μ L, 0,20 mmol), 2-cicloex-1-enil-4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenilamina (tal como preparado em etapa anterior, 28,6 mg, 0,1 mmol) e PyBroP (69,9 mg, 0,150 mmol) em DCM (2 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi diluída com DCM (10 mL) e lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 mL) e água (10 mL). A camada orgânica foi separada, secada (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo. O produto foi cromatografado em sílica (20 a 40% de EtOAc/hexano) para obter o composto do título (26 mg, 48%). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{29}H_{41}N_5O_3Si$, 536,3 (M+H), encontrado 536,2.

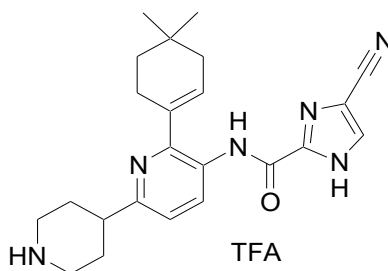
d) Sal de ácido trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



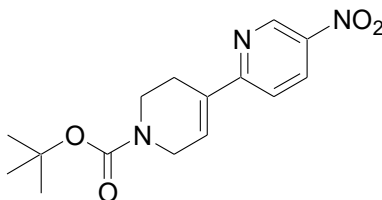
[000241] A uma solução de [2-cicloex-1-enil-4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparada em etapa anterior, 31 mg, 0,020 mmol) em DCM (0,5 mL) e EtOH (11 μ L) foi adicionado TFA (0,1 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo resultante foi secado durante 1 hora, suspenso em éter (10 mL) e sonificado durante 5 minutos. O sólido formado foi coletado através de filtragem de sucção para obter o composto do título (17,3 mg, 58%). ^1H -RMN (DMSO; 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 3,30 - 3,55 (m, 5H), 2,41 - 2,62 (m, 2H), 2,12 - 2,19 (m, 4H), 1,60 - 1,85 (m, 8H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$, 406,2 (M+H), encontrado 406,1.

Exemplo 54

[000242] Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

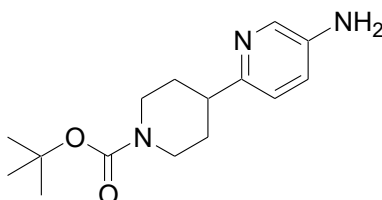


a) Éster de terc-butila de ácido 5-nitro-3',6'-diidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



[000243] Uma solução de 202 mg (0,994 mmol) 2-bromo-5-nitropiridina em 4 mL de tolueno e 2 mL de EtOH foi tratada com 338 mg (1,09 mmol) éster de terc-butila de ácido 4-trifluorometano-sulfonilóxi-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (Síntese, 993, (1991)) e 1,49 mL (2,981 mmol) Na_2CO_3 a 2 M aquoso. A mistura foi desgaseificado por meio de sonicação, colocada sob argônio, tratada com 80,3 mg (0,00700 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e aquecida para 80°C durante 4 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi cromatografado em uma coluna de sílica Varian MegaBond Elut de 50 g com 10 a 25% de EtOAc-hexano para produzir 226 mg (75%) do composto do título como um sólido amarelo claro: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$, 306,1 (M+H), encontrado 305,7.

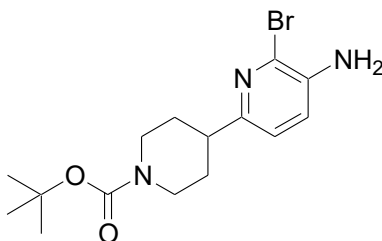
b) Éster de terc-butila de ácido 5-amino-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



[000244] Uma solução de 226 mg (0,740 mmol) éster de terc-butila de ácido 5-nitro-3',6'-diidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior) em 15 mL de MeOH foi tratada com 110 mg de Pd/C a 10% (tipo Degussa E101-NE/W, Aldrich, 50% em peso de água) e 1 atm H_2 a temperatura ambiente durante 18 horas. A

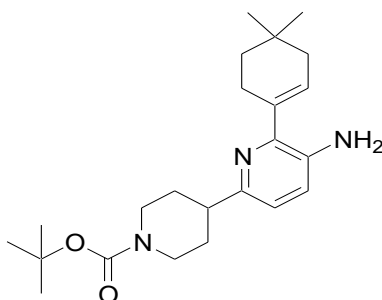
mistura foi filtrada por Celita, e a massa filtrada foi lavada com MeOH. A concentração produziu 220 mg (107%) do composto do título como um sólido vítreo incolor. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $C_{15}H_{23}N_3O_2$, 278,2 (M+H), encontrado 278,0.

c) Éster de terc-butila de ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



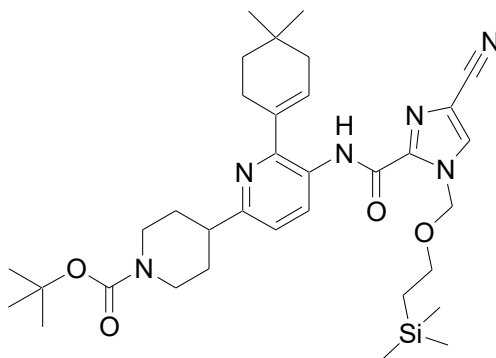
[000245] Uma solução de 220 mg (0,793 mmol) éster de terc-butila de ácido 5-amino-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior) em 10 mL de CH_2Cl_2 foi tratada com 134 mg (0,753 mmol) N-bromossuccinimida a temperatura ambiente durante 20 minutos. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado. A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$ e concentrada a vácuo. A cromatografia do resíduo em uma coluna de sílica Varian MegaBond Elut de 50 g com 10 a 35% de EtOAc-hexano forneceu 209 mg (74%) do composto do título como um sólido vítreo incolor. 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 6,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,28 - 4,15 (br s, 2H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,68 - 1,54 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

d) Éster de terc-butila de ácido 5-amino-6-(4,4-dimetilcicloex-1-enil)-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



[000246] Uma solução de 209 mg (0,587 mmol) de éster de terc-butila de ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior) em 5 mL de tolueno e 2,5 mL de EtOH foi tratada com 99,3 mg (0,645 mmol) de ácido 4,4-dicicloex-1-enilborônico e 2,34 mL (4,69 mmol) Na₂CO₃ a 2 M aquoso. A mistura foi desgaseificado por sonicação, colocada sob argônio, tratada com 47,4 mg (0,0410 mmol) de Pd(PPh₃)₄, e aquecida para 80°C durante 16 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc adicional, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e concentradas a vácuo. A cromatografia do resíduo em uma coluna de sílica Varian MegaBond Elut de 50 g com 25% de EtOAc-hexano forneceram 150 mg (66%) do composto do título como um sólido espumoso branco. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₃₅N₃O₂, 386,3 (M+H), encontrado 386,3.

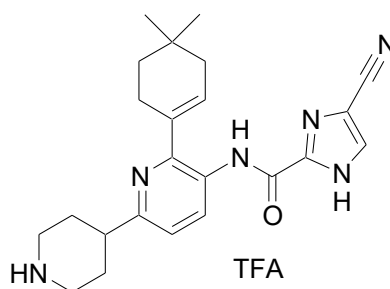
e) Éster de terc-butila de ácido 5-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



[000247] Uma solução de 150 mg (0,389 mmol) de éster de terc-butila de ácido 5-amino-6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior) em 15 mL de CH₂Cl₂ foi tratada com 131 mg (0,428 mmol) de sal de potássio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (tal como preparado no Exemplo 3, etapa (b)), 272 mg

(0,584 mmol) PyBroP, e 203 μL (1,17 mmol) de DIEA a temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado. A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 e concentrada a vácuo. A cromatografia do resíduo em uma coluna de sílica Varian MegaBond Elut de 50 g com 50% de EtOAc-hexano forneceu 215 mg (87%) do composto do título como um sólido branco. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$, 635,4 (M+H), encontrado 635,3.

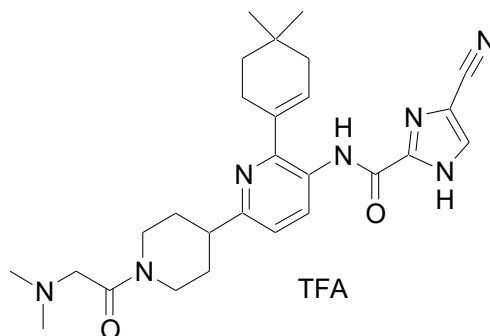
f) Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



[000248] Uma solução de 215 mg (0,339 mmol) de éster de terc-butila de ácido 5-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (tal como preparado na etapa anterior) em 10 mL de CH_2Cl_2 foi tratada com três gotas de MeOH e 3 mL de TFA a temperatura ambiente durante 4 horas. MeOH (10 mL) foi adicionado e os solventes evaporados a vácuo. A cromatografia do resíduo em uma coluna de sílica Varian MegaBond Elut de 50 g com 10% de MeOH- CH_2Cl_2 forneceu 210 mg (97%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,59 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,04 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,02 - 5,93 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,32 - 3,03 (m, 3H), 2,54 - 2,42 (m, 2H), 2,23 - 2,02 (m, 6H), 1,11 (s, 6H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$, 405,2 (M+H), encontrado 405,2.

