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

(11) PI 0711310-2 B1

(22) Data do Depósito: 01/05/2007

(45) Data de Concessão: 15/12/2020

(54) Título: COMPOSTO INIBIDOR DE P38 MAP CINASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O MESMO E USO DO MESMO.

(51) Int.Cl.: C07D 213/73; A61K 31/44; A61P 1/00; A61P 29/00; A61P 37/00.

(30) Prioridade Unionista: 04/05/2006 GB 0608855.3; 04/05/2006 GB 0613914.1.

(73) Titular(es): MACROPHAGE PHARMA LIMITED.

(72) Inventor(es): DAVID FESTUS CHARLES MOFFAT; STEPHANE PINTAT; STEPHEN JOHN DAVIES.

(86) Pedido PCT: PCT GB2007001596 de 01/05/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/129040 de 15/11/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/11/2008

(57) Resumo: COMPOSTO INIBIDOR DE P38 MAP CINASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O MESMO E USO DO MESMO. A presente invenção refere-se aos compostos de Fórmula (I) (I) são inibidores de p38 MAP cinase, e são, portanto, de utilidade no tratamento de, entre outros, condições inflamatórias incluindo artrite reumatóide e COPD: em que: G é -N= ou -CH=; D é um radical arila ou heteroarila opcionalmente substituída mono- ou bi-cíclica tendo 5 a 13 membros; R6 é hidrogênio ou C1-C3 alquila opcionalmente substituída; P representa hidrogênio e U representa um radical de Formula (IA); ou U representa hidrogênio e P representa um radical de Formula -A-(CH2)z,-X1-L1-Y-NH-CHR1R2 em que A representa um radical mono ou bicíclico carbocíclico ou heterocíclico divalente opcionalmente substituído tendo 5 a 13 membros; z, Y, L1, e X1 são como definidos na especificação; R1 é um grupo acido carboxílico (-COOH), ou um grupo éster que é hidrolisável por um ou mais enzimas esterase intracelulares a um grupo ácido carboxílico; e R2 é uma cadeia lateral de um aminoácido alfa natural ou não natural.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTO INIBIDOR DE P38 MAP CINASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O MESMO E USO DO MESMO".**

A presente invenção refere-se a uma série de compostos de éster de aminoácido e aminoácido, às composições contendo-os, aos processos para sua preparação e ao seu uso em medicina como inibidores de p38 MAP cinase para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias, incluindo artrite reumatóide, psoríase, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, esclerose múltipla, diabetes, dermatite atópica, doença do enxerto versus hospedeiro, lúpus eritematoso sistêmico e outras.

Antecedentes da Invenção

A ativação inadequada de leucócitos incluindo monócitos, macrófagos e neutrófilos induzindo a produção de citocinas em níveis elevados tais como TNF-α, IL1-β e IL-8, é uma característica da patogênese de diversas doenças inflamatórias incluindo artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), asma e psoríase. A produção de citocinas por células inflamatórias é um resultado da resposta a uma variedade de estímulos externos, induzindo a ativação de diversos mecanismos de sinalização intracelular. Proeminente entre eles é a superfamília de proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK) consistindo em cinases de sinalização altamente conservadas que regulam as respostas de estresse, diferenciação e crescimento celular. Células mamíferas contêm pelo menos três famílias de MAPKs: a cinase regulada por sinal extracelular p42/44 (ERK) MAPKs, cinases de terminal c-Jun NH2 (JNKs) e p38 MAPK (também denominada p38a/Mpk2/RK/SAPK2a/CSBP1/2). p38 MAPK foi primeiro clonada seguindo sua identificação como uma cinase que é tirosina fosforilada após estimulação de monócitos por lipopolissacarídeos (LPS) [Han e outro, Science 1994, 265, 808]. Homólogos adicionais de p38 mamífera foram descritos e incluem p38β [Jiang e outro, J.Biol.Chem, 1996, 271, 17920], p38γ[Li e outro, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1996, 228, 334] e p38δ[Jiang e outro, J.Biol.Chem. 1997, 272, 30122]. Enquanto p38α e

p38β são ubiqüamente expressas, p38γ é primariamente restrita ao músculo esqueletal e p38δ é predominantemente expressa no pulmão e rim.

A liberação de citocinas por células de defesa hospedeiras e a resposta de leucócitos às citocinas e outros estresses pró-inflamatórios são em extensão variável regulada por p38 MAPK [Cuenda e outro, FEBS Lett, 1995, 364, 229-233]. Em outros tipos celulares, p38 MAPK controla as respostas de estresse tais como a produção de IL-8 por células epiteliais bronquiais estimuladas por TNF-α e a super-regulação da molécula de adesão celular ICAM-1 em células endoteliais estimuladas por LPS. Sob ativação, por meio de fosforilação dual de um motivo TGY pela especificidade dual cinases MKK3 e MKK6, p38 MAPK exercem seus efeitos através de fosforilação de fatores de transcrição e outras cinases. Proteína cinase 2 ativada por MAP cinase (MAPKAPK-2) foi identificada como um alvo para fosforilação de p38. Foi demonstrado que os camundongos [Kotlyarov e outro, Nat. Cell Biol. 1999, 1, 94-97] sem MAPKAP-K2 liberaram níveis reduzidos de TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10 e IFN-γ em resposta ao choque endotóxico mediado por LPS/galactosamina. A regulação dos níveis destas citocinas bem como COX-2 está no nível de mRNA. Os níveis de TNF-α são regulados através do controle translacional por meio de elementos ricos em AU do 3'-UTR de TNF-α mRNA, com a sinalização de MAPKAP-K2 aumentando a translação de TNF-α mRNA. A sinalização de MAPKAP-K2 induz à estabilidade de mRNA aumentada para COX-2, IL-6 e proteína inflamatória de macrófago. MAPKAP K2 determina a localização celular de p38 MAPK bem como a transdução de p38 MAPK sinalização de, possuindo um sinal de localização celular em seu terminal carboxila e um sinal de exportação nuclear como parte de seu domínio autoinibidor [Engel e outro, EMBO J. 1998, 17, 3363-3371]. Em células estressadas, MAPKAP-K2 e p38 MAPK migram ao citoplasma do núcleo, esta migração ocorre apenas quando p38 MAPK está cataliticamente ativa. Acredita-se que este evento é acionado pela exposição do sinal de exportação nuclear de MAPKAP-K2, como um resultado de fosforilação por p38 MAPK [Meng e outro, J. Biol. Chem. 2002, 277, 37401-37405]. Adicionalmente p38 MAPK direta ou indiretamente induz a fosforila-

ção de diversos fatores de transcrição acreditados a mediar inflamação, incluindo ATF1/2 (ativando fatores de transcrição 1/2), CHOP-10/GADD-153 (interrompe o crescimento e gene 153 induzível por dano de DNA 153), SAP-1 (proteína acessória de fator de resposta de soro -1) e MEF2C (fator realçador de miócito 2) [Foster e outro, Drug News Perspect. 2000, 13, 488-497].

Foi demonstrado que a inibição de atividade de p38 MAPK por pequenas moléculas, é útil para o tratamento de diversos estados de doença mediados por produção de citocina inadequada incluindo artrite reumatóide, COPD, asma e isquemia cerebral. Esta modalidade foi o objeto de diversas revisões [Salituro e outro, Current Medicinal Chemistry, 1999, 6, 807-823 e Kumar e outro, Nature Reviews Drug Discovery 2003, 2, 717-726].

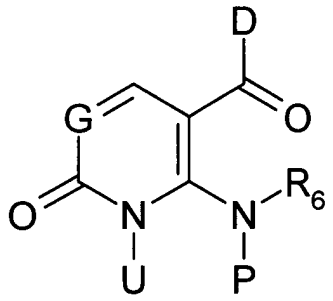
Inibidores de p38 MAPK foram demonstrados serem eficazes em modelos animais de artrite reumatóide, tal como artrite induzida por colágeno em rato [Revesz e outro, Biorg. Med. Chem. Lett., 2000, 10, 1261-1364] e artrite induzida por adjuvante em rato [Wadsworth e outro, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1999, 291, 1685-1691]. Em modelos de murino de dano pulmonar induzido por pancreatite, o pré-tratamento com um inibidor de p38 MAPK reduziu a liberação de TNF-α nas vias aéreas e edema pulmonar [Denham e outro, Crit. Care Med., 2000, 29, 628 e Yang e outro, Surgery, 1999, 126, 216]. A inibição de p38 MAPK antes do desafio com ovalbumina (OVA) em camundongos sensibilizados a OVA diminuiu o acúmulo de citocina e células inflamatórias nas vias aéreas e em um modelo de via aérea de inflamação, [Underwood e outro, J. Pharmacol. Exp. Ther, 2000, 293, 281]. A atividade elevada de p38 MAP cinase foi observada em pacientes sofrendo de doença do intestino inflamatória [Waetzig e outro, J. Immunol, 2002,168, 5432-5351]. Os inibidores de p38 MAPK têm mostrado serem eficazes em modelos de rato de hipertrofia cardíaca [Behr e outro, Circulation, 2001, 104, 1292-1298] e isquemia cerebral focal [Barone e outro, J. Pharmacol. Exp. Ther, 2001, 296, 312-321].

Foi descoberto atualmente um grupo de compostos que são inibidores potentes e seletivos de p38 MAPK (p38α,β,γ e δ.e as isoformas e

variantes de união destas especialmente p38α, p38β e p38β2. Os compostos são, desse modo de uso em medicamento, por exemplo, no tratamento e profilaxia de distúrbios imunes e inflamatórios descritos aqui. Os compostos são caracterizados pela presença na molécula de um motivo de aminoácido ou motivo de éster de aminoácido que é hidrolisável por um carboxilesterase intracelular. Os compostos da invenção tendo o motivo de éster de aminoácido atravessam a membrana, e são hidrolisados para o ácido pelas carboxilesterases intracelulares. O produto de hidrólise polar acumula-se na célula visto que ele não atravessa facilmente a membrana celular. Portanto, a atividade de p38 MAP do composto é prolongada e realçada dentro da célula. Os compostos da invenção são relacionados aos inibidores de p38 MAP abrangidos pelas descrições no Pedido de Patente Internacional WO03076405, porém diferem deles no fato de que os presentes compostos têm o motivo de éster de amino ácido acima referido.

Descrição Detalhada da Invenção

De acordo com a invenção é fornecido aqui um composto de Fórmula (I):



(I)

em que:

G é –N= ou –CH=

D é um radical arila ou heteroarila mono ou bicíclico divalente opcionalmente substituído tendo 5 a 13 membros;

$\mathbf{R_6}$ é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída;

P representa hidrogênio e **U** representa um radical de Fórmula (IA); ou **U** representa hidrogênio e **P** representa um radical de Fórmula (IA);

$-A-(CH_2)_z-X^1-L^1-Y-NH-CHR_1R_2$ (IA)

em que

A representa um radical mono ou bicíclico carbocíclico ou hete-

rocíclico divalente opcionalmente substituído tendo 5 a 13 membros;

Z é 0 ou 1;

Y é uma ligação, –C(=O)-, -$S(=O)_2$-, -C(=O)NR_3-, -C(=S)-NR_3, -C(=NH)NR_3 ou -$S(=O)_2NR_3$- em que R_3 é hidrogênio ou opcionalmente substituída C_1-C_6 alquila;

$\mathbf{L^1}$ é um radical divalente de Fórmula –$(alk^1)_m(Q)_n(alk^2)_p$- em que **m**, **n** e **p** são independentemente 0 ou 1,

Q é (i) um radical mono ou bicíclico carbocíclico ou heterocíclico divalente opcionalmente substituído tendo 5 a 13 membros, ou (ii), no caso onde tanto m quanto p são 0, um radical divalente de Fórmula –X^2-Q^1- ou –Q^1-X^2- em que X^2 é –O-, S- ou NR^A- em que R^A é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída, e Q^1 é um radical mono ou bicíclico carbocíclico ou heterocíclico divalente opcionalmente substituído tendo 5 a 13 membros,

$\mathbf{Alq^1}$ e $\mathbf{Alq^2}$ independentemente representam radicais divalentes opcionalmente substituídos C_3-C_7 cicloalquila, ou radicais C_1-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquenileno, ou C_2-C_6 alquileno lineares ou ramificados opcionalmente substituídos que podem opcionalmente conter ou terminar em uma ligação de éter (–O-), tioéter (-S-) ou amino (–NR^A-) em que R^A é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída; e

$\mathbf{X^1}$ representa uma ligação; -C(=O); ou -$S(=O)_2$-; –NR_4C(=O)-, -C(=O)NR_4-,–NR_4C(=O)NR_5- , -$NR_4S(=O)_2$-, ou -$S(=O)_2NR_4$- em que R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio ou opcionalmente substituída C_1-C_6 alquila.

$\mathbf{R_1}$ é um grupo ácido carboxílico (-COOH), ou um grupo éster, ou mais enzimas esterases intracelulares a um grupo ácido carboxílico; e

$\mathbf{R_2}$ é uma cadeia lateral de a natural ou aminoácido alfa não natural.

Os compostos de Fórmula (I) acima podem ser preparados na forma de sais, especialmente solvatos, hidratos, N-óxidos, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Qualquer reivindicação a um composto aqui, ou referência aqui aos "compostos da invenção", "compostos em que a invenção está envolvida", "os compostos de Fórmula (I)" e os semelhantes, inclu-

em sais, N-óxidos, hidratos, e solvatos de tais compostos.

Embora a definição acima potencialmente inclua moléculas de peso molecular elevado, ela é preferível, em linhas com princípios gerais de prática química médica, que os compostos com os quais a invenção está envolvida devem ter pesos moleculares de não mais do que 600.

Em outro amplo aspecto a invenção fornece o uso de um composto de Fórmula (I) como acima definido, ou um N-óxido, sal, hidrato ou solvato deste na preparação de uma composição para a inibição da atividade de enzima de p38 MAP cinase.

Os compostos em que a invenção está envolvida podem ser utilizados para a inibição de atividade de enzima de p38 MAP cinase *in vitro* ou *in vivo*.

Em um aspecto da invenção, os compostos da invenção podem ser utilizados na preparação de uma composição para o tratamento de doença autoimune ou inflamatória, particularmente aqueles mencionados acima em que a atividade de p38 MAP cinase desempenha um papel.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método para o tratamento dos tipos de doença anteriores, que compreende administrar a um indivíduo que está sofrendo de tal doença uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) como acima definido.

Terminologia

O termo "éster" ou "grupo carboxila esterificado" significa um grupo $R^XO(C=O)$- em que R^X é o grupo caracterizando o éster, notavelmente derivado do álcool R^XOH.

Como utilizado aqui, o termo "(C_a-C_b)alquila" em que a e b são números inteiros refere-se a um radical alquila de cadeia linear ou ramificada tendo átomos de carbonos a a b. desse modo, quando a for 1 e b for 6, por exemplo, o termo incluirá metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, n-pentila e n-hexila.

Como utilizado aqui o termo "radical (C_a-C_b)alquileno divalente " em que a e b são números inteiros refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto saturada tendo de a a b átomos de carbono e duas valências insastifeitas.

Como utilizado aqui o termo "(C_a-C_b)alquenila" em que a e b são números inteiros refere-se a uma porção alquenila linear ou ramificada tendo de a to b átomos de carbono tendo pelo menos uma ligação dupla de estereoquímica E ou Z onde aplicável. O termo includes, por exemplo, vinila, alila, 1- e 2-butenila e 2-metil-2-propenila.

Como utilizado aqui o termo "radical (C_a-C_b)alquenileno divalente" significa uma cadeia hidrocarboneto tendo de a a b átomos de carbono, pelo menos uma ligação dupla, e duas valências insastifeitas.

Como utilizado aqui o termo "C_a-C_b alquinila" em que a e b são números inteiros refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou cadeia ramificada tendo de a a b átomos de carbono e tendo além de uma ligação tripla. Este termo pode incluir, por exemplo, etinila, 1-propinila, 1- e 2-butinila, 2-metil-2-propinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 4-hexinila e 5-hexinila.

Como utilizado aqui o termo "radical (C_a-C_b)alquinileno divalente" em que a e b são números inteiros refere-se a uma cadeia hidrocarboneto divalente tendo de a a b átomos de carbono, e pelo menos uma ligação tripla.

Como utilizado aqui o termo "carbocíclico" refere-se a um radical mono-, bi- ou tricíclico tendo até 16 átomos de anel, todos dos quais são carbono, e incluem arila e cicloalquila.

Como utilizado aqui o termo "cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico saturado monocíclico tendo de 3-8 átomos de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentil, cicloexila, cicloeptila e ciclooctila.

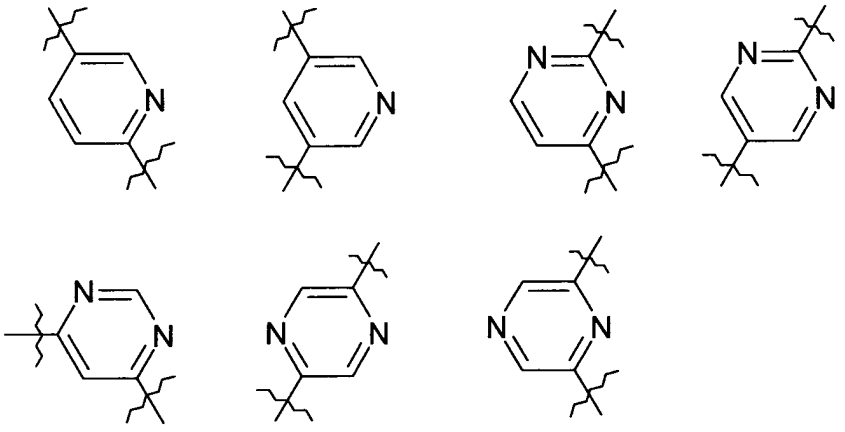
Como utilizado aqui o termo não qualificado "arila" refere-se a um radical aromático carbocíclico mono-, bi- ou tri-cíclico, e inclui radicais tendo dois anéis aromáticos carbocíclicos monocíclicos que são diretamente ligados por uma ligação covalente. Ilustrativos de tais radicais são fenila, bifenila e naptila.

Como utilizado aqui o termo não qualificado "heteroarila refere-se a um radical aromático mono, bi- ou tricíclico contendo um ou mais hete-

roátomos selecionados de S, N e O, e incluem radicais tendo dois tais anéis monocíclicos, ou um tal anel monocíclico e um anel arila monocíclico, que são diretamente ligados por uma ligação covalente. Ilustrativos de tais radicais são tienila, benztienila, furila, benzfurila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, tiazolila, benztiazolila, isotiazolila, benzisotiazolila, pirazolila, oxazolila, benzoxazolila, isoxazolila, benzisoxazolila, isotiazolila, triazolila, benztriazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolila e indazolila.

Como utilizado aqui o termo não qualificado "heterociclila" ou "heterocíclico" inclui "heteroarila" como acima definido, e em seu significado não aromático refere-se a um radical não aromático mono-, bi- ou tri-cíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados de S, N e O, e a grupos consistindo em um radical não aromático monocíclico contendo um ou mais tais heteroátomos que são covalentemente ligados a outro tal radical ou a um radical carbocíclico monocíclico. Ilustrativos de tais radicais são os grupos pirrolila, furanila, tienila, piperidinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, pirazolila, piridinila, pirrolidinila, pirimidinila, piperazinila, indolila, morfolinila, benzfuranila, piranila, isoxazolila, benzimidazolila, metilenodioxifenila, etilenodioxifenila, maleimido e sucinimido.

Um "radical fenileno, piridinileno, pirimidinileno, ou pirazinileno divalente" é um anel benzeno, piridina, pirimidina ou pirazina, com duas valências insastifeitas, e inclui 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, e os seguintes:



A menos que especificado de outro modo no contexto em que ele ocorre, o termo "substituído" como aplicado à qualquer porção aqui signi-

fica substituído com até quatro substituintes compatíveis, cada qual independentemente pode ser, por exemplo, (C_1-C_6)alquila, (C_1-C_6)alcóxi, hidróxi, hidróxi(C_1-C_6)alquila, mercapto, mercapto(C_1-C_6)alquila, (C_1-C_6)alquiltio, fenila, halo (incluindo fluoro, bromo e cloro), trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, nitrilo (-CN), oxo, -COOH, -$COOR^A$, -COR^A, -SO_2R^A, -$CONH_2$, -SO_2NH_2, -$CONHR^A$, -SO_2NHR^A,
-$CONR^AR^B$, -$SO_2NR^AR^B$, -NH_2, -NHR^A, -NR^AR^B, -$OCONH_2$, -$OCONHR^A$, -$OCONR^AR^B$,
-$NHCOR^A$, -$NHCOOR^A$, -NR^BCOOR^A, -$NHSO_2OR^A$, -NR^BSO_2OH, -$NR^BSO_2OR^A$,
-$NHCONH_2$, -NR^ACONH_2, -$NHCONHR^B$, -NR^ACONHR^B, -$NHCONR^AR^B$, ou -$NR^ACONR^AR^B$ em que R^A e R^B são independentemente a (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6) cicloalquila , fenila ou heteroarila monocíclica tendo 5 ou 6 átomos de anel. Um "substituinte opcional" pode ser um dos grupos de substituintes anteriores.

O termo "cadeia lateral de um aminoácido alfa natural ou não natural" refere-se o grupo R^Y em um aminoácido natural ou não natural de Fórmula NH_2-CH(R^Y)-COOH.

Exemplos de cadeias laterais de aminoácidos alfa naturais incluem em aqueles de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutâmico, histidina, 5-hidroxilisina, 4-hidroxiprolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofan, tirosina, valina, ácido α-aminoadípico, ácido α-amino-n-butírico, 3,4-diidroxifenilalanina, homosserina, α-metilserina, ornitina, ácido pipecólico, e tiroxina.

Aminoácidos alfa naturais que contêm substituintes funcionais, por exemplo, grupos amino, carboxila, hidróxi, mercapto, guanidila, imidazolila, ou indolila em suas cadeias laterais características incluem arginina, lisina, ácido glutâmico, ácido aspártico, triptofan, histidina, serina, treonina, tirosina, e cisteína. Quando R_2 nos compostos da invenção for uma daquelas cadeias laterais, o substituinte funcional pode ser opcionalmente protegido.

O termo "protegido" quando utilizados em relação a um substitu-

inte funcional em uma cadeia lateral de um aminoácido alfa natural significa um derivado de tal substituinte que é substancialmente não funcional. Por exemplo, grupos carboxila podem ser esterificados (por exemplo, como um éster de C_1-C_6 alquila), grupos amino podem ser convertidos em amidas (por exemplo, as como uma amida de $NHCOC_1$-C_6 alquila) ou carbamatos (por exemplo, como um carbamato de $NHC(=O)OC_1$-C_6 alquila ou $NHC(=O)OCH_2Ph$), grupos hidroxila podem ser convertidos em éteres (por exemplo, um éter de OC_1-C_6 alquila ou um éter de $O(C_1$-C_6 alquil)fenila) ou ésteres (por exemplo, um éster de $OC(=O)C_1$-C_6 alquila) e grupos tiol podem ser convertidos em tioéteres (por exemplo, um tioéter de terc-butila ou benzila) ou tioésteres (por exemplo, um tioéster de $SC(=O)C_1$-C_6 alquila).

Exemplos de cadeias laterais de aminoácidos alfa não naturais incluem aqueles referidos abaixo na descrição de grupos R_2 adequados para uso em compostos da presente invenção.

Como utilizado aqui o termo "sal" inclui adição de base, adição de ácido e sais quartenários. Compostos da invenção que são acídicos podem formar, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis, com bases tais como hidróxidos de metal de álcali, por exemplo, hidróxidos de sódio e potássio; hidróxidos de metal alcalino terroso, por exemplo, hidróxidos de cálcio, bário e magnésio; com bases orgânicas, por exemplo, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)amino-metano de colina, L-arginina, L-lisina, piperidina de N-etila, dibenzilamina e similares. Aqueles compostos (I) que são básicos podem formar sais, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis com ácidos inorgânicos, por exemplo, com ácidos hidroálicos tais como ácidos hidroclóricos ou hidrobrômicos, ácidos sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico e os semelhantes, e com ácidos orgânicos, por exemplo, com ácidos acéticos, tartáricos, sucínicos, fumáricos, maléicos, málicos, salicílicos, cítricos, metanossulfônicos, p-toluenossulfônicos, benzóicos, benzenossulfônicos, glutâmicos, lácticos, e mandélicos e similares. Para uma revisão sobre sais adequados, veja Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, e Use by Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, 2002).

O termo 'solvato' é utilizado aqui para descrever um complexo

molecular compreendendo o composto da invenção e uma quantidade estequiométrica de um ou mais moléculas de solvente farmaceuticamente aceitável, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando o referido solvente for água.

Compostos da invenção que contêm um ou mais centros quirais atuais ou potenciais, por causa da presença de átomos de carbono assimétricos, podem existir como enantiômeros ou como diversos de diastereoisômeros com estereoquímica R ou S em cada centro quiral. A invenção inclui todos os tais enantiômeros e diastereoisômeros e misturas destes.

Como mencionado, os ésteres da invenção são convertidos por esterases intracelulares nos ácidos carboxílicos. Tantos os ésteres quanto os ácidos carboxílicos podem ter atividade inibidora de p38 MAP cinase por sua própria razão. Os compostos da invenção, portanto, não incluem apenas o éster, porém também os produtos de hidrólise de ácido carboxílico correspondente.

Nos compostos com os quais a invenção está envolvida:

O grupo D

D é um radical arila ou heteroarila mono ou bicíclico divalente opcionalmente substituído tendo 5 a 13 membros. Atualmente prefere-se que B seja fenila opcionalmente substituída ou piridinila opcionalmente substituída. Os substituintes opcionais preferidos em B incluem cloro, flúor, metila, metóxi e trifluorometila, por exemplo, quando B for 2,4-difluorofenila.

O substituinte R_6

R_6 é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída. Atualmente prefere-se que R_6 seja hidrogênio ou metila.

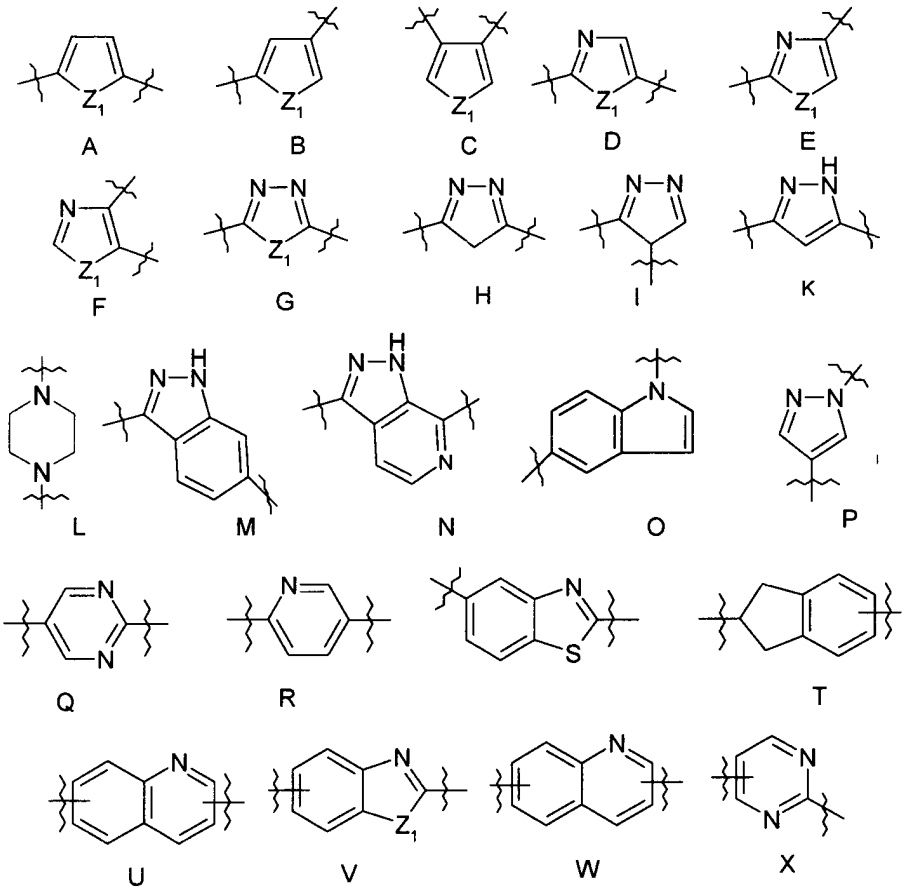
Regioisômeros P/U

Atualmente prefere-se que P seja hidrogênio e U seja um radical de Fórmula (IA) como acima definido.

O radical A

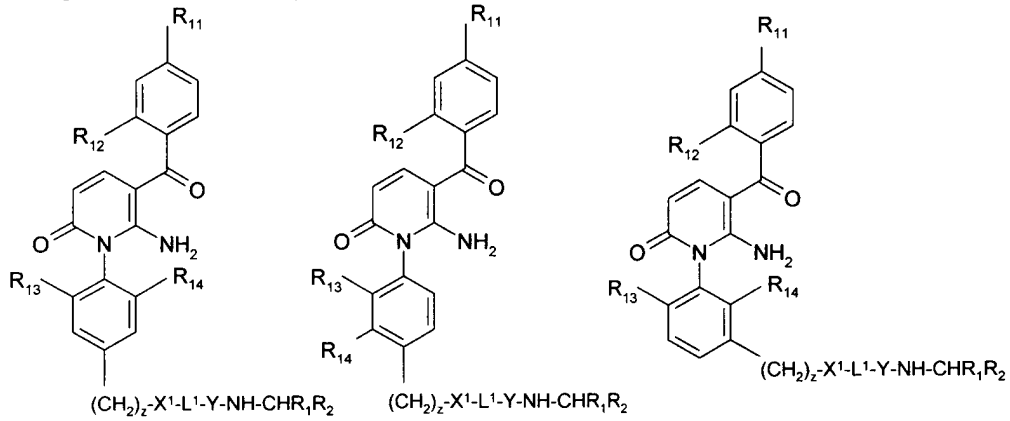
No radical de Fórmula (IA), é atualmente preferido que A seja 1,4 fenileno opcionalmente substituído. No caso substituintes opcionais preferidos incluem flúor e cloro. A pode também ser, por exemplo, qualquer dos

seguintes, opcionalmente substituídos:



em que Z_1 é NH, S ou O.

um sub-grupo particularmente preferidos de compostos da invenção consiste naqueles de Fórmula (IIA), (IIB) e (IIC):



em que R_{11} = F, R_{12} = H, R_{13} = H e R_{14} = H; ou

R_{11} = F, R_{12} = F, R_{13} = H e R_{14} = H; ou

R_{11} = F, R_{12} = H, R_{13} = F e R_{14} = F; ou

R_{11} = F, R_{12} = F, R_{13} = F e R_{14} = F; ou

R_{11} = F, R_{12} = F, R_{13} = F e R_{14} = H

e em que z, X^1, L^1, Y, R^1 e R^2 são como definidos acima com referência à Fórmula (I), e como também descritos abaixo.

O radical - Y-L^1-X^1-$[CH_2]_z$-

Este radical (ou ligação) surge a partir da estratégia química escolhida para ligar o motivo de éster de aminoácido $R_1CH(R_2)NH$- ao sistema de anel A. Claramente a estratégia química, e desse modo, para o qual o acoplamento pode variar amplamente, e desse modo, muitas combinações das variáveis Y, L^1, X^1 e z são possíveis. A combinação precisa de variáveis preparando a química de ligação entre o motivo de éster de aminoácido e o sistema de anel A será freqüentemente irrelevante ao modo de ligação do composto como um todo. Por outro lado, aquela química de ligação em alguns casos capturará interações de ligação com a enzima.

Deve-se observar também que os benefícios do motivo de éster de aminoácido (fácil entrada na célula, hidrólise de esterase na célula, e acúmulo na célula de produto de hidrólise de ácido carboxílico ativo) são melhores obtidos quando a ligação entre o motivo de éster de aminoácido e o sistema de anel A não é um substrato para atividade de peptidase na célula que pode resultar na clivagem do aminoácido da molécula. De fato a estabilidade para peptidases intracelulares é facilmente testada incubando-se o composto com os teores de célula rompida, e analisando para qualquer tal clivagem.

Com as seguintes observações gerais em mente, tomando as variáveis que compõe o radical –Y-L^1-X^1-$[CH_2]_z$- sucessivamente:

z pode ser 0 ou 1, de modo que um radical metileno ligado ao sistema de anel A seja opcional;

Exemplos preferidos específicos de Y quando a seletividade de macrófago não é requerida incluem –(C=O)-, -(C=O)NH-, e -(C=O)O-; Onde a seletividade de macrófago é requerida qualquer uma das outras opções para Y, incluindo o caso onde Y é uma ligação, é apropriada.

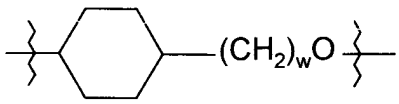
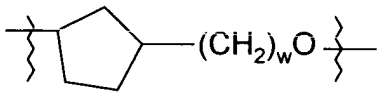
No radical L^1, exemplos de radicais Alq^1 e Alq^2, quando presen-

te, incluem
$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH=CH-$, $CH_2CH=CHCH_2$—$C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$, $CH_2C\equiv C-$, e $CH_2C\equiv CCH_2$. Exemplos adicionais de Alq^1 e Alq^2 incluem $-CH_2W-$, $-CH_2CH_2W-$, $-CH_2CH_2WCH_2-$, $-CH_2CH_2WCH(CH_3)-$, $-CH_2WCH_2CH_2-$, $-CH_2WCH_2CH_2WCH_2-$ e $-WCH_2CH_2-$ onde W é -O-, -S-, -NH-, $-N(CH_3)-$, ou $-CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)CH_2-$. Outros exemplos de Alq^1 e Alq^2 incluem radicais ciclopropila, ciclopentila e cicloexila divalentes.

Em L^1, quando n é 0, o radical é uma cadeia hidrocarboneto (opcionalmente substituída e talvez tendo uma ligação de éter, tioéter ou amino). Atualmente prefere-se que não exista nenhum substituinte em L^1. Quando tanto m quanto p forem 0, L^1 será um radical carbocíclico heterocíclico mono ou bicíclico divalente com 5 - 13 átomos de anel (opcionalmente substituídos). Quando n for 1 e pelo menos um dentre m e p for 1, L^1 será um radical divalente incluindo uma cadeia ou cadeias hidrocarboneto ou e um radical carbocíclico ou heterocíclico mono- ou bicíclico com 5 - 13 átomos de anel (opcionalmente substituído). Quando presente, Q pode ser, por exemplo, um radical fenila, naftila, ciclopropila, ciclopentila, ou cicloexila divalente, ou um radical heterocíclico mono-, ou bi-cíclico tendo 5 a 13 membros de anel, tal como radical piperidinila, piperazinila, indolila, piridila, tienila, ou pirrolila, porém 1,4-fenileno é atualmente preferido.

Especificamente, em algumas modalidades da invenção, L^1, m e p podem ser 0 com n sendo 1. Em outras modalidades, n e p podem ser 0 com m sendo 1. Em outras modalidades, m, n e p podem ser todos 0. Ainda em outras modalidades m pode ser 0, n pode ser 1 com Q sendo um radical heterocíclico monocíclico, e p pode ser 0 ou 1. Alq e Alq^2, quando presente, pode ser selecionado de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, e $-CH_2CH_2CH_2-$ e Q pode ser 1,4-fenileno.

Exemplos específicos do radical $-Y-L^1-X^1-[CH_2]_z-$ incluem $-C(=O)-$ e $-C(=O)NH-$ bem como $-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_vO-$, $-C(=O)-(CH_2)_v-$, $-C(=O)-(CH_2)_vO-$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_w-$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_wO-$

 e 

em que v é 1, 2, 3 ou 4 e w é 1, 2 ou 3, tal como $-Y-L^1-X^1-[CH_2]_z-$, é $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2O-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-CH_2O-$, $-C(=O)-NH-CH_2-$, ou

$-C(=O)-NH-CH_2O-$.

O grupo R_1

Em uma classe de compostos da invenção, R_1 é um grupo ácido carboxílico. Embora os compostos desta classe possam ser administrados como o ácido carboxílico ou um sal deste, prefere-se que eles sejam gerados na célula pela ação de uma esterase intracelular em um compostos correspondente em que R_1 é um grupo éster.

O grupo éster R_1 pode ser aquele que no composto é hidrolisável por uma ou mais enzimas carboxilesterase intracelulares a um grupo ácido carboxílico. Enzimas carboxilesterase intracelulares capazes de hidrolisar o grupo éster de um composto da invenção no ácido correspondente incluem os três subtipos de enzima humana hCE-1, hCE-2 e hCE-3. Embora estas sejam consideradas serem as enzimas principais, outras enzimas tais como bifenil-hidrolase (BPH) podem também tem um papel na hidrólise do éster. Em geral, se a carboxilesterase hidrolisa o éster de aminoácido livre no ácido de origem, ela também hidrolisará o motivo de éster quando covalentemente conjugado ao inibidor. Portanto, o ensaio de célula rompida e/ou o ensaio de carboxilesterase isolada descrito aqui fornece uma primeira avaliação franca, rápida e simples para ésteres que têm o perfil de hidrólise requerida. Motivos de éster selecionados daquela maneira então podem ser reensaiados no mesmo ensaio de carboxilesterase quando conjugado ao inibidor por meio da química de conjugação requerida, para confirmar que ele é ainda um substrato de carboxilesterase naquela base.

Submetidos aos requisitos que eles serão hidrolisáveis por enzimas carboxilesterase intracelular, exemplos de grupos éster particulares R_1 incluem aqueles de Fórmula

-(C=O)OR_{14} em que R_{14} é $R_8R_9R_{10}C$- em que

(i) R_8 é hidrogênio ou $(C_1$-$C_3)$alquil-$(Z^1)_a$-$[(C_1$-$C_3)$alquil$]_b$- ou $(C_2$-$C_3)$alquenil-$(Z^1)_a$-$[(C_1$-$C_3)$alquil$]_b$- opcionalmente substituído em que a e b são independentemente 0 ou 1 e Z^1 é –O-, -S-, ou $-NR_{11}$- em que R_{11} é hidrogênio ou $(C_1$-$C_3)$alquila; e R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio ou $(C_1$-$C_3)$alquil-;

(ii) R_8 é hidrogênio ou $R_{12}R_{13}N$-$(C_1$-$C_3)$alquil- opcionalmente substituído em que R_{12} é hidrogênio ou $(C_1$-$C_3)$alquila e R_{13} é hidrogênio ou $(C_1$-$C_3)$alquila; ou R_{12} e R_{13} juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico monocíclico opcionalmente substituído de 5 ou 6 átomos de anel ou sistema de anel heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos de anel, e R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio ou $(C_1$-$C_3)$alquil-;ou

(iii) R_8 e R_9 tomados juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam um anel carbocíclico monocíclico opcionalmente substituído de 3 a 7 átomos de anel ou sistema de anel carbocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos de anel, e R_{10} é hidrogênio.

Dentro destas classes, R_{10} é freqüentemente hidrogênio. Exemplos específicos de R_{14} incluem metila, etila, n- ou iso-propila, n-, sec- ou terc-butila, cicloexila, alila, fenila, benzila, 2-, 3- ou 4-piridilmetila, N-metilpiperidin-4-ila, tetraidrofuran-3-ila ou metoxietila. Atualmente prefere-se onde R_{14} é ciclopentila.