Exemplo 55

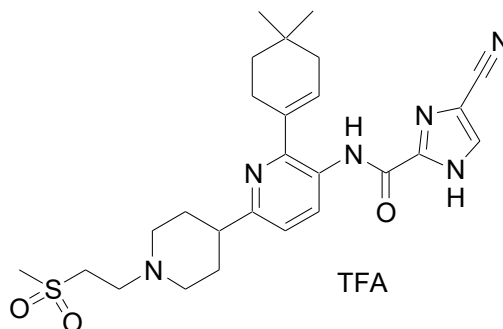
[000249] Sal de ácido trifluoroacético de [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



[000250] Uma suspensão de 20,9 mg (0,203 mmol) N,N-dimetilglicina em 4 mL de CH₂Cl₂ foi tratada com 49,8 mg (0,197 mmol) de cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl) e 75 µL (0,54 mmol) de Et₃N a temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi em seguida tratada com 70,0 mg (0,135 mmol) de Trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1',2',3', 4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 54, etapa (f)) a temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada com água. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por RP-HPLC (C18) com 10 a 80% de CH₃CN em FA/H₂O a 0,1% durante 30 minutos para produzir 34,9 mg (53%) do composto do título como um sólido branco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,05 - 5,98 (m, 1H), 4,68 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 3,82 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 3,01 - 2,94 (m, 6H), 2,52 - 2,40 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 2,09 - 1,87 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H), 1,12 (s, 6H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₃₅N₇O₂, 490,3 (M+H), encontrado 490,4.

Exemplo 56

[000251] Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1'-(2-metanossulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

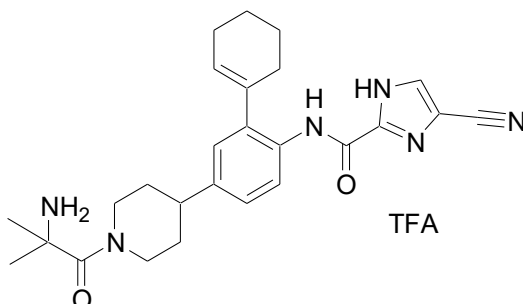


[000252] Uma solução de 70,0 mg (0,135 mmol) de [6-(4,4-Dimetil-cicloex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (tal como preparado no Exemplo 54, etapa (f)) em 10 mL de CH₂Cl₂ foi tratada com 32,7 mg (0,162 mmol) de éster de 2-metanossulfonil-etila de ácido metanossulfônico (tal como preparado no Exemplo 40, etapa (a)) e 70,5 µL (0,405 mmol) de DIEA a temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada com água. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por RP-HPLC (C18) com 20 a 60% de CH₃CN em FA/H₂O a 0,1% durante 30 minutos para produzir 48 mg (85%) do composto do título como um sólido branco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,05 - 5,98 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 6H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,20 - 3,01 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,53 - 2,45 (m, 2H), 2,30 - 2,15 (m, 4H), 2,15 - 2,10 (m, 2H), 1,62 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,11 (s, 6H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₄N₆O₃S, 511,2 (M+H), encontrado 511,3.

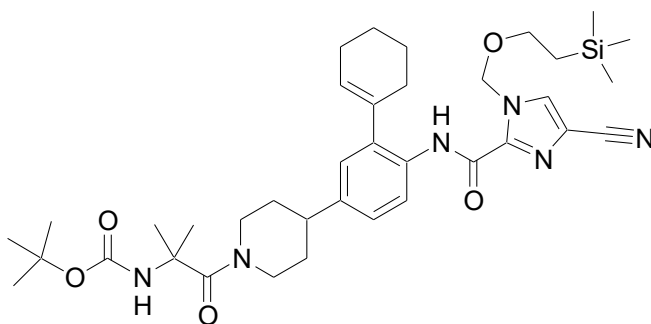
Exemplo 57

[000253] Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 5-ciano-

1H-imidazol-2-carboxílico



a) Éster de terc-butila de ácido {2-[4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-carbâmico



[000254] A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-cicloex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (231 mg, 0,380 mmol) (tal como preparado no Exemplo 14, etapa (a)) em 2,5 mL de DCM e 0,4 mL de EtOH foi adicionado 700 µL de TFA e a solução agitada durante 3 horas a 25°C. A reação foi diluída com 4 mL de EtOH e em seguida concentrada para produzir ca. Uma mistura de 2:1 de Sal de ácido trifluoroacético (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico para material de partida por ¹H-RMN e LC/MS que foi empregada na etapa seguinte sem purificação adicional. A mistura em 3 mL de DCM foi adicionada a uma solução de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (53 mg, 0,70 mmol), DIEA (122 µL, 0,700 mmol) e PyBroP (144 mg, 0,300 mmol) em 3 mL de DCM e a reação foi agitada durante a noite a 25 °C. A reação foi diluída com EtOAc (25 mL) e lavada com

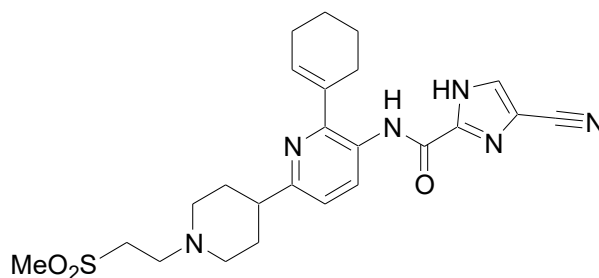
NaHCO₃ aquoso saturado (1 x 25 mL) e salmoura (25 mL) e a camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e em seguida foi concentrada. A purificação do resíduo através de TLC preparativa (50% de EtOAc-hexano) forneceu 40 mg (15%) do composto do título como um sólido branco. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₃₇H₅₅N₆O₅Si, 691,3 (M+H), encontrado 691,1.

b) Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metilpropionil)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

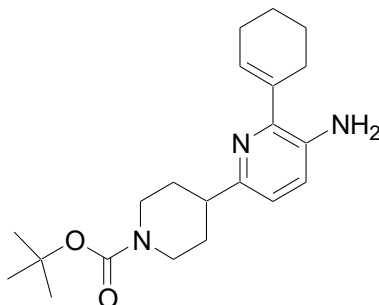
[000255] A uma solução de éster de terc-butila de ácido {2-[4-(4-[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino)-3-cicloex-1-enil-fenil]-piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-carbâmico (40 mg, 0,050 mmol) em 2 mL de DCM e 20 µL de EtOH foi adicionado 1,5 mL de TFA. A solução foi agitada durante 3 horas a 25°C, diluída com 2 mL de EtOH e concentrada a vácuo. A trituração do resíduo com éter produziu 8,4 mg (29%) do composto do título como um sólido branco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,07 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 3,30 (s, 6H), 2,89 - 2,87 (m, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 4H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 6H), 1,64 - 1,61 (m, 2H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₃N₆O₂, 461,2 (M+H), encontrado 461,3.

Exemplo 58

[6-Cicloex-1-enil-1'-(2-metanossulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

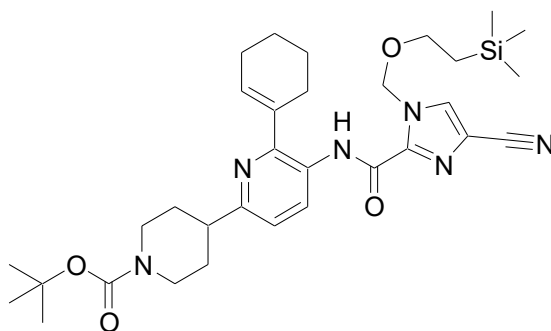


a) Éster de terc-butila de ácido 5-amino-6-cicloex-1-enil-3',4', 5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



[000256] A uma mistura de éster de terc-butila de ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (331 mg, 0,93 mmol) (tal como preparado no Exemplo 54, etapa (c)) e ácido borônico de cicloexen-1-ila (141 mg, 1,11 mmol) em 5 mL de EtOH, 10 mL de tolueno e 5 mL de Na₂CO₃ a 2 M, foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (107 mg, 0,0930 mmol) e o resultado foi aquecido a 80°C durante 16 horas. A reação foi diluída com 100 mL de éter e 100 mL de salmoura e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄) e concentradas a vácuo. A purificação do resíduo através de cromatografia de coluna (sílica-gel, 30 a 60% de éter-hexano) forneceu 248 mg (74%) do composto do título como um óleo marrom claro LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₃₂N₃O₂ (M+H), 358,2, encontrado 358,1.

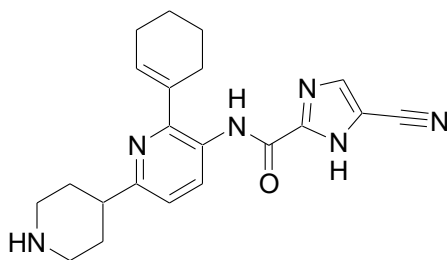
b) Éster de terc-butila de ácido 5-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-6-cicloex-1-enil-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4'] bipiridinil-1'-carboxílico



[000257] A uma solução de sal de potássio de 4-ciano-1-(2-

trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (296 mg, 0,970 mmol) (tal como preparado no Exemplo 3, etapa (d)) em 8 mL de DCM foi adicionado DIEA (291 μ L, 1,72 mmol) e PyBroP (512 mg, 1,10 mmol), e a reação foi agitada a 25°C durante 15 minutos. Uma solução de éster de terc-butila de ácido 5-amino-6-cicloex-1-enil-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (233 mg, 0,65 mmol) (tal como preparado na etapa anterior) em 4 mL foi adicionado DCM e a reação agitada durante a noite a 25°C. A reação foi diluída com EtOAc (25 mL) e lavada com NaHCO₃ (1 x 25 mL) e salmoura (25 mL) e a camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e em seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea (sílica-gel, 5% de MeOH-CHCl₃) para produzir 167 mg (40%) do composto do título como um sólido branco. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₃₂H₄₆N₆O₄Si, 607,3 (M+H), encontrado 607,3.

c) Sal de ácido trifluoroacético de (6-cicloex-1-enil-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il)-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



[000258] O composto do título foi preparada de éster de terc-butila de ácido 5-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-6-cicloex-1-enil-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (167 mg, 0,27 mmol) empregando-se um procedimento similar para o Exemplo 14, etapa (b) para produzir 57 mg (43%) do composto do título como um sólido branco. LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₄N₆O, 377,2 (M+H), encontrado 377,2.

d) [6-Cicloex-1-enil-1'-(2-metanossulfonil-etil)-

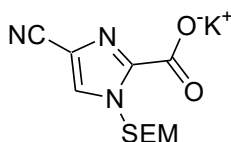
1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

[000259] A um suspensão de Sal de ácido trifluoroacético de (6-cicloex-1-enil-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il)-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (57 mg, 0,11 mmol) em 5 mL de DCM foi adicionado DIEA (50,4 μ L, 0,290 mmol) seguido através de 30,5 mg (0,150 mmol) de éster de 2-metanossulfonil-etila de ácido metanossulfônico (tal como preparado no Exemplo 40, etapa (a)). A reação foi deixada agitar durante a noite, diluída com 20 mL de DCM, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (1 x 20 mL) e secada sobre Na₂SO₄. Purificação através de TLC preparativa (sílica-gel, 40% de EtOAc-hexano) forneceu 22,3 mg (40%) do composto do título como um sólido branco. ¹H-RMN (DMSO; 400 MHz): δ 10,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,96 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,02 - 2,99 (m, 3H), 2,73 (t, 2H, J = 2,7 Hz), 2,39 - 2,37 (m, 2H), 2,11 - 2,05 (m, 4H), 1,85 - 1,64 (m, 10H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₃₁N₆O₃S, 483,2 (M+H), encontrado 483,3.

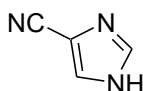
Exemplo 59

[000260] Um método alternativo para a síntese do intermediário descrito no Exemplo 3 é descrito abaixo.

[000261] Sal de potássio ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



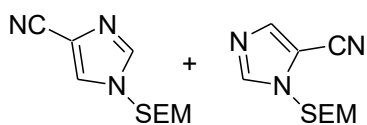
a) 1H-Imidazol-4-carbonitrila



[000262] Um frasco de 22-L, de fundo redondo de quatro gargalos equipado com um agitador mecânico, uma sonda de temperatura, um

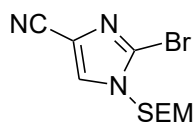
condensador, e um funil de adição com uma entrada de nitrogênio foi carregada com 1H-imidazol-4-carboxaldeído (Aldrich, 1,10 kg, 11,5 mol) e piridina (3,0 L, 3,0 mol). O frasco de reação foi resfriado a 8°C com um banho de gelo e cloridrato de hidroxilamina (871 g, 12,5 mol) foi adicionado lentamente em porções para manter a temperatura interna abaixo de 30°C. A reação foi deixada resfriar a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. A solução amarela espessa resultante foi aquecida para 80°C com uma manta de aquecimento e anidrido acético (2,04 L, 21,6 mol) foi adicionada gota a gota durante 200 minutos para manter a temperatura abaixo de 110°C durante a adição. A mistura reacional foi aquecida a 100°C durante 30 minutos após cujo tempo ela foi deixada resfriar a temperatura ambiente e em seguida também resfriada em um banho de gelo. O pH foi ajustado para 8,0 (medidor de pH) pela adição de 25 % em peso de NaOH (5,5 L) em uma tal taxa que a temperatura interna fosse mantida abaixo de 30°C. A mistura reacional foi em seguida transferida em um funil separador e extraída com acetato de etila (6,0 L). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (2 x 4,0 L), secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada até secar sob pressão reduzida a 35°C para produzir o produto bruto como um semi-sólido amarelo. O semi-sólido resultante foi suspenso em tolueno (3,0 L) e agitado durante 1 hora, depois cujo tempo ele foi filtrado para produzir um sólido amarelo claro que foi ressuspenso em tolueno (3,0 L) e agitado durante 1 hora. A suspensão resultante foi filtrada e a massa filtrada lavada com tolueno (2 x 500 mL) para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro [870 g, 82%). Os espectros ¹H e ¹³C RMN foram consistentes com a estrutura designada.

b) 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrila
e 3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-carbonitrila



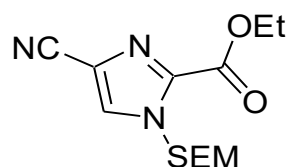
[000263] Um frasco de 22-L, de fundo redondo de quatro gargalos equipado com um agitador mecânico, uma sonda de temperatura, um condensador, e um funil de adição com uma entrada de nitrogênio foi carregada com 1H-imidazol-4-carboxaldeído (830 g, 8,91 mols, tal como preparado na etapa anterior), carbonato de potássio (2,47 kg, 17,8 mols), e acetona (6,0 L). A agitação foi iniciada e a mistura foi resfriada a 10°C com um banho de gelo. SEMCl (1,50 kg, 9,00 mol) foi adicionado pelo funil de adição durante 210 minutos para manter a temperatura interna abaixo de 15°C. A reação foi em seguida deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada a temperatura ambiente durante a noite (20 horas). A mistura reacional foi em seguida resfriada em um banho de gelo a 10°C e extinguida pela adição lenta de água (8,0 L) durante 30 minutos para manter a temperatura interna abaixo de 30°C. A mistura resultante foi transferida para um funil separador de 22-L e extraída com acetato de etila (2 x 7,0 L). Os orgânicos combinados foram concentrados sob pressão reduzida a 35°C para produzir o produto bruto como um óleo marrom escuro, que foi purificado por um tampão de sílica-gel (16,5 x 20 cm, 2,4 kg de sílica-gel) empregando-se 2:1 de acetato de heptano/etila (15 L) como eluente. As frações que contêm o produto foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida a 35°C para produzir uma mistura do composto do título como um óleo marrom claro [1785 g, 90%]. O espectro 1H RMN foi consistente com a estrutura designada e indicada na presença de uma relação de 64:36 de regioisômeros.

c) 2-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrila



[000264] Um frasco de 22-L, de fundo redondo de quatro gargalos equipado com um agitador mecânico, uma sonda de temperatura, e um condensador com uma entrada de nitrogênio foi carregado com uma mistura de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrila e 3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-carbonitrila [600 g, 2,69 mols, tal como preparado na etapa anterior) e tetracloreto de carbono (1,8 L). A agitação foi iniciada e a mistura foi aquecida para 60°C. Neste ponto N-bromossuccinimida (502 g, 2,82 mols) foi adicionado em várias porções durante 30 minutos, que resultaram em um exoterma a 74°C. A reação foi deixada resfriar a 60°C e também agitada a 60°C durante 1 hora. A reação foi deixada resfriar lentamente a temperatura ambiente e a suspensão resultante foi filtrada e o filtrado lavado com solução de NaHCO₃ saturada (4,0 L). Os orgânicos foram passados por um tampão de sílica-gel (8 x 15 cm, sílica-gel; 600 g) empregando-se 2:1 de heptano/ acetato de etila (6,0 L) como eluente. As frações contendo o produto (baseadas em análise de TLC) foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um sólido de amarelo claro cristalino que foi filtrado em seguida e lavado com heptano (500 mL) para produzir o composto do título como um sólido branco cristalino [593 g, 73%). Os espectros ¹H e ¹³C RMN foram consistentes com a estrutura designada e não mostraram evidência do regioisômero menor.

d) Éster de etila de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

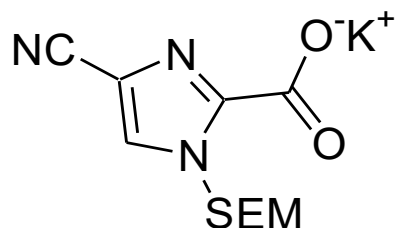


[000265] Um frasco de 22-L, de fundo redondo de quatro gargalos equipado com um agitador mecânico, uma sonda de temperatura, e um condensador com uma entrada de nitrogênio foi carregado com

2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrila [390 g, 1,29 mol, tal como preparado na etapa anterior) e tetraidrofurano anidroso (4,0 L). A agitação foi iniciada e a mistura reacional foi resfriada para -50°C empregando-se um banho de gelo seco/acetona. Cloreto de Isopropilmagnésio (2,0 M em THF, 760 mL, 1,52 mol) foi adicionado pelo funil de adição durante 30 minutos para manter a temperatura interna abaixo de -40°C. A reação foi agitada durante um adicional de 30 minutos a -43°C, após cujo tempo ela foi resfriada -78°C. Cloroformiato de etila (210 mL, 2,20 mols) foi adicionado através do funil de adição durante 10 minutos para manter a temperatura interna abaixo de -60°C. A reação foi agitada durante um adicional de 40 minutos a -70°C, em cujo ponto o banho de gelo seco/acetona foi removido e a reação foi deixada aquecer a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo a 0°C e extinguida pela adição lenta da solução de cloreto de amônio saturada (1,8 L) a uma tal taxa que a temperatura interna fosse mantida abaixo de 10°C. A mistura reacional foi transferida em um funil separador de 12-L, diluída com acetato de etila (4,0 L), e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (2 x 2,0 L) e concentrada sob pressão reduzida a 35°C para produzir um óleo marrom. O óleo bruto foi dissolvido em diclorometano (300 mL) e purificado através de cromatografia (15 x 22 cm, 1,5 kg de sílica-gel, 10:1 para 4:1 de heptano/ acetato de etila) para produzir um óleo amarelo que foi dissolvido em EtOAc (100 mL), diluído com heptano (2,0 L), e armazenado em um refrigerador durante 5 horas. A suspensão resultante foi filtrada para produzir o composto do título como um sólido branco cristalino (141 g, 37%). Os espectros ^1H e ^{13}C RMN foram consistentes com a estrutura designada.