Macrófagos são conhecidos desempenharem um papel-chave em distúrbios inflamatórios através da liberação de citocinas em particular TNFα e IL-1 (van Roon *e outro,* Arthritis e Rheumatism, 2003, 1229-1238). Em artrite reumatóide eles são os maiores contribuidores para a manutenção de inflamação de articulação e destruição de articulação. Macrófagos estão também envolvidos em desenvolvimento e crescimento de tumor (Naldini e Carraro, Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005, 3-8). Portanto, agentes que seletivamente alvejam a proliferação celular de macrófagos podem ser de valor no tratamento de câncer e doença autoimune. O alvejamento de tipos celulares específicos seria esperado induzirem efeitos colaterais reduzidos. Os inventores descobriram um método de alvejar os inibidores de p38

cinase para macrófagos que é baseado na observação de que a maneira em que o motivo esterase é ligado ao inibidor de p38 cinase determina se ele é hidrolisado, e, portanto, se ou não ele acumula-se em diferentes tipos celulares. Especificamente descobriu-se que macrófagos contêm carboxilesterase humano hCE-1 visto que outros tipos não. Na Fórmula geral (I) quando o nitrogênio do motivo esterase $R_1CH(R_2)NH$- não for diretamente ligado a uma carbonila (-C(=O)-), isto é, quando Y não seja um radical–C(=O), -C(=O)O- ou -$C(=O)NR_3$-,o éster será apenas hidrolisado por hCE-1 e portanto, os inibidores serão apenas acumulados em macrófagos. Aqui, a menos que "monócito" ou "monócitos" seja especificado, o termo macrófago ou macrófagos será utilizado para significar macrófagos (incluindo macrófagos associados com tumor) e/ou monócitos.

A cadeia lateral de aminoácido R_2

Submetido ao requisito de que o grupo R_1 seja hidrolisável por enzimas carboxilesterase intracelulares, a identidade do grupo de cadeia lateral R_2 não é crítica.

Exemplos de cadeias laterais de aminoácido incluem grupos C_1-C_6 alquila, fenila, 2,- 3-, ou 4-hidroxifenila, 2,- 3-, ou 4-metoxifenila, 2,-3-, ou 4-piridilmetila, benzila, feniletila, 2-, 3-, ou 4-hidroxibenzila, 2,- 3-, ou 4-benziloxibenzila, 2,- 3-, ou 4- C_1-C_6 alcoxibenzila, e benzilóxi(C_1-C_6alquil)-; o grupo de caracterização de um α aminoácido natural, em que qualquer grupo funcional pode ser protegido -$[Alq]_nR_6$ onde Alq é um grupo (C_1-C_6)alquila ou (C_2-C_6)alquenila opcionalmente interrompido por um ou mais átomos de -O-, ou -S- ou grupos -$N(R_7)$- [onde R_7 é um átomo de hidrogênio ou um grupo (C_1-C_6)alquila], n é 0 ou 1, e R_6 é um grupo cicloalquila ou cicloalquenila opcionalmente substituído; um grupo benzila substituído no anel fenila por um grupo de Fórmula -OCH_2COR_{15} onde R_{15} é hidroxila, amino, (C_1-C_6)alcóxi, fenil(C_1-C_6)alcóxi, (C_1-C_6)alquilamino, di((C_1-C_6)alquil)amino, fenil(C_1-C_6)alquilamino, o resíduo de um aminoácido, haleto de ácido, éster ou derivado de amida deste, o referido resíduo sendo ligado por meio de uma ligação de amida, o referido aminoácido sendo selecionado de glicina, α ou β alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptofan, serina,

treonina, cisteína, metionina, asparagina, glutamina, lisina, histidina, arginina, ácido glutâmico, e ácido aspártico; um grupo heterocíclico(C_1-C_6)alquila, sendo não substituído ou mono- ou di-substituído no anel heterocíclico com halo, nitro, carbóxi, (C_1-C_6)alcóxi, ciano, (C_1-C_6)alcanoíla, trifluorometil (C_1-C_6)alquila, hidróxi, formila, amino, (C_1-C_6)alquilamino, di-(C_1-C_6)alquilamino, mercapto, (C_1-C_6)alquiltio, hidróxi(C_1-C_6)alquila, mercapto(C_1-C_6)alquila ou (C_1-C_6)alquilfenilmetila; e um grupo

$-CR_aR_bR_c$ em que:

Cada um de R_a, R_b e R_c é independentemente hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, fenil(C_1-C_6)alquila, (C_3-C_8)cicloalquila; ou

R_c é hidrogênio e R_a e R_b são independentemente fenila ou heteroarila tal como piridila ou

R_c é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, fenil(C_1-C_6)alquila, ou (C_3-C_8)cicloalquila, e R_a e R_b juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel cicloalquila de 3 a 8 membros ou um heterocíclico de 5- a 6 membros; ou

R_a, R_b e R_c juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel tricíclico (por exemplo, adamantila); ou

R_a e R_b são cada qual independentemente (C_1-C_6)alquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, fenil(C_1-C_6)alquila, ou um grupo como definido para R_c abaixo diferente de hidrogênio, ou R_a e R_b juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel cicloalquila ou heterocíclico, e R_c é hidrogênio, -OH, -SH, halogênio, -CN, $-CO_2H$, (C_1-C_4)perfluoroalquila, $-CH_2OH$, $-CO_2$(C_1-C_6)alquila, -O(C_1-C_6)alquila, -O(C_2-C_6)alquenila, -S(C_1-C_6)alquila, -SO(C_1-C_6)alquila, $-SO_2$(C_1-C_6) alquila, -S(C_2-C_6)alquenila, -SO(C_2-C_6)alquenila, $-SO_2$(C_2-C_6)alquenila ou um grupo $-Q^2$-W em que Q^2 representa uma ligação ou -O-, -S-, -SO- ou $-SO_2$- e W representa um grupo fenila, fenilalquila, (C_3-C_8)cicloalquila, (C_3-C_8)cicloalquilalquila, (C_4-C_8)cicloalquenila, (C_4-C_8)cicloalquenilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, cujo grupo W pode opcionalmente ser substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados de, hidroxila, halogênio, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_6)alquila, $-CONH_2$, -CONH(C_1-C_6)alquila, -CONH(C_1-C_6alquila)$_2$, -

CHO, -CH_2OH, (C_1-C_4)perfluoroalquila, -O(C_1-C_6)alquila, -S(C_1-C_6)alquila, -SO(C_1-C_6)alquila, -SO_2(C_1-C_6)alquila, -NO_2, -NH_2, -NH(C_1-C_6)alquila, -N((C_1-C_6)alquila)$_2$, -NHCO(C_1-C_6)alquila, (C_1-C_6)alquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, (C_3-C_8)cicloalquila, (C_4-C_8)cicloalquenila, fenila ou benzila.

Exemplos particulares de grupos R_2 incluem hidrogênio (a glicina "cadeia lateral"), benzila, fenila, cicloexilmetila, cicloexila, piridin-3-ilmetila, terc-butoximetila, iso-butila, sec-butila, terc-butila, 1-benziltio-1-metiletila, 1-metiltio-1-metiletila, 1-mercapto-1-metiletila, e feniletila. Atualmente os grupos R_2 referidos incluem fenila, benzila, iso-butila, cicloexila e t-butoximetila.

Para os compostos da invenção que devem ser sistemicamente administrados, ésteres com uma taxa lenta de clivagem de carboxilesterase são preferidos, desde que eles sejam menos suscetíveis ao metabolismo pré-sistêmico. Sua capacidade de alcançar seu tecido-alvo intacto é, portanto, aumentada, e o éster pode ser convertido dentro das células do tecido-alvo no produto ácido. Entretanto, para administração local, onde o éster é diretamente aplicado ao tecido-alvo ou diretamente ali, por exemplo, inalação, será freqüentemente desejável que o éster tenha uma taxa rápida de clivagem de esterase, para minimizar a exposição sistêmica e conseqüentes efeitos colaterais indesejados. Nos compostos desta invenção, se o carbono adjacente ao carbono alfa do éster de aminoácido alfa for monossubstituído, isto é, R_2 for CH_2R^z (R^z sendo o mono-substituinte) então os ésteres tendem a serem clivados mais rapidamente do que se aquele carbono for é di- ou tri-substituído, como no caso onde R_2 é, por exemplo, fenila ou cicloexila.

Como acima mencionado, os compostos com os quais a invenção é envolvida são inibidores de atividade de p38 MAK cinase, e são, portanto, de utilização no tratamento de doenças tais como psoríase, doença do intestino inflamatória, Doença de Crohn, colite ulcerativa, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, esclerose múltipla, diabetes, dermatite atópica, doença do enxerto versus hospedeiro, ou lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide, em que a atividade de p38 MAP cinase desempenha uma parte.

Será entendido que o nível de dose específica para qualquer

paciente particular dependerá de diversos fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, rotina de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco e gravidade da doença particular passando por tratamento. Os níveis de dose e freqüências ideais de dosagem serão determinados pelos ensaios clínicos.

Os compostos com os quais a invenção é envolvida podem ser preparados para administração por qualquer rotina consistente com suas propriedades farmacocinéticas. As composições oralmente administráveis podem ser na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, lozangos, preparações líquidas ou em gel, tal como soluções ou suspensões orais, tópicas, ou parenterais estéreis. Comprimidos e cápsulas para administração oral podem ser em forma de representação de dose unitária, e podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinil-pirrolidona; cargas, por exemplo, lactose, açúcares, amido de trigo, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes de tabletagem, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata, ou agentes umectantes aceitáveis tais como laurila sulfato de de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com os métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. Preparações líquidas orais podem ser na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser representados como um produto seco para reconstituição com água ou outros veículos adequados antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, xarope, metil celulose, xarope de glicose, gorduras comestíveis hidrogenadas de gelatina; agentes emulsificantes, por exemplo, lecitina, monooleato de sorbitan, ou acácia; veículos não oleosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoa, óleo de coco fracionado, ésteres oleosos tais como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; preservativos, por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila ou propila ou ácido sórbico, e se desejado agentes

aromatizantes ou colorantes.

Para aplicação tópica à pele, o fármaco pode ser preparado em um creme, loção ou ungüento. Formulações de creme ou ungüento que podem ser utilizadas para o fármaco são formulações convencionais bem conhecidas na técnica, por exemplo, como descrito em livros didáticos padrão de produtos farmacêuticos tais como o British Pharmacopoeia.

Para aplicação tópica por inalação, o fármaco pode ser formulado por liberação de aerosol, por exemplo, por atomizadores de jato impulsionado por pressão ou atomizadores ultrassônicos, ou preferivelmente por aerossóis medidos impulsionados por propelente ou administração de pós micronizados, livre de propelente, pós, por exemplo, cápsulas de inalação ou outros sistemas de liberação de "pó seco". Excipientes, tais como, por exemplo, propelentes (por exemplo, Frigen no caso de aerossóis medidos), substâncias tensoativas, emulsificantes, estabilizantes, preservativos, aromatizantes, e cargas (por exemplo, lactose no caso de inaladores de pó) podem estar presentes em tais formulações inaladas. Para os propósitos de inalação, um grande número de aparatos é disponível com cujos aerossóis de tamanho de partícula ideal podem ser gerados e administrados, utilizando uma técnica de inalação que é apropriada para o paciente. Além do uso de adaptadores (espaçadores e dilatadores) e recipientes em forma de pêra (por exemplo, Nebulator®, Volumatic®), e dispositivos automáticos emitindo um *spray* assoprador (Autohaler®), para aerossóis medidos, em particular no caso de inaladores de pó, diversas soluções técnicas são disponíveis (por exemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® ou os inaladores, por exemplo, como descrito no Pedido de Patente Europeu EP 0 505 321).

Para aplicação tópica aos olhos, o fármaco pode ser preparado em uma solução ou suspensão em um veículo aquoso ou não aquoso estéril adequado. Aditivos, por exemplo, tampões tais como metabissulfeto de sódio ou edeato de sódio; preservativos incluindo agentes bactericidas e fungicidas tais como nitrato ou acetato de mercúrio de fenila, cloreto de benzalcônio ou clorhexidina, e agentes de espessamento tais como hipromelose podem também ser incluídos.

O ingrediente ativo pode também ser parenteralmente administrados em um meio estéril. Dependendo do veículo e concentração utilizados, o fármaco pode ou ser suspenso ou dissolvido no veículo. Vantajosamente, adjuvantes tais como um anestésico local, agente de tamponamento e preservativo podem ser dissolvidos no veículo.

Síntese

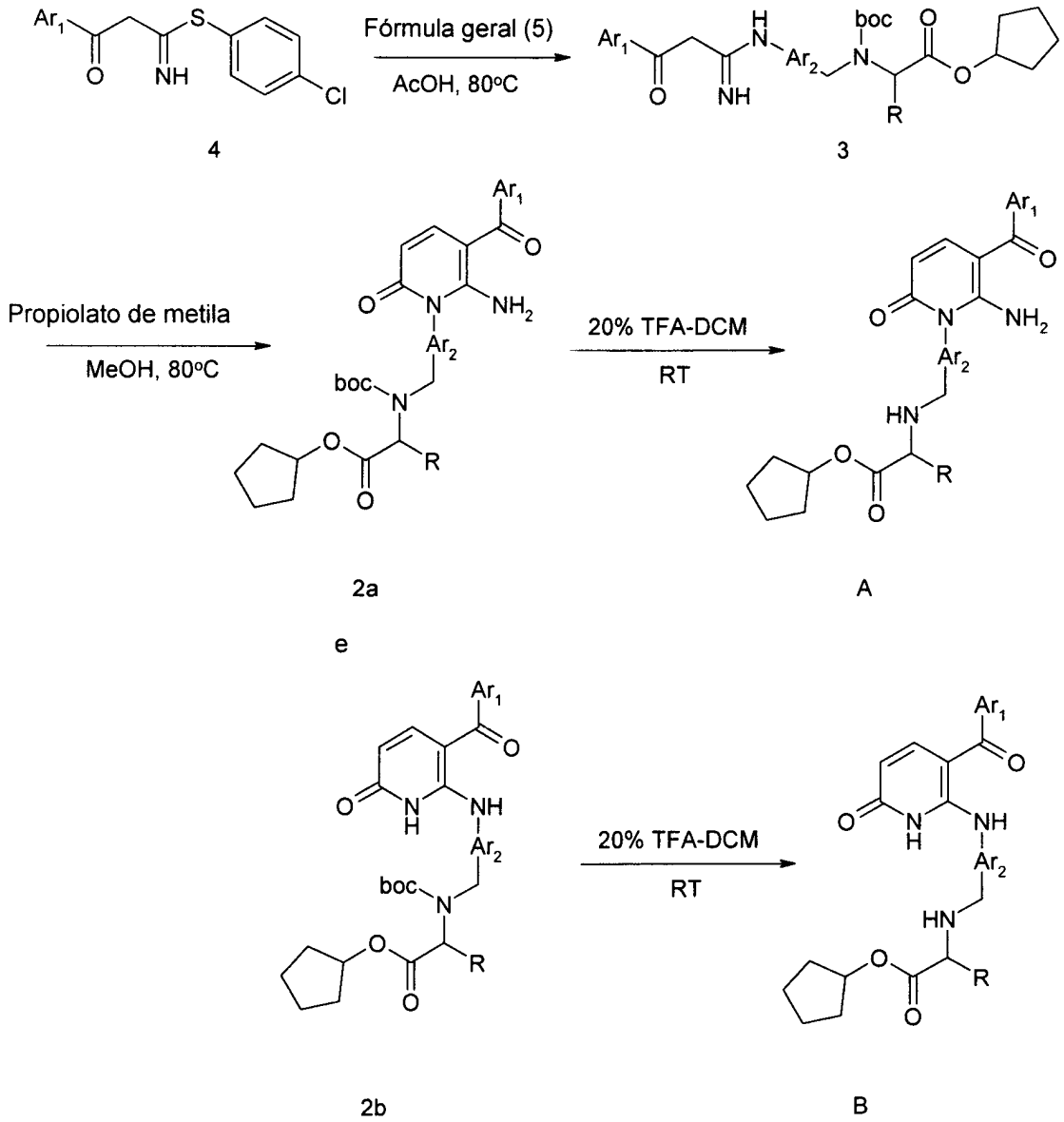
Existem múltiplas estratégias sintéticas para a síntese dos compostos (I) com os quais a presente invenção está envolvida, porém todas contam com a química conhecida, conhecida pela química orgânica sintética. Desse modo, os compostos de acordo com a Fórmula (I) podem ser sintetizados de acordo com os procedimentos descritos na literatura padrão e são bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Fontes típicas de literature são "*Advanced organic chemistry*", 4ª Edição (Wiley), J March, "*Comprehensive Organic Transformation*", 2ª Edição (Wiley), R.C. Larock , "*Handbook of Heterocyclic Chemistry*", 2ª Edição (Pergamon), A.R. Katritzky), artigos de revisão tais como encontrados em "*Synthesis*", "*Acc. Chem. Res.*" , "*Chem. Rev*", ou fontes de literatura primária identificadas por pesquisas *online* ou de fontes secundárias tais tal como "*Chemical Abstracts*" ou "*Beilstein*".

Os compostos da invenção podem ser preparados por diversos processos geralmente descritos abaixo e mais especificamente nos Exemplos mais adiante. Nas reações descritas abaixo, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos hidroxila, amino e carbóxi, onde estes são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejada na reação [veja, por exemplo, Greene, T.W., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley e Sons, 1999]. Grupos de proteção convencionais podem ser utilizados em conjunção com a prática padrão. Em alguns casos a desproteção pode ser a etapa final na síntese de um composto de Fórmula geral (I) e os processos de acordo com a invenção descritos aqui são entendidos estender-se a tal remoção de grupos de proteção.

Exemplos de tais métodos que podem ser empregados para a síntese de compostos de Fórmula geral (I) são estabelecidos, porém não

limitados às reações mostradas no Esquema 1.

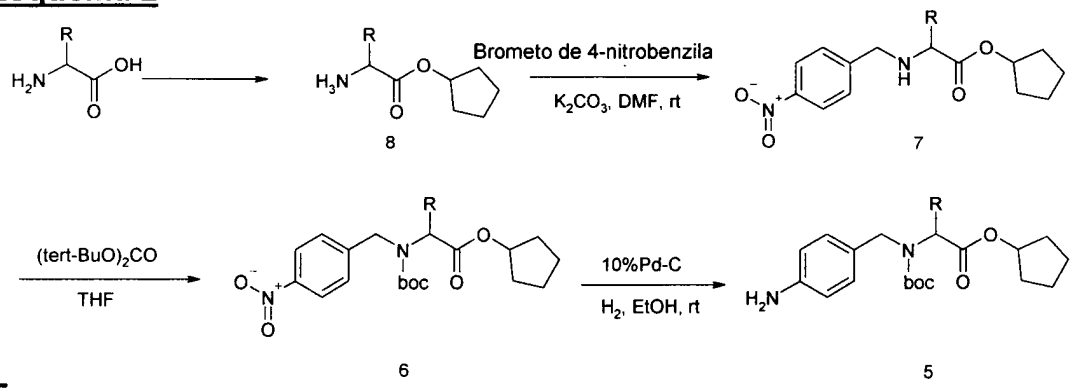
Esquema 1



Desse modo, os ésteres de amino de Fórmula geral (A) podem ser preparados por tratamento do terc-butilcarbamato de Fórmula geral (2a) com ácido trifluoroacético em diclorometano. Intermediários de Fórmula geral (2) podem ser preparados por métodos descritos em WO 03/076405 e referências a ele. Ésteres de amino de Fórmula geral (2b) podem ser formados como um produto secundário na síntese dos compostos de Fórmula (2a) e tratados com ácido trifluoroacético para fornecer os compostos de Fórmula geral (B).

Ésteres intermediários de Fórmula geral (5) podem ser preparados pelos procedimentos mostrados no Esquema 2.

Esquema 2

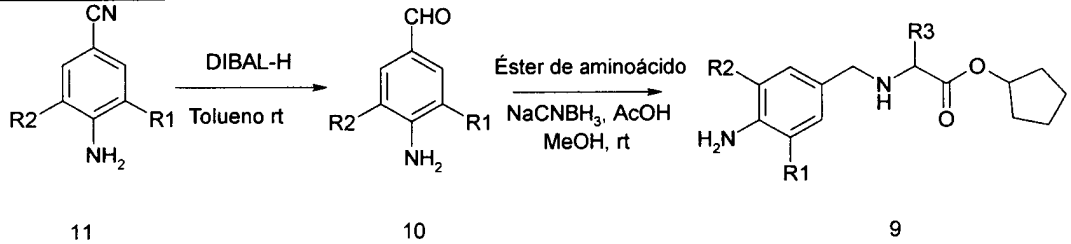


L

A hidrogenação do intermediário de nitrobenzila (6) sobre catalisador de paládio-carbono em THF fornece aminas de Fórmula geral (5). Intermediários de Fórmula (6) podem ser preparados pela reação da amina correspondente com di-terc-butoxicarbonato em solvente tal como THF em temperatura ambiente. Intermediários de Fórmula geral (7) podem ser produzidos pela alquilação de ésteres de amino de Fórmula (8) com brometo de 4-nitrobenzila. A reação pode ser realizada em um solvente de dialquilamida tal como DMF na presença de uma base inorgânica tal como carbonato de potássio ou césio. Tais reações são estabelecidas em March's *Advanced Organic Chemistry* [John Wiley e Sons, 1992].

Um método geral alternativo para a síntese de ésteres de N-benzilaminoácido de Fórmula geral (9), onde também a funcionalização é requerida no anel arila do substituinte de benzila é estabelecida no Esquema 3.

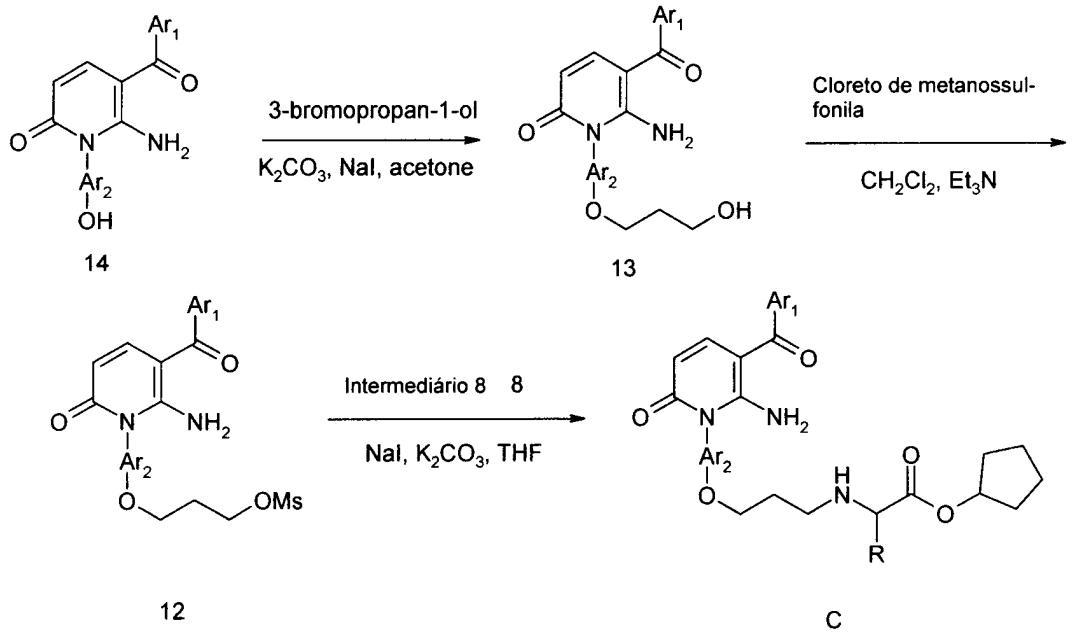
Esquema 3



Em um outro aspecto da invenção, ésteres de amino de Fórmula geral (9) podem ser preparados por, porém não limitados às, reações estabelecidas no Esquema 3. Desse modo, benzonitrilos de Fórmula geral (11),

que são ou comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente sintetizados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, podem ser convertidos no benzaldeído correspondente de Fórmula geral (10) por redução com um hidreto de metal apropriado tal como DIBAL-H e hidrólise ácido da imina intermediário [veja, por exemplo, LeBel J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 3759]. O éster de N-benzilaminoácido de Fórmula geral (9) pode ser preparado por reação com o referido benzaldeído sob condições de alquilação redutiva, empregando reagentes de boroidreto tais como $NaBH_3CN$ ou $NaBH(OAc)_3$ sob condições acídicas em um solvente prótico tal como metanol [veja, por exemplo, Borsch e outro, J.Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2897].

Esquema 4



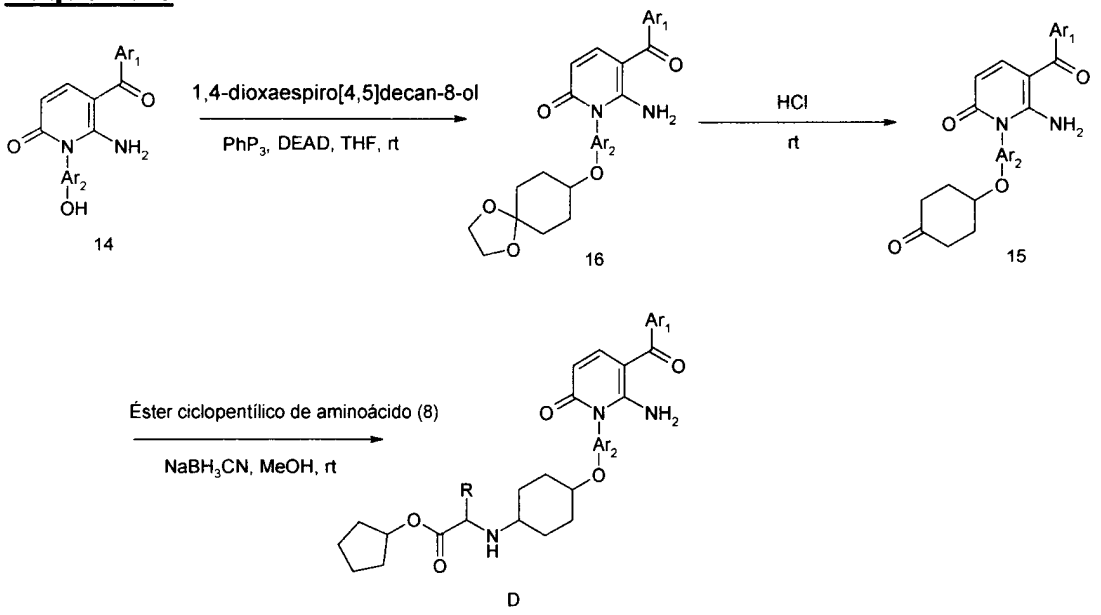
14 13 12 C

Em um outro aspecto da invenção, compostos de Fórmula geral (C) podem ser preparados por métodos estabelecidos no Esquema 4, a partir da alquilação de intermediários de Fórmula geral (8) com mesilatos de Fórmula geral (12). A alquilação pode ser realizada em um solvente de éter inerte tal como THF, na presença de iodeto de sódio e bases inorgânicas tais como carbonato de potássio. Será reconhecido por aqueles versados na técnica que os alquilbrometos ou alquicloretos correspondentes serão de utilidade neste processo. A preparação de mesilato (12) pode ser realizada por tratamento do álcool primário (13) com cloreto de metanossulfonila em

um solvente inerte tal como diclorometano e na presença de base orgânica tal como trietilamina. Os compostos de Fórmula geral (14) podem ser preparados por métodos descritos em WO 03/076405 e referências a ele.

Em um outro aspecto da invenção os compostos de Fórmula geral (D) podem ser preparados por, porém não limitados às, reações no Esquema 5.

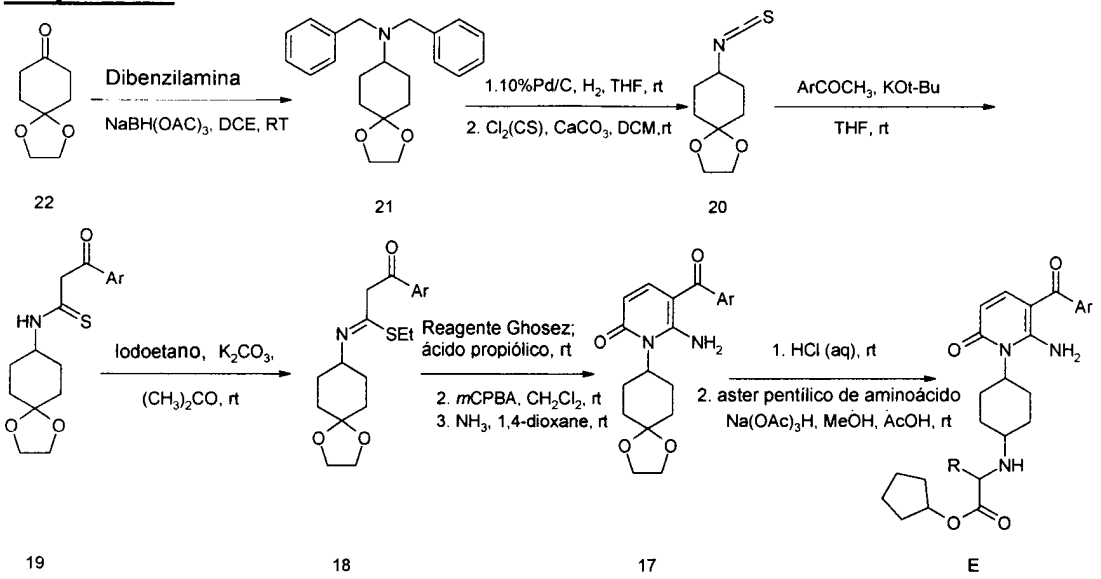
Esquema 5



Desse modo, álcoois de Fórmula geral (14) podem ser alquilados com um derivado de cicloalcanol adequadamente protegido tal como 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol utilizando trifenilfosfina e um azadicarboxilato de dialquila tal como DEAD em um solvente de etereal inerte [veja, por exemplo, Mitsunobu e outro, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1967, 40, 2380]. Cetais de Fórmula geral (16) podem ser desprotegidos pela cetona correspondente sob condições acídicas aquosas. Amidação redutiva dos compostos de Fórmula (16) pode ser obtida por tratamento com ésteres de aminoácido de Fórmula geral (8) na presença de reagentes de boroidreto tal como cianoboroidreto de triacetoxiboroidreto de sódio sob condições acídicas para fornecer compostos de Fórmula geral (D).

Em um aspecto da invenção compostos de Fórmula geral (E) podem ser preparados por, porém não limitados às, reações no Esquema 6.

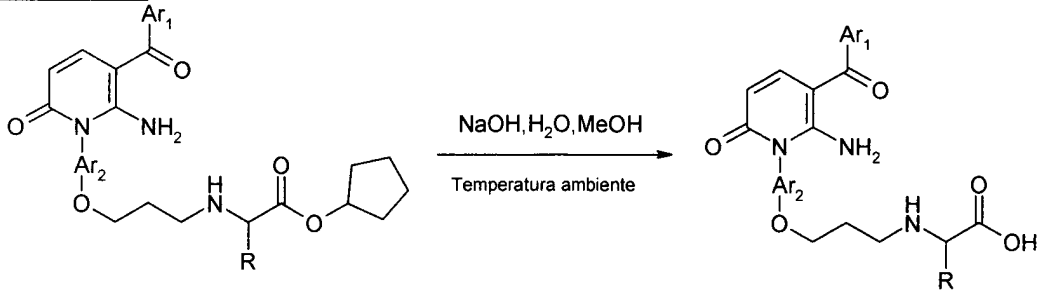
Esquema 6



Amidação redutiva de os compostos de Fórmula (22) pode ser obtida por tratamento com dibenzilamina na presença de reagentes de boroidreto tal como cianoboroidreto de sódio e triacetoxiboroidreto de sódio sob condições acídicas para fornecer compostos de Fórmula geral (21). A hidrogenação de (21) e subseqüente reação com tiofosgênio pode fornecer o isocianato de Fórmula geral (20). Compostos de Fórmula geral (19) podem ser preparados por reação de (20) com a acetofenona correspondente utilizando terc-butóxido de sódio. Alquilação de (19) com iodoetano pode ser realizada utilizando uma base inorgânica tal como carbonato de potássio em um solvente tal como acetona. Compostos de Fórmula geral (18) podem ser submetidos à ciclisação, oxidação e em seguida o deslocamento de amônia subseqüente para fornecer cetais de Fórmula geral (17). Desse modo, cetais de Fórmula geral (17) podem ser desprotegidos para o intermediário de cicloexano correspondente sob condições acídicas aquosas, o cicloexano em seguida reagido com ésteres de aminoácidos de Fórmula geral (8) sob condições de aminação redutiva empregando reagentes de boroidreto tal como cianoboroidreto de sódio e triacetoxiboroidreto de sódio.

Em outro aspecto da invenção, aminoácidos de Fórmula geral (F) podem ser preparados por, porém não restritos aos métodos estabelecidos no Esquema 7.

Esquema 7

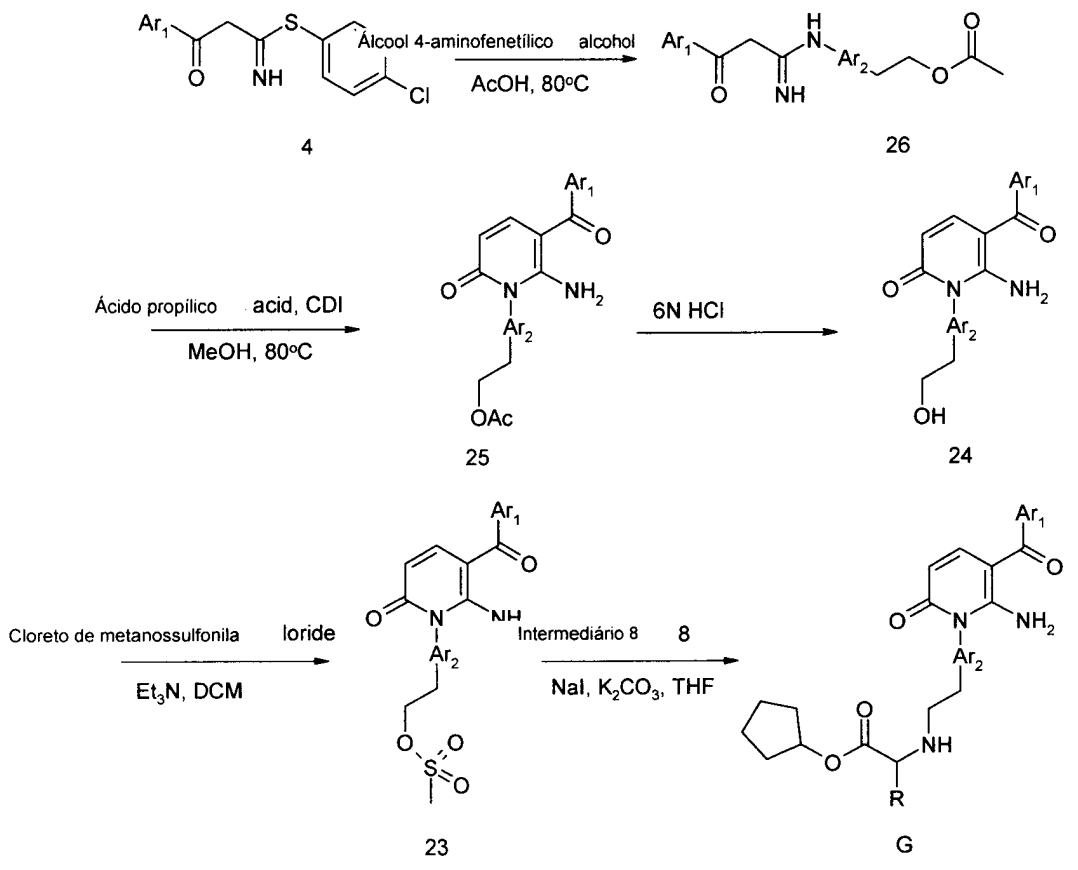


C F

Desse modo, por exemplo, ésteres de aminoácidos de Fórmula geral (C) podem ser hidrolisados aos aminoácidos correspondentes (F) por tratamento com hidróxido de sódio ou potássio aquoso, ou qualquer base apropriada, em temperatura ambiente em um co-solvente tal como metanol ou etanol.

Em outro aspecto da invenção, aminoácidos de Fórmula geral (G) podem ser preparados por, porém não restritos aos métodos estabelecidos no Esquema 8.

Esquema 8



4 26 25 24 23 G

Desse modo, ésteres de amino de Fórmula geral G podem ser preparados pela alquilação de intermediários de Fórmula geral (8) com mesilatos de Fórmula geral (23). A alquilação pode ser realizada em um solvente de éter inerte tal como THF, na presença de iodeto de sódio e bases inorgânicas tais como carbonato de potássio. A preparação de mesilato (23) pode ser realizada por tratamento do álcool primário (24) com cloreto de metanossulfonila em um solvente inerte tal como diclorometano e na presença de base orgânica tal como trietilamina. O álcool (24) pode ser preparado por desproteção do grupo acetila de intermediário (25) sob condições acídicas tal como HCl. Intermediários de Fórmula geral (4), (25) e (26) podem ser preparados por métodos similares descritos no WO 03/076405 e referências a ele.

Os seguintes exemplos ilustram a invenção. Todas as temperaturas estão em °C. as seguintes abreviações são utilizadas:

MeOH = metanol

EtOH = etanol

EtOAc = acetato de etila

Boc = terc-butoxicarbonila

CDI = diimidazol de1,1'-carbonila

DCM = diclorometano

DMF = dimetilformamida

DMSO = sulfóxido de dimetila

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetraidrofurano

Na_2CO_3 = carbonato de sódio

HCl = ácido hidroclórico

DIPEA = diisopropiletilamina

NaH = hidreto de sódio

NaOH = hidróxido de sódio

$NaHCO_3$ = carbonato de hidrogênio de sódio

Pd/C = paládio sobre carbono

TME = éter metílico de terc-butila

N_2 = nitrogênio

Na_2SO_4 = sulfato de sódio

Et_3N = trietilamina

NH_3 = amônia

TMSCl = trimetilclorossilano

TBME = éter metílico de butila terciária

NH_4Cl = cloreto de amônio

$LiAlH_4$ = hidreto de alumínio lítio

$MgSO_4$ = sulfato de magnésio

^nBuLi = n-butillítio

CO_2 = dióxido de carbono

EDCI = hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

Et_2O = éter dietílico

LiOH = hidróxido de lítio

HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

ELS = Dispersão de Luz Evaporativa

TLC = cromatografia de camada líquida

ml = mililitro(s)

g = grama(s)

mg = miligrama(s)

mol = moles

mmol = milimol(s)

LCMS = cromatografia líquida de alta performace/espectrometria de massa

RMN = ressonância magnética nuclear

RT = temperatura ambiente

Irradiação por microondas foi realizada utilizando um reator de microondas focalizado CEM Discover. Os solventes foram removidos utilizando um GeneVac Series I sem aquecimento ou um Genevac Series II com VacRamp a 30 °C ou um evaporador rotatório Buchi. A purificação de compostos por coluna de cromatografia *flash* foi realizada utilizando sílica gel, tamanho de partícula 40–63 μm (230-400 malhas) obtido de Silicycle. A purificação de compostos por HPLC preparativa foi realizada em sistemas Gil-

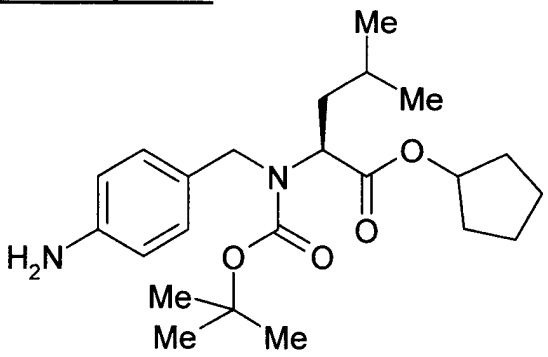
son utilizando colunas ThermoHypersil-Keystone Hyperprep HS C18 de fase reversa (12 µm, 100 x 21,2 mm), gradiente 20-100% B (A= água/ 0,1% de TFA, B= acetonitrilo/ 0,1% de TFA) durante 9,5 minutos, fluxo = 30 ml/minuto, solvente de injeção 2:1 DMSO:acetonitrilo (1.6 ml), Detecção de UV a 215 nm.