e) Sal de potássio ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-

etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



[000266] Um frasco de 5-L, de fundo redondo de três gargalos equipado com um agitador mecânico, uma sonda de temperatura, e um funil de adição com uma entrada de nitrogênio foi carregado com 5 [400 g, 1,35 mol) e etanol (4,0 L). A agitação foi iniciada e um banho de água foi aplicado depois de todo sólido ser dissolvido. Uma solução de KOH a 6 N (214,0 mL, 1,29 mol) foi adicionada pelo funil de adição durante 15 minutos para manter a temperatura interna abaixo de 25°C e a reação foi agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. A solução foi em seguida concentrada até secura sob pressão reduzida a 20°C para produzir um sólido branco. O sólido resultante foi suspenso em éter de t-butila de metila (MTBE, 4,0 L) e agitado durante 30 minutos, após cujo tempo a suspensão foi filtrada e a massa filtrada lavada com MTBE (1,0 L) para produzir o composto do título como um sólido branco, que foi também secado sob vácuo a temperatura ambiente durante 4 dias [366 g, 89%). O ¹H RMN, ¹³C RMN, e espectro de massa foram consistentes com a estrutura designada. Análise Calculado para C₁₁H₁₆KN₃O₃Si: C, 43,25; H, 5,28; N, 13,76. Encontrado: C, 42,77; H, 5,15; N, 13,37. Karl Fisher: H₂O a 1,3%.

ATIVIDADE BIOLÓGICA

Ensaios In Vitro

[000267] Os seguintes ensaios *in vitro* representativos foram executados na determinação da atividade biológica de C-KIT dos compostos de Fórmula I. Eles são fornecidos para ilustrar a invenção de uma maneira não-limitante.

Ensaio de Cinase de Polarização de Fluorescência de c-Kit

[000268] Os compostos da presente invenção são também inibidores específicos de c-Kit. A seleção de compostos preferidos de Fórmula I para emprego como inibidores de c-Kit foi executada da seguinte maneira empregando-se um ensaio de cinase *in vitro* para medir a inibição do domínio de cinase isolado do receptor de c-kit humana em um protocolo de polarização de fluorescência (FP). O ensaio de c-kit utilizou o fosfopeptídeo rotulado por fluoresceína e o anticorpo antifosfotirosina incluído no *Kit* de Fosfo-Tirosina Cinase Panvera (Verde) fornecido por Invitrogen. Quando o c-kit fosforilou o poli Glu₄Tyr, o fosfopeptídeo rotulado por fluoresceína foi removido do anticorpo antifosfotirosina pelo poli Glu₄Tyr fosforilado, desse modo diminuindo o valor de FP. A reação de c-kit cinase foi incubada a temperatura ambiente durante 45 minutos sob as seguintes condições: c-kit a 1 nM (ProQinase, lote SP005), poly Glu₄Tyr a 100 ug/mL, ATP a 50 uM, MgCl₂ a 5 mM, DTT a 1 mM, Tween-20 a 0,01%, DMSO a 1% ou composto em Hepes a 100 nM, pH a 7,5. A reação de cinase foi interrompida com a adição de EDTA. O fosfopeptídeo rotulado por fluoresceína e o anticorpo antifosfotirosina foram adicionados e incubados durante 30 minutos a temperatura ambiente e polarização de fluorescência foi lida. Os pontos de dados foram uma média de amostras triplicadas. A análise de dados de inibição e IC₅₀ foi feita com GraphPad Prism empregando-se um ajustamento de regressão não-linear com uma equação de resposta à dose sigmoidal, com múltiplos parâmetros (declividade variável). O IC₅₀ para inibição de cinase representa a dose de um composto que resultou em uma inibição de 50% da atividade cinase comparada ao controle de veículo de DMSO.

Ensaio de c-Kit BR-1

[000269] Células de BR-1 são uma linhagem de mastocitoma de cachorro que expressa um KIT mutante constitutivo ativo (Ma Y., B.J. Longley, X. Wang, J.L. Blount, K. Langley, G.H. Caughey.

Agrupamento de mutações ativadoras em região de codificação de juxtamembrana de c-Kit em neoplasmas de mastócitos caninos. J Invest Dermatol 112: 165-170, 1999.). A proliferação de células de BR-1 pode ser inibida por inibidores de KIT, e existe uma boa relação entre potência de composto em ensaios de enzima de KIT e inibição de proliferação de BR-1. Para analisar a inibição de proliferação de célula de BR-1, células de BR-1 são suspensas (1 milhão de células/ml) em DMEM (Meio de Eagle modificado de Delbeccio) contendo FCS a 10%, e 100 µl/cavidade são semeados em placas de cultura de 96 cavidades de fundo claro (Co-Star 3610) contendo 50 µl do mesmo meio suplementado com diluições consecutivas de compostos de teste. Imediatamente em seguida à semeadura (tempo zero), 6 cavidades contendo células são tratadas com 100 µl de reagente Promega Cell TiterGlo e incubadas 10 minutos com agitação. A intensidade do sinal de Cell TiterGlo (1 segundo/ cavidade) é determinada empregando-se um luminômetro. As células restantes são cultivadas 72 horas (37°C e CO₂ a 5%). Em seguida ao intervalo de crescimento de 72 horas, 100 µl de reagente Promega Cell TiterGlo são adicionados à cada cavidade. As placas são incubadas durante um adicional de 10 minutos com agitação e a intensidade do sinal de Cell TiterGlo (1 segundo/cavidade) é determinada empregando-se um luminômetro. A proliferação celular é definida pela diferença entre os sinais do tempo zero e o tempo 72 horas. Valores de IC₅₀ de compostos de teste são calculados como as concentrações que resultam em 50% de inibição de crescimento.

DADOS BIOLÓGICOS

Dados biológicos para C-KIT

[000270] A atividade de compostos selecionados da presente invenção é apresentada abaixo. Todas as atividades estão em µM e

têm as seguintes incertezas: C-KIT cinase: +10%.

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
4	[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	ND	ND
5	[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	ND	ND
6	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-hidróxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
7	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
8	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,042	ND

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
9	[2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	ND	ND
10	[2'-flúor-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	ND	ND
11	[2-Cicloex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	0,15	ND
12	[2-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico	>0,25	ND
13	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico	0,26	ND
14	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,071	ND

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
15	[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico	ND	ND
16	[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,057	ND
17	Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-cicloex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
18	Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
20	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metanossulfonil-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
21	Sal de ácido trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,05	ND
22	Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-cicloex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
23	Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
24	Amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico	ND	ND
25	Sal ácido trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
26	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-hidróxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,026	ND
27	Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,080	ND
28	Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-carbamoil-metil-piperidin-4-il)-2-cicloex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
29	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
30	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
31	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
32	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
33	Sal de ácido trifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-1H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
34	Sal de ácido ditrifluoroacético de {2-cicloex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,052	ND
35	[2-(1,1-Dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,073	ND
36	Sal de ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
37	[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	>0,25	ND
38	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,039	0,09

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
38b	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
39	(2-Hidróxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico	ND	ND
40	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(2-metanossulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,16	0,25
41	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(1-óxi-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,035	ND
42	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(1-óxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
43	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
44	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidróxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
45	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidróxi-etil)-metil-amino-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
46	Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetraidro-piridin-3-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
47	Sal de ácido trifluoroacético de ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-cicloex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético	0,1	ND

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
48	Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-butil)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,005	ND
49	Sal de ácido bis trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico	ND	ND
50	Sal de ácido trifluoroacético de (2-cicloex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico	ND	ND
51a	Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,0043	ND
51b	Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
52	{2-Cicloex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-diidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,008	ND
53	Sal de ácido trifluoroacético de [2-cicloex-1-enil-4-(1-metóxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
54	Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	0,9
55	Sal de ácido trifluoroacético de [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,012	0,25

Composto Número	Nome	Polarização de Fluorescência de C-KIT IC₅₀ (μM)	Proliferação de BR-1 de C-KIT IC₅₀ (μM)
56	Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-cicloex-1-enil)-1'-(2-metanossulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,039	0,5
57	Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2-cicloex-1-enil-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	ND
58	[6-Cicloex-1-enil-1'-(2-metanossulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	ND	1

MÉTODOS DE TRATAMENTO / PREVENÇÃO

[000271] A presente invenção compreende o emprego dos compostos da presente invenção para inibir atividade de cinase de C-KIT em uma célula ou um paciente, ou para tratar de distúrbios relacionados à atividade ou expressão de cinase de C-KIT em um paciente.

[000272] Em uma modalidade para este aspecto, a presente invenção fornece um método para reduzir ou inibir a atividade de cinase de C-KIT em uma célula compreendendo a etapa de contactar a célula com um composto da presente invenção. A presente invenção também fornece um método para reduzir ou inibir a atividade de cinase de C-KIT em um paciente compreendendo a etapa de administrar um composto da presente invenção ao paciente. A presente invenção também fornece um método de inibição de proliferação de célula em uma célula compreendendo a etapa de contactar a célula com um composto da presente invenção.

[000273] A atividade de cinase de C-KIT em uma célula ou um paciente pode ser determinada por procedimentos bem-conhecidos na técnica, tal como o ensaio de cinase de C-KIT descrito aqui.

[000274] O termo "paciente" tal como empregado aqui, refere-se a um animal, de preferência um mamífero, mais preferivelmente um ser humano, que tenha sido o paciente de tratamento, observação ou experiência.

[000275] O termo "contactar" tal como empregado aqui, refere-se à adição de composto à células tal que o composto seja absorvido pela célula.

[000276] Em outras modalidades para este aspecto, a presente invenção fornece ambos métodos profiláticos e terapêuticos para tratar um paciente em risco de (ou suscetível à) desenvolvimento de um distúrbio proliferativo celular ou um distúrbio relacionado a C-KIT.

[000277] Em um exemplo, a invenção fornece métodos para prevenção em um paciente um distúrbio proliferativo celular ou um distúrbio relacionado à C-KIT, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade profilaticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção e um portador farmaceuticamente aceitável. A administração do referido

agente profilático pode ocorrer antes da manifestação dos sintomas característicos do distúrbio proliferativo celular ou distúrbio relacionado à C-KIT, tal que uma doença ou distúrbio é prevenido ou, alternativamente, retardado em sua progressão.

[000278] Em outro exemplo, a invenção pertence a métodos de tratar em um paciente um distúrbio proliferativo celular ou um distúrbio relacionado a C-KIT compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção e um portador farmaceuticamente aceitável. A administração do referido agente terapêutico pode ocorrer simultaneamente com a manifestação de sintomas característicos do distúrbio, tal que o referido agente terapêutico sirva como uma terapia para compensar com relação ao distúrbio proliferativa celular ou distúrbios relacionadas a C-KIT.

[000279] A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que inibem ou retardam em um paciente o início de um distúrbio como sendo solicitado por investigador, veterinário, doutor médico ou outro clínico.

[000280] A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" tal como empregada aqui, refere-se a uma quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que produz a resposta biológica ou medicinal em um paciente a qual está sendo pretendida por um pesquisador, veterinário, doutor médico ou outro clínico a qual inclui alívio dos sintomas da doença ou distúrbio sendo tratado.

[000281] Métodos para determinação de doses terapeuticamente e profilaticamente eficazes para composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção são descritas aqui e conhecidas na técnica.

[000282] Tal como empregado aqui, o termo "composição" é

pretendido para abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, das combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

[000283] Tal como empregado aqui, as expressões "distúrbios relacionados com C-KIT", ou "distúrbios relacionados com receptor de C-KIT", ou "distúrbios relacionados com tirosina cinase receptora de C-KIT" incluirão doenças associadas com ou envolvendo atividade de C-KIT, por exemplo, a superatividade de C-KIT, e condições que acompanham estas doenças. O termo "superatividade de C-KIT refere-se a ou 1) expressão de C-KIT em células que normalmente não expressam C-KIT; 2) expressão de C-KIT por células que normalmente não expressam C-KIT; 3) expressão de C-KIT aumentada conduzindo à proliferação indesejada de células; ou 4) mutações que conduzem a ativação constitutiva de C-KIT. Exemplos de "distúrbios relacionados com C-KIT" incluem distúrbios resultantes de superestimulação de C-KIT devido a quantidade anormalmente elevada de C-KIT ou mutações em C-KIT, ou distúrbios resultantes de quantidade anormalmente elevada de atividade de C-KIT devido a quantidade anormalmente elevada de C-KIT ou mutações em C-KIT. É sabido que a superatividade de C-KIT foi implicada na patogênese de várias doenças, incluindo os distúrbios proliferativos celulares, distúrbios neoplásicos e cânceres listados abaixo.

[000284] A expressão "distúrbios proliferativos celulares" refere-se a proliferação não desejada de células de um ou mais subgrupos de células em um organismo multicelular resultando em dano (isto é, desconforto ou expectativa de vida diminuída) aos organismos multicelulares. Os distúrbios proliferativos celulares podem ocorrer em tipos diferentes de animais e seres humanos. Tal como empregado aqui "distúrbios proliferativos celulares" incluem distúrbios neoplásicos.

[000285] Tal como empregado aqui, um "distúrbio neoplásico" refere-se a um tumor resultante de crescimento celular anormal ou descontrolado. Exemplos de distúrbios neoplásicos incluem, mas não estão limitados a, distúrbios hematopoéticos tais como, por exemplo, os distúrbios mieloproliferativos, tais como trombocitemia, trombocitose essencial (ET), metaplasia mielóide agnogênica, mielofibrose (MF), mielofibrose com metaplasia mielóide (MMM), mielofibrose idiopática crônica (IMF), e policitemia vera (PV), as citopenias, e síndromes mielodisplásicas pré-malignas; cânceres tais como cânceres de glioma, cânceres do pulmão, cânceres de mama, cânceres colorretais, cânceres prostáticos, cânceres gástricos, tumores estromais gastrointestinais (GIST), cânceres esofágicos, cânceres de cólon, cânceres pancreáticos, cânceres ovarianos, e malignidades hematológicas, incluindo mielodisplasia, mieloma múltiplo, leucemias e linfomas. Exemplo de malignidades hematológicas incluem, por exemplo leucemias, linfomas (linfomas não-Hodgkin), doença de Hodgkin (também chamada linfoma de Hodgkin), e mieloma - por exemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielóide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mielóide crônica (CML), leucemia neutrofílica crônica (CNL), leucemia não diferenciada aguda (AUL), linfoma de células anaplásicas grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de células T adultas, AML com mielodisplasia de trilhagem (AML/TMDS), leucemia de linhagem mista (MLL), síndromes mielodisplásica (MDSs), distúrbios mieloproliferativos (MPD), e mieloma múltiplo (MM).

[000286] Em uma modalidade adicional para este aspecto, a invenção abrange uma combinação de terapia para tratar ou inibir o início de um distúrbio proliferativo celular ou um distúrbio relacionado à

C-KIT em um paciente. A terapia de combinação compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um composto da presente invenção, e uma ou mais diferentes terapias antiproliferação celular incluindo quimioterapia, terapia de radiação, terapia gênica e imunoterapia.

[000287] Em uma modalidade da presente invenção, um composto da presente invenção pode ser administrado em combinação com quimioterapia. Tal como empregado aqui, quimioterapia refere-se a uma terapia envolvendo um agente quimioterapêutico. Uma variedade de agentes quimioterapêuticos pode ser empregada nos métodos de tratamento combinados descritos aqui. Agentes quimioterapêuticos considerados como exemplares, incluem, mas não estão limitados a: compostos de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina); compostos de taxano (por exemplo, paclitaxel, docetaxol); compostos de camptotecina (irinotecana, topotecana); alcalóides de vinca (por exemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina); derivados de nucleosídeo antitumor (por exemplo, 5-fluorouracila, leucovorina, gencitabina, capecitabina); agentes de alquilação (por exemplo, ciclofosfamida, carmustina, lomustina, tiotepa); epipodofilotoxinas/ podofilotoxinas (por exemplo etoposídeo, teniposídeo); inibidores de aromatase (por exemplo, anastrozol, letrozol, exemestano); compostos antiestrogênio (por exemplo, tamoxifeno, fulvestranto), antifolatos (por exemplo, dissódio premetrexado); agentes de hipometilação (por exemplo, azacitidina) produtos biológicos (por exemplo, gentuzumabe, cetuximabe, rituximabe, pertuzumabe, trastuzumabe, bevacizumabe, erlotinibe); antibióticos/ antraciclinas (por exemplo idarrubicina, actinomicina D, bleomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina); antimetabólitos (por exemplo, aminopterina, clofarabina, citosina arabinosídeo,

metotrexato); agentes de ligação de tubulina (por exemplo combretastatina, colquicina, nocodazol); inibidores de topoisomerase (por exemplo, camptotecina). Outros agentes úteis incluem verapamil, um antagonista de cálcio o qual constatou-se ser útil em combinação com agentes antineoplásicos para estabelecer a quimiossensibilidade em células de tumor resistentes à agentes quimioterapêuticos aceitos e para potencializar a eficácia de tais compostos em malignidades sensíveis à fármacos. Vide Simpson WG, The calcium channel blocker verapamil and cancer chemotherapy. Cell Calcium. Dezembro de 1985; 6(6):449-67. Adicionalmente, ainda para emergir agentes quimioterapêuticos são contemplados como sendo úteis em combinação com um composto da presente invenção.

[000288] Em outra modalidade da presente invenção, os compostos da presente invenção podem ser administrados em combinação com terapia de radiação. Tal como empregado aqui, "terapia de radiação" refere-se a uma terapia que compreende exposição do paciente com necessidade desta à radiação. Tal terapia é conhecida para aqueles versados na técnica. O esquema apropriado de terapia de radiação deve ser similar a aquele já empregado em terapias clínicas em que a terapia de radiação é empregada sozinha ou em combinação com outros produtos quimioterapêuticos.