Espectros de ^{1}H RMN foram registrados em um espectrômetro Bruker 400 MHz AV ou um Bruker 300 MHz AV em solventes deuterados. Deslocamentos químicos δ são em partes por milhão. Análise de cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada com placas Kieselgel 60 F_{254} (Merck) e visualizada utilizando luz de UV.

HPLCMS analítica foi realizada em Agilent HP1100, sistemas Warters 600 ou Warters 1525 LC utilizando colunas Hypersil BDS C18 de fase reversa (5 µm, 2,1 x 50 mm), gradiente 0-95 % B (A= água/ 0,1% de TFA, B= acetonitrilo/ 0,1% de TFA) durante 2,10 minutos, fluxo = 1,0 ml/minuto. Os espectros de UV foram registrados a 215 nm utilizando um Detector de Grupo Diodo Gilson G1315A, detector de UV de comprimento de onda simples G1214A, detector de UV de comprimento de onda dual Warters 2487, detector de UV de comprimento de onda dual Warters 2488, ou detector de UV de grupo diodo Warters 2996. Os espectros de massa foram obtidos sobre a faixa de m/z 150 a 850 em uma taxa de amostragem de 2 varreduras por segundo ou 1 varredura por 1,2 segundo utilizando Micromass LCT com interface de *spray* Z ou Micromass LCT com *spray* Z ou *interface* MUX. Os dados foram integrados e reportados utilizando os *softwares* OpenLynx e OpenLynx Browser.

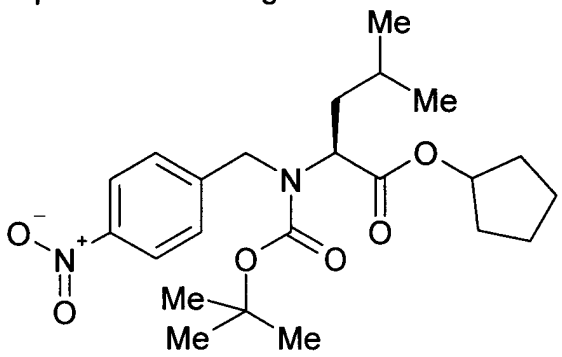
Intermediários

Intermediário 1A (S)-2-[(4-aminobenzil)-terc-butoxicarbonilamino]-4-metilpentanoato de ciclopentila



(S)-2-[terc-butoxicarbonil-(4-nitrobenzil)amino]-4-metilpentanoato de ciclopentila (3,8g, 8,74 mmols) foi dissolvido em EtOH (100 ml) antes da adição de catalisador de Pd/C (10% de umidade) (100 mg) e hidrogenado sob pressão de balão em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de Celita e evaporada até secura para fornecer um sólido de cor rosa (3,15g, 89% de produção). 100% de pureza de LCMS, m/z 405 $[M+H]^+$.

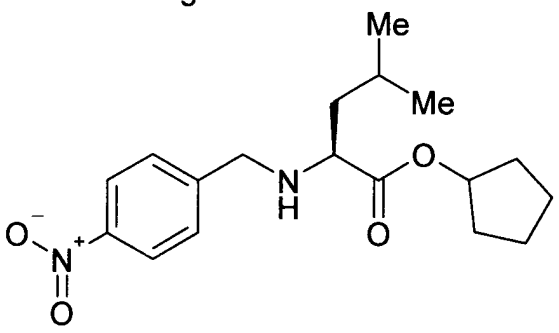
O material de partida de carbamato de nitrobenzila para este procedimento foi preparado como segue:



(S)-(4-nitrobenzil)amino]-4-metilpentanoato de ciclopentila (15,8g, 47,4 mmols) foi dissolvido em THF (250 ml) antes da adição de carbonato de potássio (7,58g, 56,9 mmols) e água (150 ml). Di-terc-butildicarbonato (15,5g, 71,1 mmols) foi adicionado e a mistura reacional aquecida para 50°C durante 18 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para remover voláteis fornecendo um resíduo aquoso que foi extraído com EtOAc (200 ml). A camada de EtOAc foi lavada conse-

cutivamente com HCl a 0,1 M (150 ml), $NaHCO_3$ aquoso saturado e água (150 ml). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada até secura. Após purificação por cromatografia de coluna *flash* (10% de EtOAc/ hexano) o produto foi isolado (9,36g, 46% de produção). 94% de pureza de LC, m/z 435 $[M+H]^+$.

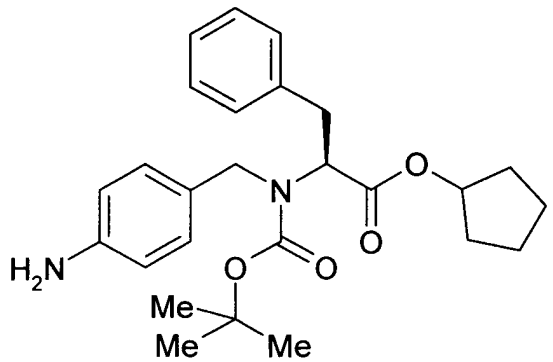
O material de partida de nitrobenzilamino utilizado neste procedimento foi preparado como segue



Brometo de 4-nitrobenzila (11g, 50 mmols) foi dissolvido em DMF (180 ml) e carbonato de potássio (13,6g, 99 mmols) adicionado, seguido por éster ciclopentílico de L-leucina **(Intermediário 8)** (16g, 43 mmols). A reação foi agitada durante 18 horas em temperatura ambiente. O resíduo foi diluído com EtOAc (500 ml) e lavado com água (3x100 ml), secado (Na_2SO_4) filtrado e concentrado até secura para fornecer o produto cru (15,8g) que foi utilizado na etapa seguinte sem outra purificação. 60% de pureza de LCMS, m/z 335 $[M+H]^+$.

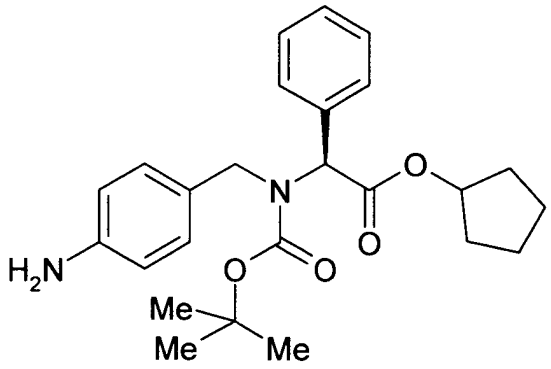
Os compostos seguintes foram preparados de uma maneira similar:

Intermediário 1B (S)-2-[(4-aminobenzil)-terc-butoxicarbonilamino]-3-fenilpropionato de ciclopentila



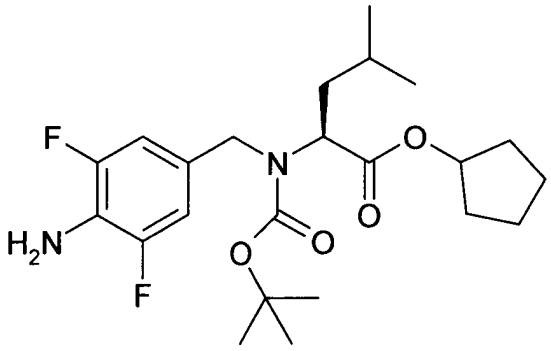
75% de pureza de LCMS, m/z 439 $[M+H]^+$.

Intermediário 1C (S)-[(4-aminobenzil)-terc-butoxicarbonilamino]-fenilacetato de ciclopentila



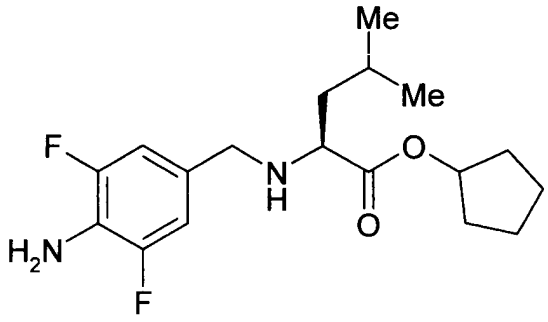
100% de pureza de LCMS, m/z 425 $[M+H]^+$.

Intermediário 1D (S)-2-[(4-amino-3,5-difluorobenzil)-terc-butoxicarbonilamino]-4-metilpentanoato de ciclopentila



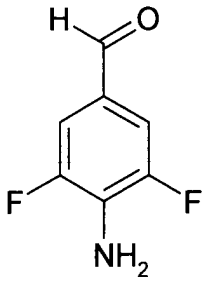
2(S)-(4-amino-3,5-difluorobenzil)amino]-4-metilpentanoato de ciclopentila (2,54g cru, assumem 5,73 mmols) foi dissolvido em uma mistura de THF (25 ml) e água (25 ml). K_2CO_3 (5,15g, 37,3 mmols) e Boc_2O (8,14g, 33,2 mmols) foram adicionados e a agitação em temperatura ambiente continuou durante 18 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e a camada aquosa residual foi extraída com EtOAc (50 ml). A camada orgânica secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia *flash* (5% de EtOAc/ heptano) fornece o produto protegido por N-Boc (1,0g, 40%). 89% de pureza de LCMS, m/z 441 $[M+H]^+$.

O carbamato de benzilamino utilizado como material de partida foi preparado como segue



A uma solução de 4-amino-3,5-difluorobenzaldeído (0,90g, 5,73 mmols) em 1/1 MeOH/ DMF (16 ml), éster ciclopentílico de L-leucina **(Intermediário 8)** (3,19g, 8,59 mmols) e K_2CO_3 (1,19g, 8,59 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi ajustada para pH 5-6 utilizando ácido acético glacial (gota a gota) e foi agitada durante 1 hora antes da adição de $NaCNBH_3$ (0,72g, 11,46 mmols). A agitação continuou em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi concentrada para remover MeOH, diluída com EtOAc (20 ml), lavada com $NaHCO_3$ (5 ml) seguido por água (10 ml). A camada orgânica secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o produto cru (2,54g) que foi reagido na etapa seguinte sem purificação. Pureza de LC = 68%.

O benzaldeído utilizado como material de partida foi preparado como segue;

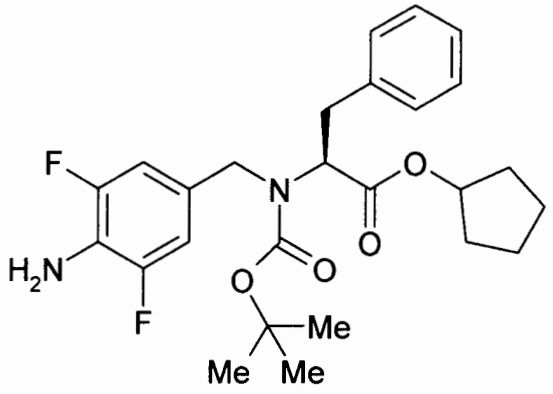


A uma solução agitada de 4-amino-3,5-difluorobenzonitrilo (2,0g, 12,98 mmols) em tolueno (16 ml) foi adicionado gota a gota DIBAL (1,5M em tolueno) a 0°C. A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e a agitação continuou durante 2 horas. A reação foi saciada por adição gota a gota a 10% de ácido cítrico aquoso (10 ml). EtOAc (50 ml) e tartarato de sódio de potássio aquoso saturado (sal de Rochelle) (30 ml) foram adicionados e a mistura foi vigorosamente agitada durante 20 minutos. A camada orgânica foi isolada e lavada com água (10 ml), secada (Na_2SO_4), filtrada e

concentrada até secura para fornecer um sólido amarelo pálido (1,9g, 93%), 92% de pureza de LCMS, m/z 158 $[M+H]^+$.

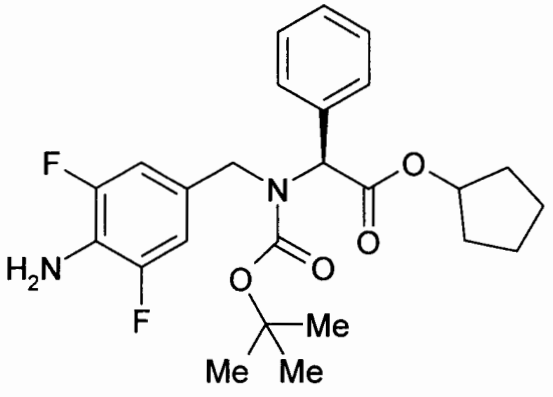
Os compostos seguintes foram preparados de uma maneira similar:

Intermediário 1E (S)-2-[(4-amino-3,5-difluorobenzil)-terc-butoxicarbonilamino]-3-fenilpropionato de ciclopentila



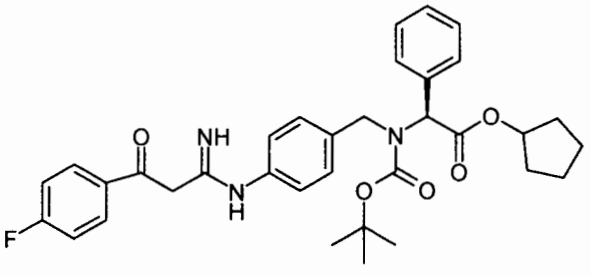
86% de pureza de LCMS, m/z 475 $[M+H]^+$.

Intermediário 1F (S)-2-[(4-amino-3,5-difluorobenzil)-terc-butoxicarbonilamino]-fenilacetato de ciclopentila



86% de pureza de LCMS, m/z 461 $[M+H]^+$.

Intermediário 2A (S)-[terc-butoxicarbonil-(-4{[3-(4-fluoro fenil)-3-oxopropionimidoil]aminobenzil)aminofenilacetato de ciclopentila

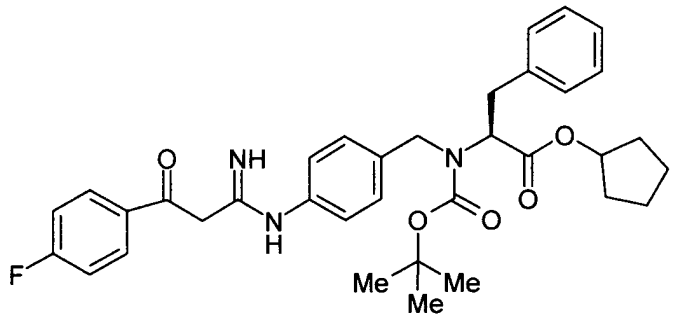


Uma mistura de éster de 4-clorofenila de ácido 3-(4-fluorofenil)-3-oxotiopropionimídico [WO 03/076405] (300 mg, 0,874 mmol), **Intermediá-**

rio 1C (0,41g, 0,961 mmol) e ácido acético glacial (3 ml) foi agitada a 80 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi evaporada até secura sob pressão reduzida para fornecer um resíduo grosso que foi triturado com éter (3 ml). O sólido resultante foi coletado por filtração de sucção. O produto foi neutralizado dividindo-se entre EtOAc (20 ml) e $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 ml). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada a vácuo. Produção =305 mg (59%). Pureza de LCMS= 75%, m/z 588 $[M+H]^+$. O produto foi utilizado na etapa seguinte sem outra purificação.

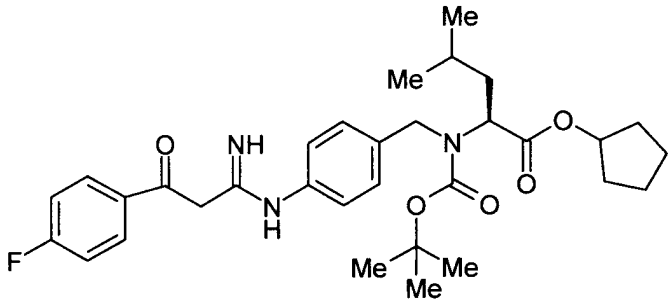
Os materiais de partida seguintes foram preparados de uma maneira análoga:

Intermediário 2B (S)-2-[terc-butoxicarbonil-(4-{[3-(4-fluoro fenil)-3-oxopropionimidoil]amino}benzil)amino]-3-fenilpropionato de ciclopentila



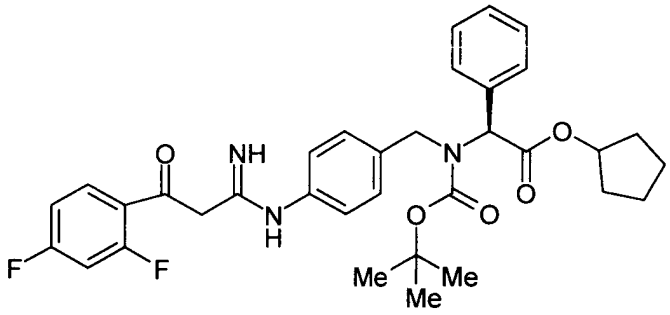
De **Intermediário 1B**, 76% de pureza de LCMS, m/z 602 $[M+H]^+$.

Intermediário 2C (S)-2-[terc-butoxicarbonil-(4-{[3-(4-fluoro fenil)-3-oxopropionimidoil]amino}benzil)amino]-4-metilpentanoato de ciclopentila



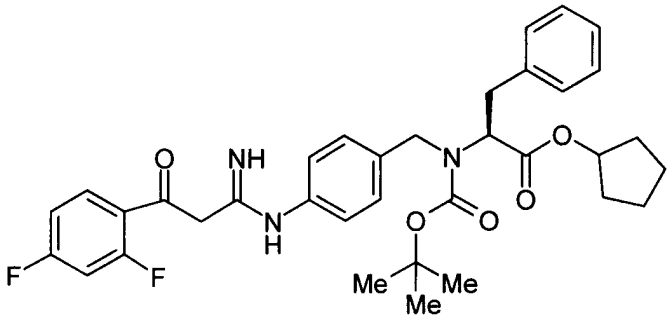
De **Intermediário 1A**, 55% de pureza de LCMS, m/z 568 $[M+H]^+$.

Intermediário 2D (S)-[terc-butoxicarbonil-(-4-[3-(2,4-fluorofenil) -3-oxopropionimidoil]aminobenzil)aminofenilacetato de ciclopentila



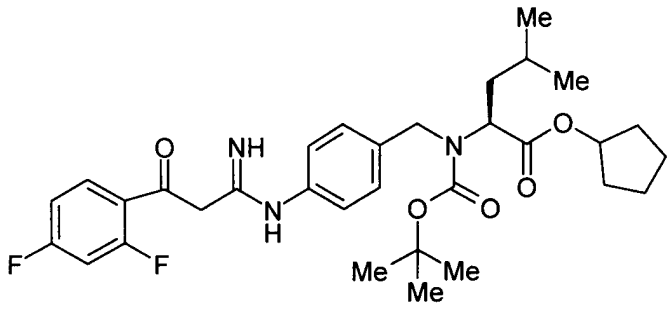
De **Intermediário 1C**, 76% de pureza de LCMS, m/z 606 $[M+H]^+$.

Intermediário 2E (S)-2-[terc-butoxicarbonil-(4-{[3-(2,4-difluoro fenil)-3-oxopropionimidoil]amino}benzil)amino]-3-fenilpropionato de ciclopentila



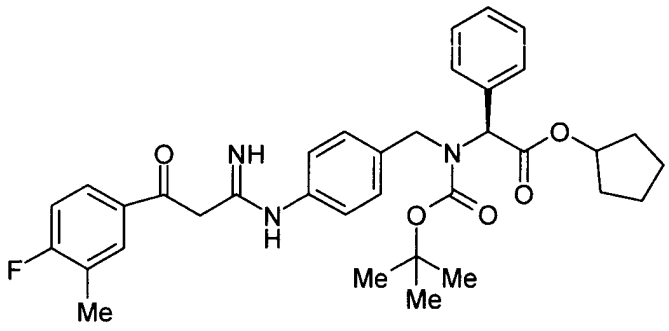
De **Intermediário 1B**, 78% de pureza de LCMS, m/z 620 $[M+H]^+$.

Intermediário 2F (S)-2-[terc-butoxicarbonil-(4-{[3-(2,4-difluoro fenil)-3-oxopropionimidoil]amino}benzil)amino]-4-metilpentanoato de ciclopentila



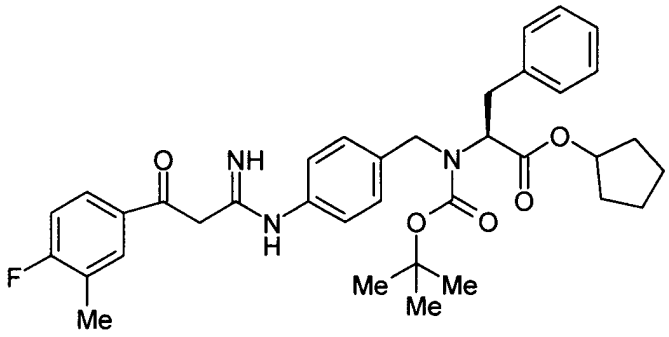
De **Intermediário 1A,** 76% de pureza de LCMS, m/z 586 $[M+H]^+$.

Intermediário 2G (S)-[terc-butoxicarbonil-(-4-[3-(3-metil-4-fluorofenil)-3-oxopropionimidoil]aminobenzil)aminofenilacetato de ciclopentila



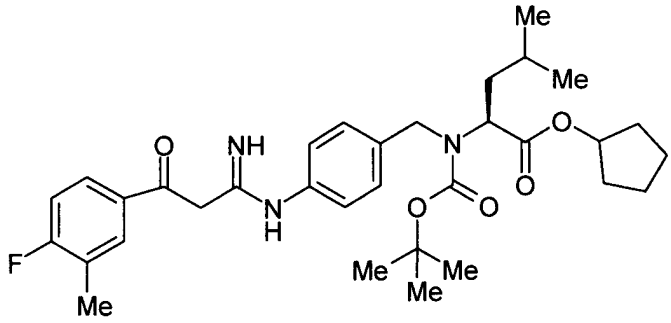
De **Intermediário 1C**, 77% de pureza de LCMS, m/z 602 $[M+H]^+$.

Intermediário 2 horas (S)-2-[terc-butoxicarbonil-(4-{[3-(3-metil-4-fluorofenil)-3-oxopropionimidoil]amino}benzil)amino]-3-fenilpropionato de ciclopentila



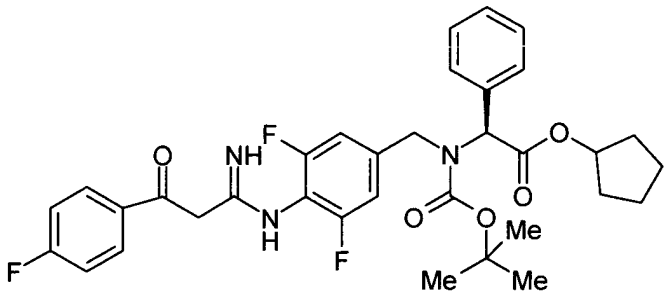
De **Intermediário 1B**, 77% de pureza de LCMS, m/z 616 $[M+H]^+$.

Intermediário 2I (S)-2-[terc-butoxicarbonil-(4-{[3-(3-metil-4-fluorofenil)-3-oxopropionimidoil]amino}benzil)amino]-4-metilpentanoato de ciclopentila



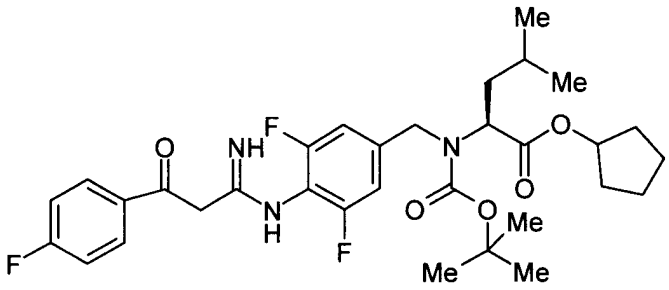
De **Intermediário 1A,** 77% de pureza de LCMS, m/z 582 $[M+H]^+$.

Intermediário 2J (S)-[terc-butoxicarbonil-(3,5-difluoro-4-{[3-(4-fluorofenil)-3-oxo-propionimidoil]amino}benzil)amino]fenilacetato de ciclopentila



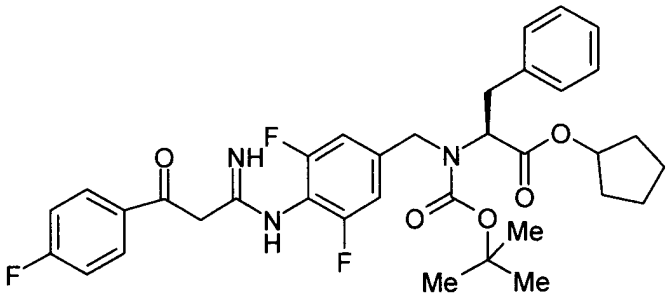
De **Intermediário 1F**, % de pureza de LCMS, m/z 624[M+H]$^+$.

Intermediário 2K (S)-2-[terc-butoxicarbonil-(3,5-difluoro-4-{[3-(4-fluoro-fenil)-3-oxopropionimidoil]amino}benzil)amino]-4-metilpentanoato de ciclopentila



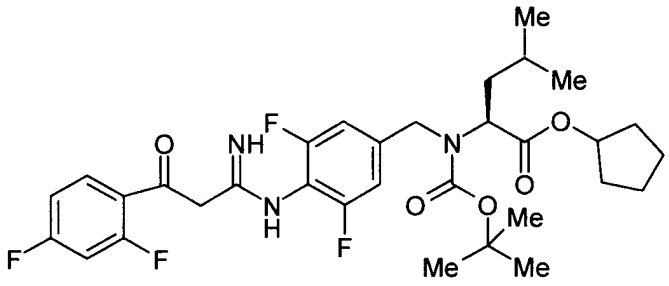
De **Intermediário 1D,** % de pureza de LCMS, m/z 604 [M+H]$^+$.

Intermediário 2L (S)-2-[terc-butoxicarbonil-(3,5-difluoro-4-{[3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propionimidoil]amino}benzil)-amino]-3-fenilpropionato de ciclopentila



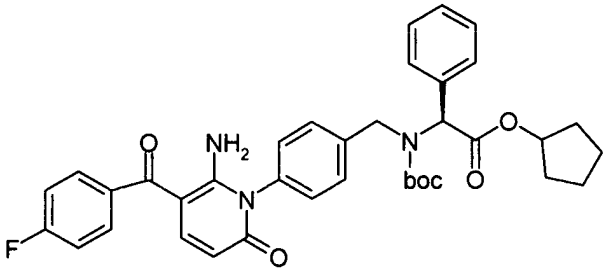
De **Intermediário 1E**, 100% de pureza de LCMS, m/z 638 [M+H]$^+$.

Intermediário 2M (S)-2-[terc-butoxicarbonil-(3,5-difluoro-4-{[3-(2,4-difluorofenil)-3-oxopropionimidoil]amino}benzil)amino]-4-metilpentanoato de ciclopentila



De **Intermediário 1D,** 86% de pureza de LCMS, m/z 622 $[M+H]^+$.

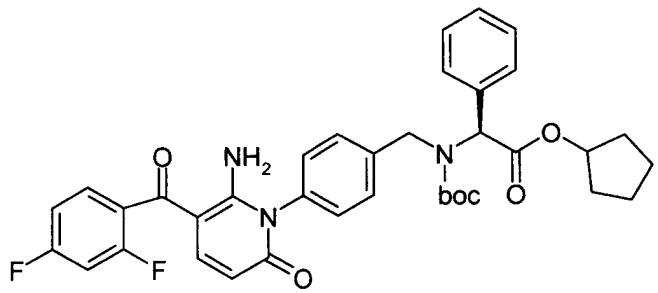
Intermediário 3A (S)-({4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridinil-1-il]benzil}-terc-butoxicarbonilamino)fenilacetato de ciclopentila



A uma solução de **Intermediário 2A** (305 mg, 0,52 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado propiolato de metila (70µl, 0,78 mmol). A mistura foi aquecida a 80 °C durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo *e* o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (30% de EtOAc/ heptano). Produção= 200 mg (60%). 80% de pureza de LCMS, m/z 640 $[M+H]^+$.

Os compostos seguintes foram produzidos de um modo similar:

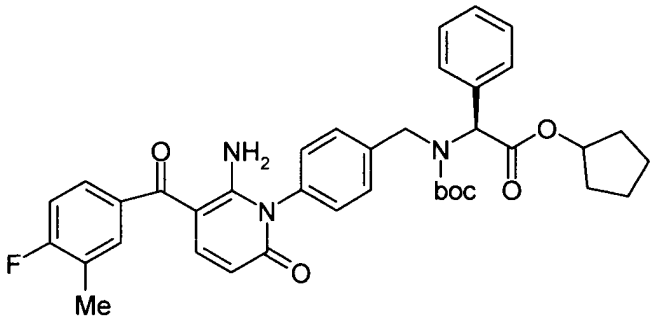
Intermediário 3B (S)-({4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridinil-1-il]benzil}-terc-butoxicarbonilamino)fenilacetato de ciclopentila



De **Intermediário 2D,** 71% de pureza de LCMS, m/z 658 $[M+H]^+$.

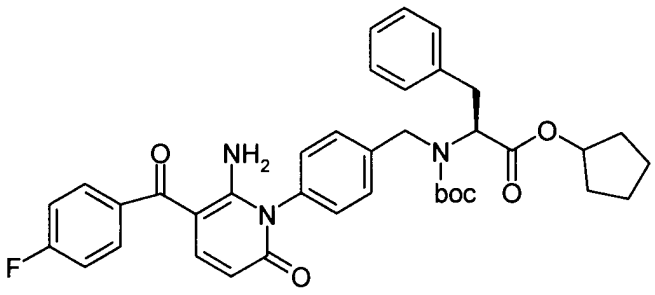
Intermediário 3C (S)-({4-[6-amino-5-(3-metil-4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridinil-1-il]benzil}-terc-butoxicarbonilamino)fenilacetato de ciclopenti-

Ia



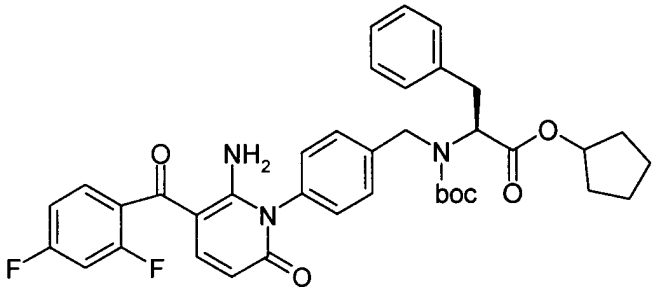
De **Intermediário 2G,** 73% de pureza de LCMS, m/z 654 $[M+H]^+$.

Intermediário 3D (S)-2-({4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzil}-terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropionato de ciclopentila



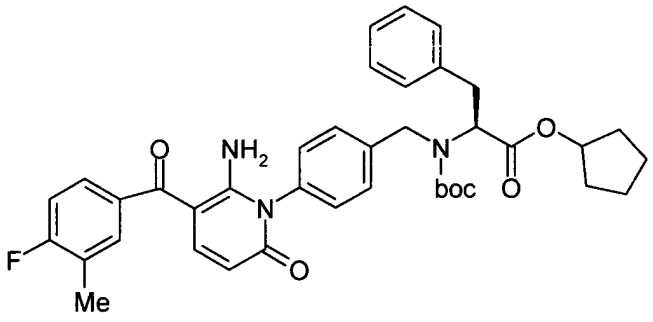
De **Intermediário 2B,** 64% de pureza de LCMS, m/z 654 $[M+H]^+$.

Intermediário 3E (S)-2-({4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-benzil}-terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropionato de ciclopentila



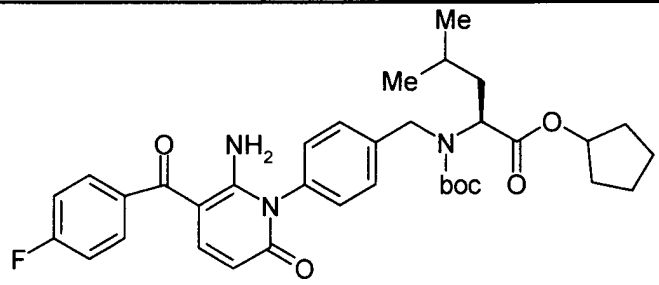
De **Intermediário 2E,** 59% de pureza de LCMS, m/z 672 $[M+H]^+$.

Intermediário 3F (S)-2-({4-[6-amino-5-(3-metil-4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-benzil}-terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropionato de ciclopentila



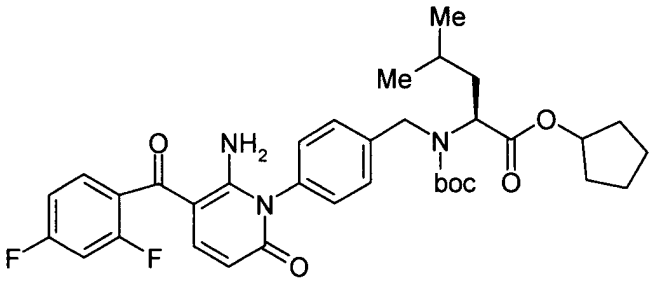
De **Intermediário 2 horas,** 87% de pureza de LCMS, m/z 668 $[M+H]^+$.

Intermediário 3G (S)-2-({4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzil}-terc-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila



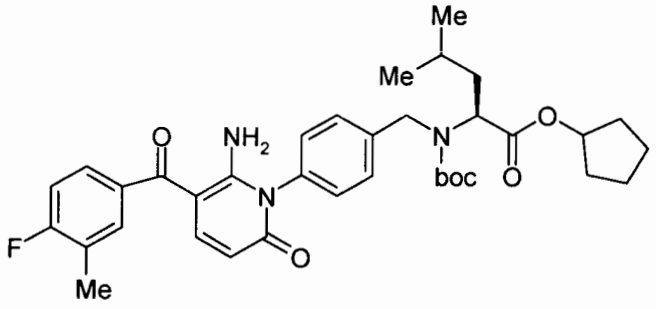
De **Intermediário 2C,** 82% de pureza de LCMS, m/z 620 $[M+H]^+$.

Intermediário 3I (S)-2-({4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzil}-terc-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila



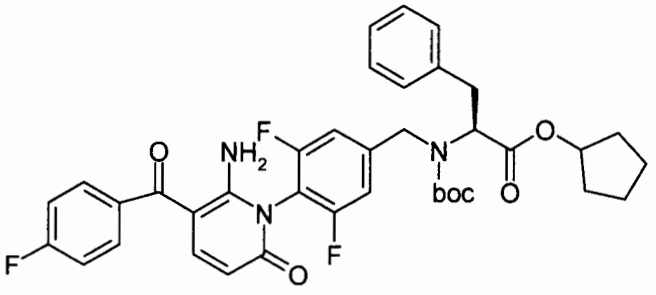
De **Intermediário 2F,** 84% de pureza de LCMS, m/z 638 $[M+H]^+$.

Intermediário 3J (S)-2-({4-[6-amino-5-(3-metil-4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzil}-terc-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila



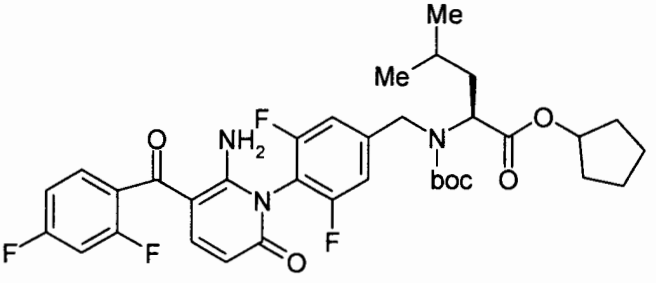
De **Intermediário 2I,** 90% de pureza de LCMS, m/z 634 $[M+H]^+$.

Intermediário 3K (S)-2-({4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorobenzil}-terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropionato de ciclopentila



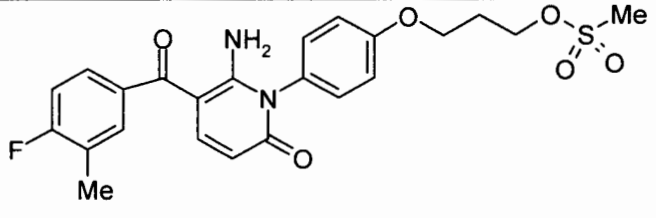
De **Intermediário 2L,** 92% de pureza de LCMS, m/z 690 $[M+H]^+$.

Intermediário 3L (S)-2-({4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorobenzil}-terc-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila



De **Intermediário 2M,** 92% de pureza de LCMS, m/z 674 $[M+H]^+$.

Intermediário 4A éster 3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propílico de ácido metanossulfônico



A uma suspensão de 6-amino-5-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-1-[4-

(3-hidróxi-propóxi)-fenil]-1H-piridin-2-ona (100 mg, 0,25 mmol) em DCM anidroso (1 ml) a 0 °C foi adicionado cloreto de metanossulfonila (21,5 µl, 0,28 mmol) seguido por Et_3N (70 µl, 0,50 mmol). A mistura reacional foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada durante 10-20 minutos para conclusão, monitorada por TLC (5% de MeOH/ DCM). A mistura reacional foi diluída com DCM (10 ml), lavada com 10% de ácido cítrico (5 ml), seguido por $NaHCO_3$ aquoso saturado (5 ml) e água (5 ml). A camada de DCM foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento = 105 mg (88%). Pureza de LCMS = 79% m/z= 475 $[M+H]^+$. Este material foi utilizado na etapa seguinte sem outra purificação.

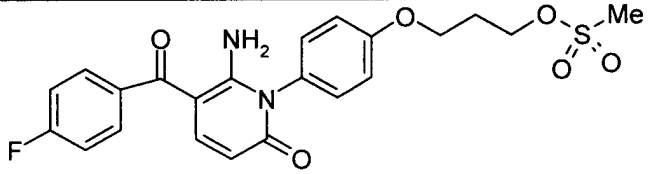
O álcool utilizado como material de partida foi preparado como segue:

O 6-amino-5-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-1-[4-(3-hidróxi-propóxi)-fenil]-1H-piridin-2-ona foi preparado como mostra abaixo.

Uma mistura de 6-amino-5-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-1-[4-hidróxi-fenil]-1H-piridin-2-ona [WO 03/076405] (0,80g, 2,37 mmols), 3-bromo-1-propanol (0,23 ml, 2,60 mmols), K_2CO_3 (1,37g, 9,46 mmols), NaI (0,73g, 4,86 mmols) em acetona (20 ml) foi aquecida a 70 °C durante 18 horas sob N_2. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, suspensa em água (20 ml) e o sólido resultante foi filtrado e lavado com éter (0,5 ml). Produção= 0,8g (85%). Pureza de LCMS= 96%, m/z 397 $[M+H]^+$

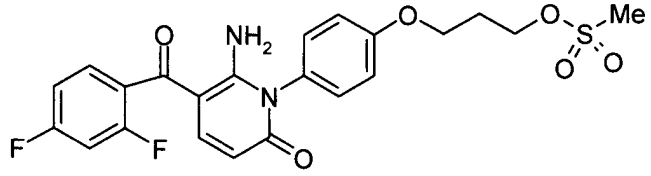
Os intermediários de metanossulfonato seguintes foram preparados de uma maneira similar ao **Intermediário** 4A utilizando métodos descritos em WO 03/076405 para a síntese dos intermediários de 4-hidroxifenila.