[000289] Em outra modalidade da presente invenção, os compostos da presente invenção podem ser administrados em combinação com uma terapia gênica. Tal como empregado aqui, "terapia gênica" refere-se a uma terapia alvidendo sobre genes particulares envolvidos em desenvolvimento de tumor. Possíveis estratégias de terapia gênica incluem a restauração de genes inibidores de câncer deficientes, transdução ou transfecção celular com DNA anti-sentido correspondendo a genes codificando para fatores de crescimento e seus receptores, estratégias com base em RNA tal como ribozimas,

iscas de RNA, RNAs mensageiros anti-sentido e moléculas de RNA interferente pequeno (siRNA) e os assim chamados 'genes de suicídio'.

[000290] Em outras modalidades desta invenção, os compostos da presente invenção podem ser administrados em combinação com uma imunoterapia. Tal como empregado aqui, "imunoterapia" refere-se a uma terapia alvidendo proteína particular envolvida em desenvolvimento de tumor por meio de anticorpos específicos para tal proteína. Por exemplo, anticorpos monoclonais contra fator de crescimento endotelial vascular foram empregados em tratamento de cânceres.

[000291] Onde um segundo produto farmacêutico é empregado além de um composto da presente invenção, os dois produtos farmacêuticos podem ser administrados simultaneamente (por exemplo em composições separadas ou unitárias) seqüencialmente em qualquer ordem, aproximadamente ao mesmo tempo, ou em horários de dosagem separados. No último caso, os dois compostos devem ser administrados em um período e em uma quantidade e maneira que sejam suficientes para assegurar que um efeito vantajoso ou sinérgico será obtido. Deve ser observado que o método e ordem de administração preferidos e as respectivas quantidades e regimes de dosagem para cada componente da combinação dependem do agente quimioterapêutico particular que é administrado junto com o composto da presente invenção, sua rotina de administração, o tumor particular que é tratado e o hospedeiro particular que é tratado.

[000292] Como deve ser entendido por aqueles de ordinária versatilidade na técnica, as doses adequadas de agentes quimioterapêuticos devem ser geralmente similares a ou menores que aquelas já empregadas em terapias clínicas em que os produtos quimioterapêuticos são administrados sozinhos ou em combinação

com outros produtos quimioterapêuticos.

[000293] O método e ordem de administração ideais e as quantidades e regime de dosagem podem ser facilmente determinados por aqueles versados na técnica empregando-se métodos convencionais e devido à informação apresentada aqui.

[000294] A título de exemplo apenas, compostos de platina são vantajosamente administrados em uma dosagem de 1 a 500 mg por metro quadrado (mg/m^2) de área de superfície corporal, por exemplo 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatina em uma dosagem de cerca de 75 mg/m^2 e para carboplatina em cerca de 300 mg/m^2 por curso de tratamento. Cisplatina não é absorvida oralmente e deve por esse motivo ser liberada por meio de injeção intravenosamente, subcutaneamente, intratumoralmente ou intraperitonealmente.

[000295] A título de exemplo apenas, compostos de taxano são vantajosamente administrados em uma dosagem de 50 a 400 mg por metro quadrado (mg/m^2) de área de superfície corporal, por exemplo 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel em uma dosagem de cerca de 175 a 250 mg/m^2 e para docetaxel em cerca de 75 a 150 mg/m^2 por curso de tratamento.

[000296] A título de exemplo apenas, compostos de camptotecina são vantajosamente administrados em uma dosagem de 0,1 a 400 mg por metro quadrado (mg/m^2) de área de superfície corporal, por exemplo 1 a 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecana em uma dosagem de cerca de 100 a 350 mg/m^2 e para topotecana em cerca de 1 a 2 mg/m^2 por curso de tratamento.

[000297] A título de exemplo apenas, alcalóides de vinca podem ser vantajosamente administrados em uma dosagem de 2 a 30 mg por metro quadrado (mg/m^2) de área de superfície corporal, particularmente para vimblastina em uma dosagem de cerca de 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina em uma dosagem de cerca de 1 a 2 mg/m^2 , e

para vinorelbina em dosagem de cerca de 10 a 30 mg/m² por curso de tratamento.

[000298] A título de exemplo apenas, derivados de nucleosídeo antitumor podem ser vantajosamente administrados em uma dosagem de 200 a 2500 mg por metro quadrado (mg/m²) de área de superfície corporal, por exemplo 700 a 1500 mg/m². 5-fluorouracila (5-FU) é geralmente empregado por meio de administração intravenosa com doses que variam de 200 a 500 mg/m² (de preferência de 3 a 15 mg/kg/dia). Gencitabina é vantajosamente administrada em uma dosagem de cerca de 800 a 1200 mg/m² e capecitabina é vantajosamente administrada em cerca de 1000 a 2500 mg/m² por curso de tratamento.

[000299] A título de exemplo apenas, os agentes de alquilação podem ser vantajosamente administrados em uma dosagem de 100 a 500 mg por metro quadrado (mg/m²) de área de superfície corporal, por exemplo 120 a 200 mg/m², particularmente para ciclofosfamida em uma dosagem de cerca de 100 a 500 mg/m², para clorambucila em uma dosagem de cerca de 0,1 a 0,2 mg/kg de peso corporal, para carmustina em uma dosagem de cerca de 150 a 200 mg/m², e para lomustina em uma dosagem de cerca de 100 a 150 mg/m² por curso de tratamento.

[000300] A título de exemplo apenas, derivados de podofilotoxina podem ser vantajosamente administrados em uma dosagem de 30 a 300 mg por metro quadrado (mg/m²) de área de superfície corporal, por exemplo 50 a 250 mg/m², particularmente para etoposídeo em uma dosagem de cerca de 35 a 100 mg/m² e para teniposídeo em cerca de 50 a 250 mg/m² por curso de tratamento.

[000301] A título de exemplo apenas, derivados de antraciclina podem ser vantajosamente administrados em uma dosagem de 10 a 75 mg por metro quadrado (mg/m²) de área de superfície corporal, por

exemplo 15 a 60 mg/ m², particularmente para doxorrubicina em uma dosagem de cerca de 40 a 75 mg/m², para daunorrubicina em uma dosagem de cerca de 25 a 45 mg/ m², e para idarrubicina em uma dosagem de cerca de 10 a 15 mg/m² por curso de tratamento.

[000302] A título de exemplo apenas, compostos antiestrogênio podem ser vantajosamente administrados em uma dosagem de cerca de 1 a 100 mg diariamente dependendo do agente particular e da condição sendo tratada. Tamoxifeno é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de 5 a 50 mg, de preferência 10 a 20 mg duas vezes por dia, continuando a terapia durante tempo suficiente para obter e manter um efeito terapêutico. Toremifeno é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de cerca de 60 mg uma vez por dia, continuando a terapia durante tempo suficiente para obter e manter um efeito terapêutico. Anastrozol é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de cerca de 1 mg uma vez por dia. Droloxifeno é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de cerca de 20 a 100 mg uma vez por dia. Raloxifeno é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de cerca de 60 mg uma vez por dia. Exemestano é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de cerca de 25 mg uma vez por dia.

[000303] A título de exemplo apenas, produtos biológicos podem ser vantajosamente administrados em uma dosagem de cerca de 1 a 5 mg por metro quadrado (mg/m²) de área de superfície corporal, ou como conhecido na técnica, se diferente. Por exemplo, trastuzumabe é vantajosamente administrado em uma dosagem de 1 a 5 mg/m², particularmente 2 a 4 mg/m² por curso de tratamento.

[000304] As dosagens podem ser administradas, por exemplo uma vez, duas vezes ou mais por curso de tratamento, as quais podem ser repetidas por exemplo a cada 7, 14, 21 ou 28 dias.

[000305] Os compostos da presente invenção podem ser administrados a um paciente sistemicamente, por exemplo, intravenosamente, oralmente, subcutaneamente, intramuscularmente, intradermicamente, ou parenteralmente. Os compostos da presente invenção também podem ser administrados localmente a um paciente. Exemplos não-limitadores de sistemas de liberação local incluem o emprego de dispositivos médicos intraluminais que incluem cateteres de liberação de fármaco intravasculares, arames, sondas farmacológicas e revestimento endoluminal. Um composto da presente invenção também pode ser administrado a um paciente em combinação com um agente de alívio para obter-se alta concentração local de um composto no sítio alvo. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser formulados para liberação rápida ou liberação lenta com o objetivo de manter os fármacos ou agentes em contato com tecidos alvos durante um período que varia de horas a semanas.

[000306] A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção em associação com um portador farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode conter entre aproximadamente 0,1 mg e 1000 mg, de preferência aproximadamente 100 a 500 mg, do composto, e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o modo de administração selecionado.

[000307] A frase "farmaceuticamente aceitável" refere-se a entidades e composições moleculares que não produzem uma reação adversa, alérgica ou outra desagradável quando administradas a um animal, ou um ser humano, quando adequadas. Empregos veterinários estão igualmente incluídos na invenção e formulações "farmaceuticamente aceitáveis" incluem formulações tanto para uso clínico quanto veterinário.

[000308] Portadores incluem excipientes farmacêuticos necessários e inertes, incluindo, mas não-limitados a, aglutinantes, agentes de suspensão, lubrificantes, aromatizantes, adoçantes, preservativos, corantes, e revestimentos. Composições adequadas para administração oral incluem formas sólidas, tais como pílulas, comprimidos, capselas, cápsulas (cada qual incluindo formulações de liberação imediata, de liberação com o tempo e de liberação prolongada), grânulos, e pós, e formas líquidas, tais como soluções, xaropes, elixires, emulsões, e suspensões. Formas úteis para administração parenteral incluem soluções, emulsões e suspensões estéreis.

[000309] As composições farmacêuticas da presente invenção também incluem uma composição farmacêutica para liberação lenta dos compostos da presente invenção. A composição inclui um portador de liberação lenta (tipicamente, um portador polimérico) e um composto da presente invenção.

[000310] Portadores biodegradáveis de liberação lenta são bem-conhecidos na técnica. Estes são materiais que podem formar partículas que capturam a esse respeito um composto(s) ativo(s) e lentamente degradam-se / dissolvem-se em um ambiente adequado (por exemplo, aquoso, ácido, básico, etc) e desse modo degradam-se / dissolvem-se em fluidos corporais e liberam o(s) composto(s) ativo(s) nestes. As partículas são de preferência nanopartículas (isto é, na faixa de cerca de 1 a 500 nm de diâmetro, de preferência cerca de 50 a 200 nm de diâmetro, e mais preferivelmente cerca de 100 nm de diâmetro).

[000311] A presente invenção também fornece métodos para preparar as composições farmacêuticas da invenção. Um composto da presente invenção, como o ingrediente ativo, é intimamente misturado com um portador farmacêutico de acordo com técnicas de composição

farmacêutica convencionais, cujo portador pode assumir uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, por exemplo, oral ou parenteral tal como intramuscular. Na preparação das composições em forma de dosagem oral, quaisquer dos meios farmacêuticas habituais podem ser empregados. Desse modo, para preparações orais líquidas, tais como por exemplo, suspensões, elixires e soluções, portadores e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, preservativos, agentes corantes e similares; para preparações orais sólidas tais como, por exemplo, pós, cápsulas, capselas, cápsulas de gel e comprimidos, portadores e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluente, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares. Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa, em cujo caso portadores farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Se desejado, comprimidos podem ser revestidos de açúcar ou revestidos entericamente através de técnicas padrões. Para parenterais, o portador compreenderá normalmente água estéril, entretanto outros ingredientes, por exemplo, para propósitos tais como auxiliar a solubilidade ou para preservação, podem ser incluídos. Suspensões injetáveis também podem ser preparadas em cujo caso adequados portadores líquidos, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Na preparação para liberação lenta, um portador de liberação lenta, tipicamente um portador polimérico, e um composto da presente invenção são primeiramente dissolvidos ou dispersados em um solvente orgânico. A solução orgânica obtida é em seguida adicionada em uma solução aquosa para obter-se uma emulsão do tipo óleo em água. De preferência, a solução aquosa inclui agentes(s) tensoativo(s).

Subseqüentemente, o solvente orgânico é evaporado da emulsão do tipo óleo em água para obter-se uma suspensão coloidal de partículas que contêm o portador de liberação lenta e o composto da presente invenção.

[000312] As composições farmacêuticas neste conterão, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, colher de chá cheia e similares, uma quantidade do ingrediente ativo necessária para liberar uma dose eficaz tal como descrito acima. As composições farmacêuticas neste conterão, por unidade de dosagem de unitária, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá cheia e similares, de cerca de 0,01 mg a 200 mg/kg de peso corporal por dia. De preferência, a faixa é de cerca de 0,03 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, mais preferivelmente, de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia. O composto pode ser administrado em um regime de 1 a 5 vezes por dia. As dosagens, entretanto, podem ser variadas, dependendo da exigência dos pacientes, da gravidade da condição sendo tratada e do(s) composto(s) sendo empregado(s). O emprego ou de administração diária ou dosagem pós-periódica pode ser empregado.

[000313] De preferência estas composições são em formas de dosagem unitária tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parenterais estéreis, sprays de aerossol ou líquido com dosímetro, gotas, ampolas, dispositivos auto-injetores ou supositórios; para administração oral, parenteral, intranasal, sublingual ou retal, ou para administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada em uma forma adequada para administração uma vez por semana ou uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para fornecer uma preparação de depósito para injeção intramuscular. Para preparação

de composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um portador farmacêutico, por exemplo ingredientes de tabletagem convencionais tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo água, para formar uma composição de pré-formulação sólida que contém uma mistura homogênea de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Quando se referindo a estas composições de pré-formulação como homogêneas, é pretendido que o ingrediente ativo seja dispersado uniformemente por toda a composição de forma que a composição possa ser facilmente subdividida em formas de dosagem igualmente eficazes tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é em seguida subdividida em formas de dosagem unitárias do tipo descrito acima contendo de 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo da presente invenção. Os comprimidos ou pílulas da composição da presente invenção podem ser revestidos ou de outra forma compostos para fornecer uma forma de dosagem fornecendo a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interno e um de dosagem externo, o último sendo na forma de um invólucro sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite o componente interno passar intacto para o duodeno ou ser retardado na liberação. Uma variedade de material pode ser empregada para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo vários ácidos poliméricos com tais materiais como verniz, álcool de acetila e acetato de celulose.

[000314] As formas líquidas nas quais um composto da presente invenção pode ser incorporado para administração oralmente ou por

injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tais como óleo de caroço de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, assim como elixires e veículos farmacêuticos similares. Agentes de dispersão ou suspensão adequados para suspensões aquosas, incluem gomas sintéticas e naturais tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrana, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, polvinil-pirrolidona ou gelatina. As formas líquidas em agentes de suspensão ou dispersão adequadamente aromatizados também podem incluir as gomas sintéticas e naturais, por exemplo, tragacanto, acácia, metil-celulose e similares. Para administração parenteral, suspensões e soluções estéreis são desejadas. Preparações isotônicas que geralmente contêm preservativos adequados são empregadas quando a administração intravenosa é desejada.

[000315] Vantajosamente, os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma única dose diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes diariamente. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma intranasal por emprego tópico de veículos de intranasais adequados, ou por meio de emplastros de pele transdérmicos bem-conhecido para aqueles de ordinária versatilidade nesta técnica. Para serem administrados na forma de um sistema de liberação transdérmica, a administração da dosagem, certamente, será contínua em vez de intermitente ao longo do regime de dosagem.

[000316] Por exemplo, para administração oral na forma de uma comprimido ou cápsula, o componente de fármaco ativo pode ser combinado com um portador oral, inerte farmaceuticamente aceitável não-tóxico tal como etanol, glicerol, água e similares. Além disso,

quando desejado ou necessário, aglutinantes adequadas; lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes corantes também podem ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem, sem limitação, amido, gelatina, açúcares naturais tais como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanto ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma xantana e similares.

[000317] A dosagem diária dos produtos da presente invenção pode ser variada sobre uma ampla faixa de 1 a 5000 mg por ser humano adulto por dia. Para administração oral, as composições são de preferência fornecidas na forma de comprimidos contendo 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 e 500 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção é ordinariamente fornecida a um nível de dosagem de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 200 mg/kg de peso corporal por dia. Particularmente, a faixa é de cerca de 0,03 a cerca de 15 mg/kg de peso corporal por dia, e mais particularmente, de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia. Os compostos da presente invenção podem ser administrados em um regime até quatro vezes ou mais por dia, de preferência de 1 a 2 vezes por dia.

[000318] Dosagens ideais a serem administradas podem ser facilmente determinadas por aqueles versados na técnica, e variarão com o composto particular empregado o modo de administração, a intensidade da preparação, o modo de administração, e o avanço da condição de doença. Além disso, fatores associados com o paciente particular sendo tratado, incluindo idade, peso, dieta e tempo de administração do paciente, resultarão na necessidade de ajustar

dosagens.

[000319] Os compostos da presente invenção também podem ser administrados na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes, e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formados de uma variedade de lipídeos, incluindo mas não-limitados a lipídeos anfipáticos tais como fosfatidilcolinas, esfingomielinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilcolinas, cardiolipinas, fosfatidilserinas, fosfatidilgliceróis, ácidos fosfatídicos, fosfatidilinositóis, propanos de trimetilamônio de diacila, propanos de dimetilamônio de diacila, e estearilamina, lipídeos neutros tais como triglicerídeos, e combinações destes. Eles podem ou conter colesterol ou podem ser sem colesterol.

[000320] Outro método alternativo para administração dos compostos da invenção pode ser por conjugação de um composto a um agente de alvidemento que direciona o conjugado para seu sítio de ação pretendido, isto é, para células endoteliais vasculares, ou para células de tumor. Ambos os agentes de alvidemento de anticorpo e não-anticorpo podem ser empregados. Por causa da interação específica entre o agente de alvidemento e seu parceiro de ligação correspondente, o composto da presente invenção pode ser administrado com altas concentrações locais em ou próximo a um sítio alvo e desse modo tratar o distúrbio no sítio alvo mais eficazmente.

[000321] Os agentes de alvidemento de anticorpo incluem anticorpos ou fragmentos de ligação de antígeno destes, que se ligam a um componente alvejável ou acessível de uma célula de tumor, vasculatura de tumor, ou estroma de tumor. O "componente alvejável ou acessível" de uma célula de tumor, vasculatura de tumor ou estroma de tumor, é de preferência um componente exposto em superfície, acessível em superfície ou localizado em superfície. Os agentes de alvidemento de anticorpo também incluem anticorpos ou

fragmentos de ligação de antígeno destes, que se ligam a um componente intracelular que é liberado de uma célula de tumor necrótica. De preferência tais anticorpos são anticorpos monoclonais, ou fragmentos de ligação de antígeno destes, que se ligam a antígeno(s) intracelular(es) insolúvel(eis) presente(s) em células que podem ser induzidas a serem permeáveis, ou em fantasmas celulares de substancialmente todas as células neoplásicas e normais, mas não estão presentes ou acessível no exterior de células vivas normais de um mamífero.