Intermediário 4B éster 3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propílico de ácido metanossulfônico



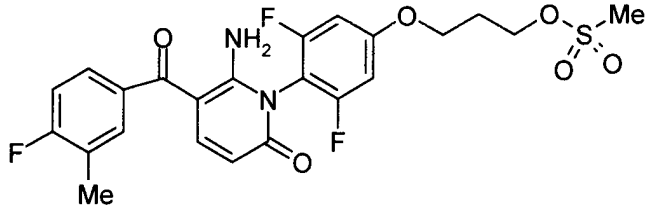
66% de pureza de LCMS, m/z 461 $[M+H]^+$.

Intermediário 4C éster 3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propílico de ácido metanossulfônico



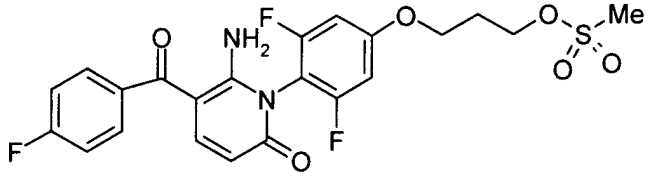
88% de pureza de LCMS, m/z 479 $[M+H]^+$.

Intermediário 4D éster 3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propílico de ácido metanossulfônico



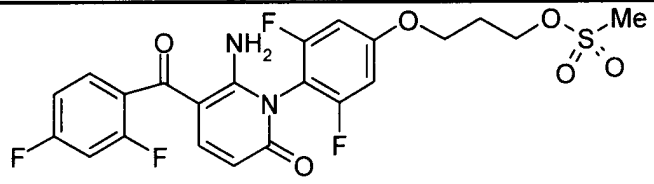
51% de pureza de LCMS, m/z 511 $[M+H]^+$.

Intermediário 4E éster 3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}-propílico de ácido metanossulfônico



72% de pureza de LCMS, m/z 497 $[M+H]^+$.

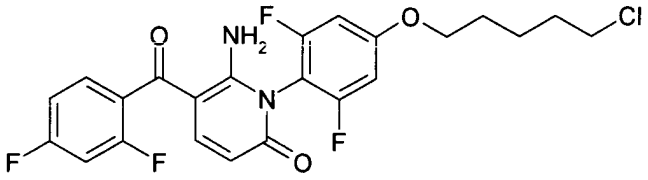
Intermediário 4F éster 3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propílico de ácido metanossulfônico



81% de pureza de LCMS, m/z 515 $[M+H]^+$.

Os seguintes intermediários foram preparados por alquilação direta dos intermediários de 4-hidroxifenila (descrito dentro de WO03/076405) com 1-bromo-5-cloropentano.

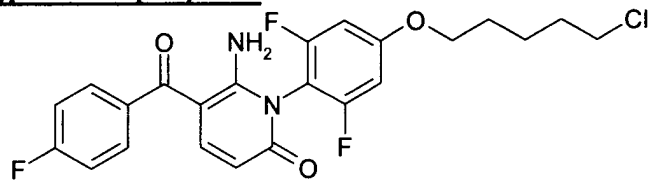
Intermediário 4G 6-amino-1-{4-[(5-cloropentil)óxi]-2,6-difluorofenil}-5-(2,4-difluoro-benzoil)piridin-2(1*H*)-ona



A uma solução de 6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-1-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-piridin-2(1*H*)-ona (300 mg, 0,79 mmol) em acetona (6 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 1-bromo-5-cloropentano (0,115 ml, 0,87 mmol, 1,1 eq), iodeto de sódio (238 mg, 1,59 mmol, 2 eq) e carbonato de potássio (438 mg, 3,17 mmols, 4 eq). A mistura foi aquecida a 70°C durante 16 horas, antes de ser deixada resfriar para temperatura ambiente e dividida entre EtOAc (50 ml) e água (50 ml). A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna (30 % de EtOAc em heptano) forneceu uma mistura de 3:2 do composto título e 6-amino-1-{4-[(5-iodopentil)óxi]-2,6-difluorofenil}-5-(2,4-difluorobenzoil)piridin-2(1*H*)-ona (142 mg) que foi utilizado sem outra purificação.

LC/MS: m/z 483, 575 $[M+H]^+$.

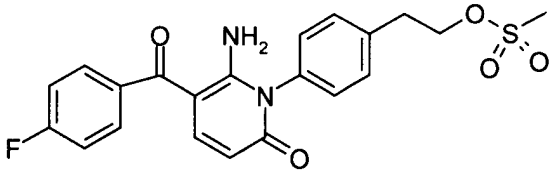
Intermediário 4H 6-amino-1-{4-[(5-cloropentil)óxi]-2,6-difluorofenil}-5-(4-fluoro-benzoil)piridin-2(1*H*)-ona



A uma solução de 6-amino-5-(2,4-fluorobenzoil)-1-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-piridin-2(1*H*)-ona (200 mg, 0,56 mmol) em DMF anidroso (6 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado 1-bromo-5-cloropentano (0,088 ml, 0,67 mmol, 1,2 eq) e carbonato de potássio (115 mg, 0,83 mmol, 1,5 eq). A mistura foi aquecida a 40°C durante 19 horas, antes de ser deixada resfriar para temperatura ambiente e diluída com EtOAc (20 ml). A solução foi lavada com água (3 x 20 ml) e salmoura (20 ml). A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna (20-40 % de EtOAc em heptano) forneceu o composto título como um sólido amarelo (104 mg) que foi utilizado sem outra purificação.

LC/MS: m/z 465 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ: 7,60 (2 H, m), 7,53 (1H, d, J=9,4 Hz), 7,33 (2 H, m), 7,05 (2 H, m), 5,72 (1H, d, J=9,8 Hz), 4,11 (2 H, t, J=6,3 Hz), 3,68 (2 H, t, J=6,5 Hz), 1,84-1,77 (4H, m), 1,56 (2 H, m).

Intermediário 4J éster 2-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-benzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-fenil}-etílico de ácido metanossulfônico



A uma suspensão de 6-amino-5-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-1-[4-(2-hidróxi-etil)-fenil]-1H-piridin-2-ona (150 mg, 0,43 mmol) em DCM anidroso (3 ml) a 0 °C foi adicionado cloreto de metanossulfonila (34µl, 0,47 mmol) seguido por Et_3N (120µl, 0,85 mmol). A mistura reacional foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada durante 24 horas para conclusão. A mistura reacional foi diluída com DCM (10 ml), lavada com 10% de ácido cítrico (5 ml), seguido por $NaHCO_3$ aquoso saturado (5 ml) e água (5 ml). A camada de DCM foi secada ($mgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. Produção= 183 mg (cru). Pureza de LCMS = 85% m/z= 431 $[M+H]^+$. Este material foi utilizado na etapa seguinte sem outra purificação. O álcool utilizado como material de partida foi preparado como segue:

Éster 2-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-benzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-fenil}-etílico de ácido acético (300 mg) foi dissolvido em água (5 ml) e HCl concentrado (5 ml) e aquecido para 100 °C durante 1 hora. A reação foi em seguida resfriada, diluída com 10 ml de água e filtrada. O sólido resultante foi em seguida secado sob pressão reduzida para fornecer 264 mg de produto, m/z= 353 $[M+H]^+$.

O éster 2-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-benzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-fenil}-etílico de ácido acético utilizado como material de partida foi preparado como segue:

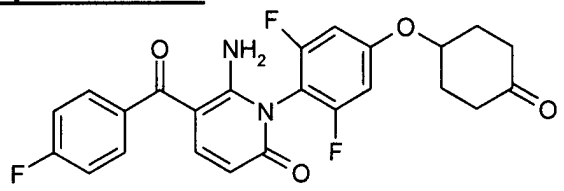
Uma solução de ácido propiônico (270 µl, 4,39 mmols) e CDI (712 mg, 4,34 mmols) em THF (13 ml) foi aquecida de 0 °C para temperatura ambiente e agitada durante 1,5 hora. A esta solução foi adicionado éster 2-(4-{[3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propionimidoil]-amino}-fenil)-etílico de ácido acé-

tico (1g, 2,92 mmols) em THF (6 ml) e a reação aquecida para 80 °C durante um período de 2 horas máximas. Após resfriamento e evaporação sob pressão reduzida, o resíduo cru foi sonicado com metanol (7 ml) antes da filtração, lavando com uma quantia mínima de metanol. Um sólido não totalmente branco foi coletado (350 mg cru).

O éster 2-(4-{[3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propionimidoil]-amino}-fenil)-etílico de ácido acético utilizado como material de partida foi preparado como segue:

Éster 4-cloro-fenílico de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-tiopropionimídico (1g, 2,9 mmols) e álcool 4-aminofenetílico (418 mg, 3,08 mmols) foram dissolvidos em ácido acético (5 ml) e aquecidos para 80 °C durante um período de 24 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo cru foi dividido entre DCM e Na_2CO_3. A camada de DCM foi também lavada com salmoura e secada sobre $MgSO_4$ antes da evaporação sob pressão reduzida. O produto foi isolado (1g cru) como uma mistura de 3:1 do produto acetilado: álcool. Este foi empregado não purificado na reação de ciclisação acima. Produto m/z= 343 $[M+H]^+$, álcool m/z= 301 $[M+H]^+$.

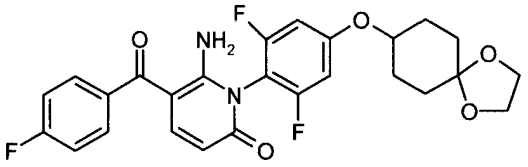
Intermediário 5 6-amino-1-[2,6-difluoro-4-(4-oxo-cicloexilóxi)fenil]-5-(4-fluorobenzoil)-1H-piridin-2-ona



A uma solução de 6-amino-1-[4-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilóxi)-2,6-difluoro-fenil]-5-(4-fluorobenzoil)-1H-piridin-2-ona (0,55g, 1,10 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml) foram adicionados HCl aquoso a 2M (5 ml) em temperatura ambiente. A agitação continuou durante 18 horas. Na conclusão da reação, a mistura reacional foi diluída com água (10 ml) antes da evaporação de dioxano sob pressão reduzida. A solução aquosa residual foi extraída com EtOAc (2 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas até secura sob pressão reduzida para fornecer a cetona desejada como um sólido branco (0,43g, 86%). 98%

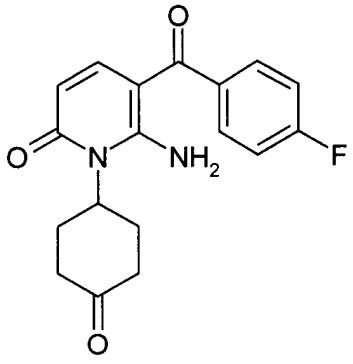
de pureza de LCMS, m/z 457 $[M+H]^+$,^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 2,05-2,15 (2 H, m), 2,25-2,45 (4H, m), 2,55-2,70 (2 H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 5,85 (1H, d), 6,70-6,75 (2 H, m), 7,05-7,15 (2 H, m), 7,50-7,65 (3H, m),

O cetal utilizado como material de partida foi preparado como segue:



A uma solução agitada de 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol (0,5g, 1,45 mmol) em THF (1,5 ml) foi adicionado 6-amino-1-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(4-fluoro-benzoil)-1H-piridin-2-ona (preparado pelos métodos descritos em WO 03/076405) (0,5g, 1,39 mmol) e trifenilfosfina (0,38g, 1,45 mmol) em temperatura ambiente. Azodicarboxilato de diisopropila (0,29 ml, 1,45 mmol) foi adicionado gota a gota e a agitação continuou durante 18 horas. A mistura reacional foi evaporada até secura e purificada por cromatografia de coluna para fornecer o material desejado como um sólido branco (0,55g, 79%). 99% de pureza de LCMS, m/z 501 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1,55-1,65 (2 H, m), 1,75-2,00 (6H, m), 3,85-3,90 (4H, m,), 4,35-4,40 (1H, m), 5,85 (1H, d), 6,10-6,20 (2 H, m), 7,05-7,15 (2 H, m), 7,45-7,60 (3H, m).

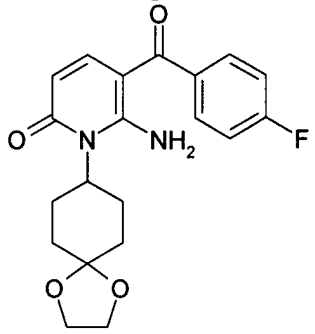
Intermediário 6 6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-1-(4-oxo-cicloexil)-1H-piridin-2-ona



HCl a 2M (14 ml) foram adicionados a uma solução amarela de 6-amino-1-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-5-(4-fluorobenzoil)-1H-piridin-2-ona (664 mg, 1,78 mmol) em 1,4-dioxano (60 ml) em temperatura ambiente. A solução amarela resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 24

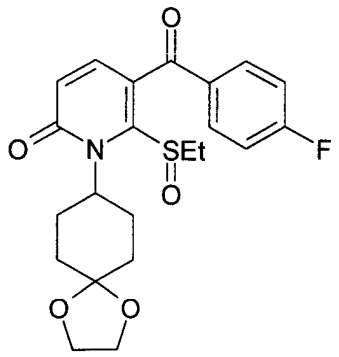
horas e em seguida diluída com H_2O (30 ml) e concentrada a vácuo para remover o 1,4-dioxano fornecendo um sólido cristalino amarelo. O sólido foi isolado por filtração, lavado com H_2O e secado a ar fornecendo um sólido cristalino amarelo. Produção = 479 mg, 82%. 92% de pureza de LCMS, m/z 329 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1,90-2,30 (8H, m), 5,35 (1H, m), 5,65 (1H, d), 7,05-7,15 (2 H, m), 7,30 (1H, d), 7,35-7,45 (2 H, m), 11,45 (1H, s).

O acetal de piridona utilizado como material de partida no procedimento acima foi preparado como segue



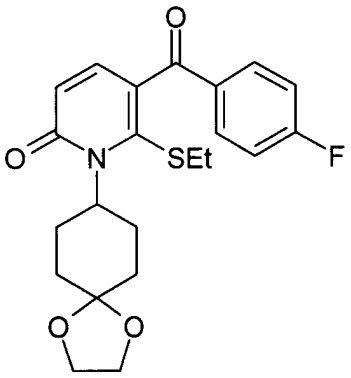
Trietilamina foi adicionado (0,74 ml, 5,31 mmols) a uma solução de 1-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-6-etanossulfinil-5-(4-fluorobenzoil)-1H-piridin-2-ona (1,046 g, 2,42 mmols) em NH_3 a 0,5M em 1,4-dioxano (30 ml) em temperatura ambiente sob N_2. A solução amarela resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida concentrada a vácuo fornecendo um sólido amarelo, que foi triturado com TBME, isolado por filtração e lavado com TBME fornecendo um sólido amarelo pálido. Produção = 802 mg, 89%. 100% de pureza de LCMS, m/z 373 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1,90-2,00 (6H, m), 2,60 (2 H, m), 4,15 (4H, m), 5,90 (1H, d), 3,25 (2 H, m), 7,55 (1H, d), 7,65 (2 H, m).

O sulfóxido utilizado no procedimento acima foi preparado como segue



Ácido *m*-cloroperbenzóico (583 mg, 2,60 mmols) foi adicionado em uma porção a uma solução amarela de 1-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-6-etilsulfanil-5-(4-fluorobenzoil)-1H-piridin-2-ona (986 mg, 2,36 mmols) em CH_2Cl_2 (30 ml) em temperatura ambiente sob N_2. A solução amarela resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida diluída com CH_2Cl_2 (25 ml) e lavada com Na_2SO_3 saturado (2 x 30 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 30 ml), H_2O (30 ml), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada a vácuo fornecendo um óleo amarelo claro. Produção = 1,046g, 102%. 96% de pureza de LCMS, m/z 434 $[M+H]^+$.

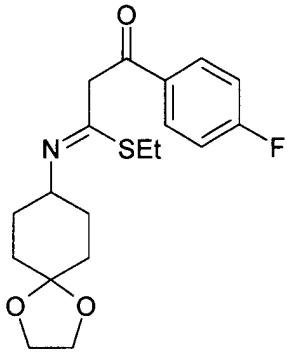
O sulfeto utilizado no procedimento acima foi preparado como segue



1-cloro-N,N-2-trimetilpropenilamina (2,03 ml, 15,34 mmols) foi adicionado a uma solução incolor de ácido propiônico (0,94 ml, 15,34 mmols) em THF anidroso (50 ml) a 0°C sob N_2. A solução incolor resultante foi agitada a 0°C durante 2 horas tempo após o qual uma solução amarela do ácido N-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-3-(4-fluorofenil)-3-oxo-tiopropionimídico (4,667g, 12,79 mmols) em THF anidroso (50 ml) foi adicionada durante 5 minutos a 0°C. A solução amarela resultante foi em seguida deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 24 horas. A

mistura reacional foi concentrada a vácuo fornecendo um óleo marrom escuro, que foi diluído com EtOAc (20 ml) e deixado repousar em temperatura ambiente durante a noite fornecendo um sólido cristalino que foi isolado por filtração e lavado com heptano e TBME. Produção = 216 mg. O filtrado foi concentrado a vácuo fornecendo um sólido marrom que foi dissolvido em CH_2Cl_2 (100 ml) e lavado com Na_2CO_3 saturado (3 x 100 ml), H_2O (2 x 100 ml), secado (Na_2SO_4), filtrado e concentrado a vácuo fornecendo um óleo marrom. Purificação por cromatografia de coluna *flash* (sílica, 100% de CH_2Cl_2 a 30% de EtOAc/CH_2Cl_2) fornece o produto ciclizado após trituração com TBME. Produção = 770 mg. Produção total = 986 mg, 19%. 100% de pureza de LCMS, m/z 418 $[M+H]^+$.

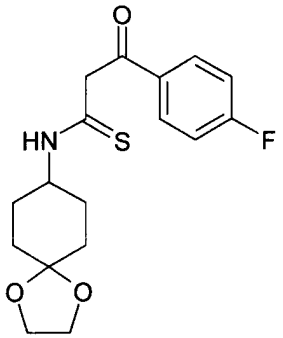
O ácido tiopropionimídico utilizado no procedimento acima foi preparado como segue:



K_2CO_3 (16,1g, 117 mmols) foi adicionado a uma solução de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-3-(4-fluorofenil)-3-oxo-tiopropionamida (18,8g, 55,7 mmols) em acetona (200 ml) em temperatura ambiente/N_2 seguido pelo iodeto de etila (6,68 ml, 83,6 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente/N_2 durante 2 horas e em seguida concentrada a vácuo fornecendo uma pasta marrom que foi tomada em EtOAc (300 ml) e lavada com H_2O (250 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 150 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas a vácuo fornecendo um óleo marrom. Purificação por cromatografia de coluna *flash* (sílica, 15% de EtOAc/Heptano) fornece um óleo amarelo. Produção = 9,94g, 49%. 94% de pureza de LCMS, m/z 366 $[M+H]^+$.

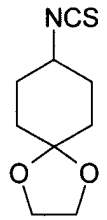
A tiopropionamida utilizada no processo acima foi preparada

como segue:



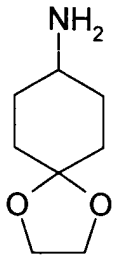
Uma solução de 4-fluoroacetofenona (6,76 ml, 55,7 mmols) em THF (50 ml) foi adicionada lentamente durante 5 minutos a uma suspensão agitada de KO^{t}Bu (6,56g, 58,5 mmols) em THF (40 ml) a 0°C. Uma solução de 8-isotiocianato-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (11,1g, 55,7 mmols) em THF (30 ml) foi adicionada a 0°C durante 5 minutos e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 90 minutos. A mistura reacional foi evaporada até secura fornecendo um sólido marrom escuro que foi utilizado cru na etapa seguinte. Produção = 18,8g, 100%. LCMS 55% de pureza, m/z 338 $[M+H]^+$.

O isotiocianato utilizado no procedimento acima foi preparado como segue



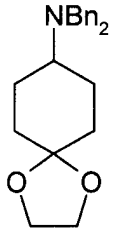
Carbonato de cálcio (13,75g, 137,4 mmols) foi adicionado a uma solução de 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilamina (13,5g, 85,9 mmols) em CH_2Cl_2 (675 ml) e H_2O (330 ml) com agitação vigorosa em temperatura ambiente. O tiosfogênio (8,5 ml, 111,6 mmols) foi adicionado gota a gota durante 5 minutos, e sob adição completa, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída com H_2O (600 ml) e extraída em CH_2Cl_2 (300 ml). A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada a vácuo fornecendo o produto. Produção = 8,5g, 50%. 47% de pureza de LCMS, m/z 200 $[M+H]^+$.

A cicloexilamina utilizada no processo acima foi preparada como segue:



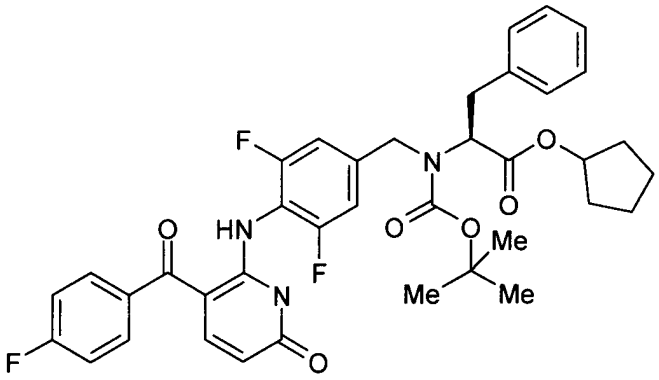
10% de $Pd(OH)_2/C$ (1g) foi adicionado a uma suspensão fina de N,N-dibenzil-N-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilamina (21,13g, 62,7 mmols) em EtOH (400 ml) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi evacuada e purgada três vezes com H_2 e em seguida mantida sob uma atmosfera de H_2 (balão) durante a noite. A mistura reacional foi evacuada e purgada três vezes com N_2 e em seguida o catalisador foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado a vácuo fornecendo a amina como um óleo incolor. Produção = 14,34g, 99%. 100% de pureza de LC-MS (detecção de ELS), m/z 158 $[M+H]^+$.

A dibenzilamina utilizada no processo acima foi preparada como segue:



Dibenzilamina (27,8 ml, 145 mmols) foi adicionado a uma solução de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (21,5g, 138 mmols) em DCE (350 ml) em temperatura ambiente sob N_2 e agitado durante 1 hora. Triacetoxiboroidreto de sódio (46,7g, 220 mmols) foi adicionado em porções durante 10 minutos e sob adição completa, a reação foi agitada em temperatura ambiente/N_2 durante a noite. $NaHCO_3$ saturado (300 ml) foi adicionado seguido por DCM (300 ml) e a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos. A fase orgânica foi separada e lavada com $NaHCO_3$ (300 ml), salmoura (300 ml), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada a vácuo fornecendo um óleo que sob trituração com heptano fornece um banho branco que foi isolado por filtração. Produção = 30,95g, 67%. 100% de pureza de LCMS, m/z 338 $[M+H]^+$.

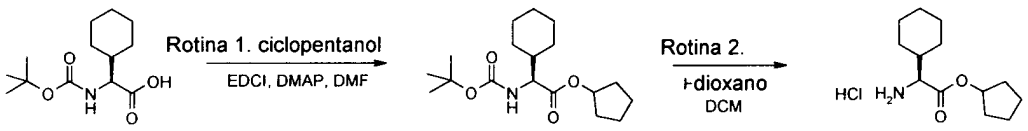
Intermediário 7 (S)-2-(terc-butoxicarbonil-{3,5-difluoro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-6-oxo-1,6-diidropiridin-2-ilamino]benzil}amino)-3-fenilpropionato de ciclopentila



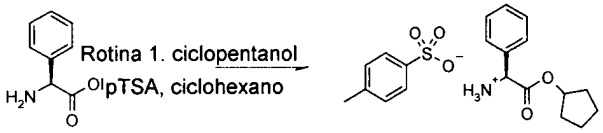
A piridona foi formada como um produto secundário do procedimento descrito para a síntese de **Intermediário 3K**. LCMS 80% de pureza, m/z 690 $[M+H]^+$.

Preparação de ésteres de aminoácido (intermediários 8 a 16)

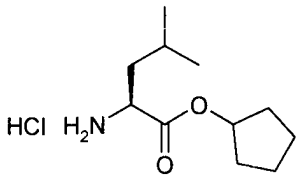
Rotina 1. utilizado para a preparação dos intermediários... e 15



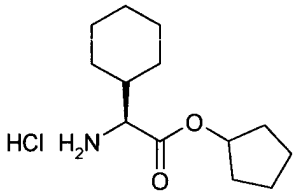
Rotina II. Utilizado para a preparação dos intermediários... e 16



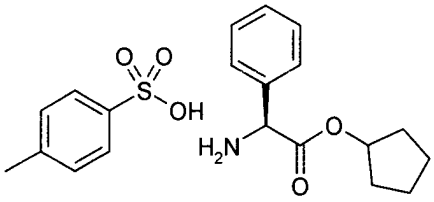
Intermediários preparados:



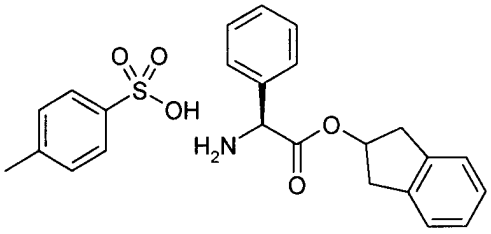
Intermediário 8



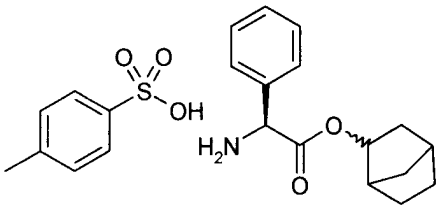
Intermediário 9



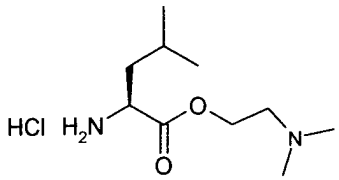
Intermediário 10



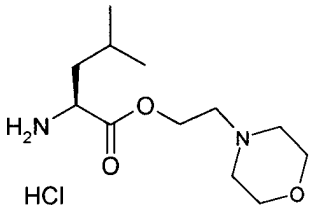
Intermediário 11



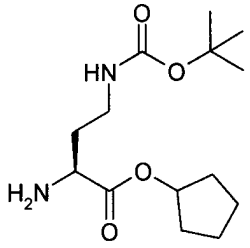
Intermediário 12



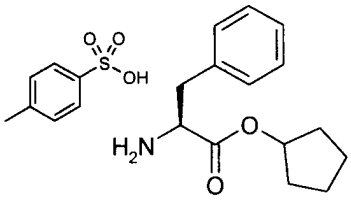
Intermediário 13



Intermediário 14



Intermediário 15

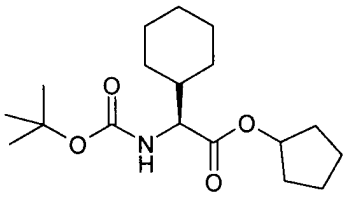


Intermediário 15

Síntese dos compostos delineados na Figura 1

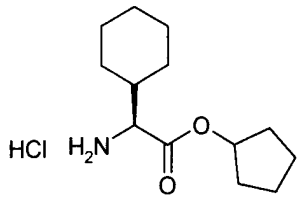
*Rotina I (exemplificada para **Intermediário 9**)*

Etapa 1 – Formação de éster



A uma solução de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-cicloexil-propiônico (5g, 19,4 mmols) em DMF (50 ml) a 0°C foi adicionado ciclopentanol (8,8 ml, 97,15 mmols), EDCI (4,09g, 21,37 mmols) e finalmente DMAP (237 mg, 1,94 mmol). A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. O DMF foi removido a vácuo para fornecer um óleo claro. Este foi separado entre água e EtOAc. A fase orgânica foi secada ($mgSO_4$) e concentrada a vácuo. O extrato cru foi purificado por cromatografia de coluna (25% de EtOAc em heptano) para produzir o produto desejado como um óleo claro (14,87g, 55%) ^1H RMN (300 MHz, d_6-DMSO) δ; 7,09 (1H, d), 5,08 (1H, t), 3,76 (1H, t), 1,50-1,85 (10H, br m), 1,39 (9H, s), 1,00-1,25 (9H, br m).

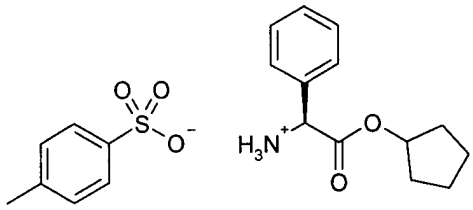
Etapa 2 – desproteção de Boc para produzir hidrocloreto de (2*S*)-amino(cicloexil)acetato de ciclopentila **(Intermediário 9)**



Etapa 1 produto (14,87g, 45,69 mmols) foi dissolvido em DCM (100 ml) e tratado com HCl/dioxano a 4M (22,8 ml, 91,38 mmols) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura crua foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo laranja. Este foi triturado com Et_2O para fornecer um precipitado branco. Este foi também lavado com Et_2O para fornecer o produto desejado como um pó branco (7,78g, 65%) ^1H RMN (300MHz, d_6-DMSO) δ; 8,45 (3H, br s), 5,22 (1H, t), 3,28 (1H, d), 1,95-1,50 (10H, br m), 1,30-0,90 (9H, br m).

*Rotina II (exemplificada para **Intermediário 10**)*

Etapa 1 – Formação de éster para produzir (1*S*)-2-(ciclopentilóxi)-2-oxo-1-feniletanamínio de 4-metilbenzenossulfonato **(Intermediário 10)**



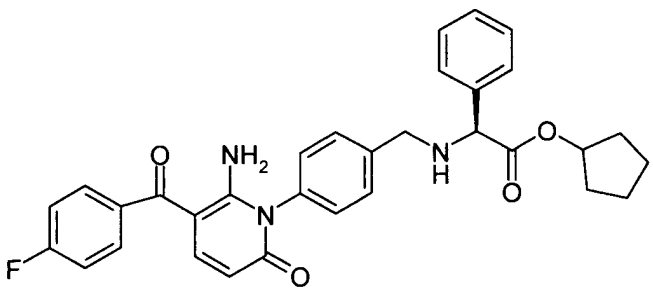
A uma suspensão de (S)-fenilglicina (5g, 33,1 mmols) em cicloexano (150 ml) foi adicionado ciclopentanol (29,84 ml, 331 mmols) e ácido p-toluenossulfônico (6,92g, 36,4 mmols). A reação foi equipada com um receptor Dean-Stark e aquecida para 135°C para dissolução completa. Após 12 horas, a reação foi resfriada para temperatura ambiente induzindo à precipitação de um sólido branco. O sólido foi filtrado e lavado com EtOAc antes da secagem sob pressão reduzida para fornecer o produto requerido como um pó branco (11,01g, 85%) ^{1}H RMN (300MHz, d_6-DMSO) δ; 8,82 (2 H, br s), 8,73 (1H, br s), 7,47 (7H, m), 7,11 (2 H, d), 5,25 (1H, br s), 5,18 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,87-1,36 (8H, m).

Intermediários **11** e **12** foram preparados utilizando 2-indanol e α-norborneol respectivamente, em vez de ciclopentanol (por meio da Rotina II). De uma maneira similar, intermediários **13** e **14** foram preparados utilizando dimetilaminoetanol e 4-(2-hidroxietil)-morfolina respectivamente (por meio da Rotina I). **Intermediário 15** foi preparado por meio da rotina I utilizando ácido Z-Dab(Boc)-OH (N-α-Z-N-γ-Boc-L-2,4-diaminobutírico comercialmente disponível).

Os ésteres de (R)-aminoácido correspondentes dos intermediários acima podem ser preparados de uma maneira similar à amostra acima, partindo dos (R)-aminoácidos comercialmente disponíveis relevantes. Além disso, os ésteres terc-butílicos de Leucina e Fenilglicina correspondentes são comercialmente disponíveis e são utilizados diretamente onde apropriados.

Exemplos

Exemplo 1 (S)-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino} fenilacetato de ciclopentila

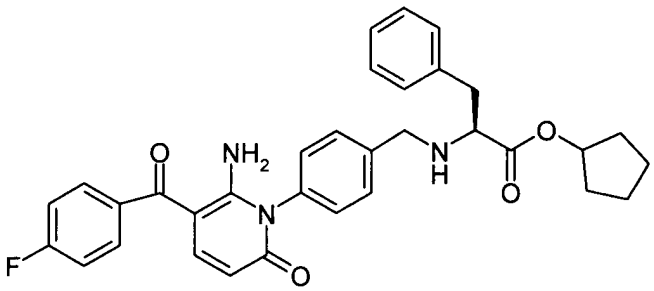


Uma mistura de **Intermediário 3A** (80 mg, 0,125 mmol) em 20%

de solução de TFA/DCM (5 ml) foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi evaporada até secura e purificada por HPLC preparativa para fornecer o produto desejado, produção = 33 mg (40%), pureza de LCMS= 100% m/z 540 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 1,21-1,82 (8H, m), 4,01-4,14 (2 H, m), 5,11-5,21 (2 H, m), 5,64 (1H, d), 3,21-7,54 (13H, m), 7,62 (1H, d), 10,16 (2 H, br s).

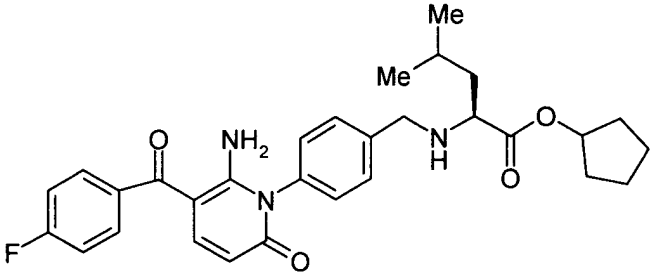
Os exemplos seguintes foram preparados de uma maneira similar ao Exemplo 1.

Exemplo 2 (S)-2-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-3-fenilpropionato de ciclopentila



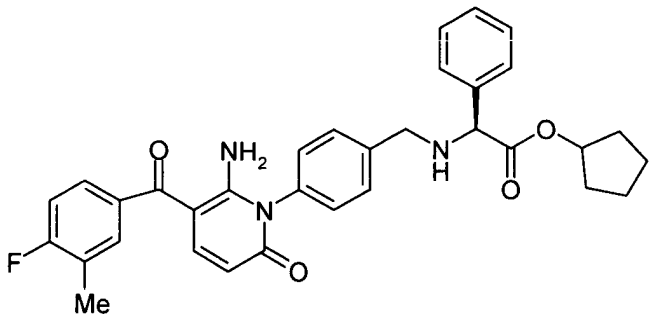
Do **Intermediário 3D**. 100% de pureza de LCMS, m/z 554 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 1,22-1,83 (8H, m), 3,10 (1H, m), 4,45 (3H, m), 5,19 (1H, m), 5,85 (1H, d), 7,35-7,74 (14H, m), 7,82 (1H, br s), 9,96 (1H, br s).

Exemplo 3 (S)-2-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-4-metilpentanoato de ciclopentila



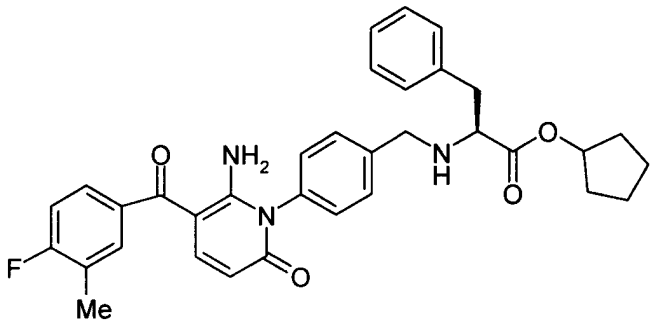
De **Intermediário 3G**. 100% de pureza de LCMS, m/z 520 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 1,10 (6H, m), 1,70-2,11 (11H, m), 4,14-4,53 (3H, m), 5,42 (1H, m, CH), 5,90 (1H, d), 7,49-7,91 (9H, m), 9,83 (2 H, br s).

Exemplo 4 (S)-{4-[6-amino-5-(3-metil-4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}fenilacetato de ciclopentila



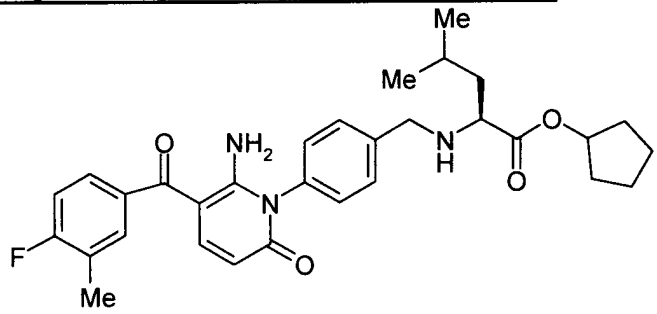
De **Intermediário 3C**, 97% de pureza de LCMS, m/z 554 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,30-1,81 (8H, m), 2,25 (3H, s), 3,72 (2 H, s), 4,34 (1H, s), 5,08 (1H, m), 5,70 (1H, d), 7,03-7,38 (10H, m), 7,46-7,61 (3H, m).

Exemplo 5 (S)-2-{4-[6-amino-5-(3-metil-4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-3-fenilpropionato de ciclopentila



De **Intermediário 3F**. 100% de pureza de LCMS, m/z 568 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 1,09-1,77 (8H, m), 2,30 (3H, s), 2,95 (1H, m), 3,14 (2 H, s), 4,19-4,42 (3H, m), 5,02 (1H, m), 5,69 (1H, d), 7,19-7,51 (11H, m), 7,68 (2 H, m), 9,79 (2 H, br s).

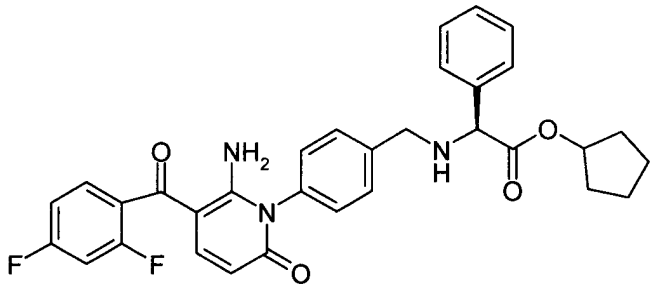
Exemplo 6 (S)-2-{4-[6-amino-5-(3-metil-4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-4-metilpentanoato de ciclopentila



De **Intermediário 3J**. 100% de pureza de LCMS, m/z 534 $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 0,71 (6H, m), 1,32-1,70 (11H, m), 2,09 (3H, s), 3,72-4,14 (3H, m), 5,03 (1H, m), 5,50 (1H, d), 7,00-3,29 (6H, m), 7,46 (2 H, m),

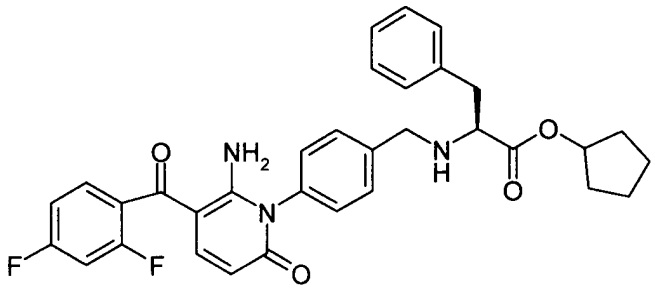
9,40 (2 H, br s).

Exemplo 7 (S)-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}fenilacetato de ciclopentila



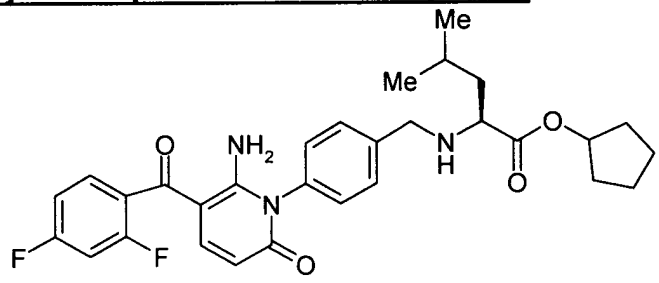
De **Intermediário 3B**. 100% de pureza de LCMS, m/z 558 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 1,33-1,89 (8H, m), 3,71 (2 H, m), 4,28 (1H, s), 5,04 (1H, m), 5,61 (1H, d), 6,91 (1H, br s), 7,18-7,60 (13H, m), 10,05 (1H, br s).

Exemplo 8 (S)-2-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-3-fenilpropionato de ciclopentila



De **Intermediário 3E**. 100% de pureza de LCMS, m/z 572 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 1,08-1,76 (8H, m), 2,95 (1H, t), 4,11-4,40 (3H, m), 4,98 (1H, m), 5,68 (1H, d), 6,89 (1H, br s), 7,13-7,50 (12 horas, m), 7,65 (1H, m), 9,64-10,12 (2 H, br s).

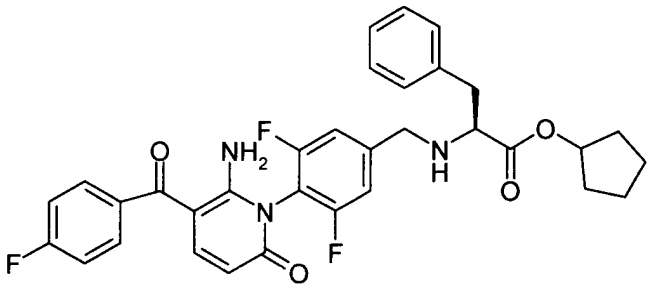
Exemplo 9 (S)-2-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-4-metilpentanoato de ciclopentila



De **Intermediário 3I**.100% de pureza de LCMS, m/z 538 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 0,79 (6H, m), 1,39-1,78 (11H, m), 3,84-4,22 (3H, m),

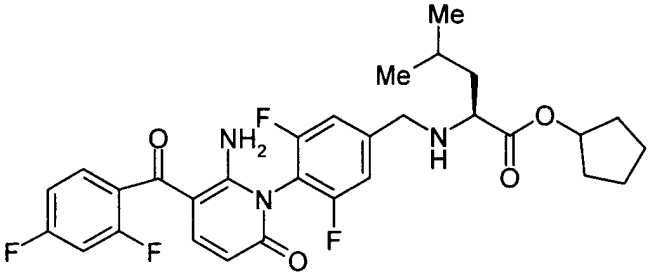
5,10 (1H, m), 5,59 (1H, d), 6,79 (1H, br s), 7,03-7,18 (2 H, m), 3,21-7,42 (4H, m), 7,56 (2 H, m), 9,54 (1H, br s), 9,92 (1H, br s).

Exemplo 10 (S)-2-{4-[6-amino-5-(2,4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorobenzilamino}-3-fenilpropionato de ciclopentila



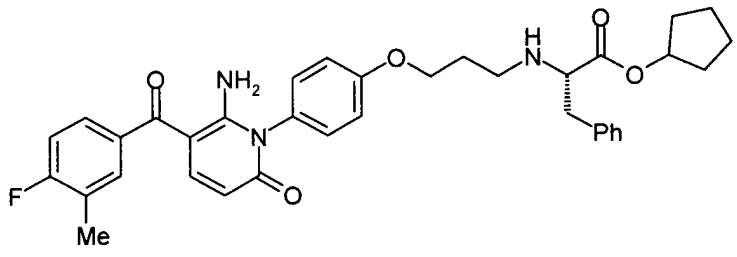
De **Intermediário 3K**. 94% de pureza de LCMS, m/z 591 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 1,20-1,90 (10H, m), 3,10 (1H, m), 3,50-3,60 (2 H, m), 4,40-4,50 (4H, m), 5,20 (1H, m), 5,90 (1H, d), 7,35-7,50 (7H, m), 7,65-7,70 (5H, m), 9,50 (1H, br)

Exemplo 11 (S)-2-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorobenzilamino}-4-metilpentanoato de ciclopentila



De **Intermediário 3L** . 96% de pureza de LCMS, m/z 574 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 0,95-1,15 (6H, m), 1,65-2,05 (11H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4,35-4.45 (2 H, m), 5,35-5.45 (1H, m), 5,85 (1H, d), 7,10-3,20 (2 H, m), 7,45-7,55 (4H, m).

Exemplo 12 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(3-metil-4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-3-fenilpropionato de ciclopentila

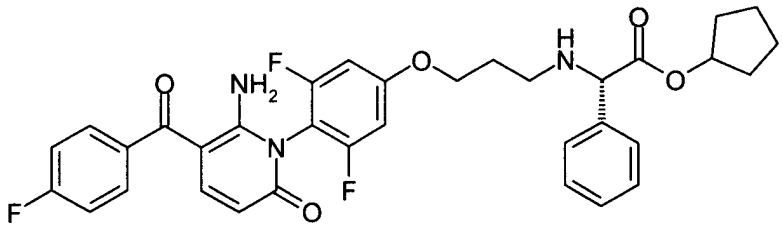


A uma mistura de sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-

fenilalanina **(Intermediário 16)** (218 mg, 0,54 mmol), K_2CO_3 (192 mg, 1,39 mmol), NaI (108 mg, 0,72 mmol) foi adicionada uma solução de mesilato **Intermediário 4A** (170 mg, 0,35 mmol) em THF (2 ml). A mistura reacional foi diluída com DMF (2 ml) e aquecida a 70 °C durante 18 horas com agitação. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, THF foi removido por concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc (20 ml) e lavado com água (10 ml), secado (Na_2SO_4), filtrado e evaporado até secura. Purificação por HPLC preparativa forneceu o produto desejado, produção= 57 mg, 15%. 97% de pureza de LCMS, m/z 612 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,30-2,00 (8H, m), 2,30 (2 H, m), 3,10 (1H, m), 3,40 (1H, m), 4,25 (2 H, m), 4,40 (1H, m), 5,20 (1H, m), 5,85 (1H, d), 6,90 (2 H, m), 7,10 (2 H, d), 3,20-7,45 (7H, m), 7,65 (2 H, m), 7,75 (1H, m).

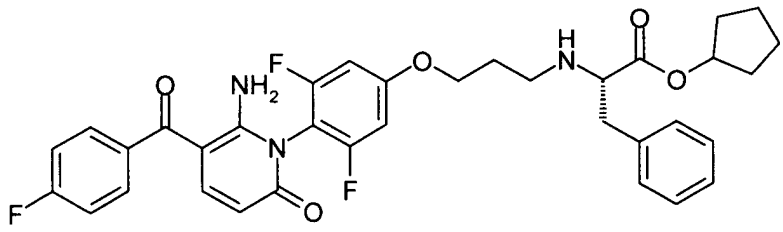
Os compostos seguintes foram preparados de uma maneira similar

Exemplo 13 (S)-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenilacetato de ciclopentila



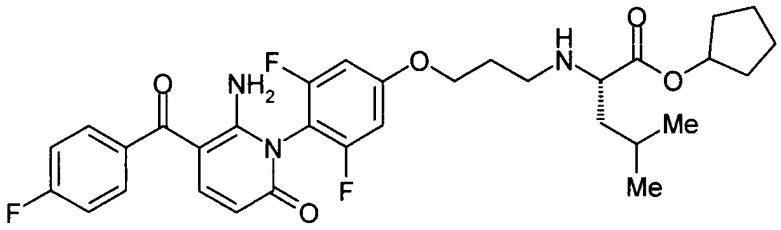
De **Intermediário 4E e** sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-fenilglicina **(Intermediário 10)**, 96% de pureza de LCMS, m/z 620 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,40-1,65 (5H, m), 1,80 (2 H, m), 1,95 (1H, m), 2,30 (2 H, m), 3,15 (1 H, m), 3,30 (1H, m), 4,25 (2 H, m), 5,25 (1H, s), 5,40 (1H, m), 5,90 (1H, d), 6,90 (2 H, d), 7,30 (2 H, t), 7,55 – 7,60 (5H, m), 7,65 (2 H, m) 7,75 (1H, d).

Exemplo 14 (S)-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenilacetato de ciclopentila



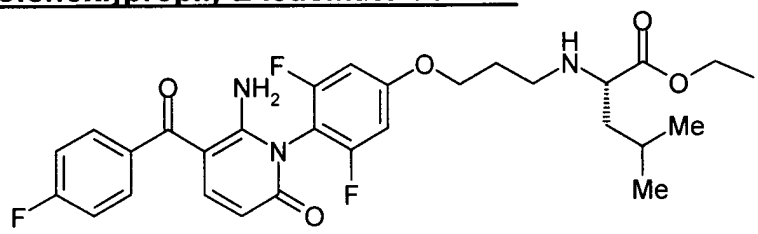
De **Intermediário 4E** e sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-fenilalanina **(Intermediário 16)**, 97% de pureza de LCMS, m/z 634 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,30-2,00 (8H, m), 2,30 (2 H, m), 3,10 (1 H, m), 3,40 (1H, m), 4,25 (2 H, m), 4,40 (1H, m), 5,20 (1H, m), 5,85 (1H, d), 6,90 (2 H, m), 7,10 (2 H, d), 3,20-7,45 (7H, m), 7,65 (2 H, m), 7,75 (1H, m).

Exemplo 15 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenoxifenóxi}propilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila



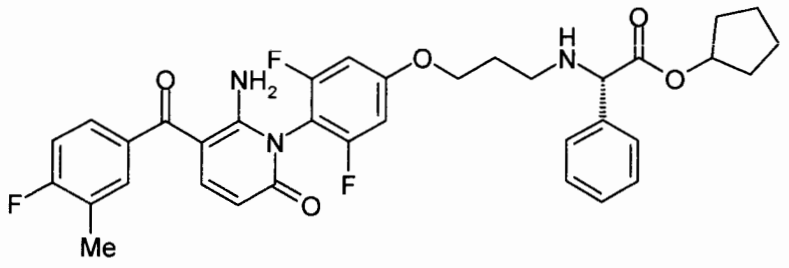
De **Intermediário 4E** e éster ciclopentílico de L-leucina **(Intermediário 8)**, 96% de pureza de LCMS, m/z 600 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,10 (6H, m), 1,70-2,0 (12 horas, m), 2,30 (2 H, m), 4,10 (1H, m), 4,25 (2 H, m), 4,40 (1H, m), 5,40 (1H, m), 5,85 (1H, d), 6,90 (2 H, m), 7,10 (2 H, d), 7,60, (2 H, m), 7,65 (2 H, m), 7,75 (1H, m).

Exemplo 16 *N*-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)-L-leucinato de etila



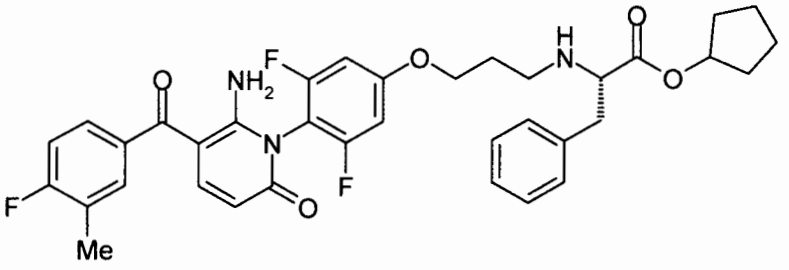
De **Intermediário 4E** e éster etílico de L-leucina, 98% de pureza de LCMS, m/z 560 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,10-1,20 (6H, m), 1,45-1,55 (3H, t), 1,65-1,85 (2 H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,15-2,30 (2 H, m), 2,85-3,05 (2 H, m), 3,55 (1H, m), 4,35-4,50 (4H, m), 6,00 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,45-7,55 (1H, m), 7,80-7,85 (1H, m), 7,95 (1H, d).

Exemplo 17 (S)-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenilacetato de ciclopentila



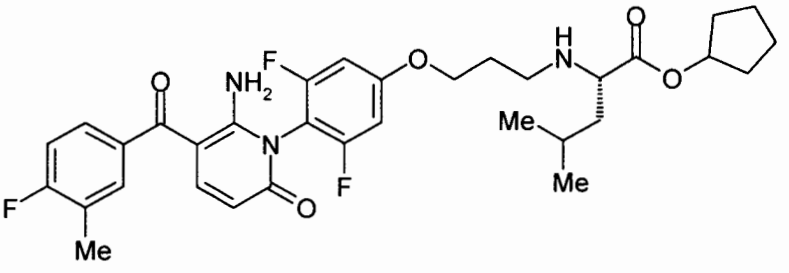
De **Intermediário 4D** e sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-fenilglicina **(Intermediário 10)**, 100% de pureza de LCMS, m/z 634 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 1,20-1,80 (8H, m), 2,0 (2 H, m), 2,20 (3H, m), 2,80-3,00 (2 H, m), 4,10 (2 H, m), 5,10 (1H, m), 5,30 (1H, s), 5,60 (1H, d), 6,95 (1H, d), 3,20 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,40-7,50 (8H, m), 9,65 (1H, m).

Exemplo 18 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)-3-fenilpropionato de ciclopentila



De **Intermediário 4D** e sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-fenilalanina **(Intermediário 16)** , 97% de pureza de LCMS, m/z 648 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,20-1,90 (9H, m), 2,25 (2 H, m), 2,35 (3H, s), 3,15 (1H, m), 3,45 (1H, m), 4,25 (2 H, m), 4,40 (1H, d), 5,20 (2 H, m), 5,82 (1H, d), 6,95 (2 H, m), 3,20 (1H, m), 7,30-7,50 (7H, m), 7,75 (1H, d).

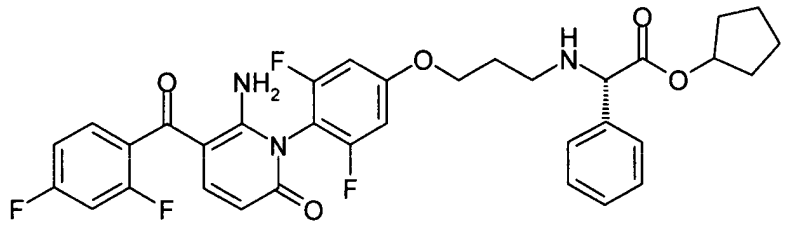
Exemplo 19 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila



De **Intermediário 4D** e éster ciclopentílico de L-leucina **(Intermediário 8)**,

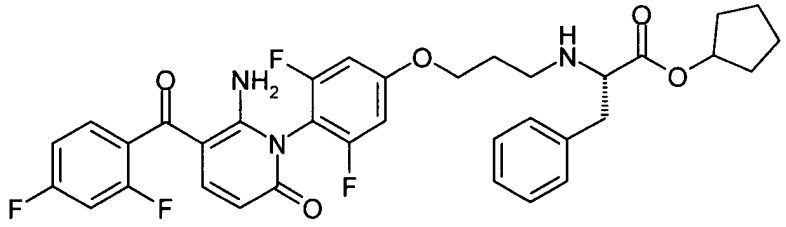
100% de pureza de LCMS, m/z 614 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 0,90 (6H, m), 1,60-1,70 (10H, m), 1,90 (2 H, m), 2,15 (2 H, m), 2,30 (3H, s), 3,00-3,20 (2 H, m), 4,10 (1H, s), 4,20 (2 H, m), 5,25 (1H, m), 5,70 (1H, d), 7,05 (1H, d), 3,25 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,60 (1H, d).

Exemplo 20 (S)-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenilacetato de ciclopentila



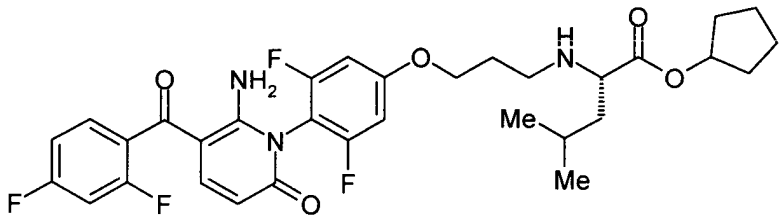
De **Intermediário 4F** e sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-fenilglicina **(Intermediário 10)**, 91% de pureza de LCMS, m/z 638 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 1,50-2,10 (8H, m), 2,30 (2 H, m), 3,10-3.25 (2 H, m), 4,33 (2 H, m), 5.40 (1H, m), 5,56 (1H, m), 5,90 (1H, d), 3,20 (1H, d) 7,40-7,75 (9H, m), 9,85 (2 H, m).

Exemplo 21 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}-propilamino)-3-fenilpropionato de ciclopentila



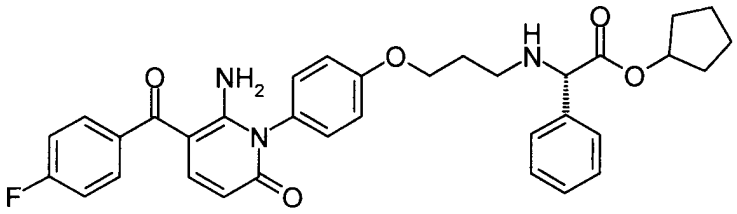
De **Intermediário 4F** e sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-fenilalanina **(Intermediário 16)**.100% de pureza de LCMS, m/z 652 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 1,10-1,80 (9H, m), 2,15 (2 H, m), 2,95-3,20 (2 H, m), 4,20 (2 H, m), 4,40 (1H, m), 5,10 (1H, m), 5,75 (1H, d), 7,06 (2 H, d), 3,25-7,58 (9H, m), 9,34 (2 H, m).

Exemplo 22 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila



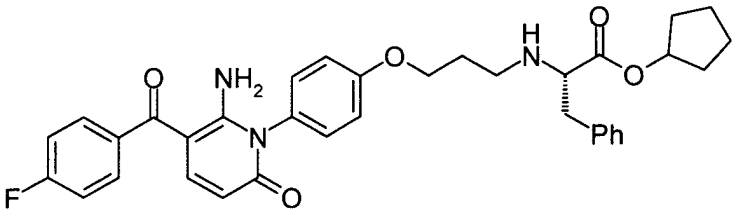
De **Intermediário 4F** e éster ciclopentílico de L-leucina **(Intermediário 8)**, 87% de pureza de LCMS, m/z 618 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 1,0 (6H, m), 1,75 (9H, m), 1,95 (2 H, m), 2,20 (2 H, m), 3,10-3,30 (2 H, m), 4,16 (1H, m), 4,26 (2 H, m), 5,33 (1H, m), 5,80 (1H, d), 7,15 (2 H, d), 7,40-7,65 (4H, m), 9,13- 9,25 (2 H, m).

Exemplo 23 (S)-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-fenóxi}propilamino)fenilacetato de ciclopentila



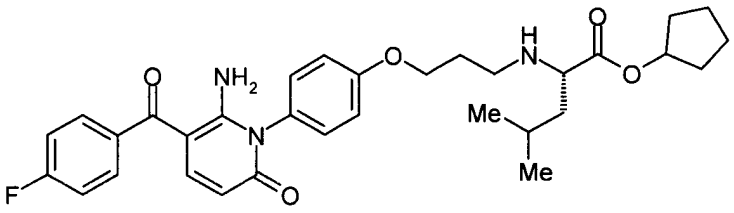
De **Intermediário 4B** e sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-fenilglicina **(Intermediário 10)**, 95% de pureza de LCMS, m/z 584 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,25-1,55 (5H, m), 1,60-1,85 (3H, m), 2,15 (2 H, m), 3,00 (1H, m), 3,15 (1H, m), 4,05 (2 H, m), 5,10 (1H, s), 5,25 (1H, m), 5,70 (1H, d), 7,00 (2 H, m), 7,15 (4H, m), 7,40-7,50 (7H, m), 7,55 (1H, d).

Exemplo 24 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-3-fenilpropionato de ciclopentila



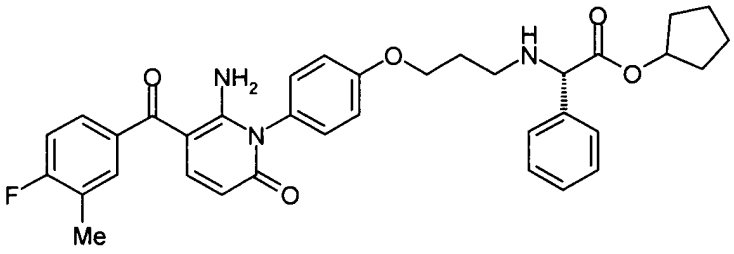
De **Intermediário 4B** e éster ciclopentílico de L-fenilalanina **(Intermediário 16)**, 93% de pureza de LCMS, m/z 598 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,50-2,10 (8H, m), 2,50 (2 H, m), 3,35-3,40 (1H, m), 3,55-3,70 (2 H, m), 4,40-4,50 (2 H, m), 4,60 (1H, m), 5,40-5,45 (1H, m), 6,05-6,10 (1H, d), 7,40-7,65 (11H, m), 7,85 (2 H, m), 7,90 (1H, m).

Exemplo 25 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila



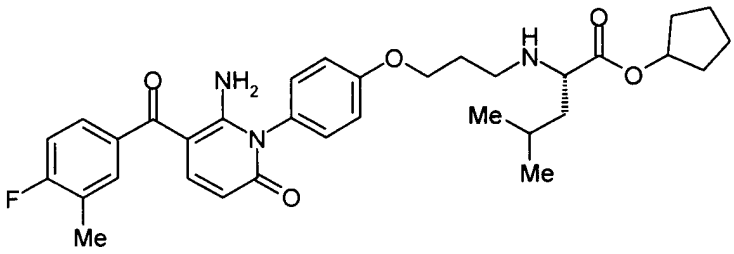
De **Intermediário 4B** e éster ciclopentílico de L-leucina **(Intermediário 8)**, 97% de pureza de LCMS, m/z 564 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 0,90 (6H, m), 1,60-1,75 (10H, m), 1,90 (2 H, m), 2,15 (2 H, m), 3,10-3,30 (2 H, m), 4,10 (1H, m), 4,15 (2 H, m), 5,30 (1H, m), 5,70 (1H, d), 7,15 (2 H, d), 7,30 (2 H, d), 7,35 (2 H, t), 7,50 (1H, d), 7,55 (1H, m) 9,05-30 (2 H, m).

Exemplo 26 (S)-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il-fenóxi}propilamino)fenilacetato de ciclopentila



De **Intermediário 4A** e sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-fenilglicina **(Intermediário 10)**, 95% de pureza de LCMS, m/z 598 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 1,30 2,20 (10H, m), 2,30 (3H, m), 2,90-3,10 (2 H, m), 4,15 (2 H, m), 5,20 (1H, m), 5,30 (1H, m), 5,70 (1H, d), 7,10 (2 H, d), 3,25-7,40 (5H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,55 (5H, m), 9,70 (2 H, m).

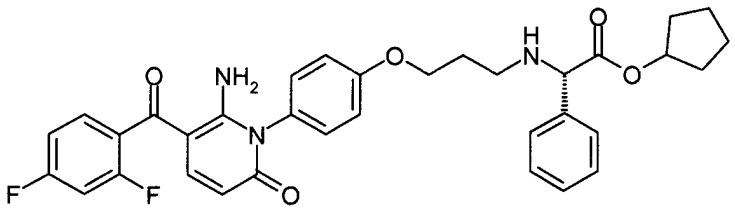
Exemplo 27 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metila benzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila



De **Intermediário 4A** e éster ciclopentílico de L-leucina **(Intermediário 8)**, 89% de pureza de LCMS, m/z 578 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 0,95 (6H, m), 1,55-2,25 (12 horas, m), 2,30 (3H, m), 2,75-3,30 (2 H, m), 4,15

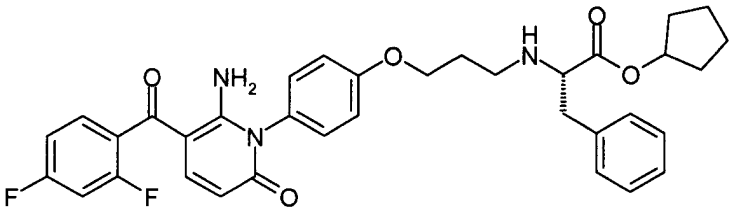
(3H, m), 5,25 (1H, m), 5,70 (1H, d), 7,15 (2 H, d), 7,30-7,40 (4H, m), 7,40 – 7,50 (2 H, m).

Exemplo 28 (S)-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-fenóxi}propilamino)fenilacetato de ciclopentila



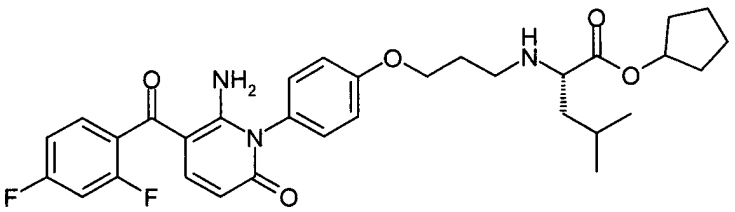
De **Intermediário 4C** e Sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-fenilglicina **(Intermediário 10)**, 99% de pureza de LCMS, m/z 602 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 1,35-2,15 (10H, m), 2,90-3,10 (2 H, m), 4,10 (2 H, m), 5,25 (1H, m), 5,40 (1H, m), 5,70 (1H, d), 7,10 (2 H, d), 3,25-7,30 (4H, m), 7,40-7,50 (2 H, m), 7,55 (5H, m), 9,70 (2 H, m).

Exemplo 29 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-3-fenilpropionato de ciclopentila



De **Intermediário 4C** e sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-fenilalanina **(Intermediário 16)**, 99% de pureza de LCMS, m/z 616 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 1,10-1,80 (8H, m), 2,20 (2 H, m), 2,95 (1H, m), 3,10-3,30 (2 H, m), 3,40 (2 H, m), 4,20 (2 H, m), 4,40 (1H, m), 5,05 (1H, m), 5,70 (1H, d), 7,15 (2 H, d), 3,20-7,55 (11H, m), 9,70 (2 H, m).

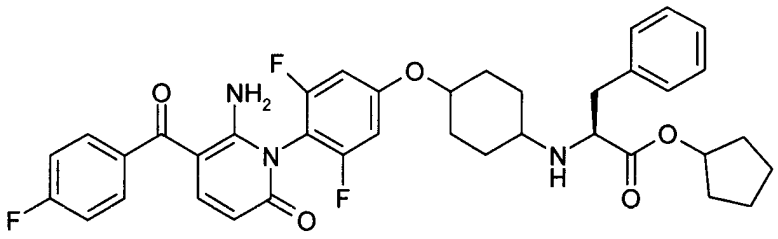
Exemplo 30 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila



De **Intermediário 4C** e éster ciclopentílico de L-leucina **(Intermediário 8)**, 99% de pureza de LCMS, m/z 582 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ:

0,95 (6H, m), 1,65-2,15 (13H, m), 3,10-3,20 (2 H, m), 4,15 (3H, m), 5,30 (1H, m), 5,70 (1H, d), 7,15 (2 H, d), 3,25-7,55 (6H, m), 9,24 (2 H, m)

Exemplo 31 trifluoroacetato de (S)-2-(4-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}cicloexilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila

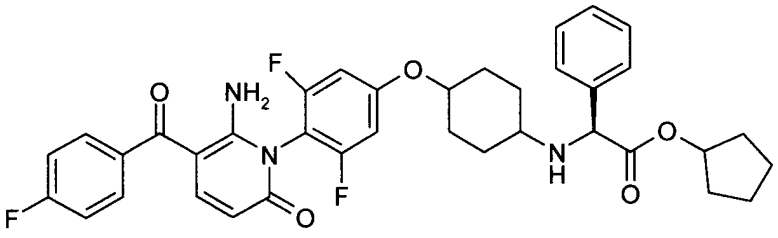


Uma suspensão de **Intermediário 5** (120 mg, 0,263 mmol) e sal de tosilato de éster ciclopentílico de L-fenilalanina **(Intermediário 16)** (98 mg, 0,263 mmol) em MeOH (1,2 ml) foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora antes da adição de $NaCNBH_3$ (66 mg, 1,05 mmol). A agitação continuou em temperatura ambiente durante 18 horas. Na conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada até secura e dividida entre EtOAc (10 ml) e água (10 ml). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada até secura sob pressão reduzida e foi purificada por HPCL preparativa. Este fornece o produto desejado como um sal de TFA. Produção= 37 mg (18%).

LCMS 97% de pureza, m/z 674 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,10-2,20 (16H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,70-3,00 (2 H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 5,70 (1H, d), 6,75 (2 H, dd), 7,05-3,25 (7H, m), 7,45-7,55 (2 H, m), 7,65 (1H, d)

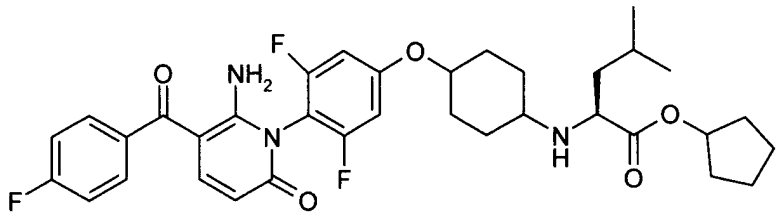
Os exemplos seguintes foram preparados de uma maneira similar:

Exemplo 32 (2*S*)-[(4-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}cicloexil)amino](fenil)acetato de ciclopentila



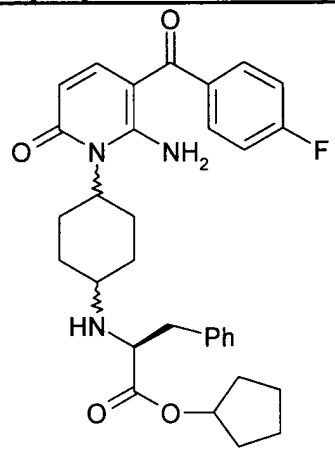
De **Intermediário 5** (120 mg, 0,263 mmol) e éster ciclopentílico de L-fenilglicina **(Intermediário 10)**. 97% de pureza de LCMS, m/z 660 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,30-1,80 (14H, m), 1,90-2,05 (2 H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 5,05-5,10 (1H, m), 5,70 (1H, d), 6,75-6,85 (2 H, m), 7,10-7,15 (2 H, m), 3,20-7,35 (5H, m), 7,45-7,55 (2 H, m), 7,55-7,60 (1H, m).

Exemplo 33 (S)-2-(4-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}cicloexilamino)-4-metilpentanoato de ciclopentila



De **Intermediário 5** (120 mg, 0,263 mmol) e éster ciclopentílico de L-leucina **(Intermediário 8).** 100% de pureza de LCMS, m/z 640 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 0,95-1,05 (6H, m), 1,50-2,00 (16H, m), 2,10-2,35 (3H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 4,40 e 4,75 (0,5H cada, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,75 (1H, d), 6,85-6,95 (2 H, m), 7,15-3,25 (2 H, m), 7,55-7,65 (2 H, m), 7,65-7,70 (1H, m).

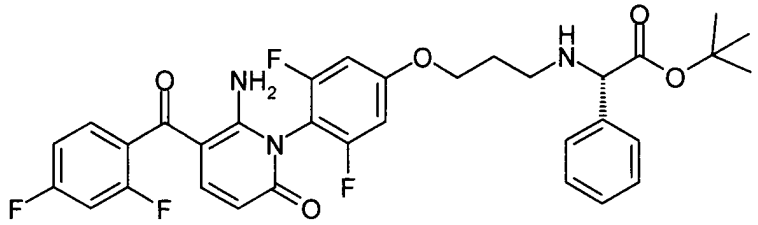
Exemplos 34 e 35 (S)-2-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]cicloexil amino}-3-fenilpropionato de ciclopentila



Intermediário 6 (50 mg, 0,15 mmol) foi adicionado a uma solução incolor de éster ciclopentílico de L-fenilalanina (89 mg, 0,38 mmol) em MeOH (10 ml) em temperatura ambiente/N_2 e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. AcOH glacial foi adicionado gota a gota para ajustar o pH para 6 se-

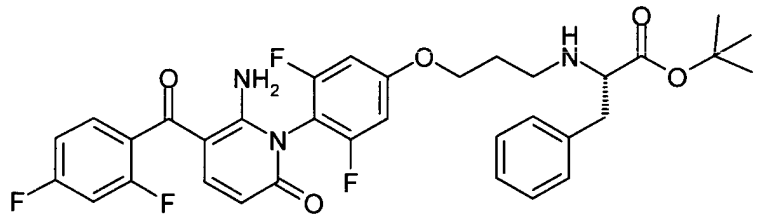
guido pelo $NaCNBH_3$ (38 mg, 0,61 mmol). A solução incolor resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida cuidadosamente saciada com $NaHCO_3$ saturado (20 ml) e extraída em CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl a 2M (2 x 20 ml), salmoura (20 ml), secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas a vácuo fornecendo um sólido de cor creme. Purificação por cromatografia de coluna *flash* (sílica, eluição gradiente 40 - 100% de EtOAc/ heptano) fornece o material desejado, separável como dois isômeros, isômero 1 (**Exemplo 34**) como um sólido branco (Produção = 39 mg, 47%) 100% de pureza de LCMS, m/z 546 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,40-2,05 (16H, m), 2,85-3,10 (3H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 5,10-5,20 (1H, m), 5,70 (1H, d), 7,15-7,40 (7H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,50-7,60 (2 H, m) e isômero 2 (**Exemplo 35**) 97% de pureza de LCMS, m/z 546 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,25-1,85 (12 horas, m), 1,95-2,20 (2 H, m), 2,45-2,95 (4H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 5,65 (1H, d), 3,20-7,35 (7H, m), 7,40-7,50 (1H, m), 7,50-7,60 (2 H, m) como uma película incolor (Produção = 15 mg, 18%).

Exemplo 36 (S)-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenilacetato de terc-butila



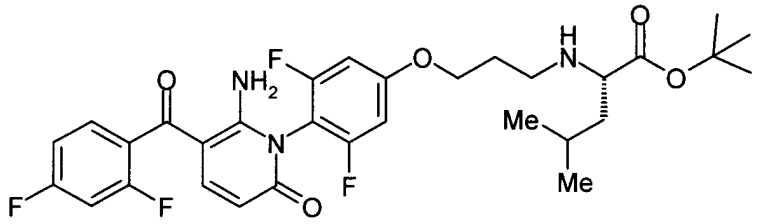
De **Intermediário 4F** e éster terc-butílico de L-fenilglicina, 93% de pureza de LCMS, m/z 626 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,30 (9H, s), 2,15 (2 H, m), 3,00-3,15 (2 H, m), 4,06 (2 H, m), 5,02 (1H, s), 5,70 (1H, d), 6,75 (2 H, d), 7,02 (2 H, m), 7,30-7,50 (7H, m).

Exemplo 37 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}-propilamino)-3-fenilpropionato de terc-butila



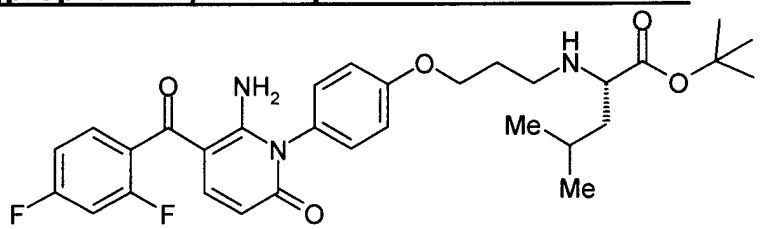
De **Intermediário 4F** e éster terc-butílico de L-fenilalanina. 97% de pureza de LCMS, m/z 640 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,25 (9H, s), 2,16 (2 H, m), 3,00 (1H, dd), 3,15-3,25 (2 H, m), 3,35 (1H, dd), 4,10 (2 H, m), 4,20 (1H, m), 5,71 (1H, d), 6,79 (2 H, d), 7,02 (2 H, t), 3,20-7,30 (5H, m), 2 h (2 H, m).

Exemplo 38 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)-4-metilpentanoato de terc-butila



De **Intermediário 4F** e éster terc-butílico de L-leucina, 97% de pureza de LCMS, m/z 606 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 0,95 (6H, m), 1,41 (9H, s), 1,61 (1H, m), 1,75 (2 H, m), 2,15 (2 H, m), 3,22-3,25 (2 H, m), 3,88 (1H, m), 4,13 (2 H, m), 4,20 (1H, m), 5,40 (1H, s), 5,75 (1H, d), 6,85 (2 H, d), 7,00 (2 H, t), 7,40 (2 H, m).

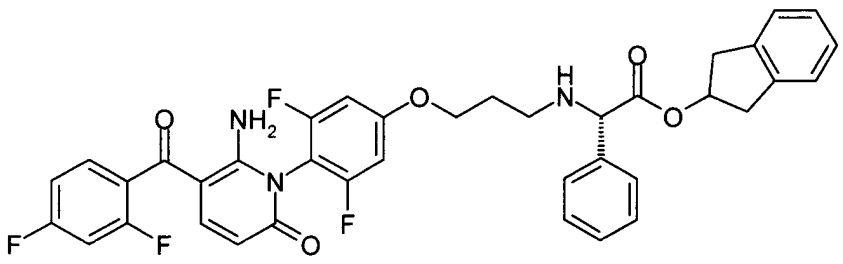
Exemplo 39 (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-4-metilpentanoato de terc-butila



De **Intermediário 4C** e éster terc-butílico de L-leucina, 91% de pureza de LCMS, m/z 570 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 0,95 (6H, m), 1,45 (9H, s), 1,65 (1H, m), 2,15 (2 H, m), 3,15-3,30 (2 H, m), 3,85 (1H, m), 4,15 (2 H, m), 5,75 (1H, d), 7,00-3,20 (6H, m), 7,35 (2 H, m).

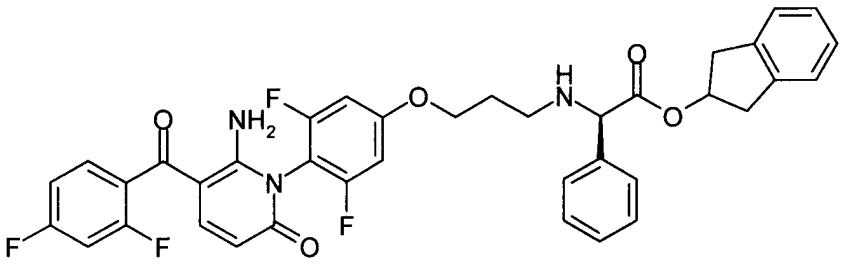
Exemplo 40 (2S)-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino](fenil)acetato de 2,3-diidro-1*H*-

inden-2-ila



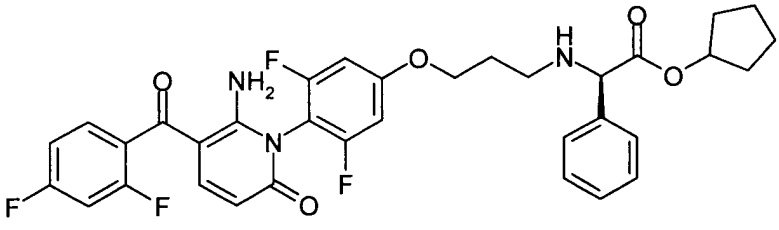
De **Intermediário 4F** e éster indanílico de L-fenilglicina **(Intermediário 11)**, 96% de pureza de LCMS, m/z 686 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD), δ: 7,55-7,47 (2 H, m), 7,46-7,31 (5H, m), 3,22-7,10 (6H, m), 6,85 (2 H, d, J=9,6 Hz), 5,82 (1H, d, J=9,6 Hz), 5,57-5,51 (1H, m), 4,37 (1H, s), 4,13 (1H, t, J=6,0 Hz), 3,32-3,21 (2 H, m), 3,05-2,98 (1H, m), 2,80-2,63 (3H, m), 2,05-1,97 (2 H, m).

Exemplo 41 (2*R*)-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino](fenil)acetato de 2,3-diidro-1*H*-inden-2-ila



De **Intermediário 4F** e éster indanílico de D-fenilglicina, 94% de pureza de LCMS, m/z 686 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD), δ: 7,56-7,47 (2H, m), 7,38-7,31 (5H, m), 3,28-7,14 (6H, m), 6,85 (2 H, d, J=9,6 Hz), 5,82 (1H, d, J=9,6 Hz), 5,57-5,52 (1H, m), 4,37 (1H, s), 4,13 (1H, t, J=6,0 Hz), 3,31-3,21 (2 H, m), 3,09-2,99 (1H, m), 2,78-2,64 (3H, m), 2,06-1,99 (2 H, m).

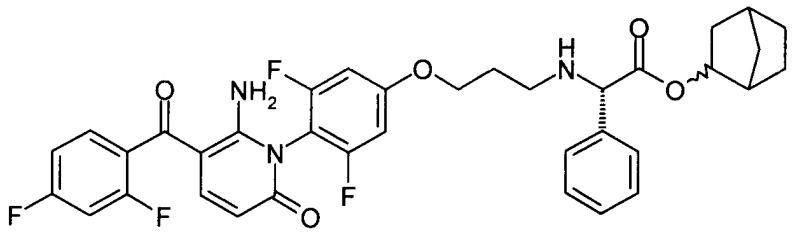
Exemplo 42 (2*R*)-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino](fenil)acetato de ciclopentila



De **Intermediário 4F** e éster ciclopentílico de D-fenilglicina, 95% de pureza

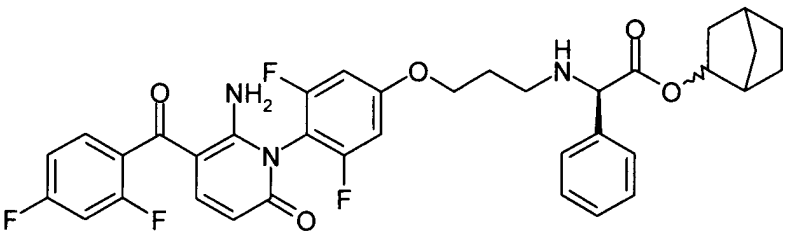
de LCMS, m/z 638 $[M+H]^+$.

Exemplo 43 (2S)-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino](fenil)acetato de biciclo[2,2,1]hept-2-ila



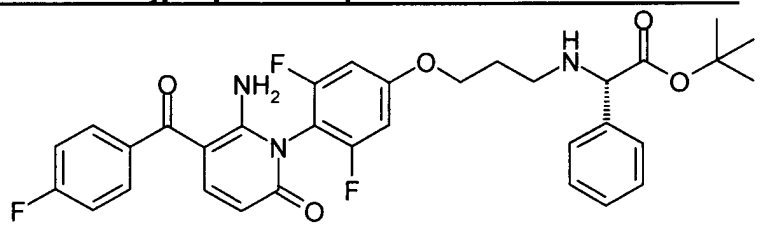
De **Intermediário 4F** e éster de norborneíla de L-fenilglicina **(Intermediário 12)**, 97% de pureza de LCMS, m/z 664 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD), δ: 7,50-3,21 (7H, m), 7,02 (2 H, t, J=8,6 Hz), 6,75 (2 H, d, J=9,6 Hz), 5,70 (1H, d, J=9,6 Hz), 4,50 (1H, d, J=6,6 Hz), 4,32-4,26 (1H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,9 Hz), 2,71-2,56 (2 H, m), 2,24-1,90 (4H, m), 1,64-1,06 (8H, m).

Exemplo 44 (2*R*)-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino](fenil)acetato de biciclo[2,2,1]hept-2-ila



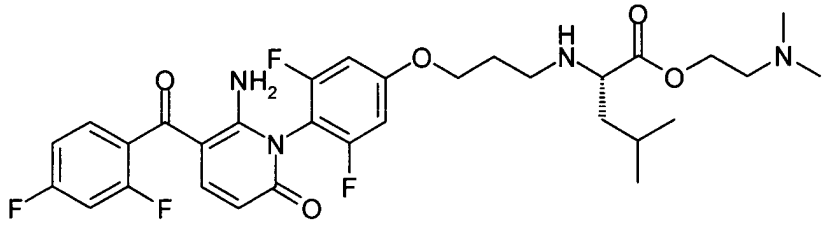
De **Intermediário 4F** e éster de norborneíla de D-fenilglicina, 98% de pureza de LCMS, m/z 664 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD), δ: 7,42-7,17 (7H, m), 7,00 (2 H, t, J=8,6 Hz), 6,74 (2 H, d, J=9,1 Hz), 5,69 (1H, d, J=9,8 Hz), 4,49 (1H, d, J=6,8 Hz), 4,32-4,26 (1H, m), 4,03 (2 H, t, J=6,0 Hz), 2,70-2,52 (2 H, m), 2,18-1,86 (4H, m), 1,63-0,92 (8H, m).

Exemplo 45 (S)-(3-{4-[6-amino-5-(4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenilacetato de terc-butila



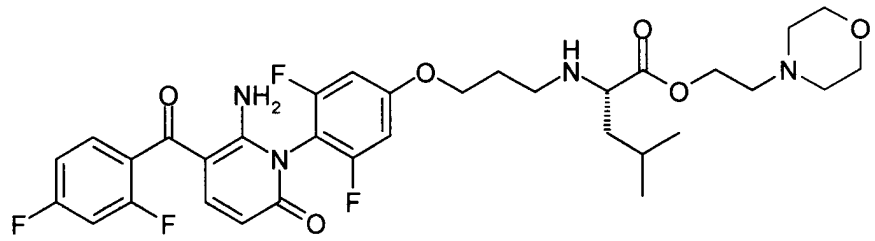
De **Intermediário 4E** e éster terc-butílico de L-fenilglicina, 100% de pureza de LCMS, m/z 608 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD), δ: 7,55-7,47 (3H, m), 7,30-3,21 (6H, m), 7,09 (1H, t, J=8,7 Hz), 6,61 (2 H, d, J=9,3 Hz), 5,81 (1H, d, J=9,6 Hz), 4,18 (1H, s), 4,03 (2 H, t, J=6,0 Hz), 2,75-2,69 (1H, m), 2,65-2,58 (1H, m), 1,96-1,88 (1H, m), 1,96-1,88 (2 H, m), 1,32 (9H, s)

Exemplo 46 *N*-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)-L-leucinato de 2-(dimetilamino)etila



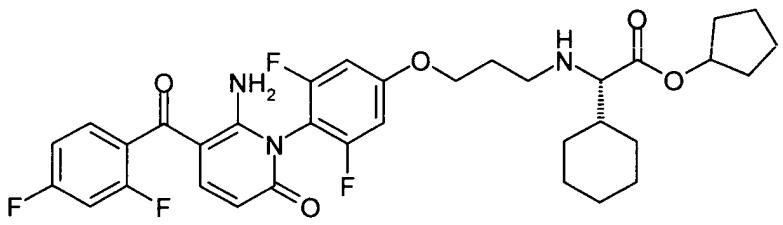
De **Intermediário 4F** e **Intermediário 13**, 90% de pureza de LCMS, m/z 621 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO), δ: 10,18 (1H,br s), 9,50 (1H, br s),7,57 (1H, q, J=7,8Hz), 7,39 (2 H, m),7,37-7,15 (3H, m), 7,04 (2 H, m), 5,73 (1H, d, J=9,6Hz), 4,59-4,46 (2 H, m), 4,21 (2 H, t, J=9,0Hz), 4,11 (1H, m), 3,14 (2 H, m), 2,86 (6H, s), 2,14 (2 H, m), 1,74 (2 H, m), 0,92 (8H, m).

Exemplo 47 *N*-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)-L-leucinato de 2-morfolin-4-iletila



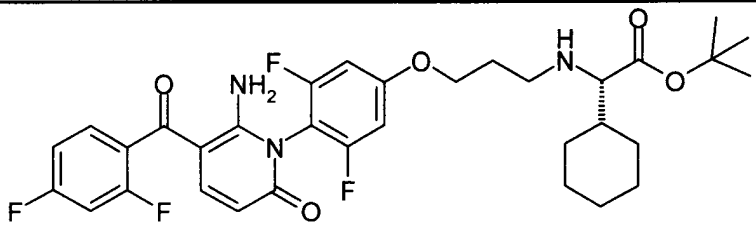
De **Intermediário 4F** e **Intermediário 14**, 90% de pureza de LCMS, m/z 621 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO), δ: 7,57 (1H, q, J=7,5 Hz), 7,40 (2 H, m), 3,26-7,17 (3H, m), 7,06 (2 H, d, J=10,8 Hz), 5,74 (1H, d, J=9,9 Hz), 4,53 (2 H, m), 4,21 (4H, m), 3,80 (4H, m), 3,37 (2 H, m), 3,17 (4H, m), 2,15 (2 H, m), 1,75 (3H, m), 0,94 (6H, br s).

Exemplo 48 (2*S*)-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino](cicloexil)acetato de ciclopentila



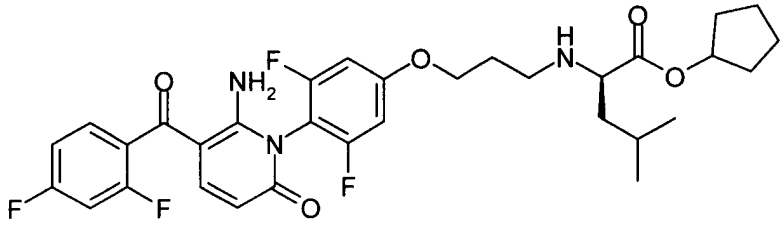
De **Intermediário 4F** e éster ciclopentílico de L-cicloexilglicina **(Intermediário 9)**, 95% de pureza de LCMS, m/z 664 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO), δ: 9,15 (1H, br s), 8,95 (1H, br s), 7,62-7,52 (1H, m), 7,46-7,31 (2 H, m),3,27-3,20 (1H, m), 7,05 (2 H, d, J=10,2Hz), 5,74 (1H, d, J=9,6Hz), 5,30-5,25 (1H, m), 4,20 (2 H, t, J=5,7Hz), 4,10-3,95 (1H, m), 3,25 -2,95 (2 H, m), 2,20-2,07 (2 H, m), 2,00-1,50 (15H, m),1,30-1,00 (4H, m), 0,95-0,75 (1H, m)

Exemplo 49 (2*S*)-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino](cicloexil)acetato de terc-butila



De **Intermediário 4F** e éster terc-butílico de L-cicloexilglicina, 95% de pureza de LCMS, m/z 632 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO), δ: 9,10 (1H, br s), 8,85 (1H, brs), 7,62-7,52 (1H, m), 7,45-7,31 (2 H, m), 3,28-3,20 (1H, m), 7,06 (2 H, d, J=10,2Hz), 5,74 (1H, d, J=9,6Hz), 4,20 (2 H, t, J=5,9Hz), 3,95-3,85 (1H, m), 3,25-2,95 (2 H, m),2,20-2,07 (2 H, m), 2,00-1,60 (6H, m), 1,51 (9H, s),1,35-1,07 (4H, m),1,00-0,85 (1H, m).

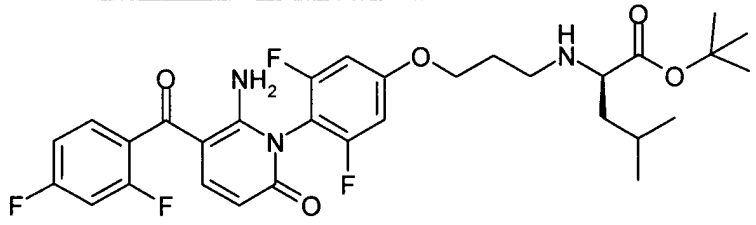
Exemplo 50 *N*-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)-D-leucinato de ciclopentila



De **Intermediário 4F** e éster ciclopentílico de D-leucina, 95% de pureza de LCMS, m/z 618 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO), δ: 10,10 (1H, br s), 9,40-9,10 (2 H, m), 8,15 (1H, br s), 7,62-7,52 (1H, m), 7,47-7,31 (2 H, m), 3,28-7,12 (1H, m), 7,07 (2 H, d, J=10,5Hz), 5,73 (1H, d, J=9,6Hz), 5,30-5,20

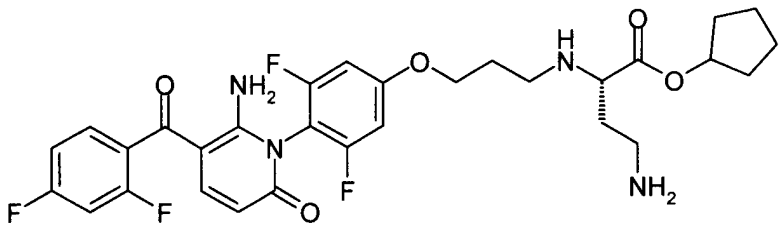
(1H, m), 4,25-4,00 (3H, m), 3,30-3,00 (2 H, m), 2,20-2,00 (2 H, m), 1,95-1,80 (2 H, m), 1,75-1,55 (10H, m), 1,00-0,90 (6H, m).

Exemplo 51 *N*-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)-D-leucinato de *terc*-butila



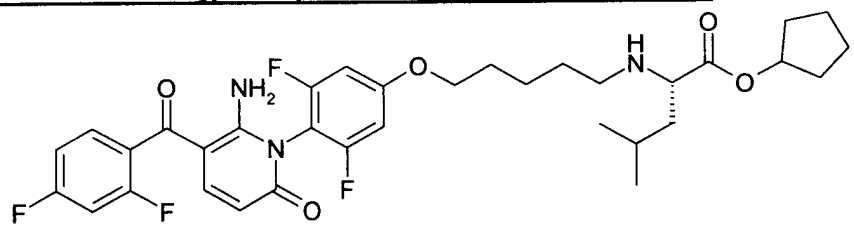
De **Intermediário 4F** e éster terc-butílico de D-leucina, 95% de pureza de LCMS, m/z 606 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO), δ: 9,30-9,00 (2 H, m), 7,62-7,52 (1H,m), 7,47-7,32 (2 H, m), 3,28-7,12 (1H, m), 7,06 (2 H, d, J=10,2Hz), 5,73 (1H, d, J=9,6Hz), 4,20 (2 H, t, J=5,7Hz), 3,99 (1H, br s), 3,25-2,95 (2 H, m), 2,20-2,05 (2 H, m), 1,80-1,60 (3H, m), 1,49 (9H, s), 0,95 (6H, d, J=4,8Hz).

Exemplo 52 (2*S*)-4-amino-2-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino]butanoato de ciclopentila



De **Intermediário 4F** e **Intermediário 15**, 90% de pureza de LCMS, m/z 605 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD), δ: 7,46 - 7,55 (2 H, m), 7,12 (2 H, t, J=8,7 Hz), 6,93 (2 H, d, J=9,6 Hz), 5,81 (1H, d, J=9,6 Hz), 5,37 - 5,44 (1H, m), 4,20 - 4,31 (4H, m), 3,33 - 3,42 (1H, m), 2,25 - 2,49 (4H, m), 1,91-2,08 (2 H, m), 1,65 - 1,89 (7H, m).

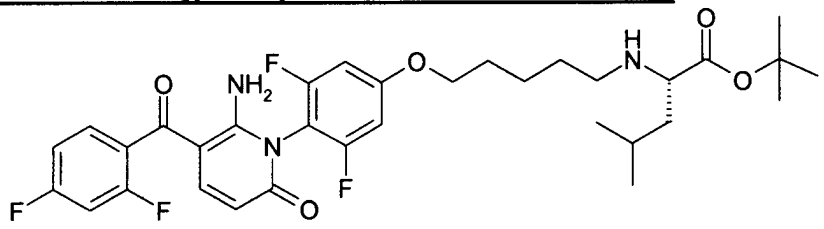
Exemplo 53 *N*-(5-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}pentil)-L-leucinato de ciclopentila



De **Intermediário 4G**. A uma solução de 6-amino-1-{4-[(5-cloropentil)óxi]-2,6-difluorofenil}-5-(2,4-difluorobenzoil)piridin-2(1*H*)-ona (138 mg, 0,29 mmol) em DMF anidroso (3 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados L-leucina de ciclopentila **(Intermediário 8)** (284 mg, 1,43 mmol, 5 eq), iodeto de sódio (86 mg, 0,57 mmol, 2eq) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,29 mmol, 1eq). A mistura foi aquecida a 90°C durante 16 horas, antes de ser deixada resfriar para temperatura ambiente e diluída com EtOAc (25 ml). A solução foi lavada com água (2 x 25 ml) e salmoura (25 ml). A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna (3-4 % de MeOH em DCM) seguido por HPLC preparativa forneceu o composto título como um sólido de cor creme (96 mg, 52% de produção).

LC/MS: m/z 646 $[M+H]^+$ ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ: 7,56-7,47 (2 H, m), 7,13 (2 H, m), 6,88 (2 H, m), 5,82 (1H, d, J=9,8 Hz), 5,23 (1H, t, J=4,1 Hz), 4,11 (2 H, t, J=6,3 Hz), 3,28 (1H, m), 2,61-2,51 (2 H, m), 1,95-1,41, (17H, br m), 0,98-0,93 (6H, m).

Exemplo 54 *N*-(5-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}pentil)-L-leucinato de terc-butila

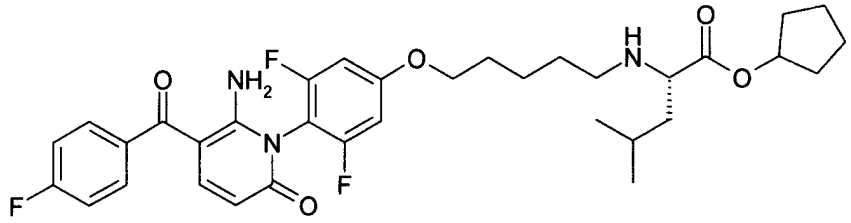


De **Intermediário 4G**. A uma solução de 6-amino-1-{4-[(5-cloropentil)óxi]-2,6-difluorofenil}-5-(2,4-difluorobenzoil)piridin-2(1*H*)-ona (96 mg, 0,20 mmol) em DMF anidroso (3 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado hidrocloreto de L-leucinato de terc-butila (198 mg, 0,99 mmol, 5eq), iodeto de sódio (60 mg, 0,40 mmol, 2eq) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,072 ml, 0,40 mmol, 2eq). A mistura foi aquecida a 90°C durante 20 horas, antes de ser deixada resfriar para temperatura ambiente e diluída com EtOAc (20 ml). A solução foi lavada com água (2 x20 ml) e salmoura (20 ml). A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna (1-3 % de MeOH em DCM) seguido

por HPLC preparativa forneceu o composto título como um sólido branco (23 mg, 18% de produção).

LC/MS: m/z 634 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ: 7,56-7,47 (2 H, m), 7,14 (2 H, m), 6,89 (2 H, m), 5,81 (1H, d, J=9,6 Hz), 4,11 (2 H, t, J=6,2 Hz), 3,19 (1H, m), 2,60-2,53 (2 H, m), 1,89-1,84 (2 H, m), 1,72-1,41 (16H, m), 0,96 (6H, m).

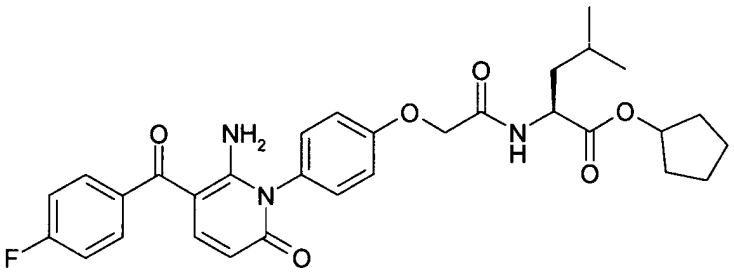
Exemplo 55 *N*-(5-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}pentil)-L-leucinato de ciclopentila



De **Intermediário 4 h.** A uma solução de 6-amino-1-{4-[(5-cloropentil)óxi]-2,6-difluorofenil}-5-(4-fluorobenzoil)piridin-2(1*H*)-ona (99 mg, 0,21 mmol) em DMF anidroso (3 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados L-leucina de ciclopentila **(Intermediário 8)** (212 mg, 1,06 mmol, 5 eq), iodeto de sódio (64 mg, 0,43 mmol, 2eq) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,21 mmol, 1eq). A mistura foi aquecida a 90°C durante 20 horas, antes de ser deixada resfriar para temperatura ambiente e diluir com EtOAc (25 ml). A solução foi lavada com água (2 x 25 ml) e salmoura (25 ml). A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna (2 % de MeOH em DCM) seguido por HPLC preparativa forneceu o composto título como um sólido amarelo (64 mg, 48% de produção).

LC/MS: m/z 628 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ: 7,71 (1H, d, J=9,6 Hz), 7,62 (2 H, m), 3,26 (2 H, m), 6,89 (2 H, m), 5,81 (1H, d, J=9,6 Hz), 5,23 (1H, t, J=5,3 Hz), 4,11 (2 H, t, J=6,4 Hz), 3,28 (1H, m), 2,55 (2 H, m), 1,91-1,48 (17H, m), 0,98-0,93 (6H, m).

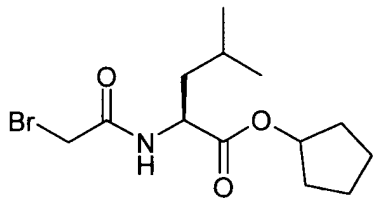
Exemplo 56 *N*-({4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]fenóxi}acetil)-L-leucinato de ciclopentila



LC/MS: m/z 564 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,47 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,56 (2 H, m), 7,45 (1H, d, J=9,6 Hz), 7,38-3,24 (4H, m), 7,15 (2 H, m), 5,69 (1H, d, J=9,8 Hz), 5,09 (1H, t, J=5,3 Hz), 4,63 (2 H, m), 4,31 (1H, m), 1,84-1,79 (2 H, m), 1,66-1,53 (9H, m), 0,92-0,86 (6H, m).

A uma solução de 6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-1-(4-hidroxifenil)piridin-2(1*H*)-ona [WO 03/076405] (100 mg, 0,31 mmol) em DMF anidroso (3 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N*-(bromoacetil)-L-leucinato de ciclopentila (109 ml, 0,34 mmol, 1,1eq) e carbonato de potássio (51 mg, 0,37 mmol, 1,2eq). A mistura foi aquecida a 40 °C durante 16 horas, antes de ser deixada resfriar para temperatura ambiente e adicionada à água (20 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 15 ml), e os extratos combinados lavados com água (2 x 40 ml) e salmoura (40 ml). A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna (2-3 % de MeOH em DCM) seguido por trituração com MeOH mínimo forneceu o composto título como um sólido branco (91 mg, 52% de produção).

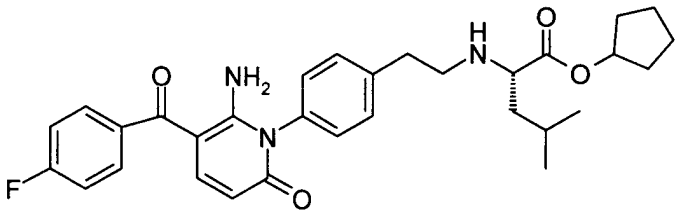
O *N*-(bromoacetil)-L-leucinato de ciclopentila foi sintetizado de L-leucina de ciclopentila em uma etapa, os detalhes dos quais são delineados abaixo.



A uma solução de L-leucina de ciclopentila **(Intermediário 8)** (568 mg, 2,84 mmols) em DCM (6 ml) foi adicionado trietilamina (0,24 ml, 2,84 mmols, 1eq) e cloreto de bromoacetila (1,44 ml, 3,13 mmols, 1,1eq) gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 ho-

ras, diluída com DCM (50 ml) e lavada com água (50 ml) e salmoura (50 ml). A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer uma mistura crua contendo o composto título (902 mg) que foi utilizado sem outra purificação. LC/MS: m/z 320/322 $[M+H]^+$.

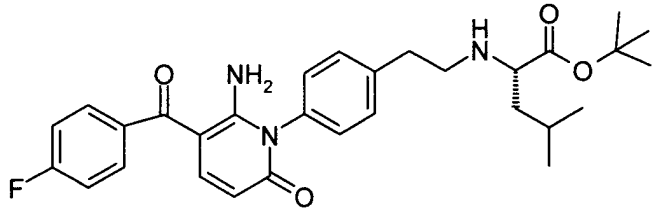
Exemplo 57 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de ciclopentila



De **Intermediário 4J** e éster ciclopentílico de L-leucina **(Intermediário 8)**. LC/MS: m/z 534 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,47 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,56 (2 H, m), 7,45 (1H, d, J=9,6 Hz), 7,38-3,24 (4H, m), 7,15 (2 H, m), 5,69 (1H, d, J=9,8 Hz), 5,09 (1H, t, J=5,3 Hz), 4,63 (2 H, m), 4,31 (1H, m), 1,84-1,79 (2 H, m), 1,66-1,53 (9H, m), 0,92-0,86 (6H, m).

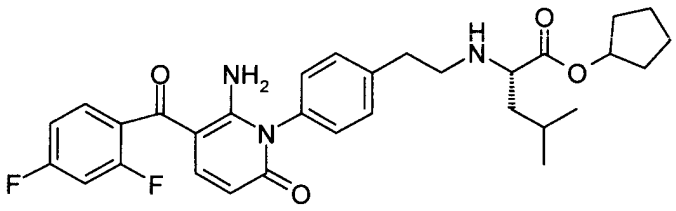
Os exemplos seguintes foram sintetizados de uma maneira similar:

Exemplo 58 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de terc-butila



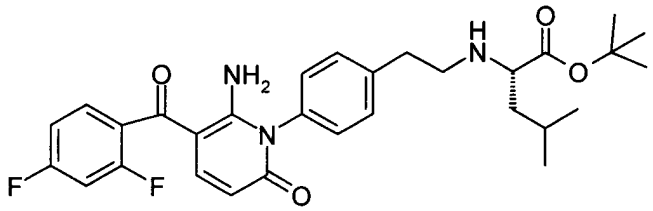
De **Intermediário 4J** e éster butílico de L-leucina. LC/MS: m/z 522 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,40-9,10 (2 H,m), 7,59-7,44 (5H, m), 7,38-7,30 (4H, m), 5,71 (1H, d, J=9,6Hz), 4,00 (1H, br s), 3,40-3,28 (1H, m), 3,25-3,15 (1H, m), 3,10-3,00 (2 H, m), 1,80-1,70 (3H, m), 0,96 (6H, d, J=5,1Hz).

Exemplo 59 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de ciclopentila



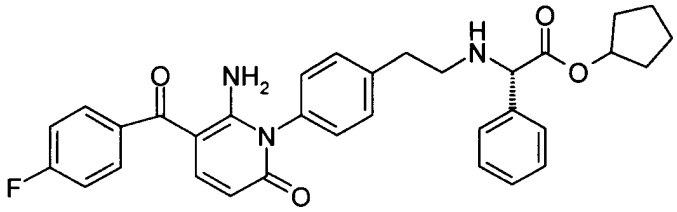
Exemplo 59 foi sintetizado por meio de uma rotina similar ao **Exemplo 57** utilizando éster 4-cloro-fenílico de ácido 3-(2,4-difluoro-fenil)-3-oxo-tiopropionimídico. LC/MS: m/z 552 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,07 (1H, br s), 9,35 (2 H, br s), 7,55-6,95 (8H, m), 5,72 (1H, d, J=9,9Hz), 5,27 (1H, t, J=5,7Hz), 4,15-4,00 (1H, m), 3,41-3,15 (2 H, m), 3,10-3,00 (2 H, m), 1,96-1,80 (2 H, m), 1,78-1,55 (9H, m), 0,95 (6H, d, J=5,1Hz).

Exemplo 60 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de terc-butila



Exemplo 60 foi sintetizado por meio de uma rotina similar ao **Exemplo 57** utilizando éster 4-cloro-fenílico de ácido 3-(2,4-difluoro-fenil)-3-oxo-tiopropionimídico. LC/MS: m/z 540 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,07 (1H, br s), 9,30 (2 H, br s), 7,55-6,94 (8H, m), 5,72 (1H, d, J=9,6Hz), 4,05-3,93 (1H, m), 3,40-3,10 (2 H, m), 3,08-3,00 (2 H, m), 1,80-1,65 (3H, m), 1,50 (9H, s), 0,96 (6H, d, J=5,1Hz).

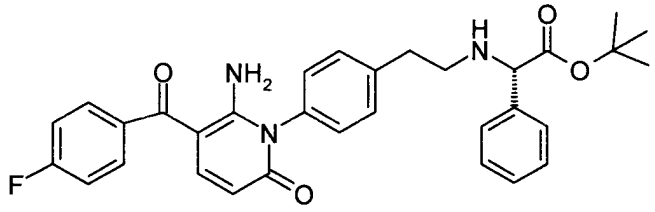
Exemplo 61 (2*S*)-{[2-(4-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]amino}(fenil)etanoato de ciclopentila



De **Intermediário 4J** e éster ciclopentílico de L-fenilglicina **(Intermediário 10)**. LC/MS: m/z 554 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,35 (1H, br s), 7,60-7,13 (14H, m), 5,91 (1H, d, J=10,2Hz), 5,22-5,14 (1H, m), 4,36 (1H, s),

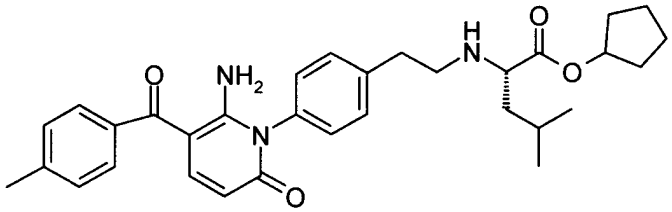
3,00-2,85 (4H, m), 2,16 (1H, br s), 1,99-1,43 (8H, m).

Exemplo 62 (2*S*)-{[2-(4-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]amino}(fenil)etanoato de terc-butila



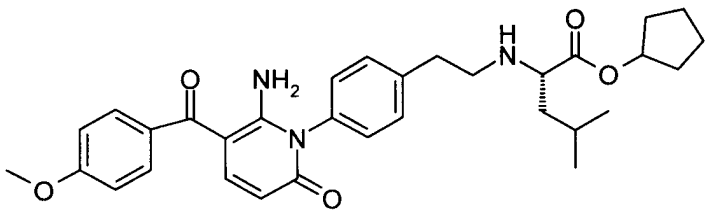
De **Intermediário 4J** e éster butílico de L-fenilglicina. LC/MS: m/z 542 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,30 (1H, br s), 7,51-7,45 (3H, m), 7,38 (2 H, d, J=6,9Hz), 3,27-7,04 (9H, m), 5,82 (1H, d, J=9,6Hz), 4,20 (1H, s), 2,86-2,75 (4H, m), 2,04 (1H, br s), 1,31 (9H, s).

Exemplo 63 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(4-metilfenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de ciclopentila



Exemplo 63 foi preparado por metodologia similar ao **Exemplo 59** utilizando éster 4-cloro-fenílico de ácido 3-(4-metil-fenil)-3-oxo-tiopropionimídico, preparado por um método similar utilizado para **Intermediário 4J**. LC/MS: m/z 530 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,65 (1H, d, J=9,9Hz), 7,47 (4H, m), 3,26 (4H, m), 5,89 (1H, d, J=9,9Hz), 5,20 (1H, m), 3,25 (1H, t, J=3,2Hz), 2,87 (4H, m), 2,44 (3H, s), 1,99-1,53 (9H, m), 1,42 (2 H, t, J=6,3Hz), 0,91 (6H, m).

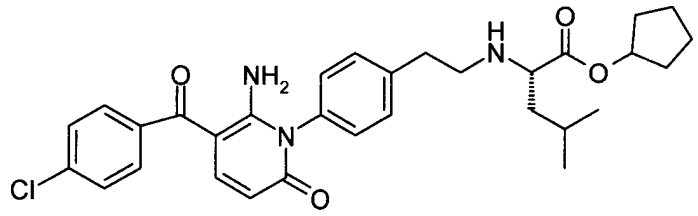
Exemplo 64 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(4-metoxifenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de ciclopentila



Exemplo 64 foi preparado por metodologia similar ao **Exemplo 59** utilizando éster 4-cloro-fenílico de ácido 3-(4-metóxi-fenil)-3-oxo-tiopropionimídico, pre-

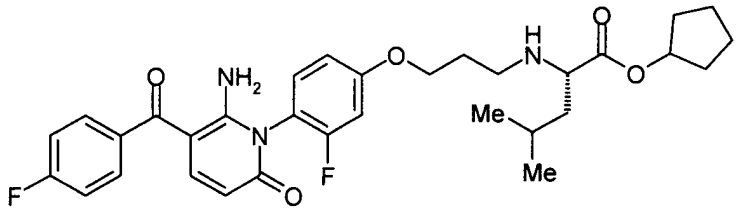
parado por um método similar utilizado para **Intermediário 4J.** LC/MS: m/z 546 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,67 (1H, d, J=9,9Hz), 7,55 (2 H, d), 7,46 (2 H, d), 3,24 (2 H, d, J=8,4Hz), 6,98 (2 H, d, J=6,9 Hz), 5,90 (1H, d, J=9,6 Hz), 5,18 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,24 (1H, t, J=3,2 Hz), 2,87 (4H, m), 1,97-1,53 (9H, m), 1,43 (2 H, t), 0,90 (6H, m).

Exemplo 65 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(4-clorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de ciclopentila



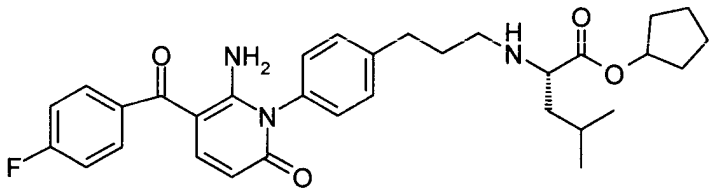
Exemplo 65 foi preparado por metodologia similar ao **Exemplo 59** utilizando éster 4-cloro-fenílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-tiopropionimídico, preparado por um método similar utilizado para **Intermediário 4J.** LC/MS: m/z 551 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,40 (7H, m), 7,16 (2 H, d, J=8,4Hz), 5,82 (1H, d, J=9,9 Hz), 5,11 (1H, m), 3,17 (1H, t, J=7,5 Hz), 2,78 (4H, m), 1,92-1,43 (9H, m), 1,35 (2 H, t), 0,82 (6H, dd).

Exemplo 66 *N*-[3-(4-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-fluorophenóxi)propil]-L-leucinato de ciclopentila



Exemplo 66 foi preparado por metodologia similar ao **Exemplo 25** utilizando 6-amino-5-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-1-[2-fluoro-4-hidróxi-fenil]-1H-piridin-2-ona [WO 03/076405]. 97% de pureza de LCMS, m/z 582 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 7,57 (2 H, m), 7,48 (1H, d, J=9,6Hz), 7,34 (3H, m), 7,10 (1H, dd, J=11,9, 2,3Hz), 7,00 (1H, dd,J= 9,7, 2,3Hz), 5,70 (1H, d, J=9,6Hz), 5,12 (1H, m), 4,11 (2 H, t, J=6,2Hz), 3,14 (1H, m), 2,68 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,88-1,82 (4H, m), 1,67-1,57 (7H, m), 0,88 (6H, t, J=3,2Hz).

Exemplo 67 *N*-[3-(4-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)propil]-L-leucinato de ciclopentila

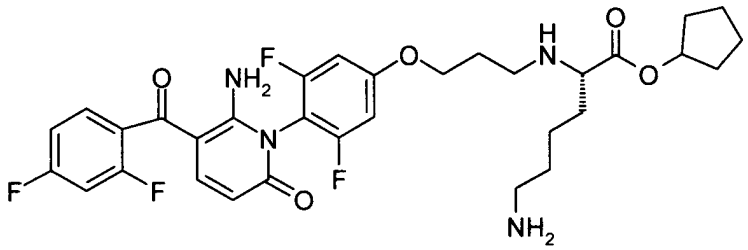


Exemplo 61 foi sintetizado por meio de uma rotina similar ao **Exemplo 57** utilizando 3-(4-amino-fenil)-propan-1-ol. LC/MS: m/z 548 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,13 (2 H, br s), 7,59-7,52 (2 H, m), 7,50-7,42 (3H, m), 7,39-3,25 (4H, m), 5,70 (1H, d, J=9,6Hz), 5,28-5,24 (1H, m), 4,04 (1H, br s), 3,35-2,85 (2 H, m), 2,80-2,70 (2 H, m), 2,10-1,80 (4H, m), 1,75-1,55 (10H, m), 0,93 (6H, d, J=3,4Hz).

O 3-(4-amino-fenil)-propan-1-ol foi sintetizado em um processo de etapa de álcool 4nitrocinamílico como mostra abaixo:

A uma solução de álcool 4-nitrocinamílico (2g, 11,1 mmols) em metanol (30 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado Níquel Raney (2 ml de suspensão em água). A reação foi em seguida exposta ao gás de hidrogênio e agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 12 horas para reação completa. A mistura reacional foi filtrada através de Celita, lavanda com metanol e acetato de etila. O filtrado foi em seguida concentrado sob pressão reduzida antes da purificação por cromatografia de coluna (8:2 EtOAc:Hexano) para fornecer o produto requerido (1,68g, 95%) como um sólido amarelo.

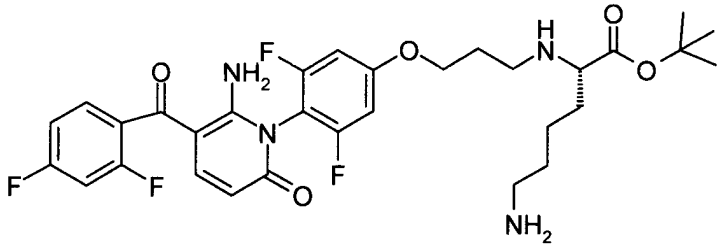
Exemplo 68 N^2-[3-(4-{6-amino-5-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3,5-difluorophenóxi)propil]-L-lisinato de ciclopentila



Exemplo 68 foi sintetizado por meio de uma rotina similar ao **Exemplo 52** utilizando éster de L-lisinato(Z)-ciclopentila. LC/MS: m/z 633 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ: 7,45 - 7,54 (2 H, m), 7,12 (2 H, t, J=8,6 Hz), 6,93 (2 H, d, J=9,8 Hz), 5,81 (1H, d, J=9,8 Hz), 5,33 - 5,40 (1H, m), 4,25 (2 H, t, J=5,1 Hz), 4,10 - 4,16 (1H, m), 2,96 (2 H, t), 2,27 - 2,35 (2 H, m), 1,63 - 2,12 (16H,

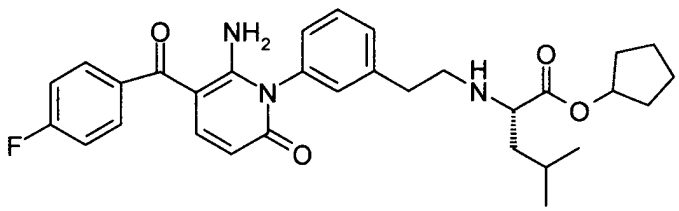
m).

Exemplo 69 N^2-[3-(4-{6-amino-5-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3,5-difluorophenóxi)propil]-L-lisinato de terc-butila



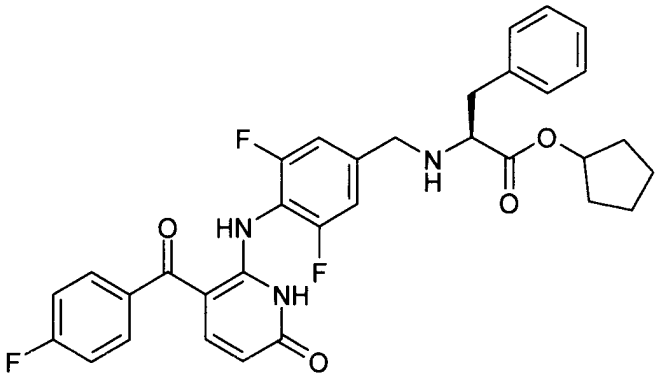
Exemplo 69 foi sintetizado por meio de uma rotina similar ao **Exemplo 52** utilizando éster de L-lisinato(Z)-t-butila. LC/MS: m/z 621 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ: 7,48 (2 H, dd, J=9,7, 2,7 Hz), 7,12 (2 H, t, J=8,6Hz), 6,88 (2 H, d, J=9,2 Hz), 5,81 (1H, d, J=9,6 Hz), 4,18 (2 H, t, J=6,2 Hz), 3,15 (H, t, J=6,6 Hz), 2,76 - 2,87 (3H, m), 2,68 (1 H, dt, J=11,5, 6,9 Hz), 1,97 - 2,05 (4H, m), 1,64 (4H, dt, J= 6,1Hz), 1,01 (9H, s).

Exemplo 70 *N*-[2-(3-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de ciclopentila



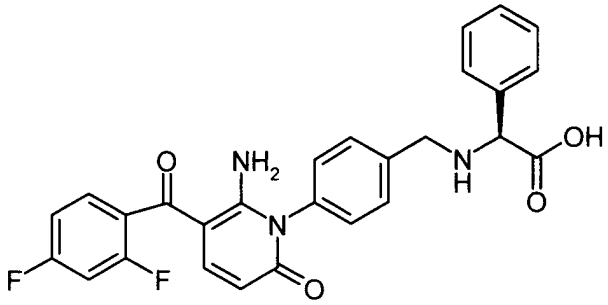
Exemplo 70 foi sintetizado utilizando metodologia similar ao **Intermediário 4J** (em vez de utilizar álcool 3-aminofenetílico) e éster ciclopentílico de L-leucina **(Intermediário 8)**. LC/MS: m/z 534 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DM-SO-d_6) δ: 9,40-9,00 (2 H, m), 7,65-7,44 (5H, m), 7,38-7,11 (4H, m), 5,72 (1H, d, J=9,9Hz), 5,30-5,20 (1H, m), 4,10-4,00 (1H, m), 3,45-3,15 (2 H, m), 3,10-3,00 (2 H, m), 1,95-1,80 (2 H, m), 1,75-1,55 (9H, m), 9,93 (6H, d, J=4,8Hz).

Exemplo 71 (S)-2-{3,5-difluoro-4-[3-(4-fluorobenzoil)-6-oxo-1,6-diidropiridin-2-ilamino]benzilamino}-3-fenilpropionato de ciclopentila



Uma solução de **Intermediário 7** (20 mg) em 20% de TFA/ DCM (0,5 ml) foi deixada repousar em temperatura ambiente durante 1 hora. Na conclusão, a mistura reacional foi evaporada até secura por sopro por sopro sob um fluxo suave de N_2. DCM (0,5 ml) foi adicionado e foi soprado sob N_2. A secagem sob N_2 continuou durante a noite. Produção =20 mg, 98%. 96% de pureza de LCMS, m/z 590 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 0,75 -1,33 (8H, m), 2,90 (1H, m), 3,50 (2 H, m), 4,25 (3H, m), 4,93 (1H, m), 5,70, (1H, m), 5,98 (1H, m), 7,15-7,62 (11H, m), 9,7 (1H, br s), 10,42 (0,5H br s)

Exemplo 72 ácido (S)-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}fenilacético

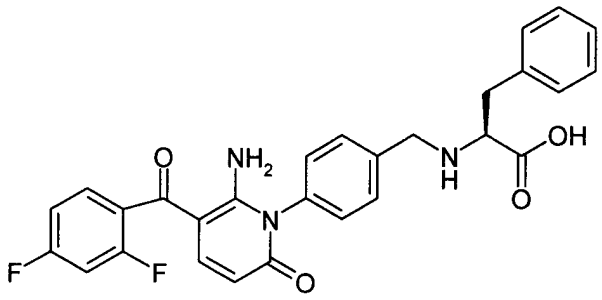


A uma solução de **Exemplo 7** (100 mg, 0,179 mmol) em THF (1 ml) e MeOH (0,5 ml) foram adicionados NaOH a 2M (aq, 1 ml). A mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 3 horas, evaporada até aproximar-se à secura, acidificada utilizando gota a gota adição de de HCl 1M e extraída com EtOAc (5 ml). A camada de EtOc foi concentrada a vácuo para fornecer o ácido cru. LCMS mostrou 80% do produto m/z = 490 $[M+H]^+$

e 20% de impureza m/z 470 $[M+H]^+$. Purificação por HPLC preparativa forneceu o produto desejado. Produção= 34 mg, 31%). 100% de pureza de LCMS, m/z 490 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 3,64 (2 H, m, CH_2), 4,06 (1H, s, CH), 5,50 (1H, d, Ar), 6,75 (1H, br s, NH), 6,96 (13H, m, Ar), 9,84 (1H, br s, NH).

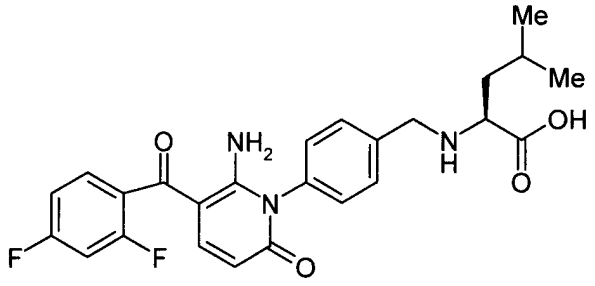
Os compostos seguintes foram preparados de uma maneira similar:

Exemplo 73 ácido (S)-2-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-3-fenilpropiônico



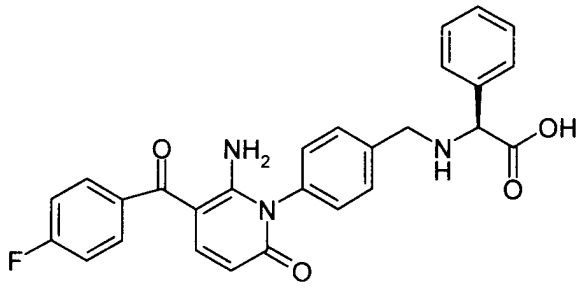
De Exemplo **8.** 99% de pureza de LCMS, m/z 504 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 2,96-3,09 (3H, m), 3,81 (1H, d), 3,98 (1H, d), 5,76 (1H, d), 7,00 (1H, br s), 3,22-7,40 (9H, m), 7,41-7,61 (4H, m), 10,11 (1H, br s).

Exemplo 74 ácido (S)-2-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-4-metilpentanóico



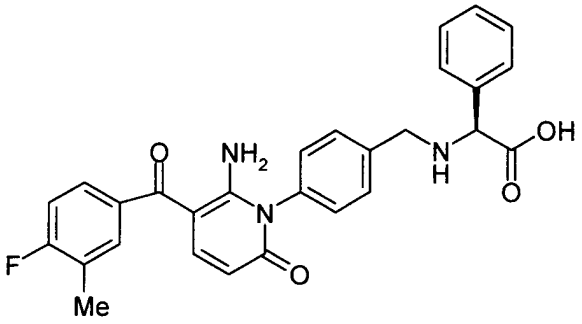
De **Exemplo 9.** 91% de pureza de LCMS, m/z 470 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 0,71 (6H, m), 1,40 (2 H, m), 1,60 (1H, m), 3,44 (1H, m), 3,89 (2 H, s), 5,49 (1H, d), 6,70 (1H, br s), 6,94-7,08 (2 H, m), 7,14-7,33 (4H, m), 7,46 (2 H, m), 9,86 (1H, br s).

Exemplo 75 ácido (S)-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}fenilacético



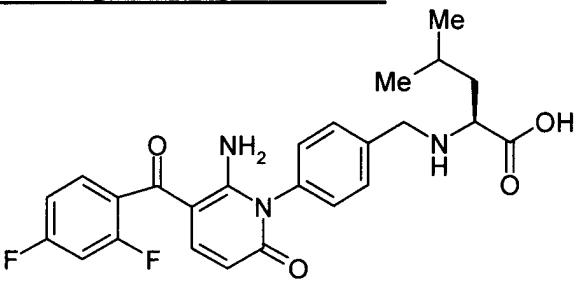
De **Exemplo 1.** 100% de pureza de LCMS, m/z 472 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 4,13 (1H, d), 4,22 (1H, d), 5,18 (1H, s), 5,73 (1H, d), 7,30-7,61 (13H, m), 7,73 (1H, d), 10,09 (2 H, br s).

Exemplo 76 Ácido (S)-{4-[6-amino-5-(3-metil-4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}fenilacético



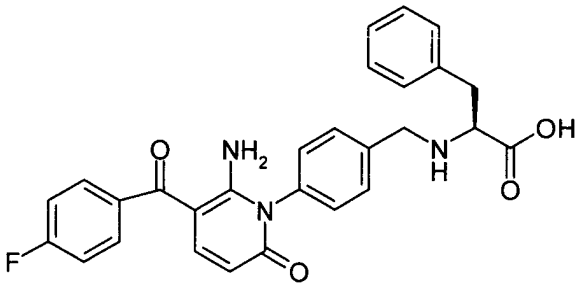
De **Exemplo 4.** 86% de pureza de LCMS, m/z 486 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 2,20 (3H, s), 3,98 (1H, d), 4,06 (1H, d), 5,07 (1H, s), 5,62 (1H, d), 7,12-7,50 (12 horas, m), 7,61 (1H, d), 9,90 (2 H, br s).

Exemplo 77 ácido (S)-2-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-4-metilpentanóico



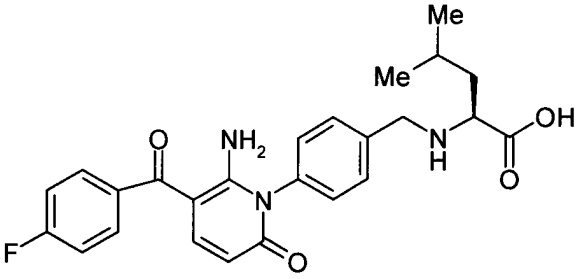
De **Exemplo 9.** 91% de pureza de LCMS, m/z 470 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 0,71 (6H, m), 1,40 (2 H, m), 1,60 (1H, m), 3,44 (1H, m), 3,89 (2 H, s), 5,49 (1H, d), 6,70 (1H, br s), 6,94-7,08 (2 H, m), 7,14-7,33 (4H, m), 7,46 (2 H, m), 9,86 (1H, br s).

Exemplo 78 ácido (S)-2-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-3-fenilpropiônico



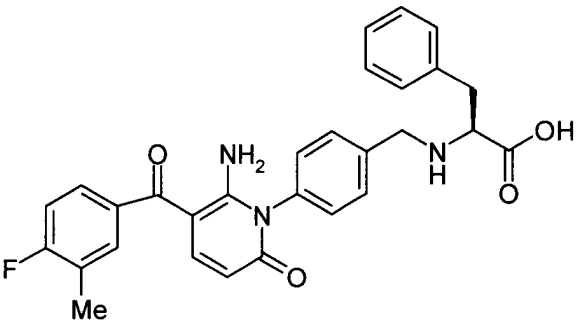
De **Exemplo 2.** 100% de pureza de LCMS, m/z 486 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 3,00 (2 H, m), 3,98 (3H, m), 5,65 (1H, d), 7,15-7,34 (11H, m), 7,40 (1H, d), 7,51 (2 H, m).

Exemplo 79 ácido (S)-2-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-4-metilpentanóico



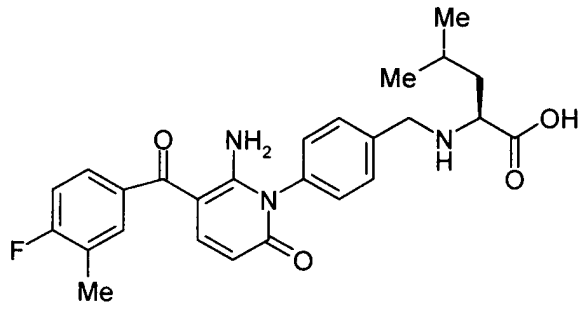
De **Exemplo 3.** 100% de pureza de LCMS, m/z 452 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 0,81 (6H, m), 1,51 (2 H, m), 1,72 (1H, m), 3,95 (2 H, m), 5,61 (1H, d), 3,21-7,30 (4H, m), 7,39 (1H, d), 7,48 (2 H, m), 7,52 (2 H, m).

Exemplo 80 ácido (S)-2-{4-[6-amino-5-(3-metil-4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-3-fenilpropiônico



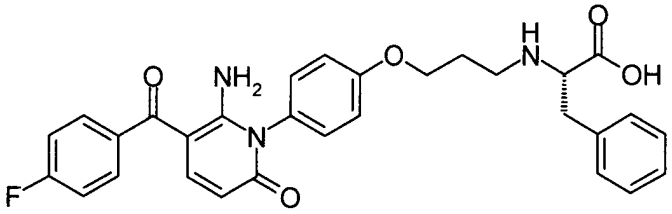
De **Exemplo 5.** 100% de pureza de LCMS, m/z 500 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 2,33 (3H, s), 2,90-3,07 (3H, m), 3,76 (1H, d), 3,92 (1H, d), 5,72 (1H, d), 3,20-7,42 (9H, m), 7,49 (4H, m).

Exemplo 81 ácido (S)-2-{4-[6-amino-5-(3-metil-4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]benzilamino}-4-metilpentanóico



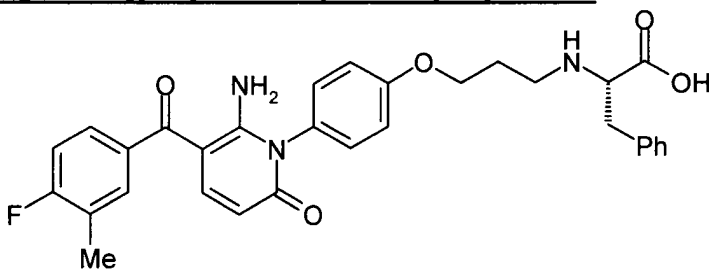
De Exemplo **6.** 98% de pureza de LCMS, m/z 500 $[M+H]^+$.

Exemplo 82 ácido (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-3-fenilpropiônico de ciclopentila



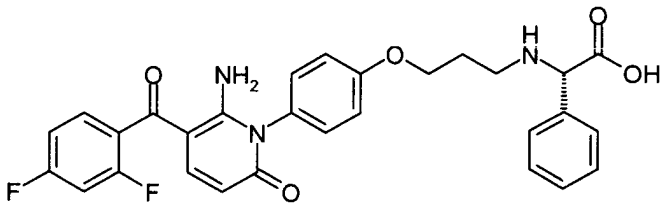
De Exemplo **24.** 93% de pureza de LCMS, m/z 530 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 1,90 (2 H, m), 2,80-2,90 (2 H, m), 3,00 (2 H, m), 3,40 (1H, m), 4,05 (2 H, m), 5,70 (1H, d), 7,10 (1H, d), 3,20 (2 H, d), 7,30 (5H, m), 7,35 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,60 (1H, d).

Exemplo 83 ácido (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(3-metil-4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-3-fenilpropiônico



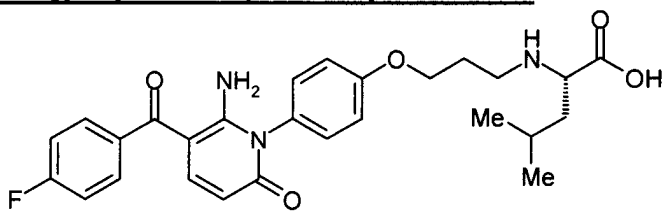
De Exemplo **12.** 96% de pureza de LCMS, m/z 544 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 2,30 (2 H, m), 2,40 (3H, s), 3,30 (1H, m), 4,30 (2 H, m), 4,45 (1H, m), 5,85 (1H, d), 5,40 (1H, m), 5,85 (1H, d), 3,25 (2 H, d), 7,40-7,55 (9H, m), 7,60-7,70 (2 H, m).

Exemplo 84 ácido (S)-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-fenóxi}propilamino)fenilacético



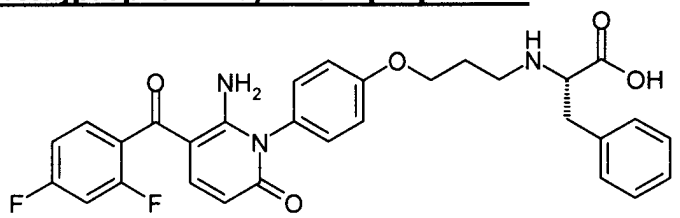
De Exemplo **28.** 82% de pureza de LCMS, m/z 534 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 2,25 (2 H, m), 3,10 (1H, m), 3,25 (1H, m), 4,20 (1 H, m), 5,83 (1H, d), 7,15 – 7,60 (13H, d).

Exemplo 85 ácido (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-4-metilpentanóico



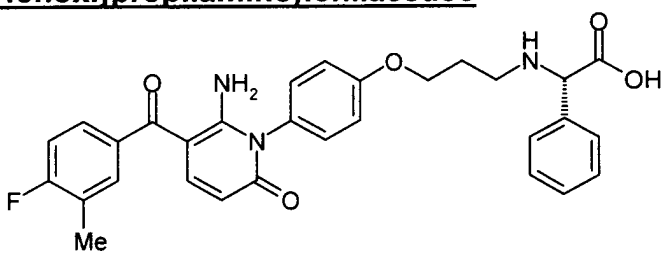
De **Exemplo 25.** 100% de pureza de LCMS, m/z 496 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 1,00 (6H, m), 1,75-1,90 (3H, m), 2,30 (2 H, m), 3,10-3,30 (2 H, m), 4,00 (1H, m), 4,25 (2 H, m), 5,85 (1H, d), 5,40 (1H, m), 5,85 (1H, d), 3,20 (2 H, d), 7,30 (2 H, d), 7,40 (2 H, t), 7,55 (1H, m), 7,65 (2 H, m).

Exemplo 86 ácido (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-3-fenilpropiônico



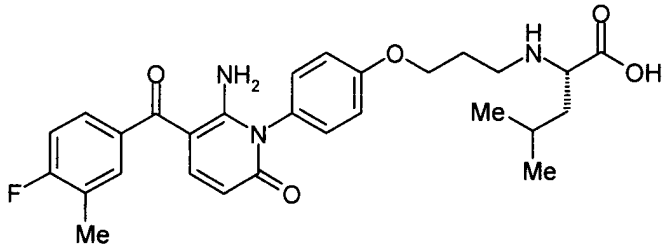
De Exemplo 29. 100% de pureza de LCMS, m/z 548 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 2,15 (2 H, m), 3,15-3,30 (3H, m), 3,35 (1H, m), 4,10 (2 H, m), 4,20 (1H, m), 5,65 (1H, d), 7,15 (2 H, d), 3,20– 7,35 (11H, m)

Exemplo 87 ácido (S)-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il-fenóxi}propilamino)fenilacético



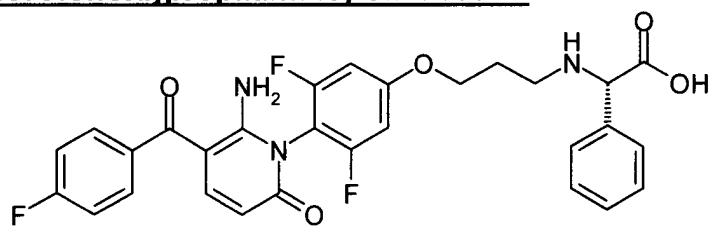
De Exemplo 26. 95% de pureza de LCMS, m/z 530 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 2,15 (3H, s) -2,35 (2 H, m), 2,85 (2 H, m), 3,05 (2 H, m), 4,10 (2 H, m), 5,25 (1H, m), 5,70 (1H, d), 4,25 (2 H, m), 5,85 (1H, d), 5,40 (1H, m), 5,85 (1 H, d), 7,10 (2 H, d), 3,25 (2 H, d), 7,3 (1H, d), 7,35 (1H, m), 7,40-7,55 (5H, m), 7,60 (2 H, m).

Exemplo 88 ácido (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metila benzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-4-metilpentanóico



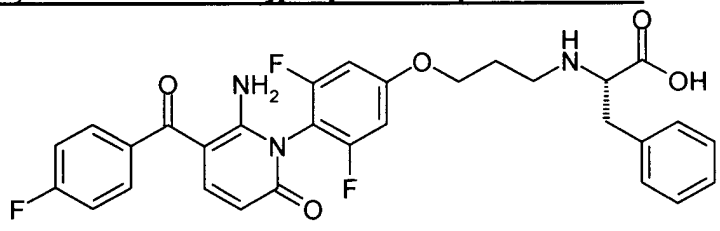
De Exemplo 27. 94% de pureza de LCMS, m/z 510 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 0,90 (6H, br s), 1,65-1,80 (3H, m), 2,1-2,30 (3H, s+ 2 horas, m), 3,0-3,20 (2 H, m), 3,90 (1H, m), 4,15 (2 H, m), 5,65 (1H, d), 7,15 (2 H, d), 3,20-7,30 (3H, m), 7,30 (1H, m), 7,40 (1H, d), 7,45 (2 H, s).

Exemplo 89 ácido S)-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenilacético



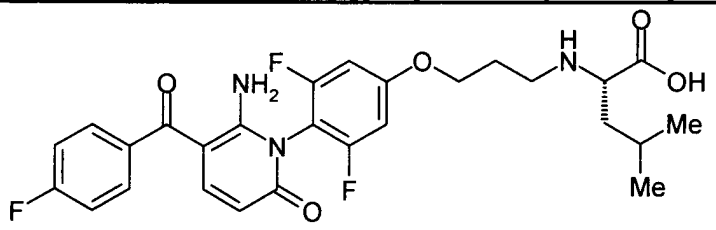
De Exemplo 13. 91% de pureza de LCMS, m/z 552 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 2,10-2,25 (2 H, br m), 2,80 (1H, m), 3,00 (1H, m), 4,15 (2 H, d), 5,20 (1H, s), 5,70 (1H, d), 5,65 (1H, d), 6,95 (2 H, d), 7,30 (2 H, t), 7,30 (1H, m), 7,40 -7,60 (8H, m).

Exemplo 90 ácido (S)-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenilacético



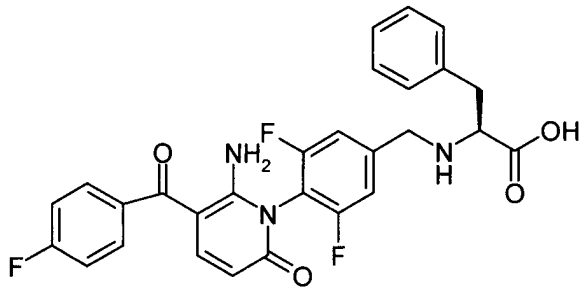
De Exemplo 14. 98% de pureza de LCMS, m/z 566 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 2,35 (2 H, m), 3,1-3,3 (3H, m), 3,50 (1H, m), 4,25-4,40 (3H, m), 5,80 (1H, d), 5,70 (1H, d), 7,10 (2 H, d), 7,30 -7,45 (7H, m), 7,60-7,70 (3H, m).

Exemplo 91 ácido (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenoxifenóxi}propilamino)-4-metilpentanóico



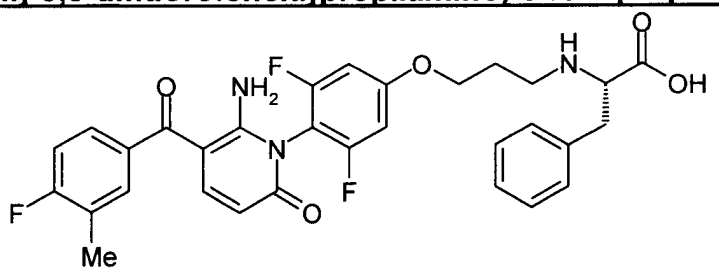
De Exemplo 15. 92% de pureza de LCMS, m/z 532 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 0,95 (6H, m), 1,8 (3H, m), 2,30 (2 H, m), 3,10-3,25 (2 H, m), 3,95 (1H, m), 4,25 (2 H, m), 5,80 (1H, d), 7,10 (2 H, m), 7,40 (2 H, m), 7,60 (1H, m), 7,65 (2 H, m).

Exemplo 92 ácido (S)-2-{4-[6-amino-5-(2,4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorobenzilamino}-3-fenilpropiônico



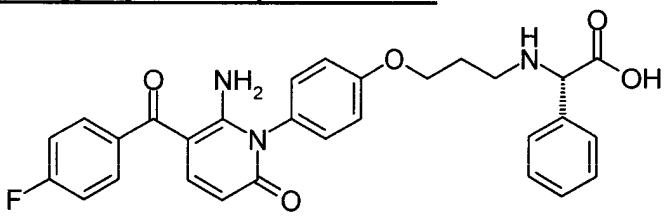
De Exemplo 10. 95% de pureza de LCMS, m/z 522 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 3,30 (2 H, m), 4,15 (1H, m), 4,25 (2 H, m), 5,75 (1H, d), 7,15-7,35 (9H, m), 5,20 (1 H, m), 5,90 (1H, d), 7,35-7,50 (9H, m), 7,55 (2 H, m), 7,65 (1H, d).

Exemplo 93 ácido (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)-3-fenilpropiônico



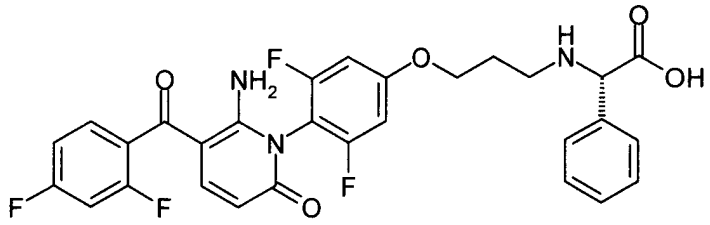
De Exemplo 18. 92% de pureza de LCMS, m/z 580 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 2,30 (2 H, m), 2,40 (3H, s), 3,15-3,35 (4H, m), 3,50 (1H, m), 4,30 (2 H, m), 4,35 (1H, m), 5,80 (1H, d), 7,10 (2 H, m), 7,35-7,50 (7H, m), 7,55 (1H, m), 7,65 (1H, m).

Exemplo 94 ácido (S)-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-fenóxi}propilamino)fenilacético



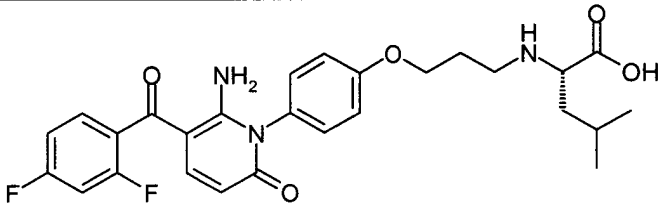
De Exemplo 23. 87% de pureza de LCMS, m/z 516 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 2,25 (2 H, m), 2,80 (1H, m), 3,10 (1H, m), 4,15 (2 H, m), 5,30 (1H, s), 5,75 (2 H, d), 7,15 (2 H, d), 3,25 (2 H, d), 7,40 (2 H, t), 7,50-7,70 (7H, m).

Exemplo 95 ácido (S)-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenilacético



De Exemplo 20. 84% de pureza de LCMS, m/z 570 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 2,30 (2 H, m), 2,90 (1H, m), 3,15 (1H, m), 4,23 (2 H, m), 5,32 (1H, s), 5,85 (1H, d), 7,10 (2 H, d), 7,50 (3H, m), 7,60-7,65 (6H, m).

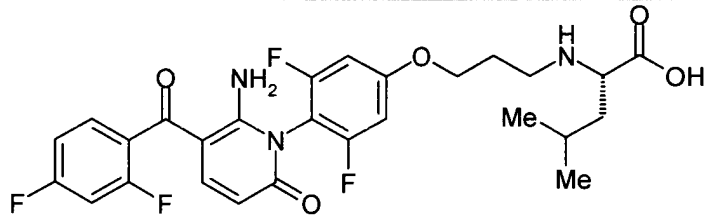
Exemplo 96 ácido (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]fenóxi}propilamino)-4-metilpentanóico



De Exemplo 30. 93% de pureza de LCMS, m/z 514 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 0,95 (6H, m), 1,85 (3H, m), 2,30 (2 H, m), 3,15-3,22 (2 H, m), 3,99 (1H, m), 4,21 (2 H, m), 5,77 (1H, d), 3,20 (2 H, d), 7,30 (4H, m), 7,45

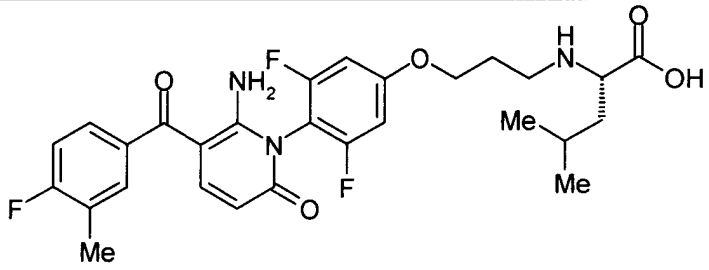
(1H, m), 7,55 (1H, m).

Exemplo 97 ácido (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)-4-metilpentanóico



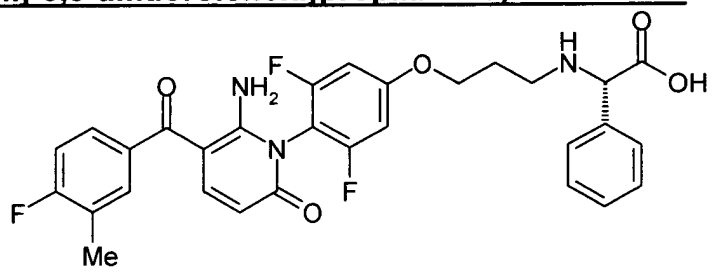
De Exemplo 22. 88% de pureza de LCMS, m/z 550 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 0,80-0,95 (6H, m),1,50-1,85 (3H, m), 1,95-2,10 (2 H, m), 2,95-3,05 (2 H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,05-4,15 (2 H, m), 5,65 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,10-3,20 (1H, m), 3,25-7,30 (1H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,80-8,25 (1H, br s), 9,90-10,20 (1H, br s).

Exemplo 98 ácido (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)-4-metilpentanóico



De Exemplo 19. 93% de pureza de LCMS, m/z 546 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO), δ: 0,95-1,05 (6H, m), 1,55-1,75 (2 H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,10-2,25 (2 H, m), 2,35 (3H, s), 3,00-3,15 (2 H, m), 3,70 (1H, m), 4,15-4,30 (2 H, m), 5,80 (1H, d), 7,10 (1H, d), 3,25-7,35 (1H, m), 7,40-7,45 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 8,90-10,70 (2 H, br s).

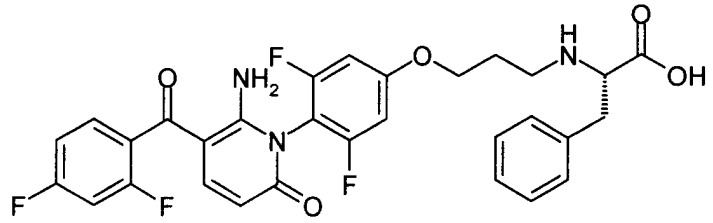
Exemplo 99 ácido (S)-(3-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenilacético



De Exemplo 17. 100% de pureza de LCMS, m/z 566 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400

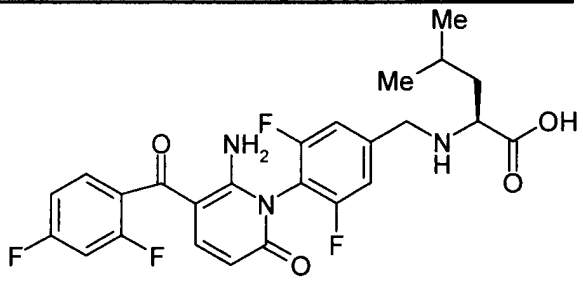
MHz, d_6-DMSO), δ: 2,05-2,20 (2 H, m), 2,30 (3H, s), 2,75-3,05 (2 H, m), 4,05-4,20 (2 H, m), 4,65-4,85 (1H, m), 5,70 (1H, d), 7,00 (1H, d), 3,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,60 (8H, m).

Exemplo 100 ácido (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}-propilamino)-3-fenilpropiônico



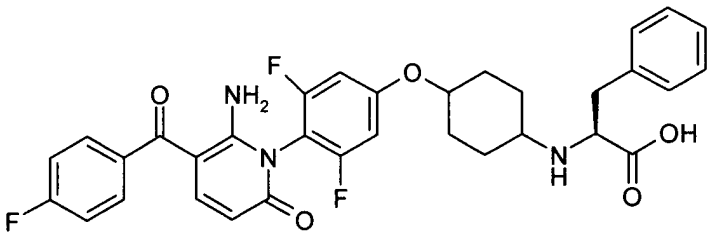
De Exemplo 21. 100% de pureza de LCMS, m/z 584 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 2,05-2,15 (2 H, m), 3,00-3,10 (3H, m), 4,00-4,25 (4H, m), 5,75 (1H, d), 7,05 (1H, d), 3,25-7,50 (8H, m), 7,55-7,65 (1H, m).

Exemplo 101 ácido (S)-2-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorobenzilamino}-4-metilpentanóico



De Exemplo 11. 92% de pureza de LCMS, m/z 506 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD), δ: 0,85-1,05 (6H, m), 1,65-1,85 (3H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,25-4,35 (2 H, m), 5,75 (1H, d), 6,90 (1H, d), 7,00-7,10 (2 H, m), 7,35-7,45 (4H, m).

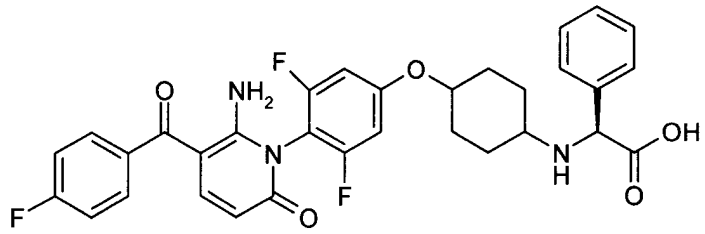
Exemplo 102 ácido (S)-2-(4-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}cicloexilamino)-4-metilpentanóico



De Exemplo 31. 91% de pureza de LCMS, m/z 606 $[M^+H]$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,55-2,55 (8H, m), 3,20-3,40 (2 H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 4,85-4,95 (1H, m), 5,95 (1H, d), 6,95-7,10 (2 H, m), 7,35-

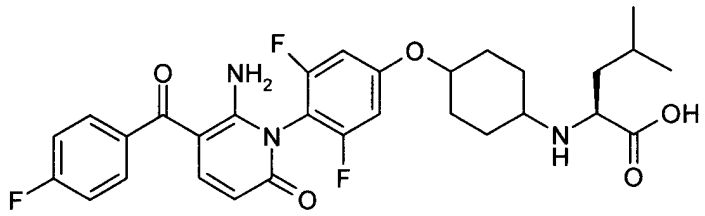
7,55 (6H, m), 7,70-7,80 (2 H, m), 7,80-7,85 (1H, d).

Exemplo 103 ácido (2*S*)-[(4-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}cicloexil)amino](fenil)acético



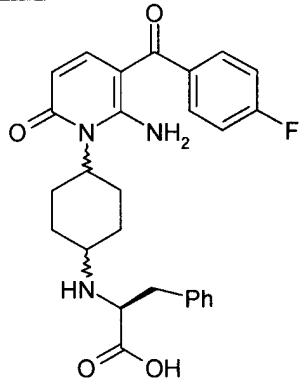
De Exemplo 32. 89% de pureza de LCMS, m/z 592 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,60-1,75 (2 H, m), 1,80-1,95 (2 H, m), 2,00-2,15 (2 H, m), 2,15-2,30 (2 H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 4,75-4,80 (1H, m), 5,80 (1H, d), 6,85-6,95 (2 H, m), 3,20-7,30 (2 H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,55-7,65 (4H, m), 7,65-7,70 (1H, m).

Exemplo 104 *N*-(4-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}cicloexil)-L-leucina



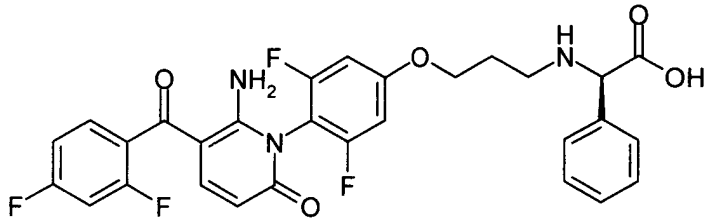
De Exemplo **33.** 93% de pureza de LCMS, m/z 572 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 0,85-1,00 (6H, m), 1,45-2,00 (9H, m), 2,05-2,25 (3H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 4,30 e 4,65 (0,5H cada, m), 5,70 (1H, d), 6,75-6,85 (2 H, m), 7,10-7,15 (2 H, m), 7,45-7,55 (2 H, m), 7,55-7,65 (1H, m).

Exemplo 105 ácido (S)-2-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]cicloexil amino}-3-fenilpropiônico



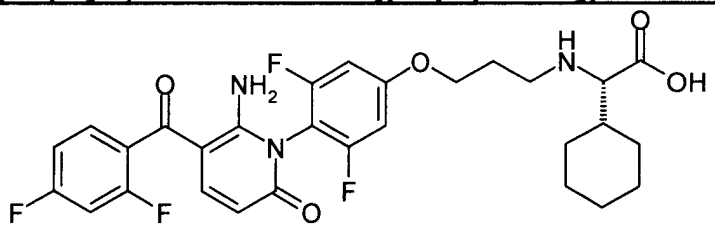
De Exemplo **34.** 98% de pureza de LCMS, m/z 478 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ: 1,55-1,85 (4H, m), 1,95-2,20 (2 H, m), 2,30-2,75 (2 H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 3,25-3,35 (2 H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 5,60 (1H, d), 7,05-7,15 (2 H, m), 7,15-7,35 (5H, m), 7,35-7,45 (3H, m).

Exemplo 106 ácido (R)-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenilacético



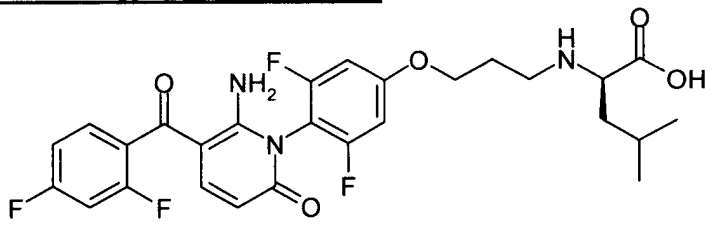
De Exemplo **42.** 88% de pureza de LCMS, m/z 570 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO), δ: 2,05-2,20 (2 H, m), 2,75-2,95 (2 H, m), 4,10-4,20 (2 H, m), 4,30-4,50 (1H, m), 5,75 (1H, d), 7,00-7,10 (2 H, m), 3,20-7,30 (1H, m), 7,35-7,50 (7H, m), 7,55-7,65 (1H, m).

Exemplo 107 ácido (2*S*)-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino](cicloexil)acético



De **Exemplo 48**, 95% de pureza de LCMS, m/z 576 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO), δ: 10,16 (1H, br s),8,78 (1H, br s), 8,12 (1H, br s), 7,62-7,53 (1H, m), 7,47-7,32 (2 H, m), 3,27-3,21 (1H, m), 7,07 (2 H, d, J=10,2Hz), 5,74 (1H, d, J=9,6Hz), 4,19 (2 H, t, J=5,7Hz), 3,85-3,75 (1H, m),3,15-3,00 (2 H, m), 2,20-2,05 (2 H, m),1,95-1,60 (6H, m), 1,40-0,90 (5H, m).

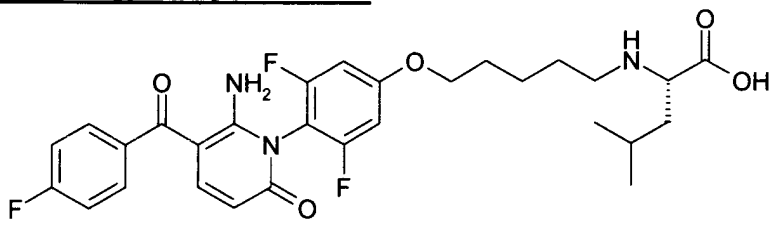
Exemplo 108 *N*-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)-D-leucina



De Exemplo **50.** 90% de pureza de LCMS, m/z 550 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300

MHz, DMSO), δ: 7.63-7,52 (1H, m), 7,46-7,32 (2 H, m), 3,28-7,10 (1H, m), 7,06 (2 H, d, J=10,2Hz), 5,73 (1H, d, J=9,9Hz), 4,25-4,15 (2 H, m), 3,90-3,80 (1H, m), 3,20-3,00 (2 H, m), 2,20-2,05 (2 H, m), 1,80-1,55 (3H, m), 0,98-0,90 (6H, m).

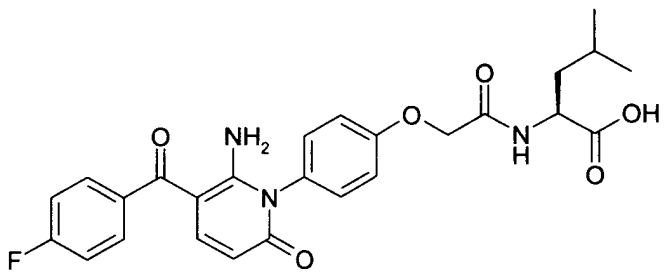
Exemplo 109 *N*-(5-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}pentil)-L-leucina



De Exemplo **55.** A uma solução de *N*-(5-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}pentil)-L-leucinato de ciclopentila (33 mg, 0,05 mmol) em THF (1 ml) e água (1 ml) foi adicionado LiOH (25 mg, 1,05 mmol, 20eq). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, antes de ser aquecida a 80 ^{0}C durante 10 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e água (5 ml) adicionada. O pH foi ajustado para 7 utilizando HCl a 1M e a camada aquosa extraída com 1-butanol (3 x 5 ml). Os extratos combinados orgânicos foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi triturado com Et_2O, coletado por filtração e purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto título como um sólido branco como o sal de mono-TFA (7 mg, 24% de produção).

LC/MS: m/z 560 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,62-7,51 (3H, m), 7,34 (2 H, m), 7,05 (2 H, m), 5,72 (1H, d, J=9,8 Hz), 4,09 (2 H, t, J=5,7 Hz), 3,23 (1H, m), 2,80 (2 H, m), 1,79-1,43 (9H, m), 0,89 (6H, t, J=6,7 Hz).

Exemplo 110 *N*-({4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]fenóxi}-acetil)-L-leucina

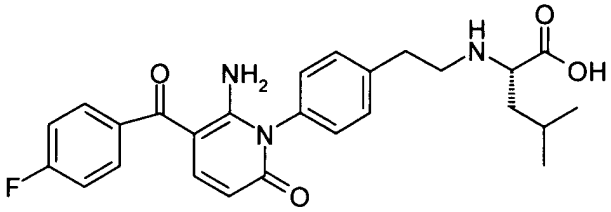


De **Exemplo 56**. A uma solução de *N*-({4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-

oxopiridin-1(2*H*)-il]fenóxi}acetil)-L-leucinato de ciclopentila (35 mg, 0,06 mmol) em THF (1 ml) e água (1 ml) foi adicionado LiOH (30 mg, 1,24 mmol, 20eq). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, concentrada sob pressão reduzida e água (5 ml) adicionada. O pH foi ajustado para 7 utilizando HCl a 1M e a camada aquosa extraída com 1-butanol (3 x 5 ml). Os extratos combinados orgânicos foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi triturado com Et_2O, filtrado e secado sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido creme (11 mg, 36% de produção).

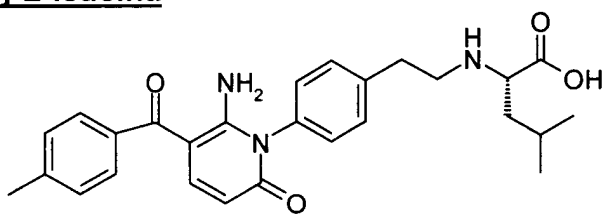
LC/MS: m/z 496 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,58-7,53 (3H, m), 7,43 (1H, d, J=9,6 Hz), 7,36-6,98 (6H, m), 5,68 (1H, d, J=9,6 Hz), 4,58 (2 H, s), 3,90 (1H, m), 1,67-1,31 (3H, m), 0,86 (6H, m).

Exemplo 111 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucina



De **Exemplo 58.** LC/MS: m/z 466 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,21 (1H, br s), 7,60-7,44 (4H, m), 7,39-7,30 (4H, m), 5,76-5,69 (1H, m), 4,00-3,85 (1H, m), 3,10-2,95 (2 H, m), 1,85-1,60 (3H, m), 1,30-1,10 (2 H, m), 0,95 (6H, d, J=6Hz).

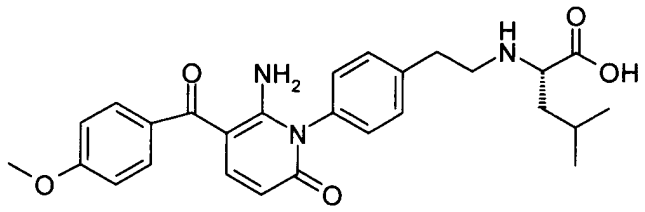
Exemplo 112 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(4-metilfenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucina



De **Exemplo 63**. LC/MS: m/z 462 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ: 7,69 (1H, d, J=9,6Hz), 7,53 (2 H, d, J=3,2 Hz), 7,45 (2 H, d, J=8,1 Hz), 7,34 (2 H, d, J=7,8 Hz), 3,25 (2 H, d, J=8,4 Hz), 5,80 (1H, d, J=9,6 Hz), 3,15 (1H, m), 3,02-2,75 (4H, m), 2,45 (3H, s), 1,73 (1H, m), 1,56-1,22 (2 H, m), 0,96

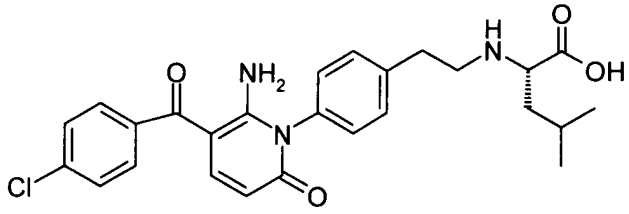
(6H, dd).

Exemplo 113 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(4-metoxifenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucina



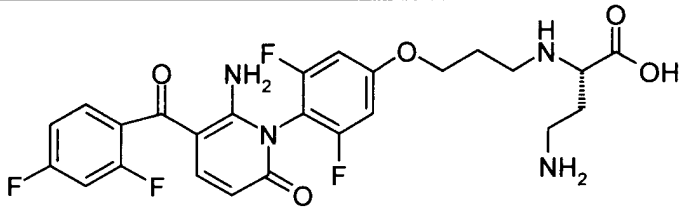
De **Exemplo 64**. LC/MS: m/z 478 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,28 (2 H, d, J=8,7Hz), 7,15 (2 H, d, J=8,1Hz), 7,04 (1H, d, J=9,3 Hz), 6,89 (4H, m), 4,87 (1H, d, J=9,3Hz), 3,78 (1H, m), 3,41 (3H, s), 2,75 (2 H, m), 1,78 (1H, m), 1,24 (2 H, m), 0,86 (6H, t).

Exemplo 114 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(4-clorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucina



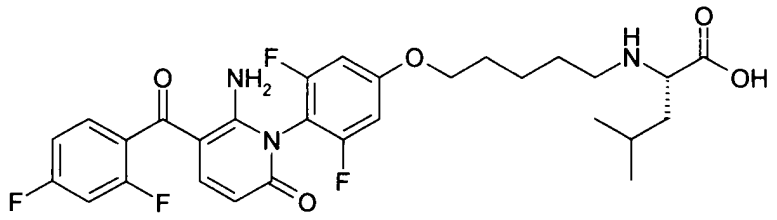
De Exemplo **65**. LC/MS: m/z 482 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ: 7,16 (1H, d), 7,52 (6H, m), 3,23 (2 H, d), 6,82 (1H, d), 3,15 (1H, t), 1,74 (1H, m), 1,44 (2 H, m), 0,93 (6H, dd).

Exemplo 115 (2*S*)-4-amino-2-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino]butanoato



De **Exemplo 52**. LC/MS: m/z 537 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,52 - 7,75 (2 H, m), 7,30 - 7,48 (2 H, m), 3,20 - 3,29 (1H, m), 7,09 (2 H, d, J=9,7 Hz), 4,23 (1H, t, J=6,1Hz), 4,07 - 4,17 (2 H, m), 2,14 - 2,32 (2 H, m), 1,22 - 1,41 (6H, m), 0,88 (4H, t, J=7,3 Hz)

Exemplo 116 *N*-(5-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}pentil)-L-leucina

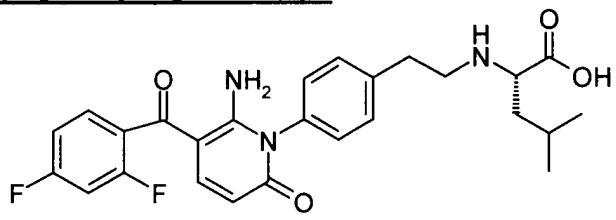


De **Exemplo 54.** A uma solução de *N*-(5-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}pentil)-L-leucinato de terc-butila (21 mg, 0,04 mmol) em DCM (2,5 ml) foi adicionado TFA (2,5 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, antes de concentrar sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeOH mínimo e azeotropado com 1:1 de tolueno/DCM três vezes. O composto título foi fornecido como um sólido de cor creme como o sal de mono-TFA (21 mg, 92% de produção).

LC/MS: m/z 634 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,14 (1H, br s), 8,21 (1H, br s), 7,57 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,34 (1H, dd, J=9,6, 2,4 Hz), 3,21 (1H, m), 7,06 (2 H, d, J=10,2 Hz), 5,73 (1H, d, J=9,9 Hz), 4,10 (2 H, t, J=5,7 Hz), 3,40 (1H, m), 2,84 (2 H, t, J=6,6 Hz), 1,79-1,48 (9H, m), 0,90 (6H, t, J=6,3 Hz).

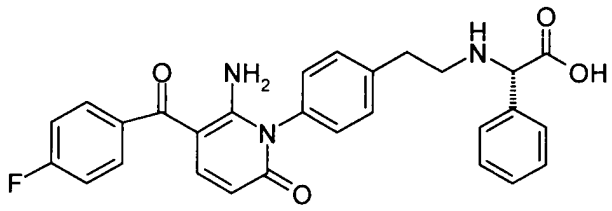
Os exemplos seguintes foram preparados de uma maneira similar:

Exemplo 117 *N*-[2-(4-{6-amino-5-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucina



De **Exemplo 60.** LC/MS: m/z 484 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,06 (1H, br s), 9,17 (2 H, br s), 7,55-6,94 (8H, m), 5,72 (1H, d, J=9,6Hz), 4,05-3,93 (1H, m), 3,40-3,10 (3H, m), 1,85-1,65 (4H, m), 0,95 (6H, d, J=5,7Hz).

Exemplo 118 ácido (2*S*)-{[2-(4-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]amino}(fenil)etanóico



De **Exemplo 62**. LC/MS: m/z 486 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,80 (2 H, br s), 7,70-3,20 (14H, m), 5,70 (1H, d, J=9,6Hz), 5,24 (1H, s), 3,20-2,90 (4H, m).

Avaliação de Atividades Biológicas

Atividade de p38 MAP cinase

A capacidade dos compostos inibirem atividade de p38 MAP cinase foi avaliada em um ensaio realizado por Upstate (Dundee UK). Em um volume de reação final de 25 ml, p38 MAP cinase (5-10 mU) é incubada com Tris a 25mM pH 7,5, 0,002 mMEGTA, 0,33 mg/ ml de proteína básica de mielina, MgAcetato a 10mM e [g-33p-ATP] (atividade específica de aproximadamente 500cpm/pmol, concentração como requerida). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Após incubação durante 40 minutos em temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 ml de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 ml da reação são em seguida manchados em uma esteira filtrante P30 e lavados três vezes durante cinco minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes da secagem e contagem de cintilação.

Pontos de dados duplicados são geralmente formados a partir de uma série de diluição 1/3 log de uma solução de matéria-prima em DMSO. Nove etapas de diluição são feitas a partir de uma concentração máxima de 10μM, e um absoluto 'nenhum composto' é incluído. O ensaio padrão de ligação de filtro radiométrico é realizado em uma concentração ATP a, ou próximo do Km. Os dados das contagens de cintilação foram coletados e submetidos à análise *free-fit* por *software* Prism. A partir da curva gerada, a concentração fornecendo 50% de inibição é determinada e reportada.

Estimulação por LPS de células THP-1

As células THP-1 foram colocadas em 100 μl em uma densidade de 4 x 10^4 células/cavidade em cultura de tecido de 96 cavidades com base

em V e incubadas a 37°C em 5% de CO_2 durante 16 horas. 2 horas após a adição do inibidor em 100µl de meios de cultura de tecido, as células foram estimuladas com LPS (linhagem *E coli* 005:B5, Sigma) em uma concentração final de 1µg/ ml e incubadas a 37°C em 5% de CO_2 durante 6 horas. Os níveis de TNF-α foram avaliados a partir de sobrenadantes livres de células por ELISA sanduíche (R&D Systems #QTA00B).

Estimulação por LPS de sangue total humano

Sangue total foi tirado por punção venosa utilizando tubos *vacutainer* heparinizados (Becton Dickinson) e diluído em volume igual de meios de cultura de tecido RPMI1640 (Sigma). 100 µl foram semeados em placas tratadas de cultura de tecido de 96 cavidades com base em V. 2 horas após a adição do inibidor em 100 µl de meios RPMI1640, o sangue foi estimulado com LPS (linhagem *E coli* 005:B5, Sigma) em uma concentração final de 100ng/ ml e incubados a 37°C em 5% de CO_2 durante 6 horas. Os níveis de TNF-α foram avaliados a partir dos sobrenadantes livres de células por ELISA sanduíche (R&D Systems #QTA00B)

Os valores de IC50 foram distribuídos para uma das três faixas como segue:

Faixa A: IC50 < 100nM

Faixa B: 100nM < IC50 <1000nM

Faixa C: IC50 >1000nM

Tabela de Resultados

Exemplo	**Atividade inibidora *versus* p38 MAPKa**	**Atividade inibidora *versus* liberação de THP-1 TNFα**	**Atividade inibidora *versus* liberação de TNFα sangue total humano**
1	B	C	NT
2	B	C	NT
3	B	C	C
4	B	C	NT
5	B	C	NT

6	B	C	NT
7	A	C	NT
8	A	B	NT
9	A	B	C
10	A	B	NT
11	A	B	C
12	A	B	NT
13	A	A	NT
14	A	A	NT
15	A	A	C
16	A	A	NT
17	A	A	NT
18	A	A	NT
19	A	A	C
20	A	A	B
21	A	A	C
22	A	A	B
23	A	B	NT
24	A	B	NT
25	A	B	C
26	A	B	NT
27	B	B	C
28	A	A	NT
29	A	B	NT
30	A	A	NT
31	A	A	NT
32	A	A	NT
33	A	A	NT

34	B	C	NT
35	B	C	NT
36	A	A	C
37	A	B	NT
38	A	A	C
39	A	B	NT
40	A	A	NT
41	B	A	C
42	A	A	B
43	A	A	NT
44	B	A	NT
45	A	A	NT
46	B	A	B
47	A	A	B
48	A	A	C
49	A	B	C
50	A	A	NT
51	A	A	NT
52	A	A	B
53	A	A	B
54	A	A	NT
55	B	A	NT
56	B	C	NT
57	B	A	B
58	B	A	B
59	B	A	B
60	B	A	NT
61	B	A	NT

62	B	B	NT
63	C	A	NT
64	C	B	NT
65	B	A	NT
66	B	B	NT
67	B	B	C
68	NT	NT	NT
69	NT	NT	NT
70	NT	NT	NT
71	A	C	NT
72	A	NT	NT
73	A	NT	NT
74	A	NT	NT
75	B	NT	NT
76	B	NT	NT
77	A	NT	NT
78	B	NT	NT
79	B	NT	NT
80	A	NT	NT
81	B	NT	NT
82	A	NT	NT
83	A	NT	NT
84	A	NT	NT
85	A	NT	NT
86	C	NT	NT
87	B	NT	NT
88	A	NT	NT
89	A	NT	NT

90	A	NT	NT
91	A	NT	NT
92	A	NT	NT
93	A	NT	NT
94	A	NT	NT
95	A	NT	NT
96	A	NT	NT
97	A	NT	NT
98	A	NT	NT
99	A	NT	NT
100	A	NT	NT
101	A	NT	NT
102	A	NT	NT
103	A	NT	NT
104	A	NT	NT
105	B	NT	NT
106	A	NT	NT
107	A	NT	NT
108	A	NT	NT
109	A	NT	NT
110	B	NT	NT
111	B	NT	NT
112	NT	NT	NT
113	NT	NT	NT
114	NT	NT	NT
115	NT	NT	NT
116	A	NT	NT
117	A	NT	NT

118	A	NT	NT

Ensaio de Carboxilesterase de Célula Rompida

Qualquer determinado composto da presente invenção em que R_1 é um grupo éster pode ser testado para determinar se ele atende ao requisito de que ele seja hidrolisado por esterases intracelulares, testando-se seguinte ensaio.

Preparação de extrato celular

Células de tumores U937 ou Hut78 (~ 10^9) foram lavadas em 4 volumes de Dulbeccos PBS (~ 1 litro) e peletadas a 525 g durante 10 minutos a 4°C. Isto foi repetido duas vezes e a pélete celular final foi ressuspensa em 35 ml de tampão de homogeneização frio (Trizma a 10 mM, NaCl a 130 mM, $CaCl_2$ a 0,5 mM de pH 7,0 a 25°C). Os homogeneizados foram preparados por cavitação de nitrogênio (49,21 kg/cm^2 (700 psi) durante 50 minutos a 4°C). O homogeneizado foi mantido em gelo e suplementado com um coquetel de inibidores em concentrações finais de:

Leupeptina 1 µM
Aprotinina 0.1 µM
E64 8 µM
Pepstatina 1.5 µM
Bestatina 162 µM
Quimostatina 33 µM

Após clarificação do homogeneizado celular por centrifugação a 525 g durante 10 minutos, o sobrenadante resultante foi utilizado como uma fonte de atividade de esterase e foi armazenado a -80°C até ser requerido.

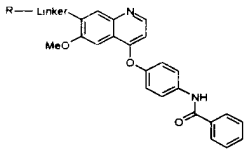
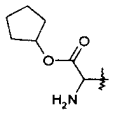
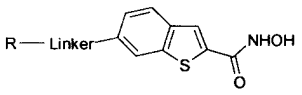
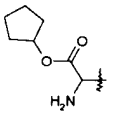
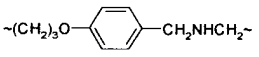
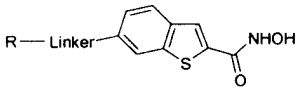
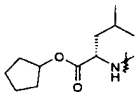
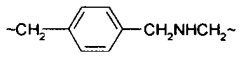
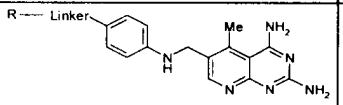
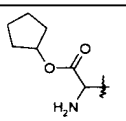
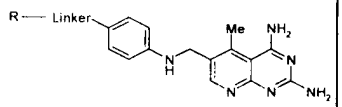
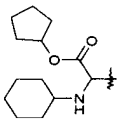
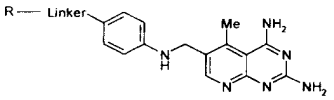
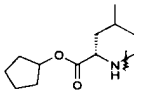
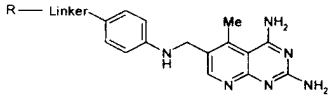
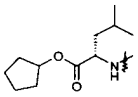
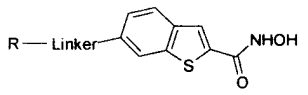
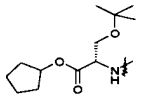
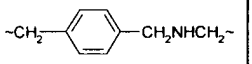
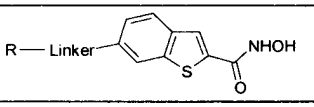
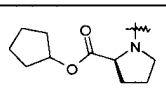
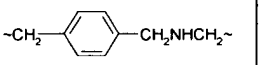
Avaliação de clivagem de éster

Hidrólise de ésteres para os ácidos carboxílicos correspondentes pode ser avaliada utilizando o extrato celular, como acima preparado. Para este efeito extrato celular (~30 µg / volume total de ensaio de 0,5 ml) foi incubado a 37°C em um tampão de Tris- HCl a 25 mM, NaCl a 125 mM, pH 7,5 a 25°C. Em tempo zero o éster (substrato) foi em seguida adicionado em uma concentração final de 2,5 µM e as amostras foram incubadas a 37°C

durante o tempo apropriado (geralmente 0 ou 80 minutos). Reações foram interrompidas pela adição de volumes de 3 x de acetonitrilo. Para amostras de tempo zero o acetonitrilo foi adicionado antes do composto de éster. Após centrifugação a 12000 g durante 5 minutos, as amostras foram analisadas para o éster e seu ácido carboxílico correspondente em temperatura ambiente por LCMS (Sciex API 3000, bomba binária HP1100, CTC PAL). A cromatografia foi baseada em uma coluna AceCN (75x2.1mm) e uma fase móvel de 5-95 % de acetonitrilo em água /0,1 % de ácido fórmico.

As taxas de hidrólise são expressas em pg/ ml/min.

Tabela 1 apresenta os dados mostrando que diversos motivos de éster de aminoácido, conjugados a vários inibidores de enzima intracelular por diversas químicas de ligadores diferentes são todos hidrolisados por carboxilesterases intracelulares ao ácido correspondente.

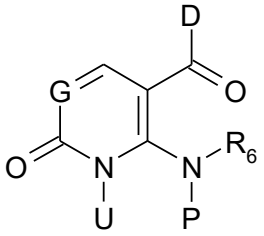
Estrutura do conjugado de éster de aminoácido	R	Ligante	Faixa da taxa de hidrólise células U937 (pg/ml/min)	Preparação de conjugado de éster
		~CH2CH2O~	100-1000	WO2006117552
			1000-50000	WO2006117548
			>50000	WO2006117549
		~CH2CH2O~	>50000	WO2006117567
		~CH2CH2O~	1000-50000	WO2006117567
		~CH2~	1000-50000	WO2006117567
		~CO~	>50000	WO2006117567
			>50000	WO2006117549
			>50000	WO2006117549

Legenda: link= ligante

Tabela 1

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I):



(I)

caracterizado pelo fato de que:

G é –CH=

D é um anel fenila opcionalmente substituído;

R_6 é hidrogênio;

P representa hidrogênio e **U** representa um radical de Fórmula (IA); ou **U** representa hidrogênio e **P** representa um radical de Fórmula (IA);

$$–A-(CH_2)_z-X^1-L^1-Y-NH-CHR_1R_2 \quad (IA)$$

em que

A representa um anel fenila ou ciclohexila opcionalmente substituído;

z é 0 ou 1;

Y é uma ligação, –C(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)NR_3-$, $-C(=S)-NR_3$, $-C(=NH)NR_3$ ou

$-S(=O)_2NR_3-$ em que R_3 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

L^1 é um radical divalente de Fórmula $–(Alq^1)_m(Q)_n(Alq^2)_p-$ em que **m**, **n** e **p** são independentemente 0 ou 1,

Q é (i) um radical mono ou bicíclico carbocíclico opcionalmente substituído apresentando 5 a 13 membros no anel ou um ou heterocíclico divalente mono ou bicíclico opcionalmente substituído tendo 5 a 13 membros, ou (ii), no caso onde tanto m quanto p são 0, um radical divalente de Fórmula $–X^2-Q^1-$ ou $–Q^1-X^2-$ em que X^2 é –O-, S- ou NR^A- em que R^A é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída, e Q^1 é um radical mono ou bicíclico carbocíclico opcionalmente substituído apresentando 5 a 13 membros no anel ou heterocíclico divalente mono ou bicíclico opcionalmente substituído tendo

5 a 13 membros,

Alq^1 e **Alq^2** independentemente representam radicais C_3-C_7 cicloalquila opcionalmente substituída divalentes, ou radicais C_1-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquenileno, ou C_2-C_6 alquinileno opcionalmente substituído lineares ou ramificados, que podem opcionalmente conter ou terminar em uma ligação de éter (–O-), tioéter (-S-) ou amino (–NR^A-) em que R^A é hidrogênio ou C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída; e

X^1 representa uma ligação, -C(=O), -$S(=O)_2$-, –$NR_4C(=O)$-, -$C(=O)NR_4$-,–$NR_4C(=O)NR_5$- , -$NR_4S(=O)_2$-, ou -$S(=O)_2NR_4$- em que R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

R_1 é um grupo ácido carboxílico (-COOH), ou um grupo éster de fórmula (-C=O)OR_{14} em que R_{14} é $R_8R_9R_{10}C$- em

(i) R8 é hidrogênio ou (C1-C3) alquil- $(Z_1)_a$-[$(C_1$-$C_3)$alquil$]_b$- ou $(C_2$-$C_3)$alquenil-(Z^1)a-$(C_1$-$C_3)$alquil$]_b$- em que a e b são independentemente 0 ou 1 e Z_1 é –O-, -S- ou –NR_{11}-, em que R_{11} é hidrogênio ou alquil(C_1-C_3); e R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio ou alquil (C_1-C_3);

(ii) R_8 é hidrogênio ou $R_{12}R_{13}N$-(C_1-C_3) alquil opcionalmente substituído - em que R_{12} é hidrogênio ou (C_1-C_3) alquil e R_{13} é hidrogênio ou alquil(C_1-C_3); ou R_{12} e R_{13}, juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico monocíclico opcionalmente substituído de 5 ou 6 átomos no anel ou sistema heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos no anel, e R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio ou (C_1 -C_3) alquil-; ou

(iii) R_8 e R_9 tomados juntamente com o carbono ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico monocíclico opcionalmente substituído de 3 a 7 átomos no anel ou sistema de anel carbocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos no anel, e R_{10} é hidrogênio; e

R_2 é selecionado dentre:

Grupos C_1-C_6 alquila, fenila, 2-, 3- ou 4-hidroxifenila, 2-, 3- ou 4-metoxifenila, 2-, 3- ou 4-piridilmetil, benzil, feniletil, 2-3- ou 4-hidroxibenzil, 2-, 3- ou 4-benziloxibenzil, 2-, 3- ou 4-C_2-C_6 alcóxibenzil e benziloxi (C_1-C_6 alquila);

Grupos $–[Alk]_nR_6$, onde Alk e um grupo (C_1-C_6)alquila ou (C_2-C_6) alquenila, opcionalmente interrompido por um ou mais átomos de –O-, ou –S- ou grupos $–N(R_7)$, em que R_7 é um átomo de hidrogênio ou um grupo (C_1-C_6) alquila, n é 0 ou 1, e R_6 é um grupo C_3-C_8 cicloalquil opcionalmente substituído;

Um grupo benzil substituído no anel fenil por um grupo de fórmula $-OCH_2COR_{15}$, em que R_{15} é hidroxil, amino, (C_1-C_6) alcoxi, fenil (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) alquilamino, di ((C_1-C_6) alquil) amino, fenil (C_1-C_6) alquilamino, o resíduo de um aminoácido ou halogeneto de ácido, éster ou derivado de amida do mesmo, sendo o referido resíduo ligado através de uma ligação amida, sendo o referido aminoácido selecionado a partir de glicina, α ou β alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, metionina, asparagina, glutamina, lisina, histidina, arginina, ácido glutâmico e ácido aspártico;

Um grupo alquil (C_1-C_6) heterocíclico, sendo não substituído ou mono- ou di-substituído no anel heterocíclico com halo, nitro, carboxi, alcoxi (C_1-C_6) alcoxi, ciano, (C1-C6) alcanoil, trifluorometil (C_1-C_6) alquil, hidroxi, formil, amino, (C_1-C_6) alquilamino, di- (C_1-C_6) alquilamino, mercapto, (C_1-C_6) alquiltio, hidróxi (C_1-C_6) alquilio, mercapto (C_1 -C_6) alquil ou (C_1-C_6) alquilfenilmetil; e

Um grupo $-CR_aR_bR_c$ no qual:

cada um de R_a, R_b e R_c é independentemente hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, fenila(C_1-C_6)alquila, (C_3-C_8)cicloalquila; ou

R_c é hidrogênio e R_a e R_b são independentemente fenila ou piridila; ou

R_c é hidrogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, fenil(C_1-C_6)alquila, ou (C_3-C_8)cicloalquila, e R_a e R_b juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam uma cicloalquila de 3 a 8 membros ou um anel heterociclila de 5- a 6-membros; ou

R_a, R_b e R_c juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam uma adamantila; ou

R_a e R_b são cada um independentemente (C_1-C_6)alquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, fenila(C_1-C_6)alquila, ou um grupo como definido para R_c abaixo diferente de hidrogênio, ou R_a e R_b juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel C_3-C_8 cicloalquila, e R_c é hidrogênio, -OH, -SH, halogênio, -CN, -CO_2H, (C_1-C_4)perfluoroalquila, -CH_2OH, -CO_2(C_1-C_6)alquila, -O(C_1-C_6)alquila, -O(C_2-C_6)alquenila, -S(C_1-C_6)alquila, -SO(C_1-C_6) alquila, -SO_2(C_1-C_6) alquila, -S(C_2-C_6)alquenila, -SO(C_2-C_6)alquenila, -SO_2(C_2-C_6)alquenila ou um grupo –Q^2-W em que Q^2 representa uma ligação ou -O-, -S-, -SO- ou -SO_2- e W representa um grupo fenila, (C_3-C_8)cicloalquila, (C_3-C_8)cicloalquilalquila, (C_4-C_8)cicloalquenila ou (C_4-C_8)cicloalquenilalquila, cujo grupo W pode opcionalmente ser substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de hidroxila, halogênio, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6)alquila, -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6)alquila, -CONH(C_1-C_6alquila)$_2$, -CHO, -CH_2OH, (C_1-C_4)perfluoroalquila, -O(C_1-C_6)alquila, -S(C_1-C_6)alquila, -SO(C_1-C_6) alquila, -SO_2(C_1-C_6) alquila, -NO_2, -NH_2, -NH(C_1-C_6) alquila, -N((C_1-C_6) alquil)$_2$, -NHCO(C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6)alquenila, (C_2-C_6)alquinila, (C_3-C_8)cicloalquila, (C_4-C_8)cicloalquenila, fenila ou benzila; e a não ser se especificado diferente no contexto em que ocorre,

o termo "heterociclila" ou "heterocíclico" significa (a) um radical aromático mono-, bi- ou tricíclico contendo um ou dois heteroátomos selecionados de S, N e O, e inclui radicais com dois desses anéis monocíclicos ou um desses anel monocíclico e um anel aril monocíclico, diretamente ligados por uma ligação covalente ou (b) um radical não aromático mono-, bi- ou tricíclico contendo um ou dois heteroátomos selecionados de S, N e O, e a grupos consistindo em um radical não aromático monocíclico contendo um desses heteroátomos que está covalentemente ligado a outro desses radicais ou a um radical carbocíclico monocíclico; e

o termo "substituído" como aplicado a qualquer fração aqui significa substituído com até quatro substituintes compatíveis, cada um independentemente pode ser, por exemplo, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6)alcóxi, hidróxi, hidróxi(C_1-C_6) alquila, mercapto, mercapto(C_1-C_6) alquila, (C_1-

C_6)alquiltio, fenila, halo (incluindo flúor, bromo e cloro), trifluorometil, trifluorometoxi, nitro, nitrila (-CN), oxo, -COOH, -$COOR^A$, -COR^A, -SO_2R^A, -$CONH_2$, -SO_2NH_2, -$CONHR^A$, -SO_2NHR^A,

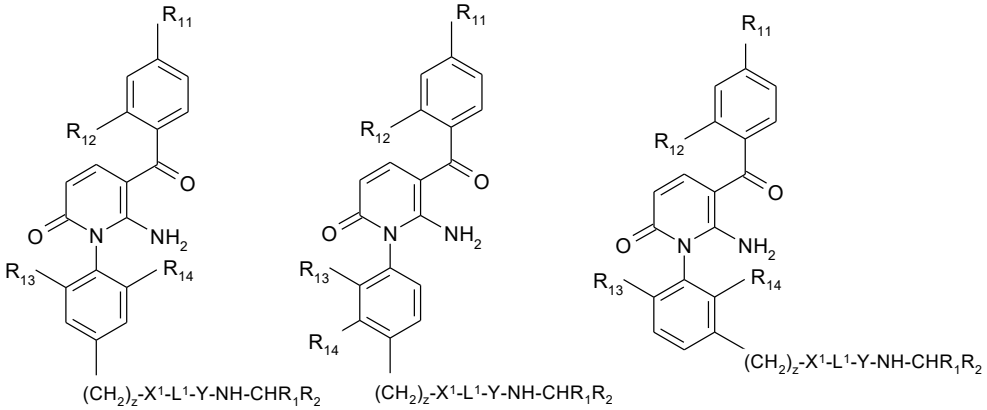
-$CONR^AR^B$, -$SO_2NR^AR^B$, -NH_2, -NHR^A, -NR^AR^B, -$OCONH_2$, -$OCONHR^A$, -$OCONR^AR^B$, -$NHCOR^A$, -$NHCOOR^A$, -NR^BCOOR^A, -$NHSO_2OR^A$, -NR^BSO_2OH, -$NR^BSO_2OR^A$, -$NHCONH_2$, -NR^ACONH_2, -$NHCONHR^B$, -NR^ACONHR^B, -$NHCONR^AR^B$, ou -$NR^ACONR^AR^B$ em que R^A e R^B são independentemente um (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_6) cicloalquila ou fenila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que D é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados de cloro, flúor, metila e metóxi.

3. Composto como reivindicado de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que P é hidrogênio e U é um radical de Fórmula (IA) como definido de acordo com a reivindicação 1.

4. Composto como reivindicado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que A é 1,4 fenileno opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados de cloro e flúor.

5. Composto como reivindicado de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que tem Fórmula (IIA), (IIB) e (IIC):



(IIA) (IIB) (IIC)

em que R_{11} = F, R_{12} = H, R_{13} = H e R_{14} = H; ou

R_{11} = F, R_{12} = F, R_{13} = H e R_{14} = H; ou

R_{11} = F, R_{12} = H, R_{13} = F e R_{14} = F; ou

R_{11} = F, R_{12} = F, R_{13} = F e R_{14} = F; ou

R_{11} = F, R_{12} = F, R_{13} = F e R_{14} = H

e em que z, X^1, L^1, Y, R^1 e R^2 são como definidos de acordo com a reivindicação 1.

6. Composto como reivindicado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o radical –Y-L^1-X^1-$[CH_2]_z$-, é -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -CH_2O-, -CH_2CH_2O-, -$CH_2CH_2CH_2O$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-, -C(=O)-CH_2-, -C(=O)-CH_2O-, -C(=O)-NH-CH_2-, ou -C(=O)-NH-CH_2O-.

7. Composto como reivindicado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que em que R_{14} é metila, etila, n- ou iso-propila, n-, sec- ou terc-butila, cicloexila, alila, fenila, benzila, 2-, 3- ou 4-piridilmetila, N-metilpiperidin-4-il, tetraidrofuran-3-il ou metoxietila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R_2 é (C_1-C_6) alquila.

9. Composto como reivindicado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R_2 é fenila, benzila, cicloexila ou t-butoximetila.

10. Composto como reivindicado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R_1 é um grupo éster de Fórmula -(C=O)OR_{14} em que R_{14} é ciclopentil, e R_2 é fenila, benzila, iso-butila, cicloexila ou t-butoximetila.

11. Composto como reivindicado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que são selecionados de o grupo consistindo em:

Acetato de (S)-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluoro benzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)fenila de ciclopentila

Pentanoato de (S)-2-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3,5-difluorofenóxi}propilamino)-4-metila de ciclopentila

(2*R*)-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino](fenil)acetato de ciclopentila

N-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)-L-leucinato de 2-morfolin-4-iletila

N-(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)-L-leucinato de 2-(Dimetilamino)etila

N-[2-(4-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de Ciclopentila

N-(5-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}pentil)-L-leucinato de ciclopentila

N-[3-(4-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)propil]-L-leucinato de ciclopentila

(2*S*)-4-amino-2-[(3-{4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}propil)amino]butanoato de ciclopentila

N-(5-{4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-difluorofenóxi}pentil)-L-leucinato de ciclopentila

N-[2-(4-{6-amino-5-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de ciclopentila

N-[2-(4-{6-amino-5-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de terc-butila

etanoato de (2*S*)-{[2-(4-{6-amino-5-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]amino}(fenil) de ciclopentila

N-[2-(4-{6-amino-5-[(4-metilfenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de ciclopentila; e

N-[2-(4-{6-amino-5-[(4-clorofenil)carbonil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}fenil)etil]-L-leucinato de ciclopentila

12. Composto como reivindicado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é na forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como reivindicado de acordo com quaisquer reivindicações precedentes, juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

14. Uso de um composto como reivindicado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para o tratamento de doença autoimune ou inflamatória,em que a doença é psoríase, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma,

esclerose múltipla, diabetes, dermatite atópica, doença do enxerto versus hospedeiro, ou lúpus eritematoso sistêmico.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a doença é artrite reumatóide.