[000322] Tal como empregado aqui, o termo "anticorpo" é pretendido para referir-se amplamente a qualquer agente de ligação imunológico tal como IgG, IgM, IgA, IgE, F(ab')₂, um fragmento univalente tal como Fab', Fab, Dab, assim como anticorpos criados tais como anticorpos recombinantes, anticorpos humanizados, anticorpos biespecíficos, e similares. O anticorpo pode ser ou o policlonal ou o monoclonal, embora o monoclonal seja preferido. Há uma série muito ampla de anticorpos conhecidos na técnica que têm especificidade imunológica quanto a superfície celular de virtualmente qualquer tipo de tumor sólido (vide, Tabela Resumo em anticorpos monoclonais para tumores sólidos em Patente dos Estados Unidos No 5.855.866 para Thorpe e outros). Métodos são conhecidos para aqueles versados na técnica para produzir e isolar anticorpos contra tumor (vide, Patente dos Estados Unidos No 5.855.866 para Thorpe e outros, e Patente dos Estados Unidos No 6.342.219 para Thorpe e outros).

[000323] Técnicas para conjugar a porção terapêutica a anticorpos são bem-conhecidas. (Vide, por exemplo, Amon e outros, "Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy" em Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Reisfeld e outros (eds.), páginas 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom e outros, "Antibodies for Drug Delivery", em Controlled Drug Delivery (2a Ed.),

Robinson e outros (eds.), páginas 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review", em *Monoclonal Antibodies 84: Biological and Clinical Applications*, Pinchera e outros (eds.), páginas 475-506 (1985)). Técnicas similares também podem ser aplicadas para ligar compostos da invenção a agentes de alvidemento de não-anticorpo. Aqueles versados na técnica saberão, ou serão capazes de determinar, métodos de formação de conjugados com agentes de alvidemento de não-anticorpo, tais como moléculas pequenas, oligopeptídeos, polissacarídeos, ou outros compostos polianiônicos.

[000324] Embora qualquer porção de ligação que seja razoavelmente estável no sangue, possa ser empregada para ligar os compostos da presente invenção ao agente de alvidemento, ligações biologicamente liberáveis e/ou espaçadores ou ligadores seletivamente cliváveis são preferidos. "Ligações biologicamente liberáveis" e "espaçadores ou ligadores seletivamente cliváveis" ainda têm estabilidade razoável na circulação, mas são liberáveis, cliváveis ou hidrolisáveis apenas ou preferencialmente sob certas condições, isto é, em um certo ambiente, ou em contacto com um agente particular. Tais ligações incluem, por exemplo, ligações de dissulfeto e trissulfeto e ligações de intáveis ao ácido, tais como descritas nas Patentes dos Estados Unidos N^os 5. 474.765 e 5.762.918 e ligações sensíveis à enzimas, incluindo ligações de peptídeo, ésteres, amidas, fosfodiésteres e glicosídeos tal como descrito nas Patentes dos Estados Unidos N^os 5.474.765 e 5.762.918. Tais características de esquema de liberação seletiva facilitam a liberação prolongada dos compostos dos conjugados no sítio alvo pretendido.

[000325] A presente invenção também fornece um método de tratamento de um distúrbio relacionado a C-KIT, particularmente um tumor, compreendendo administrar a um paciente uma quantidade

terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção conjugado a um agente de alvidemento.

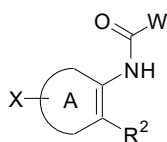
[000326] Quando proteínas tais como anticorpos ou fatores de crescimento, ou polissacarídeos são empregados como agentes de alvidemento, elas são de preferência administradas na forma de composições injetáveis. A solução de anticorpo injetável será administrada em uma veia, artéria ou no fluido espinhal durante o curso de 2 minutos a aproximadamente 45 minutos, de preferência de 10 a 20 minutos. Em certos casos, a administração intradérmica e intracavitária são vantajosas para tumores restritos a áreas próximas à regiões particulares da pele e/ou à cavidades corporais particulares. Além disso, administrações intratecais podem ser empregadas para tumores localizados no cérebro.

[000327] Uma dose therapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção conjugado a um agente de alvidemento depende do indivíduo, do tipo de doença, do estado da doença, do método de administração e outras variáveis clínicas. As dosagens eficazes são facilmente determináveis empregando-se dados de modelos animais, incluindo aqueles apresentados aqui.

[000328] Embora a especificação precedente apresente os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos com a finalidade de ilustração, deve ser entendido que a prática da invenção abrange todas as variações, adaptações e/ou modificações habituais como vindas dentro do escopo das reivindicações seguintes e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para reduzir atividade cinase de C-KIT em uma célula, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de contatar a célula com um composto de Fórmula I::



I

ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

A é

fenila ou piridila, qualquer das quais pode ser substituída com um de cloro, flúor, metila, -N₃, -NH₂, -NH(alquil), -N(alquil)₂, -S(alquil), -O(alquil), ou 4-aminofenila;

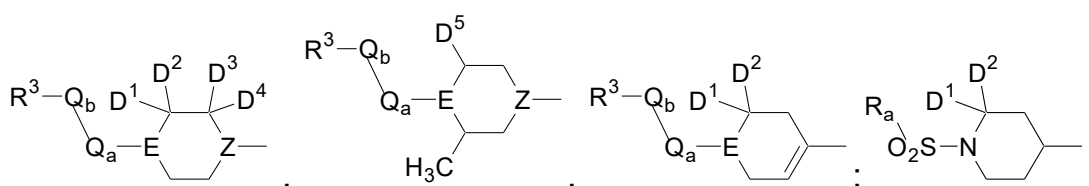
W é

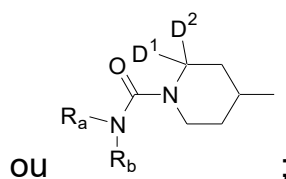
pirrolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, 1,2,4 triazolila, ou furanila, qualquer dos quais pode ser conectado através de qualquer átomo de carbono, em que a pirrolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, 1,2,4 triazolila, ou furanila pode conter uma substituição de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe, ou -CF₃, conectado a qualquer outro carbono;

R² é

cicloalquila, tiofenila, diidrossulfonopiranila, fenila, furanila, tetraidropiridila, ou diidropiranila, qualquer dos quais pode ser independentemente substituído com um ou dois de cada dos seguintes: cloro, flúor, e C₍₁₋₃₎alquila, com a condição de que tetraidropiridila é conectado ao anel A através de uma ligação carbono-carbono;

X é





Z é

CH ou N;

D¹ e D² são

cada hidrogênio ou tomados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D³ e D⁴ são

cada hidrogênio ou tomados juntos formam uma ligação dupla a um oxigênio;

D⁵ é

hidrogênio ou -CH₃, em que o referido -CH₃ pode ser relativamente orientado *syn* ou *anti*;

R_a e R_b são independentemente

hidrogênio, cicloalquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila, ou heteroaralquila;

E é

N, S, O, SO ou SO₂, com a condição de que E possa não ser N se as seguintes três condições forem simultaneamente atendidas: Q_a é ausente, Q_b é ausente, e R³ é um grupo amino ou radical aminocíclico em que o ponto de ligação ao E é N;

Q_a é

ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O);

Q_b é

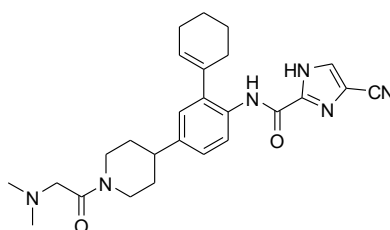
ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ou C(O), com a condição de que Q_b possa não ser C(O) se Q_a é C(O), e também contanto que Q_b possa não ser -NH- se E é N e Q_a é ausente, também contanto que Q_b possa não ser -NH- se R³ é um grupo amino ou radical aminocíclico em que o ponto de ligação ao Q_b é N;

R^3 é

hidrogênio, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquila, dihidroxialquila, alcóxi, dialquilamino, hidroxialquila, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil- R^4 , -NH₂, ou um anel de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo *N* e pode opcionalmente conter uma porção hetero adicional selecionada de S, SO₂, *N*, e O, e o anel de 5 ou 6 membros pode ser saturado, parcialmente insaturado ou aromático, em que nitrogênio aromático no anel de 5 ou 6 membros pode estar presente como *N*-óxido, e o anel de 5 ou 6 membros pode ser opcionalmente substituído com metila, halogênio, alquilamino, ou alcóxi; R^3 pode também estar ausente, com a condição de que R^3 não seja ausente quando E for nitrogênio;

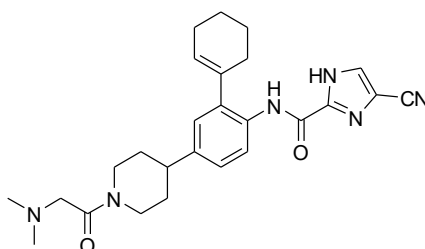
R^4 é hidrogênio, -OH, alcóxi, carbóxi, carboxamido, ou carbamoila.

2. Método para reduzir atividade cinase de C-KIT em uma célula, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de contatar a célula com o composto da invenção:



ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

3. Método para inibir a atividade cinase de C-KIT em uma célula, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de contatar a célula com o composto da invenção:



ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste.