



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

(11) PI 0620756-1 B1



(22) Data do Depósito: 12/12/2006

(45) Data de Concessão: 01/06/2021

(54) Título: DERIVADOS DE AMINOÁCIDO MULTICÍCLICOS, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E SEUS USOS PARA INIBIR A ATIVIDADE DE TRIPTOFANO HIDROXILASE 1 (TPH1)

(51) Int.Cl.: C07D 239/36; C07D 239/46; C07D 241/24; C07D 251/22; A61K 31/4192; (...).

(30) Prioridade Unionista: 29/12/2005 US 60/754,955.

(73) Titular(es): TERSERA THERAPEUTICS LLC.

(72) Inventor(es): AROKIASAMY DEVASAGAYARAJ; HAIHONG JIN; QINGYUN LIU; BRETT MARINELLI; LAKSHAMA SAMALA; ZHI-CAI SHI; ASHOK TUNOORI; YING WANG; WENXUE WU; CHENGMIN ZHANG; HAIMING ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2006047579 de 12/12/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/089335 de 09/08/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/06/2008

(57) Resumo: DERIVADOS DE AMINOÁCIDO MULTICÍCLICOS, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E SEUS USOS PARA INIBIR A ATIVIDADE DE TRIPTOFANO HIDROXILASE 1 (TPH1). Compostos de fórmulas I e II são descritos, bem como composições compreendendo-os e métodos de seu uso para tratar, prevenir e controlar doenças e distúrbios mediados por serotonina:

Relatório descritivo da patente de invenção para “**DERIVADOS DE AMINOÁCIDO MULTICÍCLICOS, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E SEUS USOS PARA INIBIR A ATIVIDADE DE TRIPTOFANO HIDROXILASE 1 (TPH1)**”.

[0001] Este pedido reivindica prioridade ao pedido de Patente dos Estados Unidos nº 60/754.955, depositado em 29 de dezembro de 2005.

1. CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] Esta invenção refere-se aos compostos multicíclicos, composições compreendendo-os, e seu uso no tratamento, prevenção e controle de doenças e distúrbios.

1. ANTECEDENTES

[0003] O neurotransmissor de serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] está envolvido em múltiplos aspectos nervosos centrais de controle de humor e em regulação de sono, ansiedade, alcoolismo, abuso de droga, ingestão de alimento, e comportamento sexual. Em tecidos periféricos, a serotonina é relatadamente implicada na regulação de tônus vascular, motilidade intestinal, hemostasia primária, e respostas imunes mediadas por célula. Walther, D.J., e outro, Science 299:76 (2003).

[0004] A enzima triptofano hidroxilase (TPH) catalisa a etapa de limitação de taxa da biossíntese de serotonina. Duas isoformas de TPH foram relatadas: TPH1, que é expressa na periferia, primeiramente no trato gastrointestinal (GI); e TPH2, que é expressa no cérebro. *Id.* A isoforma TPH1 é codificada pelo gene *tph1*; TPH2 é codificada pelo gene *tph2*. *Id.*

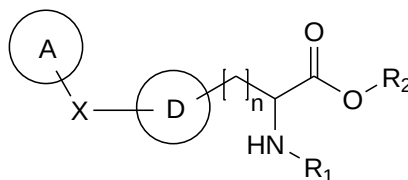
[0005] Camundongos geneticamente deficientes para o gene *tph1* ("camundongos *knockout*") foram relatados. Em um caso, os camundongos relatadamente expressaram quantidades normais de serotoni-

na em regiões cerebrais serotoninérgicas clássicas, porém serotonina largamente deficiente na periferia. *Id.* Em outro, os camundongos *knockout* exibiram atividade cardíaca anormal, que foi atribuída a uma falta de serotonina periférica. Côté, F., e outro, PNAS 100(23): 13525-13530 (2003).

[0006] Porque serotonina está envolvida em tantos processos bioquímicos, fármacos que afetam os níveis de serotonina são freqüentemente acompanhados por efeitos adversos. Desse modo, uma necessidade existe para novos modos de tratamento de doenças e distúrbios que são afetados por serotonina.

3. SUMÁRIO DA INVENÇÃO

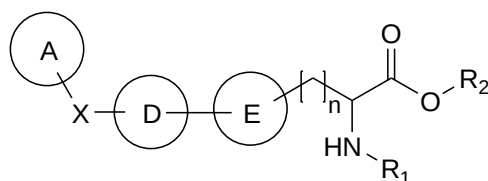
[0007] Esta invenção é direcionada, em parte, aos compostos de fórmula I:



e sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos destes, em que: A é cicloalquila, arila, ou heterociclo opcionalmente substituído; X é uma ligação (*isto é*, A é diretamente ligada a D), -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)-, ou -S(O₂)C(R₃R₄)-; D é arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R₁ é hidrogênio ou alquila, alquil-arila, alquil-heterociclo, arila, ou heterociclo opcionalmente substituído; R₂ é hidrogênio ou alquila, alquil-arila, alquil-heterociclo, arila, ou heterociclo opcionalmente substituído; R₃ é hidrogênio, alcóxi, amino, ciano, halogênio, hidroxila, ou alquila opcionalmente substituída; R₄ é hidrogênio, alcóxi, amino, ciano, halogênio, hidroxila, ou arila ou alquila opcionalmente substituída; cada R₅ é in-

dependentemente hidrogênio ou arila ou alquila opcionalmente substituída; e n é 0-3.

[0008] A invenção também abrangeu compostos de fórmula II:



II

e sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos destes, em que: A é cicloalquila, arila, ou heterociclo opcionalmente substituído; X é uma ligação (*isto é*, A é diretamente ligada a D), -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)-, ou -S(O₂)C(R₃R₄)-; D é arila ou heterociclo opcionalmente substituído; E é arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R₁ é hidrogênio ou alquila, alquil-arila, alquil-heterociclo, arila, ou heterociclo opcionalmente substituído; R₂ é hidrogênio ou alquila, alquil-arila, alquil-heterociclo, arila, ou heterociclo opcionalmente substituído; R₃ é hidrogênio, alcóxi, amino, ciano, halogênio, hidroxila, ou alquila opcionalmente substituída; R₄ é hidrogênio, alcóxi, amino, ciano, halogênio, hidroxila, ou arila ou alquila opcionalmente substituída; R₅ é hidrogênio ou arila ou alquila opcionalmente substituída; e n é 0-3.

[0009] Compostos particulares inibem a atividade de TPH (*por exemplo*, TPH1).

[00010] Esta invenção é também direcionada às composições farmacêuticas e aos métodos de tratar, prevenir e controlar uma variedade de doenças e distúrbios.

4. BREVE DESCRIÇÃO DA FIGURA

[00011] Aspectos da invenção podem ser entendidos com referência à figura anexa. Figura 1 mostra os efeitos de um potente inibidor de

TPH1 da invenção no trato gastrointestinal e cérebro de camundongo após administração oral. Todos os dados são apresentados como porcentagem da média do grupo de controle (dosado por veículo). Barras de erro são S.E.M. N = 5 por grupo. Os símbolos são *, $p < 0,05$ vs grupo de controle. Para os dados cerebrais, $p = 0,5$, ANOVA de uma única direção.

5. DESCRIÇÃO DETALHADA

[00012] Esta invenção é baseada, em parte, na descoberta de que o nocaute do gene *tph1* em camundongos significativamente reduz níveis de serotonina GI, ainda causa pouco, se existir, efeito mensurável sobre o sistema nervoso central (CNS).

[00013] Esta invenção é também baseada na descoberta de compostos que inibem TPH (*por exemplo*, TPH1). Quando administrados aos mamíferos, compostos preferidos da invenção reduzem níveis de serotonina, e podem ser utilizados no tratamento, prevenção e controle de uma ampla faixa de doenças e distúrbios.

5.1. Definições

[00014] A menos que de outra maneira indicado, o termo "alquenila" significa um hidrocarboneto ramificado e/ou cíclico, de cadeia linear tendo de 2 a 20 (*por exemplo*, 2 a 10 ou 2 a 6) átomos de carbono, e incluindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Porções alquenila representativas incluem vinila, alila, 1-butenila, 2-butenila, isobutilenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-metil-1-butenila, 2-metil-2-butenila, 2,3-dimetil-2-butenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 1-heptenila, 2-heptenila, 3-heptenila, 1-octenila, 2-octenila, 3-octenila, 1-nonenila, 2-nonenila, 3-nonenila, 1-decenila, 2-decenila e 3-decenila.

[00015] A menos que de outra maneira indicado, o termo "alquila" significa um hidrocarboneto ramificado e/ou cíclico, de cadeia linear ("cicloalquila") tendo de 1 a 20 (*por exemplo*, 1 a 10 ou 1 a 4) átomos de carbono. Porções alquila tendo de 1 a 4 carbonos são referidas

como "alquila inferior." Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila, isoexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, octila, 2,2,4-trimetilpentila, nonila, decila, undecila e dodecila. Porções cicloalquila podem ser monocíclicas ou multicíclicas, e exemplos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, e adamantila. Exemplos adicionais de porções alquila têm porções lineares, ramificadas e/ou cíclicas (*por exemplo*, 1-etil-4-metilcicloexila). O termo "alquila" inclui hidrocarbonetos saturados bem como Porções alquenila e alquinila.

[00016] A menos que de outra maneira indicado, o termo "alcóxi" significa um grupo -O-alquila. Exemplos de grupos alcóxi incluem -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, e -O(CH₂)₅CH₃.

[00017] A menos que de outra maneira indicado, o termo "alquilari-la" ou "alquil-arila" significa uma porção alquila ligada a uma porção arila.

[00018] A menos que de outra maneira indicado, o termo "alquilheteroarila" ou "alquil-heteroarila" significa uma porção alquila ligada a uma porção heteroarila.

[00019] A menos que de outra maneira indicado, o termo "alquilheterociclo" ou "alquil-heterociclo" significa uma porção alquila ligada a uma porção heterociclo.

[00020] A menos que de outra maneira indicado, o termo "alquinila" significa um hidrocarboneto ramificado ou cíclico, de cadeia linear tendo de 2 a 20 (*por exemplo*, 2 a 20 ou 2 a 6) átomos de carbono, e incluindo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Porções alquinila representativas incluem acetilenila, propinila, 1-butinila, 2-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-metil-1-butinila, 4-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 5-hexinila, 1-heptinila, 2-heptinila, 6-heptinila, 1-octinila, 2-octinila, 7-octinila, 1-noninila, 2-noninila, 8-noninila, 1-

decinila, 2-decinila e 9-decinila.

[00021] A menos que de outra maneira indicado, o termo "arila" significa um anel aromático ou um sistema de anel aromático ou parcialmente aromático composto de átomos de carbono e hidrogênio. Uma porção arila pode compreender múltiplos anéis ligados ou fundidos um ao outro. Exemplos de porções arila incluem antracenila, azulenila, bifenila, fluorenila, indano, indenila, naftila, fenantrenila, fenila, 1,2,3,4-tetraidro-naftaleno, e tolila.

[00022] A menos que de outra maneira indicado, o termo "arilalquila" ou "aril-alquila" significa uma porção arila ligada a uma porção alquila.

[00023] A menos que de outra maneira indicado, os termos "amida biohidrolisável", "éster biohidrolisável", "carbamato biohidrolisável", "carbonato biohidrolisável", "ureído biohidrolisável" e "fosfato biohidrolisável" significam uma amida, éster, carbamato, carbonato, ureído, ou fosfato, respectivamente, de um composto que: 1) não interfere com a atividade biológica do composto porém pode conferir sobre aquele composto propriedades vantajosas *in vivo*, tais como absorção, duração de ação, ou início de ação; ou 2) é biologicamente inativo porém é convertido *in vivo* no composto biologicamente ativo. Exemplos de ésteres biohidrolisáveis incluem ésteres de alquila inferior, ésteres de alcoxiacilóxi, alquil acilamino alquil ésteres, e ésteres de colina. Exemplos de amidas biohidrolisáveis incluem amidas de alquila inferior, amidas de α -aminoácido, amidas de alcoxiacila, e amidas de alquilaminoalquil-carbonila. Exemplos de carbamatos biohidrolisáveis incluem alquilaminas inferiores, etilenodiaminas substituídos, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas e heteroaromáticas, e poliéteraminas.

[00024] A menos que de outra maneira indicada, as frases "doença ou distúrbio mediado por serotonina periférica" e "doença e distúrbio

mediado por serotonina periférica" significam uma doença e/ou distúrbio tendo um ou mais sintomas, a severidade da qual é afetada por níveis de serotonina periférica.

[00025] A menos que de outra maneira indicada, os termos "halogênio" e "halo" abrangem flúor, cloro, bromo, e iodo.

[00026] A menos que de outra maneira indicada, o termo "heteroalquila" refere-se a uma porção alquila (por exemplo, linear, ramificada ou cíclica) em que pelo menos um de seus átomos de carbono foi substituído com um heteroátomo (por exemplo, N, O ou S).

[00027] A menos que de outra maneira indicada, o termo "heteroarila" significa uma porção arila em que pelo menos um de seus átomos de carbono foi substituído com um heteroátomo (por exemplo, N, O ou S). Exemplos incluem acridinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzoisotiazolila, benzoisoxazolila, benzoquinazolinila, benzotiazolila, benzoxazolila, furila, imidazolila, indolila, isotiazolila, isoxazolila, oxadiazolila, oxazolila, ftalazinila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridila, pirimidinila, pirimidila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, tetrazolila, tiazolila, e triazinila.

[00028] A menos que de outra maneira indicada, o termo "heteroarilalquila" ou "heteroaril-alquila" significa uma porção heteroarila ligada a uma porção alquila.

[00029] A menos que de outra maneira indicada, o termo "heterociclo" refere-se a um sistema de anel ou anel monocíclico ou policíclico, aromático, parcialmente aromático ou não aromático compreendido de carbono, hidrogênio e pelo menos um heteroátomo (por exemplo, N, O ou S). Um heterociclo pode compreender múltiplos (isto é, dois ou mais) anéis fundidos ou ligados um ao outro. Heterociclos incluem heteroarilas. Exemplos incluem benzo[1,3]dioxolila, 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila, cinolinila, furanila, hidantoínila, morfolinila, oxetanila, oxiranila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, tetrai-

drofuranila, tetraidropiranila, tetraidropiridinila, tetraidropirimidinila, tetraidrotiofenila, tetraidrotiopiranila e valerolactamila.

[00030] A menos que de outra maneira indicada, o termo "heterocicloalquila" ou "heterociclo-alquila" refere-se a uma porção heterociclo ligada a uma porção alquila.

[00031] A menos que de outra maneira indicada, o termo "heterocicloalquila" refere-se a um heterociclo não aromático.

[00032] A menos que de outra maneira indicada, o termo "heterocicloalquilalquila" ou "heterocicloalquil-alquila" refere-se a uma porção heterocicloalquila ligada a uma porção alquila.

[00033] A menos que de outra maneira indicada, os termos "controlar", "controlando" e "controle" abrange prevenir a reincidência da doença ou distúrbio especificado, ou de um ou mais de seus sintomas, em um paciente que já sofreu da doença ou distúrbio, e/ou prolongamento do tempo no qual um paciente que sofreu da doença ou distúrbio permanece em remissão. Os termos abrangem modulação do início, desenvolvimento e/ou duração da doença ou distúrbio, ou mudança da maneira que um paciente responde à doença ou distúrbio.

[00034] A menos que de outra maneira indicada, o termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a sais preparados de ácidos farmacologicamente aceitáveis e não-tóxicos ou bases incluindo ácidos inorgânicos e bases e ácidos orgânicos e bases. Sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis adequados incluem sais metálicos feitos de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos feitos de lisina, N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Ácidos não-tóxicos adequados incluem ácidos orgânicos e inorgânicos tais como ácido acético, algínico, antranílico, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etenosulfônico, fórmico, fumárico, furóico, galacturônico, glucônico, glucurô-

nico, glutâmico, glicólico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, lático, málico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, pamóico, pantotênico, fenilacético, fosfórico, propiônico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, e p-toluenossulfônico. Ácidos não tóxicos específicos incluem ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, sulfúrico, e metanossulfônico. Exemplos de sais específicos desse modo incluem sais de cloridrato e mesilato. Outros são bem conhecidos na técnica. Veja, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) e *Remington: The Science e Practice of Pharmacy*, 19th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

[00035] A menos que de outra maneira indicada, o termo "inibidor de TPH1 potente" é um composto que tem um TPH1_IC₅₀ de menos do que cerca de 10 µM.

[00036] A menos que de outra maneira indicada, os termos "prevenir", "prevenindo" e "prevenção" contemplam uma ação que ocorre antes de um paciente começar a sofrer da doença ou distúrbio especificado, que inibe ou reduz a severidade da doença ou distúrbio, ou de um ou mais de seus sintomas. Os termos abrangem profilaxia.

[00037] A menos que de outra maneira indicada, o termo "pró-fármaco" abrange ésteres farmaceuticamente aceitáveis, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acila, N-derivados de aciloxialquila, derivados quaternários de aminas terciárias, bases N-Mannich, bases Schiff, conjugados de aminoácido, ésteres de fosfato, sais de metal e ésteres de sulfonato de compostos descritos aqui. Exemplos de pró-fármacos incluem compostos que compreendem uma porção biohidrolisável (por exemplo, uma amida biohidrolisável, carbamato biohidrolisável, carbonato biohidrolisável, éster biohidrolisável, fosfato biohidrolisável, ou análogo de ureído biohidrolisável). Pró-fármacos de compostos descritos aqui são facilmente considerados e preparados por

aqueles versados na técnica. Veja, por exemplo, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985; Bundgaard, H., "Design e Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design e Desenvolvimento, Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, p. 113-191; e Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38.

[00038] A menos que de outra maneira indicada, uma "quantidade profilaticamente eficaz" de um composto é uma quantidade suficiente para prevenir a doença ou condição, ou um ou mais sintomas associados com a doença ou condição, ou prevenção de sua recorrência. Uma quantidade profilaticamente eficaz de um composto é uma quantidade de agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outros agentes, que fornece um benefício profilático na prevenção da doença. O termo "quantidade profilaticamente eficaz" pode abranger uma quantidade que melhora a profilaxia geral ou realça a profilática eficaz de outro agente profilático.

[00039] A menos que de outra maneira indicada, o termo "grupo de proteção" ou "grupo protetor", quando utilizado para referir-se à parte de um molécula submetida a uma reação química, significa uma porção química que não é reativa sob as condições daquela reação química, e que pode ser removida para fornecer uma porção que é reativa sob aquelas condições. Grupo de proteção são bem conhecidos na técnica. Veja, por exemplo, Greene, T.W. e Wuts, P.G.M., Groups protectors in Organic Synthesis (3ª ed., John Wiley & Sons: 1999); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations (2ª ed., John Wiley & Sons: 1999). Alguns exemplos incluem benzila, difenilmetila, tritila, Cbz, Boc, Fmoc, metoxycarbonila, etoxycarbonila, e ftalimido.

[00040] A menos que de outra maneira indicada, o termo "pseudo-halogênio" refere-se a um ânion poliatômico que se parece com um íon de haleto em seu ácido-base, substituição, e química de redox, geralmente tem baixa basicidade, e forma um radical livre sob condições

de polimerização de radical de transferência de átomo. Exemplos de pseudo-halogênios incluem íons de azida, cianeto, cianato, tiocianato, tiosulfato, sulfonatos, e haletos de sulfonila.

[00041] A menos que de outra maneira indicada, o termo "inibidor de TPH1 seletivo" é um composto que tem um $TPH2_{IC_{50}}$ que é pelo menos cerca de 10 vezes maior do que seu $TPH1_{IC_{50}}$.

[00042] A menos que de outra maneira indicada, o termo "composição esteriomericamente enriquecida de" um composto refere-se a uma mistura do composto denominado e seu Estereoisômero(s) que contém mais do composto denominado que seu Estereoisômero(s). Por exemplo, uma composição Estereoisomericamente enriquecida de (S)-butan-2-ol abrange misturas de (S)-butan-2-ol e (R)-butan-2-ol em relações de, por exemplo, cerca de 60/40, 70/30, 80/20, 90/10, 95/5, e 98/2.

[00043] A menos que de outra maneira indicada, o termo "mistura Estereoisomérica" abrange misturas racêmicas bem como misturas estereomericamente enriquecidas (por exemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 e 70/30).

[00044] A menos que de outra maneira indicada, o termo "éstereo-mericamente puro" significa uma composição que compreende um estereoisômero de um composto e é substancialmente livre de outros Estereoisômeros daquele composto. Por exemplo, uma composição éstereo-mericamente pura de um composto tendo um ésteriocentro será substancialmente livre do estereoisômero oposto do composto. Uma composição estereomericamente pura de um composto tendo dois ésteriocentros será substancialmente livre de outros diastereô-meros do composto. Um composto estereomericamente puro típico compreende mais do que cerca de 80% em peso de um estereoisôme-ro do composto e menos do que cerca de 20% em peso de outros es-tereoisômeros do composto, mais do que cerca de 90% em peso de

um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 10% em peso dos outros estereoisômeros do composto, mais do que cerca de 95% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 5% em peso dos outros estereoisômeros do composto, mais do que cerca de 97% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 3% em peso dos outros estereoisômeros do composto, ou mais do que cerca de 99% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 1% em peso dos outros estereoisômeros do composto.

[00045] A menos que de outra maneira indicada, o termo "substituído", quando utilizado para descrever uma porção ou estrutura química, refere-se a um derivado daquela estrutura ou porção em que um ou mais de seus átomos de hidrogênio é substituído com um átomo, porção química ou grupo funcional tais como, porém não limitado a, álcool, aldeído, alcóxi, alcanoilóxi, alcoxicarbonila, alquenila, alquila (por exemplo, metila, etila, propila, t-butila), alquinila, alquilcarbonilóxi (-OC(O)alquila), amida (-C(O)NH-alquil- ou -alquil NHC (O)alquila), amidinila (-C(NH)NH-alquila ou -C(NR)NH₂), amina (primária, secundária e terciária tais como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroíla, arila, arilóxi, azo, carbamoíla (-NHC(O)O-alquil- ou -OC(O)NH-alquila), carbamila (por exemplo, CONH₂, bem como CONH-alquila, CONH-arila, e CONH-arilalquila), carbonila, carboxila, ácido carboxílico, anidrido de ácido carboxílico, cloreto de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por exemplo, metóxi, etóxi), guanidina, halo, haloalquila (por exemplo, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquila, hemiacetal, imina (primária e secundária), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrila, nitro, oxigênio (isto é, para fornecer um grupo oxo), fosfodiéster, sulfeto, sulfonamida (por exemplo, SO₂NH₂), sulfona, sulfonila (incluindo alquilsulfonila, arilsulfonila e arilalquilsulfonila), sulfóxido, tiol (por exemplo, sulfidril, tioéter) e uréia (-NHCONH-alquil-).

[00046] A menos que de outra maneira indicada, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto é uma quantidade suficiente para fornecer um benefício terapêutico no tratamento ou controle de uma doença ou condição, ou para retardar ou minimizar um ou mais sintomas associados com a doença ou condição. A quantidade terapeuticamente eficaz de um composto é uma quantidade de agente terapêutico, sozinha ou em combinação com outras terapias, que fornece um benefício terapêutico no tratamento ou controle da doença ou condição. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" pode abranger uma quantidade que melhora a terapia geral, reduz ou evita sintomas ou causas de uma doença ou condição, ou realça a eficácia terapêutica de outro agente terapêutico.

[00047] A menos que de outra maneira indicada, o termo "TPH1_IC₅₀" é o IC₅₀ de um composto para TPH1 como determinado utilizando o ensaio de inibição *in vitro* descrito nos Exemplos, abaixo.

[00048] A menos que de outra maneira indicada, o termo "TPH2_IC₅₀" é o IC₅₀ de um composto para TPH2 como determinado utilizando o ensaio de inibição *in vitro* descrito nos Exemplos, abaixo.

[00049] A menos que de outra maneira indicada, os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" contempla uma ação que ocorre enquanto um paciente está sofrendo da doença ou distúrbio especificado, que reduz a severidade da doença ou distúrbio, ou um ou mais de seus sintomas, ou retarda ou torna mais lenta a progressão da doença ou distúrbio.

[00050] A menos que de outra maneira indicada, o termo "inclui" tem o mesmo significado como "incluem" e o termo "inclui" tem o mesmo significado como "inclui, porém não está limitado a." Similarmente, o termo "tal como" tem o mesmo significado como o termo "tal como, porém não limitado a".

[00051] A menos que de outra maneira indicada, um ou mais adjeti-

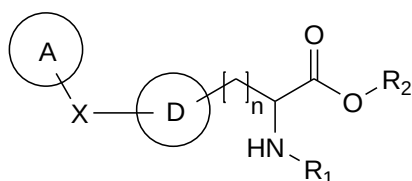
vos imediatamente precedendo uma séries de nomes deve ser construído como aplicando-se a cada dos nomes. Por exemplo, a frase "alquila, arila, ou heteroarila opcionalmente substituída" tem o mesmo significado de "alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída".

[00052] Deve-se observar que uma porção química que faz parte de um maior composto pode ser descrita aqui usando um nome comumente conferido a ela quando ela existe como uma molécula sozinha ou um nome comumente conferido a seu radical. Por exemplo, aos termos "piridina" e "piridila" são conferidos os mesmos significados quando utilizados para descrever uma porção ligada a outras porções químicas. Desse modo, as duas frases "XOH, em que X é piridila" e "XOH, em que X é piridina" estão de acordo com os mesmos significados, e abrangem os compostos piridin-2-ol, piridin-3-ol e piridin-4-ol.

[00053] Deve-se observar também que se a estereoquímica da estrutura ou da porção da estrutura não é indicada com, por exemplo, linhas negritadas ou tracejadas, a estrutura ou a porção da estrutura deve ser interpretada como abrangendo todos os estereoisômeros dela. Similarmente, nomes de compostos tendo um ou mais centros quirais que não especificam a estereoquímica daqueles centros abrangem estereoisômeros pure e misturas thereof. Além disso, qualquer átomo mostrado em um desenho com valências não satisfeitas é admitido estar ligado a átomos de hidrogênio suficientes para satisfazer as valências. Além disso, as ligações químicas representadas com uma linha sólida paralela a uma linha tracejada abrange tanto ligações de linha simples quanto dupla (por exemplo, aromáticas), se as valências permitirem.

5.2. Compostos

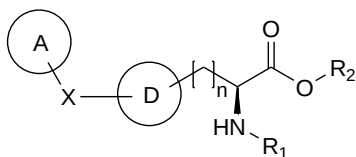
[00054] Esta invenção abrange, entre outras coisas, compostos de fórmula I:



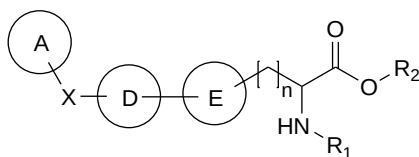
I

e sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos destes, em que: A é cicloalquila opcionalmente substituída, arila, ou heterociclo; X é uma ligação, -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)-, ou -S(O₂)C(R₃R₄)-; D é arila opcionalmente substituída ou heterociclo; R₁ é hidrogênio ou alquila, alquil-arila, alquil-heterociclo, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R₂ é hidrogênio ou alquila, alquil-arila, alquil-heterociclo, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R₃ é hidrogênio, alcóxi, amino, ciano, halogênio, hidroxila, ou alquila opcionalmente substituída; R₄ é hidrogênio, alcóxi, amino, ciano, halogênio, hidroxila, ou arila ou alquila opcionalmente substituída; cada R₅ é independentemente hidrogênio ou arila ou alquila opcionalmente substituída; e n é 0-3.

[00055] Compostos particulares são de fórmula **I(A)**:

**I(A)**

[00056] São também abrangidos pela invenção os compostos de fórmula **II**:

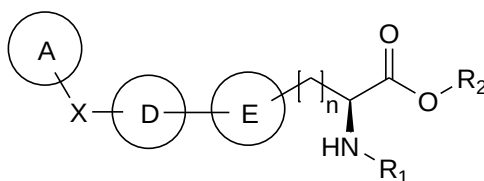


II

e sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos destes, em que: A é

cicloalquila opcionalmente substituída, arila, ou heterociclo; X é uma ligação, -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)-, ou -S(O₂)C(R₃R₄)-; D é arila opcionalmente substituída ou heterociclo; E é arila opcionalmente substituída ou heterociclo; R₁ é hidrogênio ou alquila, alquil-arila, alquil-heterociclo, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R₂ é hidrogênio ou alquila, alquil-arila, alquil-heterociclo, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R₃ é hidrogênio, alcóxi, amino, ciano, halogênio, hidroxila, ou alquila opcionalmente substituída; R₄ é hidrogênio, alcóxi, amino, ciano, halogênio, hidroxila, ou arila ou alquila opcionalmente substituída; R₅ é hidrogênio ou arila ou alquila opcionalmente substituída; e n é 0-3.

[00057] Compostos particulares são de fórmula **II(A)**:

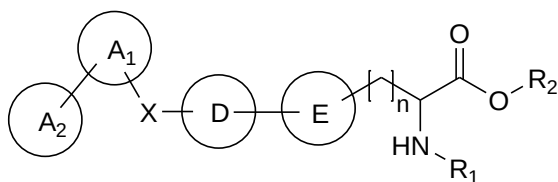


II(A)

[00058] Com respeito às fórmulas descritas aqui (por exemplo, **I**, **I(A)**, **II** e **II(A)**), compostos particulares incluem aqueles em que A é cicloalquila opcionalmente substituída (por exemplo, de 6 membros e 5 membros). Em alguns, A é arila opcionalmente substituída (por exemplo, fenila ou naftila). Em outros, A é heterociclo opcionalmente substituído (por exemplo, 6 membros e 5 membros). Exemplos de heterociclos de 6 membros incluem piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, e triazina. Exemplos de heterociclos de 5 membros incluem pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno, e furano. Em alguns compostos, A é aromático. Em outros, A não é aromático. Em alguns, A é uma porção bicíclica opcionalmente substituída (por exemplo, indol, iso-indol, pirrolo-

piridina, ou naftileno).

[00059] Compostos particulares são da fórmula:



em que: cada de A_1 e A_2 é independentemente a cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída, arila, ou heterociclo. Compostos abrangidos por esta fórmula incluem aqueles em que A_1 e/ou A_2 é cicloalquila opcionalmente substituída (por exemplo, 6 membros e 5 membros). Em alguns, A_1 e/ou A_2 é arila opcionalmente substituída (por exemplo, fenila ou naftila). Em outros, A_1 e/ou A_2 é Heterociclo opcionalmente substituído (por exemplo, 6 membros e 5 membros). Exemplos de heterociclos de 6 membros incluem piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, e triazina. Exemplos de heterociclos de 5 membros incluem pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno, e furano. Em alguns compostos, A_1 e/ou A_2 é aromático. Em outros, A_1 e/ou A_2 não é aromático.

[00060] Com respeito às fórmulas descritas aqui, compostos particulares incluem aqueles em que D é arila opcionalmente substituída (por exemplo, fenila ou naftila). Em outros, D é heterociclo opcionalmente substituído (por exemplo, 6 membros e 5 membros). Exemplos de heterociclos de 6 membros incluem piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, e triazina. Exemplos de heterociclos de 5 membros incluem pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno, e furano. Em alguns compostos, D é aromático. Em outros, D não é aromático. Em alguns, D é uma porção bicíclica opcionalmente substituída (por exemplo, indol, isoindol, pirrolo-piridina, ou naftileno).

[00061] Com respeito a várias fórmulas descritas aqui, compostos particulares incluem aqueles em que E é arila opcionalmente substituída (por exemplo, fenila ou naftila). Em outros, E é heterociclo opcio-

nalmente substituído (por exemplo, 6 membros e 5 membros). Exemplos de heterociclos de 6 membros incluem piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, e triazina. Exemplos de heterociclos de 5 membros incluem pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno, e furano. Em alguns compostos, E é aromático. Em outros, E não é aromático. Em alguns, E é uma porção bicíclica opcionalmente substituída (por exemplo, indol, iso-indol, pirrolo-piridina, ou naftileno).

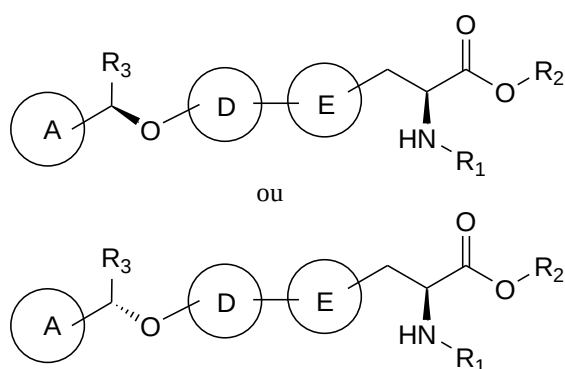
[00062] Com respeito a várias fórmulas descritas aqui, compostos particulares incluem aqueles em que R_1 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída.

[00063] Em alguns, R_2 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída.

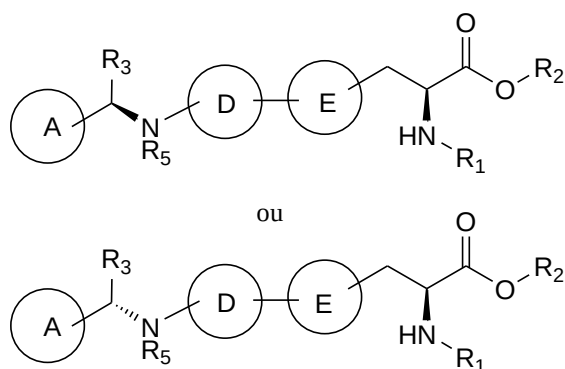
[00064] Em alguns, n é 1 ou 2.

[00065] Em alguns, X é uma ligação ou S. Em outros, X é $-C(R_4)=$, $=C(R_4)-$, $-C(R_3R_4)-$, $-C(R_4)=C(R_4)-$, ou $-C\equiv C-$, e, por exemplo, R_4 é independentemente hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída. Em outros, X é $-O-$, $-C(R_3R_4)O-$, ou $-OC(R_3R_4)-$, e, por exemplo, R_3 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída, e R_4 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída. Em alguns, R_3 é hidrogênio e R_4 é trifluometila. Em alguns compostos, X é $-S(O_2)-$, $-S(O_2)N(R_5)-$, $-N(R_5)S(O_2)-$, $-C(R_3R_4)S(O_2)-$, ou $-S(O_2)C(R_3R_4)-$, e, por exemplo, R_3 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída, R_4 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída, e R_5 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída. Em outros, X é $-N(R_5)-$, $-N(R_5)C(O)N(R_5)-$, $-C(R_3R_4)N(R_5)-$, ou $-N(R_5)C(R_3R_4)-$, e, por exemplo, R_3 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída, R_4 é hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída, e cada R_5 é independentemente hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída.

[00066] Alguns compostos da invenção são abrangidos pela fórmula:

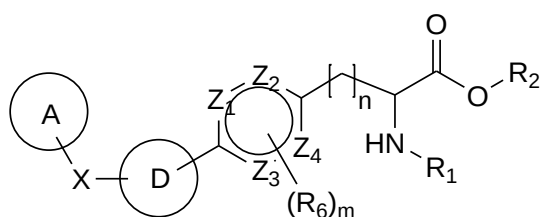


em que por exemplo, R_3 é trifluorometila. Outros são abrangidos pela fórmula:

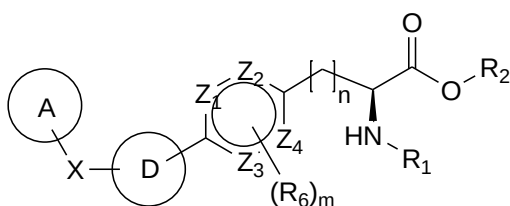


em que por exemplo, R_3 é hidrogênio.

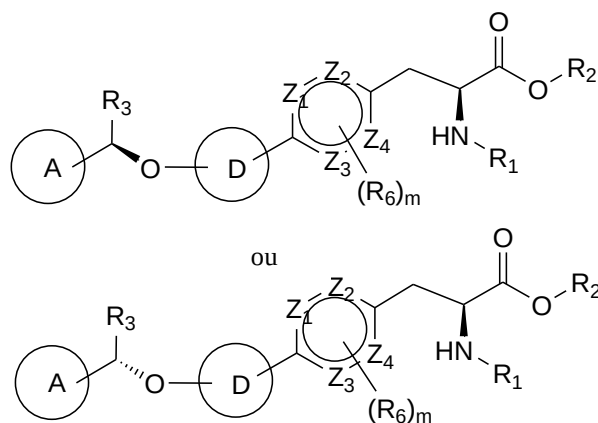
[00067] Alguns compostos são abrangidos pela fórmula:



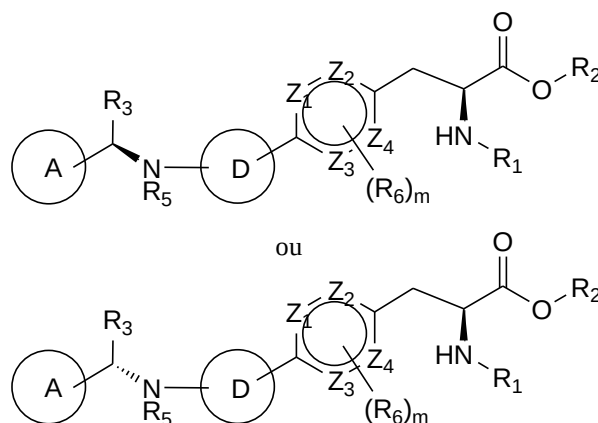
em que: cada de Z_1 , Z_2 , Z_3 , e Z_4 é independentemente N ou CR_6 ; cada R_6 é independentemente hidrogênio, ciano, halogênio, OR_7 , NR_8R_9 , amino, hidroxila, ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído; cada R_7 é independentemente hidrogênio ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído; cada R_8 é independentemente hidrogênio ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído; cada R_9 é independentemente hidrogênio ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído; e m é 1-4. Certos tais compostos são da fórmula:



[00068] Outros são da fórmula:



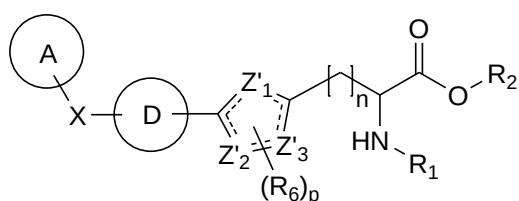
em que por exemplo, R₃ é trifluorometila. Outros são da fórmula:



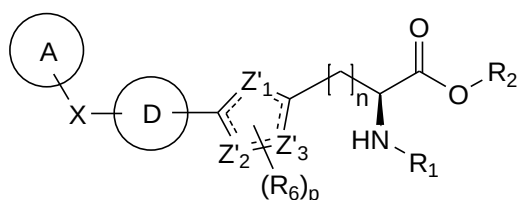
em que por exemplo, R₃ é hidrogênio.

[00069] Referindo-se às várias fórmulas acima, alguns compostos são tais que todos de Z₁, Z₂, Z₃, e Z₄ são N. Em outros, apenas três de Z₁, Z₂, Z₃, e Z₄ são N. Em outros, apenas dois de Z₁, Z₂, Z₃, e Z₄ são N. Em outros, apenas um de Z₁, Z₂, Z₃, e Z₄ é N. Em outros, nenhum de Z₁, Z₂, Z₃, e Z₄ são N.

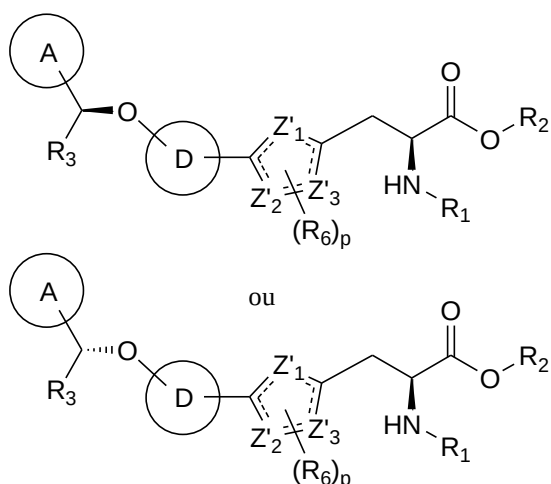
[00070] Alguns compostos são da fórmula:



em que: cada de Z'_1 , Z'_2 , e Z'_3 é independentemente N, NH, S, O ou CR_6 ; cada R_6 é independentemente amino, ciano, halogênio, hidrogênio, OR_7 , SR_7 , NR_8R_9 , ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído; cada R_7 é independentemente hidrogênio ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído; cada R_8 é independentemente hidrogênio ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído; cada R_9 é independentemente hidrogênio ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído; e p é 1-3. Certos tais compostos são da fórmula:



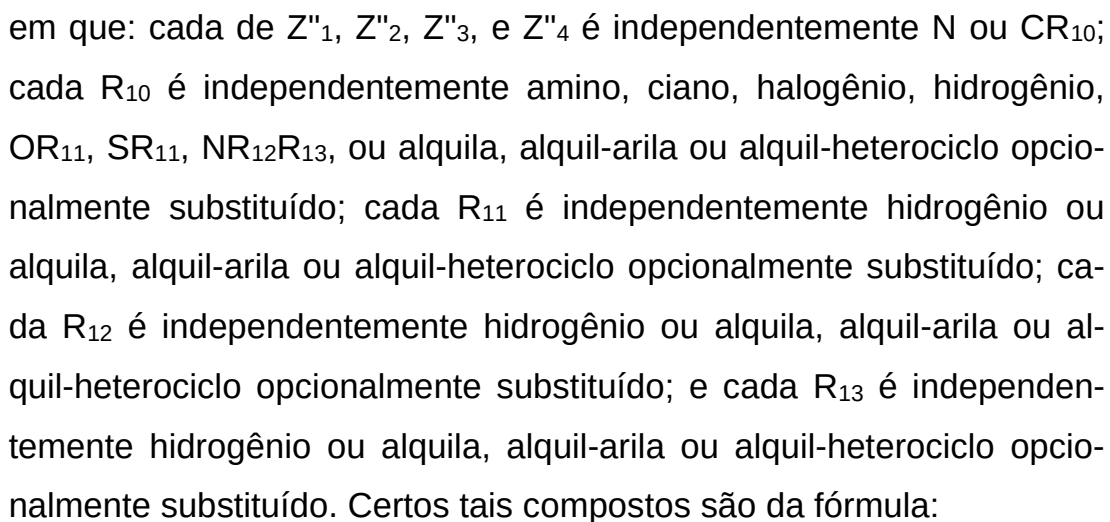
[00071] Outros são da fórmula:

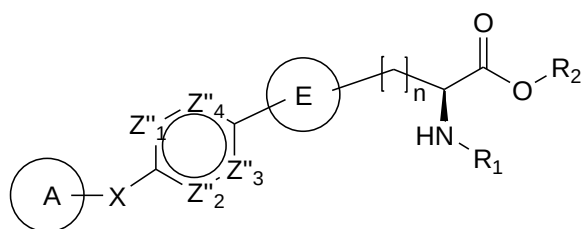


em que por exemplo, R_3 é trifluorometila. Outros são da fórmula:

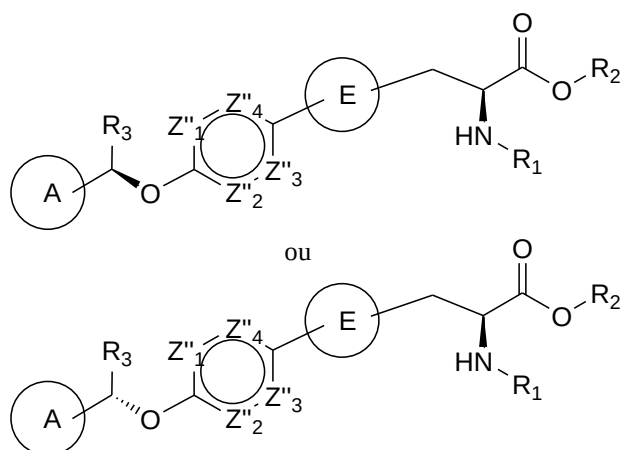


[00073] Alguns compostos são abrangidos pela fórmula:

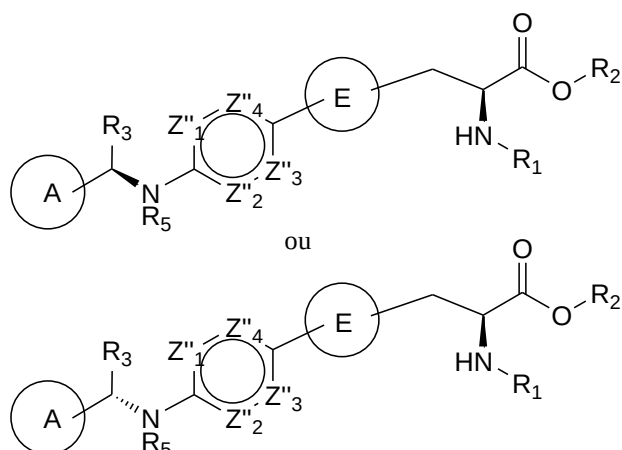




[00074] Outros são da fórmula:



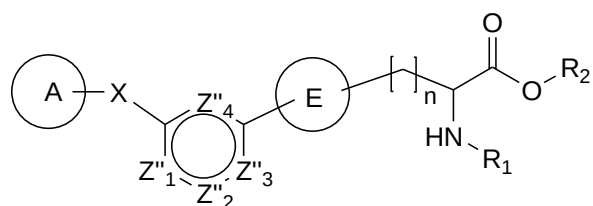
em que por exemplo, R_3 é trifluorometila. Outros são da fórmula:



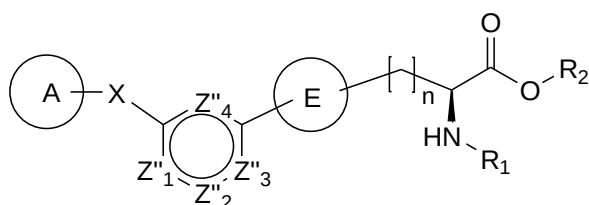
em que por exemplo, R_3 é hidrogênio.

[00075] Referindo-se às várias fórmulas acima, Alguns compostos são tais que todos de Z''_1 , Z''_2 , Z''_3 , e Z''_4 são N. Em outros, apenas três de Z''_1 , Z''_2 , Z''_3 , e Z''_4 são N. Em outros, apenas dois de Z''_1 , Z''_2 , Z''_3 , e Z''_4 são N. Em outros, apenas um de Z''_1 , Z''_2 , Z''_3 , e Z''_4 é N. Em outros, nenhum de Z''_1 , Z''_2 , Z''_3 , e Z''_4 são N.

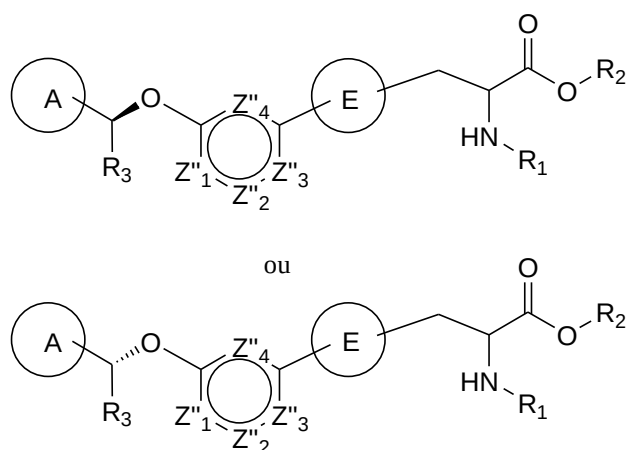
[00076] Alguns compostos são da fórmula:



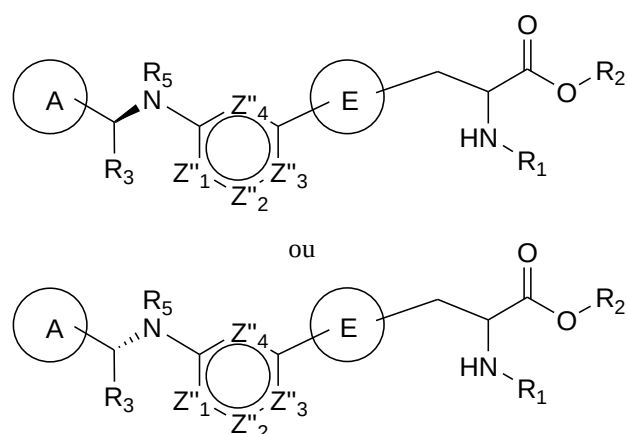
em que: cada de Z''_1 , Z''_2 , Z''_3 , e Z''_4 é independentemente N ou CR_{10} ; cada R_{10} é independentemente amino, ciano, halogênio, hidrogênio, OR_{11} , SR_{11} , $NR_{12}R_{13}$, ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído; cada R_{11} é independentemente hidrogênio ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído; cada R_{12} é independentemente hidrogênio ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído; e cada R_{13} é independentemente hidrogênio ou alquila, alquil-arila ou alquil-heterociclo opcionalmente substituído. Certos tais compostos são da fórmula:



[00077] Outros são da fórmula:



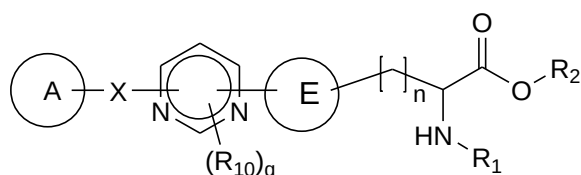
em que por exemplo, R_3 é trifluorometila. Outros são da fórmula:



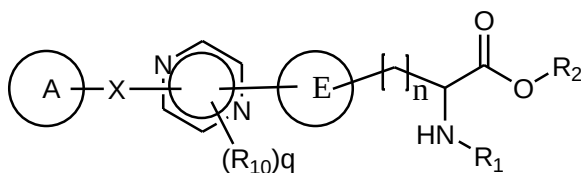
em que por exemplo, R_3 é hidrogênio.

[00078] Referindo-se às várias fórmulas acima, Alguns compostos são tais que todos de Z''_1 , Z''_2 , Z''_3 , e Z''_4 são N. Em outros, apenas três de Z''_1 , Z''_2 , Z''_3 , e Z''_4 são N. Em outros, apenas dois de Z''_1 , Z''_2 , Z''_3 , e Z''_4 são N. Em outros, apenas um de Z''_1 , Z''_2 , Z''_3 , e Z''_4 é N. Em outros, nenhum de Z''_1 , Z''_2 , Z''_3 , e Z''_4 são N.

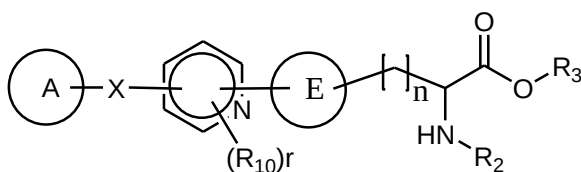
[00079] Alguns são da fórmula:



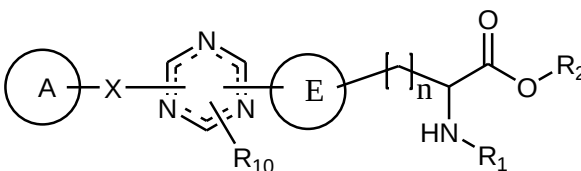
os substituintes dos quais são definidos aqui. Outros são da fórmula:



os substituintes dos quais são definidos aqui. Outros são da fórmula:



os substituintes dos quais são definidos aqui. Outros são da fórmula:



os substituintes dos quais são definidos aqui.

[00080] Referindo-se a várias fórmulas descritas aqui, compostos particulares incluem aqueles em que ambos A e E são fenila opcionalmente substituída e, por exemplo, X é -O-, -C(R₃R₄)O-, ou -OC(R₃R₄)- e, por exemplo, R₃ é hidrogênio e R₄ é trifluorometila e, por exemplo, n é 1.

[00081] Com referência às várias estruturas químicas geral descritas aqui, certas modalidades da invenção são tais que uma ou mais das seguintes condições aplicam-se:

[00082] 1) E e D não são ambos fenila opcionalmente substituída (isto é, E não é opcionalmente substituída com pelo menos uma porção além de D e a porção -[CH₂]_n-, e D não é opcionalmente substituído com pelo menos uma porção além de E e X).

[00083] 2) E e D não são ambos fenila opcionalmente substituída quando A é fenila opcionalmente substituída (isto é, A é fenila opcionalmente substituída com pelo menos uma porção além de X).

[00084] 3) E e D não são ambos fenila.

[00085] 4) E e D não são ambos fenila quando A é fenila opcionalmente substituída.

[00086] 5) E, D e A não são todos fenila.

[00087] 6) Quando E é *para*-fenila (isto é, D é ligado na posição *para* à -[CH₂]_n- porção), e n é 1, D não é piridazin--3(2H)-ona opcionalmente substituído. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, R₁ é -C(O)(fenila opcionalmente substituída), e R₂ é H, D não é piridazin--3(2H)-ona opcionalmente substituído. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 05/077915.

[00088] 7) A não é opcionalmente substituída pirrolidina. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, e n é 1, D não é opcionalmente substituída 2,6-dimetoxifenila. Em outra modalidade especí-

fica, quando E é *para*-fenila, n é 1, X é -CH₂-, e A é pirrolidina, D não é piridazin--3(2H)-ona opcionalmente substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 05/068415.

[00089] 8) Quando E é *para*-fenila, e n é 1, D não é quinazolina opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e X é -NH- ou -CH₂-, D não é quinazolina opcionalmente substituída. Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, e n é 1, D não é quinazolina opcionalmente substituída-2,4(1H,3H)-diona. Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e R₁ é -C(O)(fenila opcionalmente substituída), D não é quinazolina opcionalmente substituída-2,4(1H,3H)-diona. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 05/061466.

[00090] 9) Quando E é fenila opcionalmente substituída (isto é, E é fenila opcionalmente substituída com porções além de D e a porção -[CH₂]_n-), D é fenila opcionalmente substituída (isto é, D é fenila opcionalmente substituída com porções além de X e E), n é 1, e X é -OCH₂-, A não é fenila. Em uma modalidade específica, quando E é *meta*-(fenila opcionalmente substituída) (isto é, E é fenila opcionalmente substituída com porções além de D e as porções -[CH₂]_n-, e D é ligado na posição *meta* à porção -[CH₂]_n-), D é fenila opcionalmente substituída, n é 1, e X é -OCH₂-, A não é fenila. Em outra modalidade específica, quando E é *meta*-(fenila opcionalmente substituída), D é fenila opcionalmente substituída, n é 1, X é -OCH₂-, e R₂ é alquila ou alquil-arila opcionalmente substituída, A não é fenila. Em outra modalidade específica, quando E é *meta*-(fenila substituída) (isto é, E é fenila substituída com uma ou mais porções além de D e a porção -[CH₂]_n-, e D é ligado na posição *meta* à porção -[CH₂]_n-), D é fenila substituída (isto é, D é fenila opcionalmente substituída com pelo menos uma porção

além de X e E), n é 1, e X é -OCH₂-, A não é fenila. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 05/058943, WO 05/033129, WO 04/012816, ou WO 03/106480.

[00091] 10) Quando E é *para*-fenila, D é fenila, n é 1, X não é O ou -OCH₂-. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, D é fenila, n é 1, e X é O ou -OCH₂-, A não é cicloalquila ou fenila opcionalmente substituída (isto é, fenila opcionalmente substituída com pelo menos uma porção além de X). Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, D é *para*-fenila (isto é, X é ligado na posição *para* a E) ou *orto*-fenila (isto é, X é ligado na posição *orto* a E), n é 1, e X é O ou -OCH₂-, A não é cicloalquila ou fenila opcionalmente substituída. Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, D é fenila, n é 1, X é O ou -OCH₂-, e R₁ não é H, A não é cicloalquila ou fenila opcionalmente substituída. Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, D é fenila, n é 1, X é O ou -OCH₂-, R₁ não é H, e R₂ é metila ou H, A não é cicloalquila ou fenila opcionalmente substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 05/014534, WO 05/014533, WO 05/014532, ou WO 04/014844.

[00092] 11) Quando E é *para*-fenila, D é *orto*-fenila, n é 1, e X é -CH₂-, A não é piperidina. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 04/014844.

[00093] 12) Quando E é *para*-fenila, D é purina opcionalmente substituída, n é 1, e X é -CH₂-, A não é fenila. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, D é purina opcionalmente substituída, n é 1, X é -CH₂-, e pelo menos uma de R₁ e R₂ é H, A não é fenila. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 04/094426.

[00094] 13) Quando E é *para*-fenila, D é purina opcionalmente substituída, n é 1, e X é uma ligação, A não é tetraidrofurano opcionalmente substituído. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, D é purina opcionalmente substituída, n é 1, X é -CH₂-, e nenhum de R₁ e R₂ é H, A não é tetraidrofurano opcionalmente substituído. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 04/094426.

[00095] 14) Quando E é fenila, D é ftalazina opcionalmente substituída (isto é, ftalazina opcionalmente substituída com pelo menos uma porção diferente de E e X), e X é -CH₂-, A não é piridina opcionalmente substituída (isto é, piridina opcionalmente substituída com uma porção diferente de X). Em uma modalidade específica, quando E é fenila, D é ftalazina opcionalmente substituída, e X é -CH₂-, A não é piridina substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 04/056798.

[00096] 15) Quando E é *para*-(fenila opcionalmente substituída), D é *meta*-(fenila opcionalmente substituída), e n é 1, X não é uma ligação, -CH₂-, -CH₂O-, -NR₅-, ou -CH₂NR₅-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 04/046091.

[00097] 16) E não é isoxazol. Em uma modalidade específica, quando E é isoxazol, D é *para*-fenila, e n é 1, X não é -OCH₂-. Em outra modalidade específica, quando E é isoxazol, D é *para*-fenila, n é 1, e X é -OCH₂-, A não é quinolina opcionalmente substituída (isto é, quinolina opcionalmente substituída com uma ou mais porções além de X). Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 04/043349.

[00098] 17) Quando E é *para*-(fenila opcionalmente substituída), e n é 1, D não é opcionalmente substituída 1,4-pirazina (isto é, pirazina opcionalmente substituída com pelo menos uma porção além de E e

X, que são ligadas aos átomos de nitrogênio nas posições 1 e 4). Em uma modalidade específica, quando E é *para*-(fenila opcionalmente substituída), n é 1, D é 1,4-piperazina opcionalmente substituída, X não é uma ligação ou -CH₂-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 03/089410.

[00099] 18) D não é opcionalmente substituída 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidina. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, D não é opcionalmente substituída 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidina. Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e D é opcionalmente substituída 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidina, X não é -CH₂-. Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, D é 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidina-3-ona, e X é -CH₂-, A não é fenila opcionalmente substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 03/082841.

[000100] 19) Quando E é *para*-fenila, e n é 1, D não é quinazolina opcionalmente substituída ou 1,2,3,4-tetraidroquinazolina (por exemplo, 3,4-diidroquinazolin-2(1H)-ona, quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, 2-tioxo-2,3-diidroquinazolin-4(1H)-ona, quinazolin-4(3H)-ona, ou 1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4(3H)-ona, quaisquer dos quais podem ser opcionalmente substituída com porções além de E e X). Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e R₁ é 2,6-diclorobenzoila, D não é opcionalmente substituída opcionalmente substituída quinazolina ou 1,2,3,4-tetraidroquinazolina. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 03/070709 ou WO 02/016329.

[000101] 20) D não é piperidina opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente substituída (isto é, pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente substituída com

porções além de D e a porção $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$, e n é 1, D não é piperidina opcionalmente substituída. Em outra modalidade específica, quando E é pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente substituída, n é 1, e D é piperidina opcionalmente substituída, X não é $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{NH}-$. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 03/066624.

[000102] 21) Quando E é *meta*-fenila, substituído na posição para à porção $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$ com OH, n é 1, e D é opcionalmente substituída *orto*-fenila, X não é $-\text{O}-$. Em uma modalidade específica, quando E é *meta*-(fenila opcionalmente substituída), n é 1, D é opcionalmente substituída *orto*-fenila, e X é $-\text{O}-$, A não é tetraidro-2H-pirano substituído (isto é, tetraidro-2H-piran substituído com pelo menos uma porção além de X). Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente dos Estados Unidos 6,951,840.

[000103] 22) E não é quinazolin-4(3H)-ona opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é quinazolin-4(3H)-ona opcionalmente substituída, n é 1, e D é fenila, X não é $-\text{NH}-$. Em outra modalidade, quando E é quinazolin-4(3H)-ona opcionalmente substituída, n é 1, D é fenila, e X é $-\text{NH}-$, A não é 4,5-diidro-1H-imidazol. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 02/081467.

[000104] 23) Quando E é *para*-fenila, e n é 1, D não é isoindolina-1,3-diona opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e D é isoindolina-1,3-diona opcionalmente substituída, X não é $-\text{OCH}_2-$. Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, D é isoindolina-1,3-diona, X é $-\text{OCH}_2-$, e R_2 é H, A não é fenila. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 02/028830.

[000105] 24) D não é piperidina. Em uma modalidade específica,

quando E é purina, n é 1, e D é *piperidina*, X não é uma ligação. Em outra modalidade específica, quando E é purina, n é 1, D é *piperidina*, e X é uma ligação, A não é 1,2,3,4-tetraidro-1,8-naftiridina. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 02/018384.

[000106] 25) Quando E é *meta*-(fenila opcionalmente substituída), n é 1, D é fenila opcionalmente substituída, e X é O, A não é fenila substituída. Em uma modalidade específica, quando E é *meta*-(fenila opcionalmente substituída), n é 1, D é fenila opcionalmente substituída, R₁ é acetila, R₂ é etila, e X é O, A não é fenila substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 02/000245.

[000107] 26) Quando E é *para*-fenila, n é 1, e D é fenila, X não é -NH-, -CH₂NH-, ou -NHCH₂-. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e D é *meta*-fenila, X não é -NH-, -CH₂NH-, ou -NHCH₂-. Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, D é *meta*-fenila, e R₂ é H, X não é -NH-, -CH₂NH-, ou -NHCH₂-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente dos Estados Unidos 6.677.360 ou Pedido de Patente Internacional WO 00/035864.

[000108] 27) Quando E é fenila opcionalmente substituída, n é 1, D é fenila opcionalmente substituída, e X é -O-, A não é fenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é *meta*-(fenila substituída), n é 1, D é *meta*-(fenila substituída), e X é -O-, A não é fenila opcionalmente substituída. Em outra modalidade específica, quando E é *meta*-(fenila substituída), n é 1, D é *meta*-(fenila substituída), R₁ é H, R₂ é H, e X é -O-, A não é fenila opcionalmente substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 01/054486.

[000109] 28) Quando E é *para*-fenila, n é 1, e D é imidazolidin-4-

ona opcionalmente substituída (isto é, imidazolidin-4-ona opcionalmente substituída com pelo menos uma porção além de X e A), X não é -CH₂-. Em uma modalidade específica, E é *para*-fenila, n é 1, D é imidazolidin-4-ona opcionalmente substituída (isto é, imidazolidin-4-ona opcionalmente substituída com pelo menos uma porção além de X e A), e X é -CH₂-, A não é piridina. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente dos Estados Unidos 6.903.128.

[000110] 29) Quando E é *para*-(fenila opcionalmente substituída), n é 1, e D é piridin-2(1H)-ona opcionalmente substituída, X não é -CH₂-. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-(fenila opcionalmente substituída), n é 1, D é piridin-2(1H)-ona opcionalmente substituída, e X é -CH₂-, A não é. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente dos Estados Unidos 6.916.933.

[000111] 30) Quando E é *para*-fenila, e n é 1, D não é quinazolina-2,4(1H,3H)-diona ou 2,4-dimetilenoimidazolidina. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e X é -CH₂-, D não é quinazolina-2,4(1H,3H)-diona ou 2,4-dimetilenoimidazolidina. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente dos Estados Unidos 6.855.706.

[000112] 31) A não é piperidina opcionalmente substituída. Em outra modalidade, quando E é *para*-fenila, e n é 1, D não é *orto*-fenila. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e D é *orto*-fenila, X não é -CH₂-. Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, D é *orto*-fenila, e X é -CH₂-, A não é piperidina opcionalmente substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente dos Estados Unidos 6.469.047.

[000113] 32) Quando E é *para*-fenila, e n é 1, D não é fenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, X não é -CH₂-, -

O- ou -OCH₂-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente dos Estados Unidos 6.420.418.

[000114] 33) Quando E é *para*-fenila, e n é 1, D não é fenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, X não é -CH₂-, -OCH₂-, -NH-, ou -CH₂NH-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente Japonesa 2001089368.

[000115] 34) E não é pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente substituída (isto é, pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente substituída com pelo menos uma porção além de D e a porção -[CH₂]_n-). Em uma modalidade específica, quando E é pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente substituída, e n é 1, D não é piperidina ou piperazina. Em outra modalidade específica, quando E é pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente substituída, e n é 1, X não é -CH₂-, -NH-, ou -CH₂NH-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 00/061551.

[000116] 35) D não é imidazolidin-4-ona opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é *para*-fenila, e n é 1, D não é imidazolidin-4-ona opcionalmente substituída. Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e D é imidazolidin-4-ona opcionalmente substituída, X não é -CH₂- ou uma ligação. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos 6.423.728, 6.806.365 ou 6.229.011.

[000117] 36) D não é fenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, D não é ou 2,6-dimetoxifenila (isto é, fenila substituída nas posições 2 e 6 por metóxi além de suas substituições por E e X). Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, e n é 1, D não é fenila opcionalmente substituída. Em outra modalidade específica, quando E é *para*-fenila, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, X não é -CH₂-, -OCH₂-, ou -CH₂NH-. Uma modalidade

mais específica não abrange compostos descritos na Patente dos Estados Unidos 6,855,843.

[000118] 37) E não é indol opcionalmente substituído. Em uma modalidade específica, quando E é indol opcionalmente substituído, e n é 1, D não é substituído tetraidro-2H-pirano. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente dos Estados Unidos 6.610.502.

[000119] 38) E não é isoxazol opcionalmente substituído (isto é, isoxazol opcionalmente substituído com pelo menos uma porção além de D e $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$). Em uma modalidade específica, quando E é isoxazol, e n é 1, D não é . Em outra modalidade específica, quando E é isoxazol, n é 1, e D é fenila, X não é $-\text{OCH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-$. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente dos Estados Unidos 6.114.328 ou 5.849.736, ou Pedido de Patente Internacional WO 95/14683.

[000120] 39) Quando E é fenila, n é 1, e D é fenila, X não é $-\text{OCH}_2-$. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, D é fenila, e X é $-\text{OCH}_2-$, A não é fenila. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente Japonesa 09118662.

[000121] 40) E não é opcionalmente substituída imidazolidina-2,4-diona (isto é, imidazolidina-2,4-diona opcionalmente substituída com pelo menos uma porção além de D e $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$). A não é opcionalmente substituída benzoimidazol (isto é, benzoimidazol opcionalmente substituída com pelo menos uma porção além de X). Em uma modalidade específica, quando E é imidazolidina-2,4-diona opcionalmente substituída, n não é 2. Em outra modalidade específica, quando E é imidazolidina-2,4-diona opcionalmente substituída, e n é 2, D não é. Em outra modalidade específica, quando E é imidazolidina-2,4-diona opcionalmente substituída, n é 2, e D é fenila, A não é benzoimidazol. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Pa-

tente dos Estados Unidos 6.620.820.

[000122] 41) E não é morfolina opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é morfolina opcionalmente substituída, e n é 1, D não é fenila opcionalmente substituída. Em outra modalidade específica, quando E é morfolina opcionalmente substituída, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, X não é -OCH₂-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Patente dos Estados Unidos 3.658.806.

[000123] 42) Quando E é fenila opcionalmente substituída, e n é 1, D não é fenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é fenila opcionalmente substituída, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, A não é fenila opcionalmente substituída. Em outra modalidade específica, quando E é fenila opcionalmente substituída, n é 1, D é fenila opcionalmente substituída, e X é -O-, A não é fenila opcionalmente substituída. Uma modalidade específica não abrange diisoditrosina. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Pedido de Patente dos Estados Unidos 2005/233964 ou 2005/074838, ou no Pedido de Patente Internacional WO 05/076972, WO 05/069845, ou WO 04/094590.

[000124] 43) Quando E é fenila, e n é 1, D não é fenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, X não é -O-. Em outra modalidade, quando E é fenila, A não é fenila opcionalmente substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Pedido de Patente dos Estados Unidos 2005/059705.

[000125] 44) Quando E é pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente substituída, e n é 1, D não é piperidina ou piperazina. Em outra modalidade, quando D é piperidina, e n é 1, X não é -NH- ou -NHCH₂-. Em outra modalidade, quando D é piperazina, X não é -CH₂-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos na Pedido de Paten-

te dos Estados Unidos 2004/077638 ou 2004/063934.

[000126] 45) Quando E é fenila opcionalmente substituída, e n é 1, D não é fenila opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é fenila opcionalmente substituída, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, A não é fenila. Em outra modalidade específica, quando E é fenila opcionalmente substituída, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, X não é -OCH₂-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Skaff, O., e outro, JOC 70(18):7353-7363 (2005).

[000127] 46) D não é indolina opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é fenila opcionalmente substituída, e n é 1, D não é indolina opcionalmente substituída. Em outra modalidade específica, quando E é fenila opcionalmente substituída, n é 1, e D é indolina opcionalmente substituída, X não é uma ligação. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Nicolaou, K.C., e outro, JACS 126(40): 12897-12906 (2004) ou Nicolaou, K.C., e outro, Angew. Chemie, Int. Ed. 42(15):1753-1758 (2003).

[000128] 47) E não é triazol opcionalmente substituído. Em outra modalidade, D não é tetraidro-2H-pirano opcionalmente substituído. Em uma modalidade específica, E não é triazol. Em outra modalidade específica, quando E é triazol opcionalmente substituído, D não é tetraidro-2H-pirano opcionalmente substituído. Em outra modalidade específica, quando E é triazol opcionalmente substituído, A não é fenila. Em outra modalidade específica, quando E é triazol opcionalmente substituído, X não é -O- ou -OCH₂-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Kuijpers, B.H.M., e outro, Organic Let. 6(18):3123-3126 (2004).

[000129] 48) E não é triazol ou isoxazol opcionalmente substituído. Em outra modalidade, D não é tetraidro-2H-pirano opcionalmente substituído. Em uma modalidade específica, quando E é triazol ou iso-

xazol, e n é 1, D não é tetraidro-2H-pirano opcionalmente substituído. Em outra modalidade específica, quando E é triazol ou isoxazol, n é 1, e D é tetraidro-2H-piran opcionalmente substituído, X não é -OCH₂-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Dondoni, A., e outro, Organic Let. 6(17): 2929-2932.

[000130] 49) Quando E é fenila opcionalmente substituída, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, A não é fenila. Em uma modalidade específica, quando E é fenila opcionalmente substituída, n é 1, D é fenila opcionalmente substituída, e X é -OCH₂-, A não é fenila. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Hutton, C.A. e Skaff, O., Tetrahedron Let. 44(26):4895-4898 (2003), e Yoburn, J.C. ou Van Vranken, D.L., Organic Let. 5(16):2817-2820 (2003).

[000131] 50) Quando E é fenila, n é 1, D é fenila opcionalmente substituída, e X é -CH₂-, A não é pirrolidina. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Doerty, G.A., e outro, Bioorg. Med. Chem. Let. 13(11):1891-1895 (2003).

[000132] 51) E não é pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente substituída ou 5,6,7,8-tetraidroquinazolin-2(3H)-ona. Em outra modalidade, D não é piperidina. Em uma modalidade específica, quando E é pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente substituída, e n é 1, D não é piperidina. Em outra modalidade específica, quando E é pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente substituída, n é 1, e D é piperidina, X não é -NH-, -CH₂-, ou CH₂NH-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Zechel, C., e outro, Bioorg. Med. Chem. Let. 13(2):165-169 (2003).

[000133] 52) A não é piperazina opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, D é fenila, e X é -CH₂-, A não é piperazina opcionalmente substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Castanedo,

G.M., e outro, Bioorg. Med. Chem. Let. 12(20):2913-2917 (2002).

[000134] 53) E não é indol opcionalmente substituído. Em uma modalidade específica, quando E é indol opcionalmente substituído, n é 1, e D é tetraidro-2H-pirano opcionalmente substituído, X não é -CH₂O-. Em outra modalidade específica, quando E é indol opcionalmente substituído, n é 1, D é tetraidro-2H-pirano opcionalmente substituído, e X é -CH₂O-, A não é fenila. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Nishikawa, T., e outro, Bioscience, Biotech. e Biochem. 66(10):2273-2278 (2002) ou Nishikawa, T., e outro, Org. Biomol. Chem. 3(4):687-700 (2005).

[000135] 54) E, D e A não são todos fenila. Em uma modalidade específica, quando E, D e A são todos fenila, X não é -CH₂-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Sircar, I., e outro, Bioorg. Med. Chem. 10(6):2051-2066 (2002).

[000136] 55) A não é ciclopropila. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, D é fenila opcionalmente substituída, e X é -O-, A não é ciclopropila. Em outra modalidade, D não é 2H-imidazol-2-ona. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, D é 2H-imidazol-2-ona, e X é -CH₂-, A não é fenila. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Yang, G.X., e outro, Bioorg. Med. Chem. Let. 12(11):1497-1500 (2002).

[000137] 56) E não é purina. Em outra modalidade, D não é piperidina. Em uma modalidade específica, quando E é purina, n é 1, D é piperidina, e X é -CH₂NH-, A não é imidazol. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Peyman, A., e outro, Angew. Chemie 39(16):2874-2877 (2000).

[000138] 57) Quando E é fenila opcionalmente substituída, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, X não é -O-. Em uma modalidade específica, quando E é fenila opcionalmente substituída, n é 1, D é fenila opcionalmente substituída, e X é -O-, A não é fenila opcionalmente

substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Wu, W., e outro, J. Biol. Chem. 274(36):25933-25944 (1999) ou Jacob, J.S., e outro, J. Biol. Chem. 271(33):19950-19956 (1996).

[000139] 58) E não é 4,5-diidroisoxazol (isto é, 4,5-diidroisoxazol conectado a D e a porção $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$). Em uma modalidade específica, quando E é 4,5-diidroisoxazol, n é 1, e A é fenila, X não é $-\text{OCH}_2-$. Em outra modalidade específica, quando E é 4,5-diidroisoxazol, n é 1, A é fenila, e X é $-\text{OCH}_2-$, A não é piperidina opcionalmente substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Wityak, J., e outro, J. Med. Chem. 40(1)50-60 (1997).

[000140] 59) Quando E é imidazol, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, X não é $-\text{OCH}_2-$. Em uma modalidade específica, quando E é imidazol, n é 1, D é fenila opcionalmente substituída, e X é $-\text{OCH}_2-$, A não é fenila. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Feldman, K.S., e outro, JOC 61(19):6656-6665 (1996).

[000141] 60) E não é 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina opcionalmente substituída. Em outra modalidade, D não é 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina opcionalmente substituída. Em outra modalidade, A não é 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, E, D e A não são todos 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina opcionalmente substituída. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Napolitano, A., e outro, JOC 61(2):598-604 (1996).

[000142] 61) E não é diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona. Em uma modalidade específica, quando E é diidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona, e n é 2, D não é tetraidrofurano opcionalmente substituído. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Nawrot, B., e outro, Nucleosides & Nucleotides 14(1&2):143-165 (1995).

[000143] 62) E não é indolina. Em uma modalidade específica, quando E é indolina, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, A não é fenila opcionalmente substituída. Em outra modalidade específica, quando E é indolina, n é 1, D é fenila opcionalmente substituída, e A é fenila opcionalmente substituída, X não é -O-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Naruse, N., e outro, J. Antibiotics 46(12):1812-1818 (1993).

[000144] 63) Quando E, A e D são todos fenila opcionalmente substituída, X não é -O-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Fetterer, R.H., e outro, J. Parasit. 79(2):160-166 (1993).

[000145] 64) Quando E, A e D são todos fenila opcionalmente substituída, X não é -OCH₂-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Schmidt, U., e outro, Synthesis 12:1248-54 (1992), Schmidt, U., e outro, JACS, Chem. Comm. 13:951-953 (1992) ou Schmidt, U., e outro, JACS, Chem. Comm. 5:275-277 (1991).

[000146] 65) Quando E é quinazolina, e n é 1, D não é. Em uma modalidade mais específica, quando E é quinazolina, n é 1, e D é fenila, X não é -NH-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Lawson, E.C., e outro, Letters Drug Design & Disc. 1(1):14-18 (2004).

[000147] 66) Quando E é fenila, n é 1, e D é fenila opcionalmente substituída, X não é -CH₂-. Em uma modalidade mais específica, quando E é fenila, n é 1, D é fenila opcionalmente substituída, e X é -CH₂-, A não é pirrolidina. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Doerty, G.A., e outro, Bioorg. Med. Chem. Let. 13(17):2937-2938 (2003).

[000148] 67) D não compreende boro. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Shull, B.K., e outro, J. Pharm. Sci. 89(2): 215-222 (2000).

[000149] 68) Quando E é fenila, e n é 1, D não é 2,5-dioxo-pirrolidina. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, e D é 2,5-dioxo-pirrolidina, A não é fenila. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Tilley, J.W., e outro, Bioorg. Med. Chem. Let. 11(1):1-4 (2001).

[000150] 69) D não é tetraidro-2H-pirano opcionalmente substituído. Em uma modalidade específica, quando A é fenila, e n é 1, D não é tetraidro-2H-pirano opcionalmente substituído. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Manabe, S. e Ito, Y., Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu 41:139-143 (1999).

[000151] 70) E não é isoxazol. Em uma modalidade específica, quando E é isoxazol, n é 1, e D é fenila, X não é -OCH₂-. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Wityak, G, e outro, JMC 40(8): 1292 (1997).

[000152] 71) E, D e A não são todos indol opcionalmente substituído. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Humphries, K.A., e outro, J. Electro. Chem. 346(1-2):377-403 (1993).

[000153] 72) Quando E é fenila substituída, n é 1, e D é fenila substituída, A não é fenila. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Schmidt, U., e outro, Synthesis 10:1025-1030 (1992); Schmidt, U., e outro, JACS Chem. Comm. 10:744 (1991); ou Schmidt, U., e outro, Angewandte Chemie 101(7):946-948 (1989).

[000154] 73) Quando E é oxadiazol, e n é 1, D não é . Em uma modalidade específica, quando E é oxadiazol, n é 1, e D é fenila, A não é fenila. Uma modalidade mais específica não abrange compostos descritos em Moussebois, C., e outro, Helv. Chimica Acta 60(1):237-242 (1977).

[000155] 74) D não é 1H-imidazol-2(3H)-ona. Em uma modalidade mais específica, quando E é fenila, n é 1, e A é fenila, D não é 1H-

imidazol-2(3H)-ona.

[000156] 75) A não é ciclopropila. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, e X é -O-, A não é ciclopropila.

[000157] 76) D não é purina opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, e A é fenila, D não é purina.

[000158] 77) Quando X é -CH₂-, A não é fenila. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, e X é -CH₂-, D não é opcionalmente substituída imidazol (por exemplo, 1H-imidazol-2(3H)-ona).

[000159] 78) D não é ftalazina opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, e X é -CH₂-, D não é ftalazina opcionalmente substituída.

[000160] 79) D não é 2-oxo-piridina opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, e X é -CH₂-, D não é 2-oxo-piridina opcionalmente substituída.

[000161] 80) A não é morfolina opcionalmente substituída. Em uma modalidade específica, quando E é fenila, n é 1, e X é -CH₂-, A não é morfolina opcionalmente substituída.

[000162] 81) Nenhum de E, A ou D é piperidina opcionalmente substituída ou piperazina.

[000163] 82) Quando E é imidazol, n é 1, e D é triazol opcionalmente substituído, X não é -NH-. Em uma modalidade específica, quando E é imidazol, n é 1, D é triazol opcionalmente substituído, e X é -NH-, A não é fenila opcionalmente substituída.

[000164] Esta invenção abrange compostos estereomericamente puros e composições estereomericamente enriquecidas deles. Estereoisômeros podem ser assimetricamente sintetizados ou resolvidos utilizando técnicas padrão, tais como colunas quirais, agentes de resolução quirais, ou resolução enzimática. Veja, por exemplo, Jacques, J., e outro, *Enantiomers, Racemates e Resolutions* (Wiley Interscience, No-

va lorque, 1981); Wilen, S. H., e outro, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon compostos* (McGraw Hill, NY, 1962); e Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents e Optical Resolutions*, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

[000165] Compostos particulares da invenção são potentes inibidores de TPH1. Compostos específicos têm uma TPH1_IC₅₀ de menos do que cerca de 10, 5, 2,5, 1, 0,75, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, ou 0,05 µM.

[000166] Compostos particulares são inibidores de TPH1 seletivos. Compostos específicos têm uma TPH1_IC₅₀ que é cerca de 10, 25, 50, 100, 250, 500, ou 1000 vezes menor do que sua TPH2_IC₅₀.

[000167] Compostos particulares não inibem significativamente tirosina hidroxilase humana (TH). Por exemplo, compostos específicos têm uma IC₅₀ para TH de mais do que cerca de 100, 250, 500 ou 1000 µM.

[000168] Compostos particulares não inibem significativamente fenilalanina hidroxilase humana (PAH). Por exemplo, compostos específicos têm uma IC₅₀ para PAH de mais do que cerca de 100, 250, 500 ou 1000 µM.

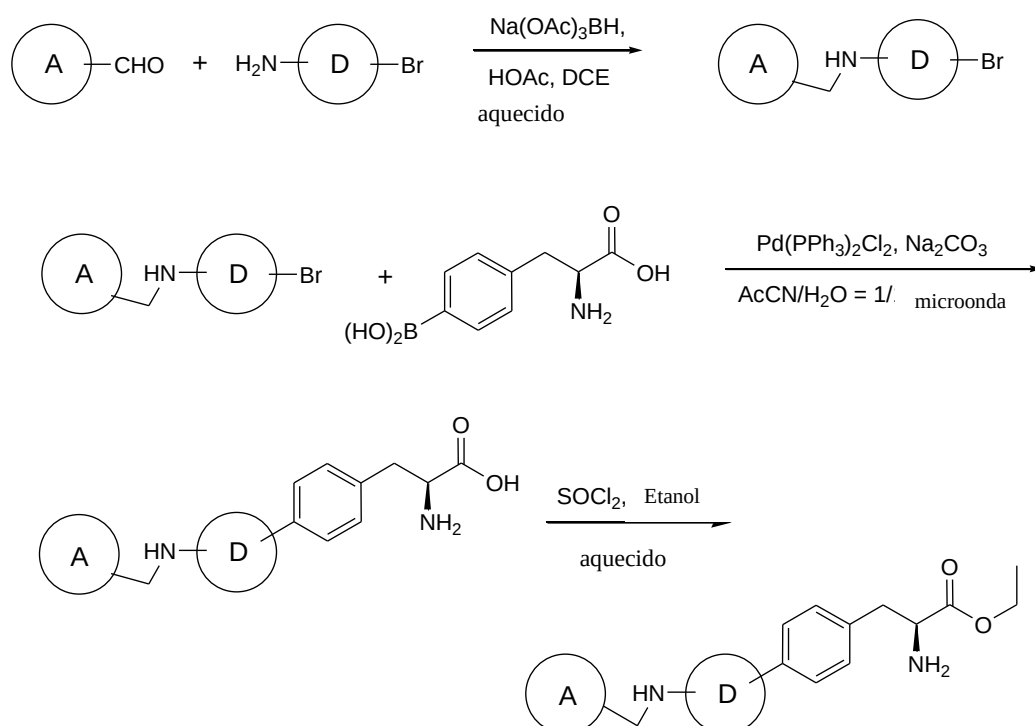
[000169] Compostos particulares da invenção ligam-se significativamente (por exemplo, inibem com uma IC₅₀ de mais do que cerca de 10, 25, 50, 100, 250, 500, 750, ou 1000 µM) a um ou mais dos seguintes: enzima conversora de angiotensina, receptor de eritropoietina (EPO), fator IX, fator XI, integrina (por exemplo, α4), isoxazolina ou receptor de fibrinogênio de isoxazol, metaloprotease, endopeptidase neutra (NEP), fosfatase (por exemplo, tirosina fosfatase), fosfodiesterase (por exemplo, PDE-4), polimerase, PPAR_γ, TNF-α, molécula-1 de adesão de célula vascular (VCAM-1), ou o receptor de vitronectina. A capacidade de um composto ligar-se a (por exemplo, inibir) qualquer destes alvos, pode ser facilmente determinada utilizando métodos conhecidos na técnica, como descrito em referências citadas acima. Compostos específicos da invenção não inibem a adesão celular.

[000170] Quando administrados a mamíferos (por exemplo, camundongos, ratos, cães, macacos ou seres humanos), certos compostos da invenção não atravessam facilmente a barreira hematoencefálica (por exemplo, menos do que cerca de 5, 2.5, 2, 1.5, 1, 0.5, ou 0,01 por cento do no sangue passa para dentro do cérebro). A capacidade ou incapacidade de um composto atravessar a barreira hematoencefálica pode ser determinada por métodos conhecidos na técnica. *Veja*, por exemplo, Riant, P. e outro, Journal of Neurochemistry 51:421-425 (1988); Kastin, A.J., Akerstrom, V., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 294:633-636 (2000); W. A. Banks, W.A., e outro, J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 302:1062-1069 (2002).

5.3. Síntese de compostos

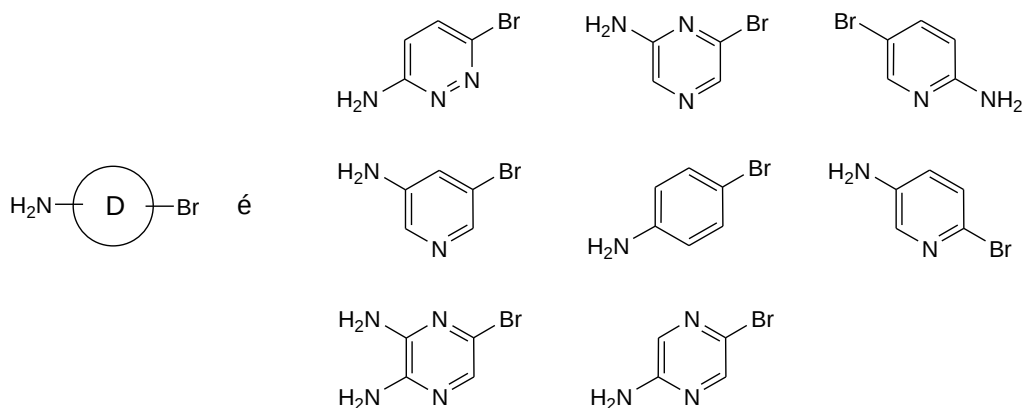
[000171] Compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica, e por métodos descritos aqui.

[000172] Por exemplo, com referência à fórmula I, compostos em que E é fenila e D é pirazina opcionalmente substituída, piridiazinas, piridina ou fenila podem geralmente ser preparadas por métodos mostrados no Esquem a 1:

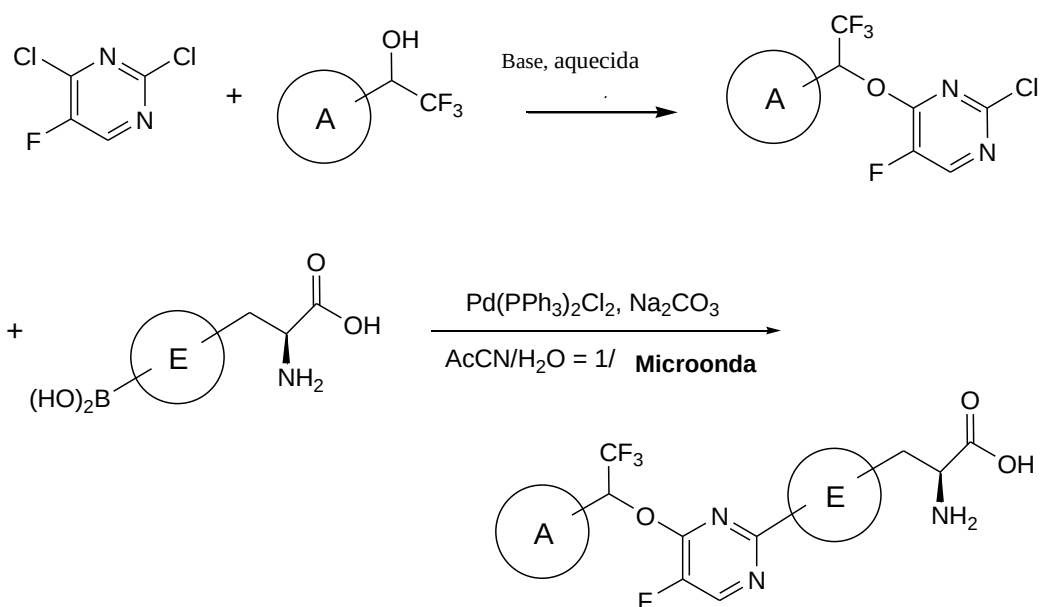


Esquema 1

em que, por exemplo:

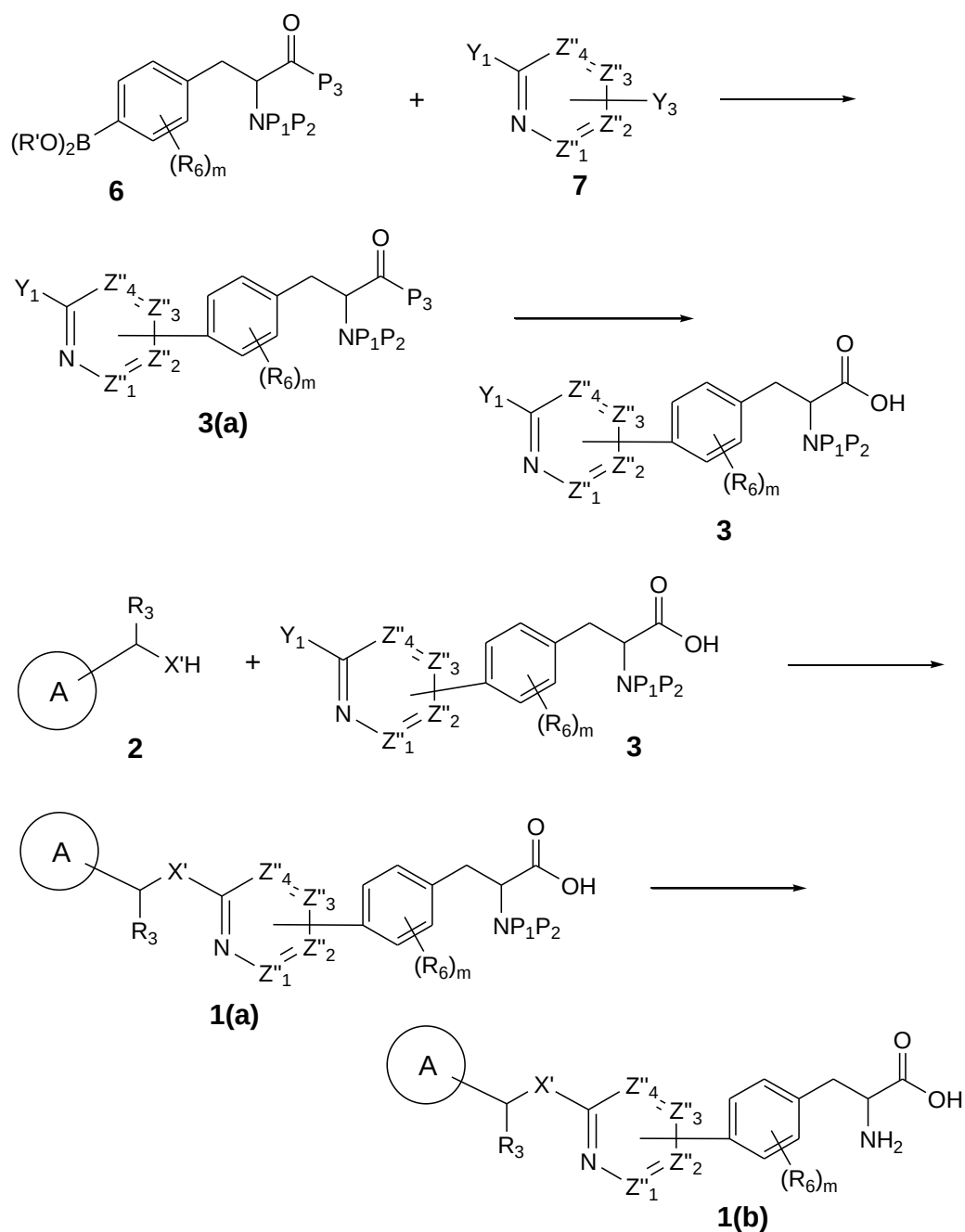


[000173] Compostos em que X é $-\text{OCR}_3-$ podem geralmente ser preparados utilizando o método mostrado no Esquema 2, em que R_3 é CF_3 e D é pirimidina:

**Esquema 2**

em que por exemplo, A é fenila, bifenila ou naftila opcionalmente substituída.

[000174] Compostos da invenção podem também ser preparados utilizando o método mostrado abaixo no Esquema 3:



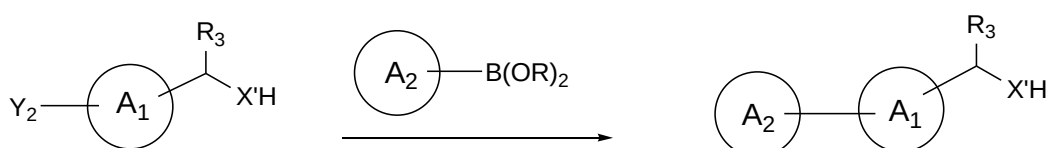
Esquema 3

[000175] Em que P_1 é R_1 ou a grupo de proteção; P_2 é um grupo de proteção; P_3 é OR_2 ou a grupo de proteção; X' é, por exemplo, O ou N; Y_1 e Y_3 são halogênio (por exemplo, Br, Cl) ou um pseudo-haleto apropriado (por exemplo, triflato); e cada R' é independentemente hidrogênio ou alquila, alquil-arila, alquil-heterociclo, arila ou heterociclo opcionalmente substituído, ou são empregados juntamente com os átomos de oxigênio aos quais eles são ligados para fornecer um

dioxaborolano cíclico (por exemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano). Os grupos A, R₁, R₂, R₃, R₆ e m são definidos em outro lugar aqui. As porções Z''₁, Z''₂, Z''₃, e Z''₄ são também definidos aqui, embora deva ser entendido que com respeito ao esquema mostrado acima, um deles é ligado ao anel fenila. Por exemplo, Z''₁ e Z''₄ podem ser independentemente CR₁₀ (que é definido aqui), enquanto Z''₂ é N e Z''₃ é um átomo de carbono ligado ao anel fenila adjacente.

[000176] As reações individuais mostradas acima podem ser realizadas utilizando condições conhecidas na técnica. Por exemplo, catalisadores de paládio e condições adequadas para o acoplamento Suzuki das porções contendo boro e halogênio são bem conhecidos, e exemplos são fornecidos abaixo. Além disso, tipos e usos apropriados de grupo de proteção são bem conhecidos, como são os métodos de sua remoção e substituição com porções tais como, porém não limitadas a, hidrogênio (por exemplo, hidrólise sob condições ácidas ou básicas).

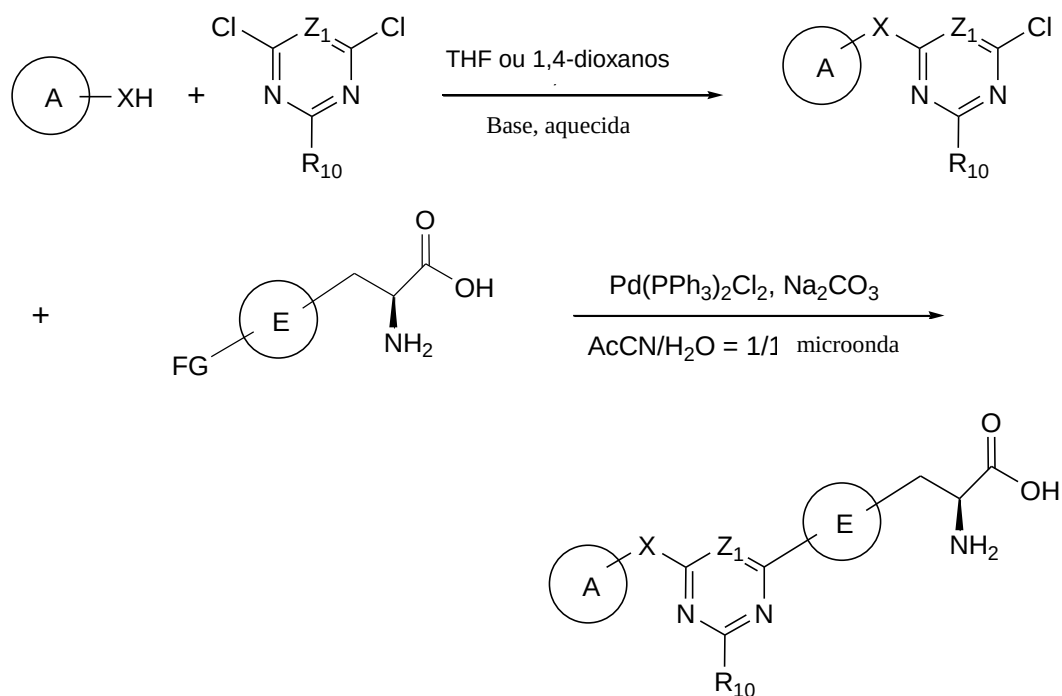
[000177] A porção ser bicíclica (por exemplo, bifenila opcionalmente substituída). Em tais casos, o material de partida contendo A pode ser preparado como mostrado abaixo:



em que Y₂ é halogênio ou pseudo-halogênio, e cada R é independentemente hidrogênio ou alquila, alquil-arila, alquil-heterociclo, arila ou heterociclo opcionalmente substituído, ou são empregados juntamente com os átomos de oxigênio aos quais eles são ligados para fornecer um dioxaborolano cíclico (por exemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano).

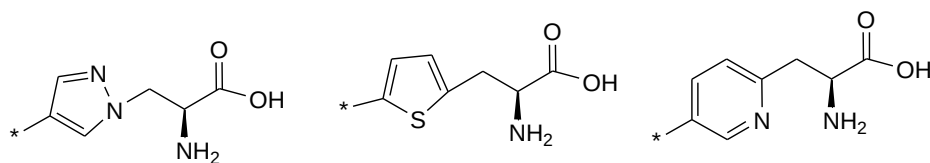
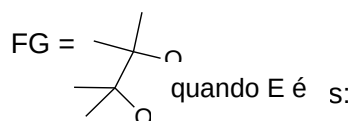
[000178] Outro método para a preparação de compostos em que D é pirimidina ou triazina opcionalmente substituída, é mostrado abaixo no

Esquema 4:

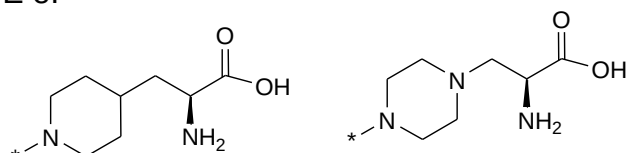
**Esquema 4**

em que por exemplo, X é N, O ou S, e FG é definido abaixo:

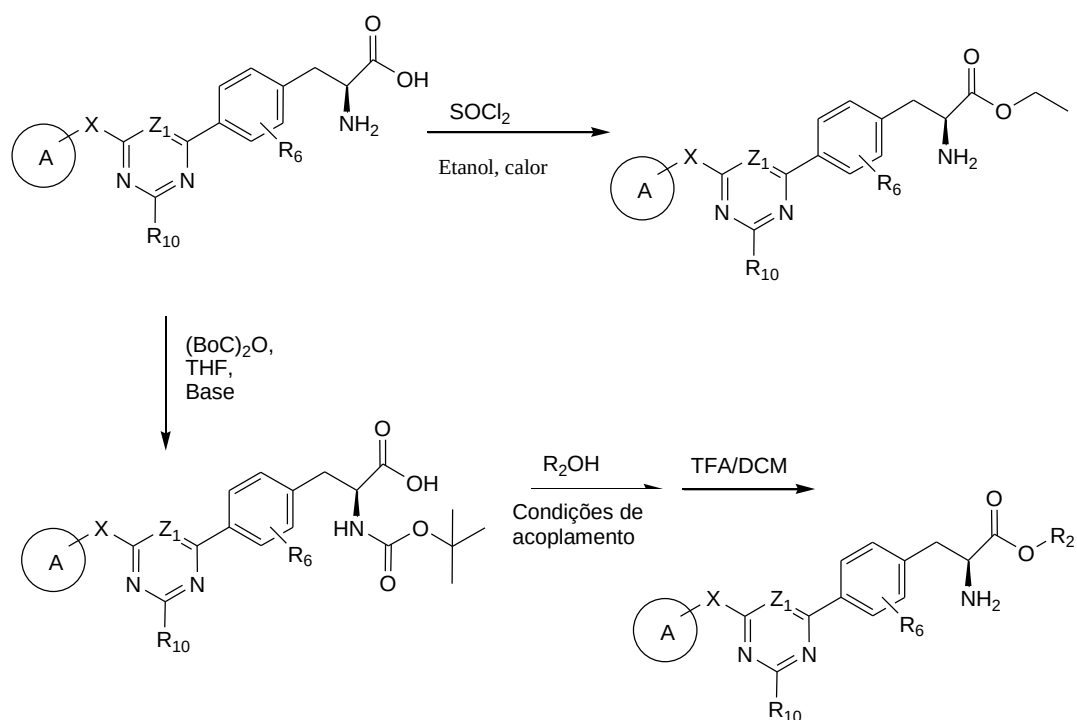
FG = B(OH)₂ Quando E é fenila é opcionalmente substituída



FG = H quando E é:

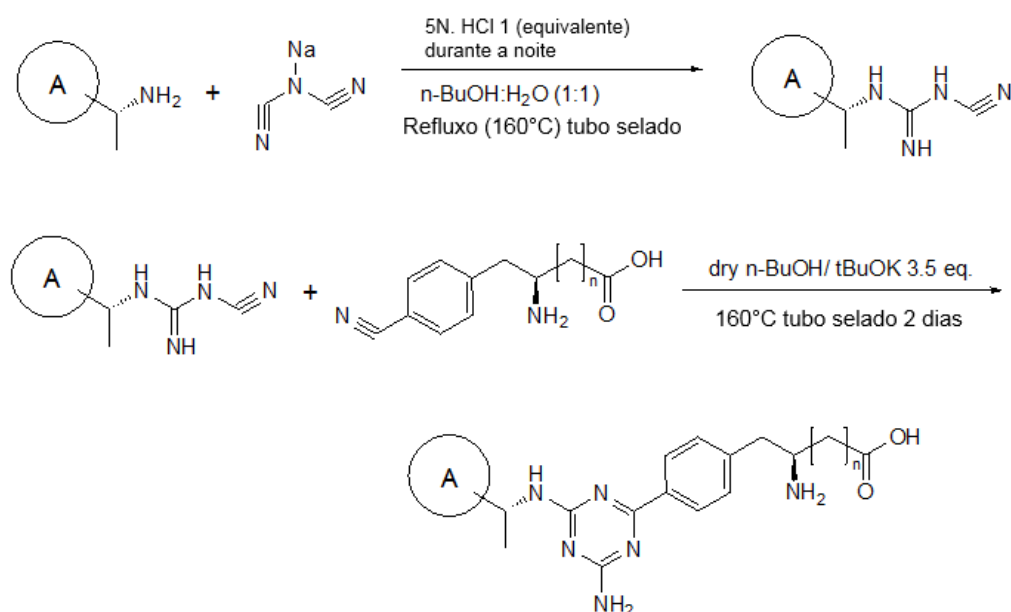


[000179] Derivados de éster destes e outros compostos da invenção podem ser facilmente preparados utilizando métodos tais como aqueles mostrados abaixo no Esquema 5, em que E é fenila opcionalmente substituída:



Esquema 5

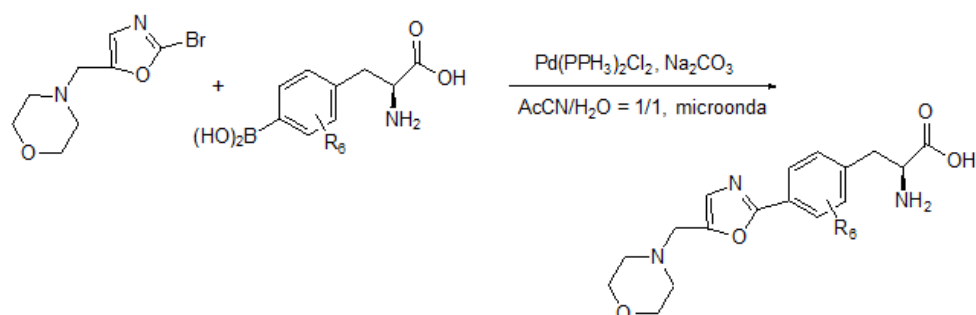
[000180] Um método alternativo para a preparação de compostos com base em triazina é mostrado abaixo no Esquema 6:



Esquema 6

[000181] A porção cíclica D pode ser qualquer de uma variedade de estruturas, que são facilmente incorporadas nos compostos da invenção. Por exemplo, compostos em que D é oxazol, podem ser prepara-

dos como mostrado abaixo no Esquema 7:



Esquema 7

[000182] Utilizando métodos conhecidos na técnica, os métodos sintéticos conhecidos na técnica, os métodos sintéticos mostrados abaixo são facilmente modificados para obter uma ampla faixa de compostos. Por exemplo, cromatografia quiral e outras técnicas conhecidas na arte podem ser utilizadas para separar estereoisômeros do produto final. Veja, por exemplo, Jacques, J., e outro, Enantiomers, Racemates e Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., e outro, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon compostos (McGraw Hill, NY, 1962); e Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents e Optical Resolutions, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Além disso, como mostrado em alguns dos esquemas acima, sínteses podem utilizar materiais de partida quirais para produzir produtos puros ou estereomericamente enriquecidos.

5.4. Métodos de Uso

[000183] Esta invenção abrange um método de inibir TPH, que compreende contatar TPH com um composto da invenção (isto é, um composto descrito aqui). Em um método particular, o TPH é TPH1. Em outro, a TPH é TPH2. Em um método particular, a inibição é *in vitro*. Em outro, a inibição é *in vivo*.

[000184] Uma modalidade abrange um método de inibir a TPH1 em um mamífero, que compreende administrar ao mamífero um composto

da invenção. Em um método particular, TPH2 não é significativamente inibido. Em um método, o composto não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Em outro, o composto é um inibidor seletivo de TPH1.

[000185] Esta invenção abrange métodos de tratar, prevenir e controlar várias doenças e distúrbios mediados por serotonina periférica, que compreende inibir a atividade de TPH1 em um paciente em necessidade de tal tratamento, prevenção ou controle. Em uma modalidade particular, a inibição é realizada administrando-se ao paciente uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um potente inibidor de TPH1. Exemplos de potentes inibidores de TPH1 são descritos aqui.

[000186] Doenças e distúrbios particulares incluem a síndrome carcinóide e doenças e distúrbios gastrointestinais. Exemplos de doenças e distúrbios específicos incluem dor abdominal (por exemplo, associada com carcinoma medular da tireóide), ansiedade, síndrome de carcinóide, doença celíaca, constipação (por exemplo, constipação tendo uma causa iatrogênica, e constipação idiopática), doença de Crohn, depressão, diabetes, diarreia (por exemplo, diarreia de ácido de bilis, diarreia secretória induzida por enterotoxina, diarreia tendo uma causa iatrogênica, diarreia idiopática (por exemplo, diarreia secretória idiopática), e diarreia de viajante), êmese, dor abdominal funcional, dispepsia funcional, síndrome do intestino irritável (IBS), intolerância à lactose, MEN tipos I e II, síndrome de Ogilvie, Síndrome de Cólera Pancreática, insuficiência pancreática, feocromocitoma, escleroderma, distúrbio de somatização, e Síndrome Zollinger-Ellison.

[000187] Em métodos particulares da invenção, o tratamento, controle e/ou prevenção de uma doença ou distúrbio é obtido ao mesmo tempo que evitando efeitos adversos associados com alteração dos níveis de serotonina do sistema nervoso central (CNS). Exemplos de

tais efeitos adversos incluem agitação, distúrbios de ansiedade, depressão, e distúrbios do sono (por exemplo, insônia e distúrbio do sono).

45.5. Composições Farmacêuticas

[000188] Esta invenção abrange composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos da invenção. Certas composições farmacêuticas são formas de dosagem unitária adequadas para administração oral, mucosal (por exemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, ou retal), parenteral (por exemplo, subcutâneas, intravenosa, injeção em bolo, intramuscular, ou intra-arterial), ou transdermal a um paciente. Exemplos de formas de dosagem incluem, porém não estão limitados a: comprimidos; comprimidos revestidos; cápsulas, tais como cápsulas de gelatina elástica macias; cachets; trociscos; losangos; dispersões; supositórios; ungüentos; cataplasmas; pastas; pós; curativos; cremes; emplastros; soluções; emplastros; aerossóis (por exemplo, *sprays* nasais ou inalantes); géis; formas de dosagem líquida adequadas para administração oral ou mucosal a um paciente, incluindo suspensões (por exemplo, suspensões líquidas aquosas ou não-aquosas, emulsões de óleo-em-água, ou emulsões líquidas de água-em-óleo), soluções, e elixires; formas de dosagem líquida para administração parenteral a um paciente; e óleos estéreis (por exemplo, sólidos cristalinos ou amorfos) que podem também ser reconstituídos para fornecer formas de dosagem líquida, adequadas para administração parenteral a um indivíduo.

[000189] A formulação deve ajustar-se ao modo de administração. Por exemplo, a administração oral de um composto suscetível à degradação no estômago pode ser obtida utilizando-se um revestimento entérico. Similarmente, a formulação pode conter ingredientes que facilitam a liberação do(s) ingrediente(s) ativo(s) para o sítio de ação. Por exemplo, os compostos podem ser administrados em formulações

lipossômicas a fim de protegê-los das enzimas degradativas, facilitar o transporte no sistema circulatório, e realizar sua liberação através das membranas celulares.

[000190] Similarmente, compostos pouco solúveis podem ser incorporados em formas de dosagem líquida (e as formas de dosagem adequadas para reconstituição) com o auxílio de agentes de solubilização, emulsificantes e tensoativos tais como, porém não limitados a, ciclodextrinas (por exemplo, β -ciclodextrina, β -ciclodextrina, Captisol[®], e Encapsin[®] (veja, por exemplo, Davis e Brewster, Nat. Rev. Drug Disc. 3:1023-1034 (2004)), Labrasol[®], Labrafil[®], Labrafac[®], cremafor, e solventes não-aquosos, tais como, porém não limitados a, álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, sulfóxido de dimetila (DMSO), óleos biocompatíveis (por exemplo, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino, e sésamo), glicerol, álcool tetraidrofurfurílico, polietileno glicóis, ésteres de ácido graxo de sorbitan, e misturas destes (por exemplo, DMSO:óleo de milho).

[000191] Os compostos pouco solúveis podem também ser incorporados em suspensões utilizando outras técnicas conhecidas na técnica. Por exemplo, nanopartículas de um composto podem ser suspensas em um líquido para fornecer uma nanossuspensão (veja, por exemplo, Rabinow, Nature Rev. Drug Disc. 3:785-796 (2004)). As formas de nanopartícula de compostos descritos aqui podem ser preparadas pelos métodos descritos nas Publicações Patentes dos Estados Unidos N^os 2004-0164194, 2004-0195413, 2004-0251332, 2005-0042177 A1, 2005-0031691 A1, e Patentes dos Estados Unidos n^{os} 5,145,684, 5,510,118, 5,518,187, 5,534,270, 5,543,133, 5,662,883, 5,665,331, 5,718,388, 5,718,919, 5,834,025, 5,862,999, 6,431,478, 6,742,734, 6,745,962, as totalidades de cada das quais são aqui in-

corporadas por referência. Em uma modalidade, a forma de nanopartícula compreende partículas tendo um tamanho médio de partícula menor do que cerca 2000 nm, menor do que cerca de 1000 nm, ou menor do que cerca de 500 nm.

[000192] A composição, forma, e tipo de uma forma de dosagem variará tipicamente, dependendo do uso. Por exemplo, uma forma de dosagem utilizada no tratamento agudo de uma doença pode conter quantidades maiores de um ou mais dos ingredientes ativos que ela compreende do que uma forma de dosagem utilizada no tratamento crônico da mesma doença. Similarmente, uma forma de dosagem parenteral pode conter quantidades menores de um ou mais dos ingredientes ativos que ela compreende, do que uma forma de dosagem oral utilizada no tratamento da mesma doença. Como responsabilizar-se por tais diferenças será evidente para aqueles versados na técnica. Veja, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

4.5.1. Formas de Dosagem Oral

[000193] As composições farmacêuticas da invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como formas de dosagem discreta, tais como, porém não estão limitados a, comprimidos (por exemplo, comprimidos mastigáveis), caplets, cápsulas, e líquidos (por exemplo, xaropes saborizados). Tais formas de dosagem contêm quantidades predeterminadas de ingredientes ativos, e podem ser preparadas por métodos de farmácia bem conhecidos por aqueles versados na técnica. *Veja generally, Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

[000194] As formas de dosagem oral típicas são preparadas combinando-se o(s) ingrediente(s) ativo(s) em uma mistura íntima com pelo menos um excipiente, de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. Excipientes podem adotar uma ampla variedade

de de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração.

[000195] Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de unidade de dosagem oral mais vantajosas. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos por técnicas aquosas ou não-aquosas padrão. Tais formas de dosagem podem ser preparadas por métodos de farmácia convencionais. Em geral, composições farmacêuticas e formas de dosagem são preparadas uniformemente e intimamente misturando-se os ingredientes ativos com veículos líquidos, veículos sólidos bem divididos, ou ambos, e em seguida modelando o produto na apresentação desejada, se necessário. Desintegrantes podem ser incorporados em formas de dosagem sólida para facilitar a rápida dissolução. Lubrificantes podem também ser incorporados para facilitar a fabricação de formas de dosagem (por exemplo, comprimidos).

4.5.2. Formas de Dosagem Parenteral

[000196] As formas de dosagem parenteral podem ser administradas a pacientes por várias rotinas incluindo subcutâneas, intravenosa (incluindo injeção de bolo), intramuscular, e intraarterial. Por que sua administração tipicamente desvia-se das defesas naturais do paciente contra os contaminantes, as formas de dosagem parenteral são especificamente estéreis ou capazes de ser esterilizadas antes da administração a um paciente. Exemplos de formas de dosagem parenterais incluem soluções prontas para injeção, produtos secos para serem dissolvidos ou suspensos em um veículo farmaceuticamente aceitável para injeção, suspensões prontas para injeção, e emulsões.

[000197] Veículos adequados que podem ser utilizados para fornecer formas de dosagem parenterais da invenção são bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Exemplos incluem: Água para injeção USP; veículos aquosos tais como Injeção de Cloreto de Sódio, Injeção

de Ringer, Injeção de Dextrose, Injeção de Dextrose e Cloreto de Sódio, e Injeção de Ringer Lactada; veículos miscíveis em água, tais como álcool etílico, polietileno glicol, e polipropileno glicol; e veículos não-aquosos tais como óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, oleato de etila, miristato de isopropila, e benzoato de benzila.

EXEMPLOS

5.1. Produção de Camundongos Rompidos de Gene *tph1*

[000198] Éxon 3 do gene TPH1 de murino foi removido por alveijamento de gene essencialmente como descrito por Wattler e outro, Bio-techniques 26(6):1150-6 (1999). Os animais *knockout* resultantes exibem atividade de TPH normal no cérebro, porém drasticamente reduzem a expressão de TPH no intestino.

5.2.Efeitos Fisiológicos de Rompimento de Gene *tph1*

[000199] Camundongos homozigotos (-/-) para o rompimento de *tph1* foram estudados em conjunto com camundongos heterozigotos (+/-) para o rompimento do gene, junto com filhotes tipo selvagem (+/+). Durante esta análise, os camundongos foram submetidos a uma preparação médica utilizando-se um conjunto integrado de procedimentos diagnósticos médicos destinados a estimar a função dos sistemas de órgão principais em um indivíduo mamífero. Estudando-se os camundongos *knockout* homozigotos (-/-) nos números descritos e em conjunto com filhotes heterozigotos (+/-) e tipo selvagem (+/+), dados mais seguros e repetitíveis foram obtidos.

[000200] Rompimento de gene *tph1* primariamente afetou a isoforma do trato GI de TPH (TPH1), e teve pouco ou nenhum efeito na isoforma do cérebro de TPH (TPH2). Rompimento do gene não causou nenhum efeito adverso mensurável no sistema nervoso central. Isto foi confirmado por imunoquímica de serotonina, que mostrou que serotonina foi grandemente reduzida ou ausente no estômago, duodeno, je-

juno, íleo, ceco e cólon, enquanto níveis de serotonina não foram afetados em neurônios da rafe.

[000201] Camundongos homozigotos (-/-) para o rompimento do gene *tph1* tiveram uma diminuição em trombose sem um aumento significativo em sangramento ou outras indicações adversas.

5.3. Caracterização de HPLC

[000202] Em alguns dos seguintes exemplos sintéticos, tempos de retenção de cromatografia líquida de desempenho elevado (HPLC) são fornecidos. A menos que de outra maneira observado, as várias condições utilizadas para obter aqueles tempos de retenção são descritas abaixo:

[000203] Método A: YMC-PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Solvente A = 90% de água, 10% de MeOH, 0,1% de TFA; Solvente B = 90% de MeOH, 10% de água, 0,1% de TFA; B% de 0 a 100% durante 4 min.; taxa de fluxo = 2 ml/min; comprimento de onda de observação = 220 nm.

[000204] Método B: YMC-PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Solvente A = 90% de água, 10% de MeOH, 0,1% de TFA; Solvente B = 90% de MeOH, 10% de água, 0,1% de TFA; %B de 10 a 100% durante 4 min; taxa de fluxo = 3 ml/min; comprimento de onda de observação = 220 nm.

[000205] Método C: YMC-PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Solvente A = 90% de água, 10% de MeOH, 0,1% de TFA; Solvente B = 90% de MeOH, 10% de água, 0,1% de TFA; B% de 0 a 100% durante 5 min; taxa de fluxo = 2 ml/min; comprimento de onda de observação = 220 nm.

[000206] Método D: Shim VP ODS 4,6 x 50 mm; Solvente A = 90% de água, 10% de MeOH, 0,1% de TFA; Solvente B = 90% de MeOH, 10% de água, 0,1% de TFA; B% de 0 a 100% durante 4 min; taxa de fluxo = 3 ml/min; comprimento de onda de observação = 220 nm.

[000207] Método E: Shim VP ODS 4,6 x 50 mm; Solvente A = 90% de água, 10% de MeOH, 0,1% de TFA; Solvente B = 90% de MeOH, 10% de água, 0,1% de TFA; B% de 0 a 100% durante 4 min; taxa de fluxo = 3 ml/min; comprimento de onda de observação = 254 nm.

[000208] Método F: YMC-PACK ODS-A 4,6 x 33 mm; Solvente A = 90% de água, 10% de MeOH, 0,1% de TFA; Solvente B = 90% de MeOH, 10% de água, 0,1% de TFA; B% de 0 a 100% durante 4 min; taxa de fluxo = 3 ml/min; comprimento de onda de observação = 220 nm.

[000209] Método G: YMC-PACK ODS-A 4,6 x 50 mm; Solvente A = 90% de água, 10% de MeOH, 0,1% de TFA; Solvente B = 90% de MeOH, 10% de água, 0,1% de TFA; B% de 0 a 100% durante 2 min; taxa de fluxo = 2,5 ml/min; comprimento de onda de observação = 220 nm.

[000210] Método H: C18 4,6 x 20 mm; Solvente A = 90% de água, 10% de MeOH, 0,1% de TFA; Solvente B = 90% de MeOH, 10% de água, 0,1% de TFA; B% de 0 a 100% durante 2 min. taxa de fluxo = 2ml/min; comprimento de onda de observação = 220 nm.

[000211] Método I: YMC PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Solvente A = 90% de água, 10% de MeOH, 0,1% de TFA; Solvente B = 90% de MeOH, 10% de água, 0,1% de TFA; B% de 10 a 100% durante 4 min; taxa de fluxo = 2ml/min; comprimento de onda de observação = 220 nm.

[000212] Método J: YMC Pack ODS-A 3,0 x 50 mm; Solvente A = H₂O, 0,1% de TFA; Solvente B = MeOH, 0,1% de TFA; %B de cerca de 10 a cerca de 90% durante 4 min; taxa de fluxo = 2ml/min; comprimento de onda de observação = 220 nm.

[000213] Método K: Sunfire C18 50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm; Solvente A = 10 mM de NH₄OAc em água; Solvente B = MeCN; B% de 10 a 95% durante 2 min; taxa de fluxo = 4,5 ml/min; comprimento de onda

de observação = 220 nm.

[000214] Método L: Sunfire C18 50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm; Solvente A = 10 mM de NH₄OAc; Solvente B = MeCN; B% de 2 a 20% durante 0,8 min, em seguida a 95% de B durante 2 min; taxa de fluxo = 4,5 ml/min; comprimento de onda de observação = 220 nm.

[000215] Método M: YMC-PACK ODS-A 4,6 x 33 mm; Solvente A = 90% de água, 10% de MeOH, 0,1% de TFA; Solvente B = 90% de MeOH, 10% de água, 0,1% de TFA; B% de 0 a 100% durante 5 min; taxa de fluxo = 2,5 ml/min; comprimento de onda de observação = 254 nm.

[000216] Método N: YMC-PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Solvente A = H₂O, 0,1% de TFA; Solvente B = MeOH, 0,1% de TFA; B% de 10 a 90% durante 4 min; taxa de fluxo = 2 ml/min; comprimento de onda de observação = 220 e 254 nm.

[000217] Método O: YMC-PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Solvente A = 90% de água, 10% de MeOH com 0,1% de TFA; Solvente B = 90% de MeOH, 10% de água com 0,1% de TFA; B% de 0 a 100% durante 4 min; taxa de fluxo = 2 ml/min; comprimento de onda de observação = 220 e 254 nm.

[000218] Método P: ShimPack VP ODS 4,6 x 50 mm; Solvente A = 90% de H₂O, 10% de MeOH, 1% de TFA; Solvente B = 10% de H₂O, 90% de MeOH, 1% de TFA; B% de 0 a 100% durante 2 min; taxa de fluxo = 3,5 ml/min; comprimento de onda de observação = 220 e 254 nm.

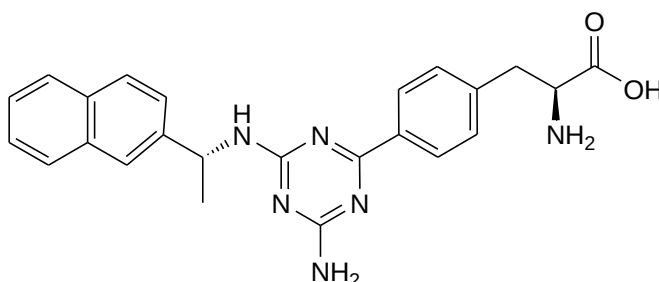
[000219] Método Q: Shim VP ODS 4,6 x 50 mm; Solvente A = H₂O com 0,1% de TFA; Solvente B = MeOH com 0,1% de TFA; B% de 0 a 100% durante 4 min; taxa de fluxo = 3 ml/min; comprimento de onda de observação = 254 nm.

[000220] Método R: YMC Pack ODS-A 4,6 x 33 mm; Solvente A = H₂O, 0,1% de TFA; Solvente B = MeOH com 0,1% de TFA; B% de 10

a 90% durante 3 min; taxa de fluxo = 2 ml/min; comprimento de onda de observação 220 e 254 nm.

[000221] Método S: YMC-Pack ODS-A 3,0 x 50 mm; Solvente A = 90% de H₂O, 10% de MeOH, 1% de TFA; Solvente B = 10% de H₂O, 90% de MeOH, 1% de TFA; B% de 10 a 90% durante 4 min; taxa de fluxo = 2 ml/min. comprimento de onda de observação = 220 e 254 nm.

6.4. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico



[000222] Uma mistura de 2-amino-4,6-dicloro-[1,3,5]triazina (200 mg, 1,21 mmol), (R)-(+)-1-(2-naftil)etilamina (207 mg, 1,21 mmol) e diisopropil-etilamina (3,63 mmols) foi dissolvida em 150 ml de 1,4-dioxano. A solução foi refluxada em 90°C durante 3 horas. Após a conclusão da reação (monitorada por LCMS), o solvente foi removido e a mistura reacional foi extraída com CH₂Cl₂ (100 ml) e H₂O (100 ml). A camada orgânica foi separada e lavada com H₂O (2 x 100 ml), secada sobre Na₂SO₄, e concentrada em vácuo para fornecer o intermediário bruto. O composto bruto foi dissolvido em 5 ml de MeCN e 5 ml de H₂O em um frasco de reação de microondas de 20 ml. A esta solução foram adicionados L-p-borono-fenilalanina (253 mg, 1,21 mmol), carbonato de sódio (256 mg, 2,42 mmols) e quantidade catalítica de dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (42,1 mg, 0,06 mmol). A mistura foi selada e agitada no reator de microondas em 150°C durante 5 minutos, seguido pela filtração através de celita. O filtrado foi concentrado e dis-

solvido em MeOH e H₂O (1:1) e purificado por HPLC preparativa utilizando-se o sistema de solvente MeOH/H₂O/TFA. As frações puras combinadas foram evaporadas em vácuo e também secadas em um liofilizador para fornecer 238 mg de ácido 2-amino-3-{4-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il)-etilamino]-[1,3,5]triazin-2-il}-fenil}-propiónico (produção: 46%, LC: Coluna: YMC Pack ODS-A 3,0 x 50 mm, %B = 0~100%, Tempo de gradiente = 4 min, Taxa de fluxo = 2ml/min, comprimento de onda = 220, Solvente A = 90:10 de água:MeOH, água/ TFA a 0,1%, Solvente B = 90:10 MeOH:água, água/TFA a 0,1%, RT = 2,785 min, MS: M+1 = 429). RMN: ¹H-RMN (400 M Hz, CD₃OD): δ 1,65 (d, 3H), 3,22 - 3,42 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,8 (m, 4H), 8,2 (m, 2H).

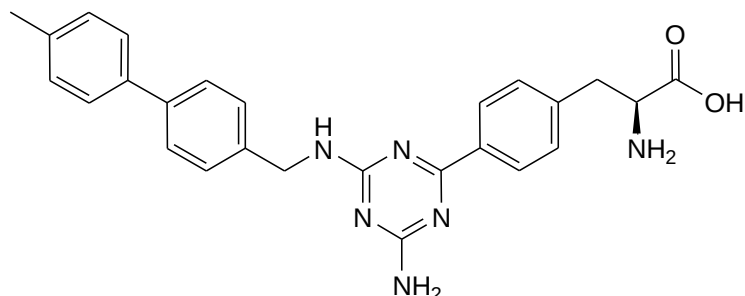
5.5. Síntese Alternativa de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico

[000223] (R)-1-(1-(Naftalen-2-il)etil)cianoguanidina foi preparado formando-se uma mistura de amina de naftaleno (1 equivalente), dicianeto de sódio (0,95 eq.) e seguido por 5N de HCl (1 eq.) em n-BuOH: H₂O (1:1). A mistura foi refluxada durante 1 dia em um tubo selado em 160°C, e o progresso da reação foi monitorado por LCMS. Após conclusão da reação, o solvente (n-BuOH) foi removido sob pressão reduzida e 1N de HCl foi adicionado para ajustar o pH para faixa de 3-5. A solução aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 100) e a fase orgânica combinada foi secada sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto bruto. O composto foi purificado por cromatografia de coluna ISCO utilizando-se como o sistema de solvente EtOAc:hexano (7:3 e 1:1), para obter produção de 48-71% de sólido branco para escala de 1g a 22,5 gramas. RMN: ¹H-RMN (400 M Hz, CD₃OD): δ 1,5 (d, 3H), 5,1 (m, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,8 (s, 1H), 7,9 (m, 2H); LCMS: RT 1,69, M+1: 239, Produção: 71%.

[000224] O composto título foi preparado de (R)-1-(1-(naftalen-2-

il)etil)cianoguanidina de acordo com o método mostrado no Esquema 6.

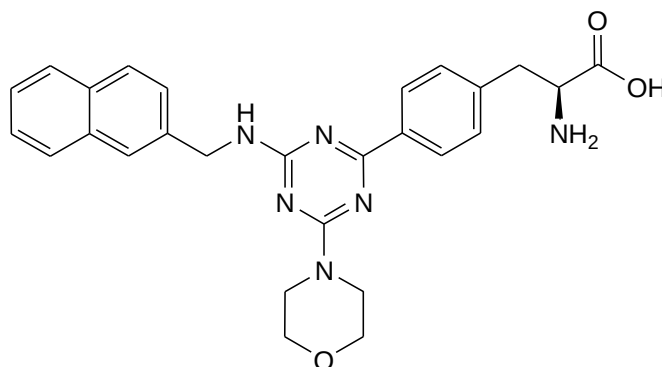
5.6. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(4-amino-6-((4'-metilbifenil-4-il)metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico



[000225] Uma mistura de 2-amino-4,6-dicloro-[1,3,5]triazina (100 mg, 0,606 mmol), 4'-metil-bifenil-4-il-metilamina (142 mg, 0,606 mmol), e carbonato de cério (394 mg, 1,21 mmol) foi dissolvida em 1,4-dioxano (1,5 ml) e H₂O (1,5 ml) em um frasco de microondas de 5 ml. A mistura foi agitada em reator de microondas em 100°C durante 15 minutos. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 ml) e lavado com H₂O (2 x 20 ml), secado sobre Na₂SO₄ e em seguida removido em vácuo. O intermediário bruto foi em seguida dissolvido em 1,5 ml de MeCN e 1,5 ml de H₂O em um frasco de microondas de 5 ml. A esta solução foram adicionados L-p-borono-fenilalanina (126 mg, 0,606 mmol), carbonato de sódio (128 mg, 1,21 mmol) e quantidade catalítica de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (21,1 mg, 0,03 mmol). A mistura foi selada e agitada no reator de microondas em 150°C durante 5 minutos seguido pela filtração através de celita. O filtrado foi concentrado e dissolvido em MeOH e H₂O (1:1) e purificado por HPLC preparativa utilizando-se o sistema de solvente MeOH/H₂O/TFA. As frações puras combinadas foram evaporadas em vácuo e também secadas em um liofilizador para fornecer 21,6 mg de ácido 2-amino-3-(4-{4-amino-6-[(4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-amino]-[1,3,5]triazin-2-il}-fenil)-propiónico (LC: Coluna: YMC Pack ODS-A 3,0 x 50 mm, %B = 0~100%, Tempo de gradiente = 4 min, Taxa de fluxo = 2ml/min, com-

primento de onda = 220, Solvente A = 90:10 de água:MeOH, água/TFA a 0,1%, Solvente B = 90:10 de MeOH:água, água/TFA a 0,1%, RT = 3,096 min, MS: M+1 = 455). ^1H RMN (400 M Hz, CD_3OD) δ 2,33 (s, 3H), 3,24 - 3,44 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 6H), 8,22 (m, 2H).

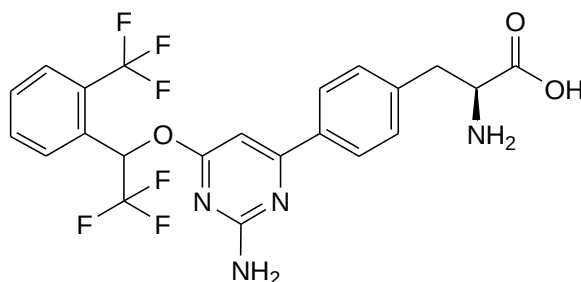
5.7. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(4-morfolino-6-(naftalen-2-ilmetilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico



[000226] Uma mistura de 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (121 mg, 0,516 mmol), cloridrato de C-naftalen-2-il-metilamina (100 mg, 0,516 mmol), carbonato de cério (336 mg, 1,03 mmol) foi dissolvida em 1,4-Dioxano (1,5 ml) e H_2O (1,5 ml) em um frasco de microondas de 5 ml. A mistura foi agitada em reator de microondas em 180°C durante 600 segundos. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 ml) e lavado com H_2O (2 x 10 ml), secado sobre Na_2SO_4 e em seguida em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 20 mg de intermediário (11% de produção, M+1 = 356). O intermediário foi em seguida dissolvido em 0,5 ml de MeCN e 0,5 ml de H_2O em um frasco de microondas de 2 ml. A esta solução foram adicionados L-p-borono-fenilalanina (11,7 mg, 0,0562 mmol), carbonato de sódio (11,9 mg, 0,112 mmol) e uma quantidade catalítica de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (2,0 mg, 5%). A mistura foi selada e agitada no reator de microondas em 150°C durante 5 minutos seguido pela filtração através de celita. O filtrado foi concentrado e dissolvido em MeOH e H_2O (1:1) e purificado por HPLC prepa-

rativa utilizando-se o sistema de solvente MeOH/H₂O/TFA. As frações puras combinadas foram evaporadas em vácuo e também secadas em liofilizador para fornecer 17 mg de ácido 2-amino-3-(4-{4-morfolin-4-il-6-[(naftaleno-2-ilmetil)-amino]-[1,3,5]triazin-2-il}-fenil)-propiônico (produção: 63%, LC: Método B, RT = 3,108 min, MS: M+1 = 486).

5.8. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(trifluorometil)fenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico



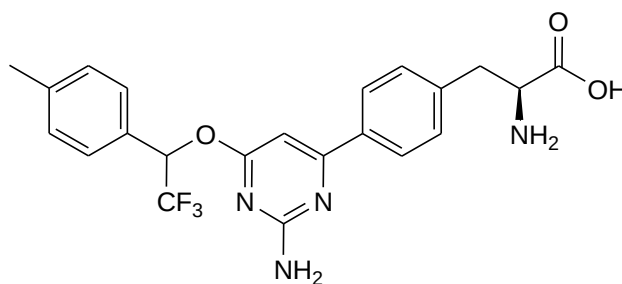
[000227] Fluoreto de tetrabutilamônio (0,1 ml; 1,0 M de solução em tetraidrofurano) foi adicionado à solução de 2-trifluorometilbenzaldeído (1,74 g, 10 mmols) e trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) (1,8 ml, 12 mmols) em 10 ml de THF em 0°C. A mistura formada foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. A mistura reacional foi em seguida tratada com 12 ml de 1N de HCl e agitada durante a noite. O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica foi separada e secada sobre sulfato de sódio. O solvente orgânico foi evaporado para fornecer 2,2 g de 1-(2-trifluorometilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol, 90% de produção.

[000228] NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmols) foi adicionado à solução de 1-(2-trifluorometilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (244 mg, 1 mmol) em 10 ml de THF anidro. A mistura foi agitada durante 20 minutos, 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (164 mg, 1 mmol) foi adicionado e em seguida a mistura reacional foi aquecida em 70°C durante 1 hora. Após resfriamento, 5 ml de água foram adicionados e acetato de etila (20 ml) foi utilizado para extrair o produto. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por rotovap para fornecer 267

mg de 4-cloro-6-[2, 2, 2-trifluoro-1-(2-trifluorometilfenil)-etóxi]-pirimidin-2-ilamina, 71% de produção.

[000229] Em um frasco de microondas, 4-cloro-2-amino-6-[1-(2-trifluorometilfenil)-2,2,2-trifluoro-etóxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) e 1 ml de acetonitrila, 0,7 ml de água, 0,3 ml de carbonato de sódio aquoso a 1N foram adicionados à solução acima seguido por 5 moles percentuais de dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido em 150°C durante 5 minutos com irradiação de microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol, e em seguida foi purificado por LC preparativa para fornecer 5,6 mg de ácido 2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-trifluorometilfenil)-etóxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propionico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 8,06$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,91$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 8,06$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,08 (m, 1H).

5.9. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-p-toliletóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico



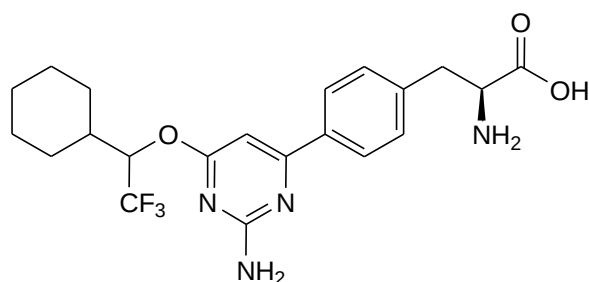
[000230] Fluoreto de tetrabutilamônio (0,1 ml; 1,0 M de solução em tetraidrofurano) foi adicionado à solução de 4-metil-benzaldeído (1,2 g, 10 mmols) e TMSCF_3 (1,8 ml, 12 mmols) em 10 ml de THF em 0°C. A mistura formada foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. A mistura reacional foi em seguida tratada com 12 ml de 1N de HCl e agitada durante a noite. O produto foi extraído com

acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica foi separada e secada sobre sulfato de sódio. O solvente orgânico foi evaporado para fornecer 1,6 g de 1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol, 86% de produção.

[000231] NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmols) foi adicionado à solução de 1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (190 mg, 1 mmol) em 10 ml de THF anidro. A mistura foi agitada durante 20 minutos, 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (164 mg, 1 mmol) foi adicionado e em seguida a mistura reacional foi aquecida em 70°C durante 1 hora. Após resfriamento, 5 ml de água foram adicionados e acetato de etila (20 ml) foi utilizado para extrair o produto. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por rotovap para fornecer 209 mg de 4-cloro-6-[1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etóxi]-pirimidin-2-ilamina, 66% de produção.

[000232] Um frasco de microondas foi carregado com 4-cloro-2-amino-6-[1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etóxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) e 1 ml de acetonitrila, 0,7 ml de água. Carbonato de sódio aquoso (0,3 ml, 1N) foi adicionado à solução acima seguido por 5 moles percentuais de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos com microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol, foi em seguida purificado por LC preparativa para fornecer 14,6 mg de ácido 2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metilfenil)-etóxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,24 Hz, 4H), 7,27 (d, J = 8,01 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,30 (t, 1H), 3,21 - 3,44 (m, 2 H), 2,37 (s, 3H).

5.10. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(1-cicloexil-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico



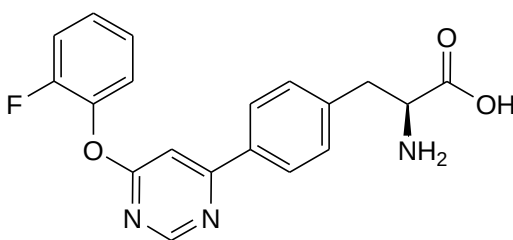
[000233] Cicloexanocarbaldeído (0,9 g, 5 mmols) foi dissolvido em 10 ml de 1,4- dioxano aquoso, ao qual 200 mg (10 mmols) de boroi-dreto de sódio foram adicionados. A reação foi realizada durante a noi-te em temperatura ambiente. Após conclusão da reação, 5 ml de solu-ção de HCl a 10% foram adicionados e o produto foi extraído com ace-tato de etila. A camada orgânica foi separada e secada sobre sulfato de sódio. O solvente orgânico foi evaporado para fornecer 0,8 g de 1-cicloexil- 2,2,2-trifluoro-etanol, 88% de produção.

[000234] NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmols) foi adicionado à solução de 1-cicloexil-2,2,2-trifluoro-etanol (182 mg, 1 mmol) em 10 ml de THF anidroso, a mistura foi agitada durante 20 minutos, 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (164 mg, 1 mmol) foi adicionado e em seguida a mis-tura reacional foi aquecida em 70°C durante 1 hora. Após resfriamen-to, 5 ml de água foram adicionados e acetato de etila (20 ml) foi utili-zado para extrair o produto. A camada orgânica foi secada sobre sulfa-to de sódio. O solvente foi removido por rotovap para fornecer 202 mg de 4-cloro-6-[1-cicloexil-2,2,2-trifluoro-etóxi]-pirimidin-2-ilamina, 65% de produção.

[000235] Em um frasco de microondas, 4-cloro-2-amino-6-[1-cicloexano-2,2,2-trifluoro-etóxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) e 1 ml de acetonitrila, 0,7 ml de água, 0,3 ml de carbonato de sódio aquoso (1 M) foram adicionados à solução acima seguido por 5 moles percentuais de dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos com um microondas. Após resfriamento,

a mistura reacional foi evaporada até a secura, o resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol, e o produto foi purificado por LC preparativa para fornecer 4,9 mg de ácido 2-amino-3-{4-[2-amino-6-(1-cicloexil-2,2,2-trifluoro-etóxi]-pirimidin-4-il]-fenil)-propionico. ^1H RMN (300 M Hz, CD_3Cl) δ 7,95 (d, $J = 8,39$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 8,39$ Hz, 2 H), 6,72 (s, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,33 (t, 1H), 3,21 - 3,44 (m, 2 H), 1,73 - 2,00 (m, 6H), 1,23 - 1,39 (m, 5H).

5.11. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(6-(2-fluorofenóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico

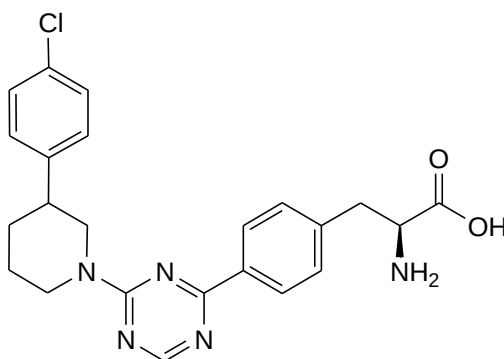


[000236] NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmols) foi adicionado à solução de 2-fluorofenol (112 mg, 1 mmol) em 10 ml de THF anidro, a mistura foi agitada durante 20 minutos, 4,6-dicloro-pirimidina (149 mg, 1 mmol) foi adicionado e em seguida a mistura reacional foi aquecida em 70°C durante 1 hora. Após resfriamento, 5 ml de água foram adicionados e acetato de etila (20 ml) foi utilizado para extrair o produto. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por evaporador rotativo para fornecer 146 mg de 4-cloro-6-(2-fluorofenóxi)-pirimidina, 65% de produção.

[000237] Um frasco de microondas (2 ml) foi carregado com 4-cloro-6-[2-fluorofenóxi]-pirimidina, (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) e 1 ml de acetonitrila, 0,7 ml de água, 0,3 ml de carbonato de sódio aquoso (1M) foram adicionados à solução acima seguido por 5% em mols de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos por microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura, o resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol, e o produto foi

purificado com LC preparativa para fornecer 4,9 mg de ácido 2-amino-3-{4-[2-amino-6-(1-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoro-etóxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propionico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,30 (m, 5H), 4,33 (m, 1H), 3,34 (m, 1H).

5.12. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(4-(3-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico

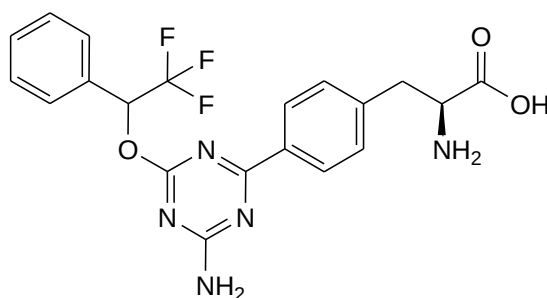


[000238] 3-(4-Clorofenil)piperidina (232 mg, 1 mmol) foi adicionado à solução de 2,4-diclorotriazina (149,97 mg, 1 mmol), e 300 mg de amina de diisopropiletila em 10 ml THF em 0°C. A mistura formada foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica foi separada e secada sobre sulfato de sódio. O solvente orgânico foi evaporado para fornecer 328 mg de 2-cloro-4-[3-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-[1, 3, 5] triazina.

[000239] Um frasco de microondas foi carregado com 2-cloro-4-[3-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-[1, 3, 5]triazina (62 mg, 0,2 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (60 mg, 0,3 mmol), 1 ml de acetonitrila, e 0,7 ml de água. Carbonato de sódio aquoso (0,6 ml; 1M) foi adicionado à solução, seguido por 5 mols percentuais de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos com microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol, foi em seguida purificado por LC preparativa para fornecer 5,1 mg de ácido 2-

amino-3-(4-{4-[3-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-[1,3,5]triazin-2-il}-fenil)-propiónico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3Cl) δ 8,58 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,47 (m, 5 H), 4,96 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,21 - 3,44 (m, 4 H), 2,37 (m, 5H).

5.13. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletóxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico

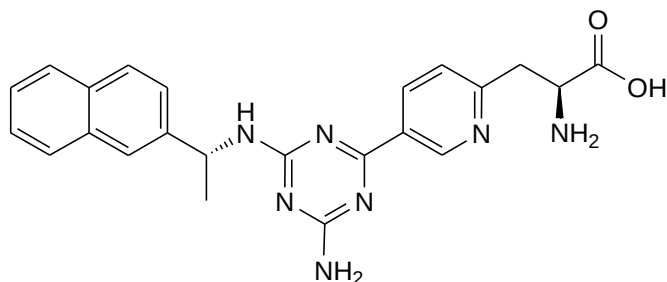


[000240] NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmols) foi adicionado à solução de 2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanol (176 mg, 1 mmol) em 10 ml de 1,4- dioxano anidro. A mistura foi agitada durante 20 minutos, em seguida adicionada à solução de 2-amino-4,6-dicloro-triazina (164 mg, 1 mmol) em 30 ml de 1,4-dioxano em 0°C durante 1 hora. A mistura reacional foi em seguida aquecida para a temperatura ambiente. Após conclusão da reação, 5 ml de água foram adicionados e acetato de etila (20 ml) foi utilizado para extrair o produto. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por rotovap para fornecer 198 mg de 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-fenil-etóxi]-[1,3,5]triazina-2-ilamina, 65% de produção.

[000241] Um frasco de microondas foi carregado com 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-fenil-etóxi]-[1,3,5]triazina-2-ilamina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrila, e 0,7 ml de água. Carbonato de sódio aquoso (0,3 ml, 1M) foi adicionado à solução acima seguido por 5 moles percentuais de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos por microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido

em 2,5 ml de metanol, foi em seguida purificado com LC preparativa para fornecer 3,2 mg de ácido 2-amino-3-{4-[4-amino-6-(1-fenil - 2,2,2-trifluoro-etóxi)-[1,3,5]triazin-2il]-fenil)-propiônico. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 7,52 (m, 2 H), 7,33 (m, 5H), 6,62 (m, 1H), 4,19 (t, 1H), 3,1 - 3,33 (m, 2 H).

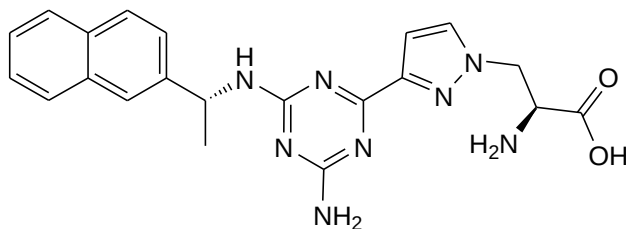
5.14. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(5-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)propanóico



[000242] Um frasco de microondas foi carregado com 6-cloro-N-[1-naftalen-2-il-etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (30 mg, 0,1 mmol), ácido amino-3-{5-[4,4,5,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-propiônico protegido por 2-boc (50 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrila, e 0,7 ml de água. Carbonato de sódio aquoso (0,3 ml; 1N) foi adicionado à solução, seguido por 5 mols percentuais de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos por microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol, e foi em seguida purificado por LC preparativa para fornecer 7 mg de ácido 2-amino-3-{5-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-piridin-2-il}propiônico protegido por boc.

[000243] O produto acima (7,0 mg) foi dissolvido em 0,1 ml de solução de TFA a 10%/DCM durante 2 horas para fornecer 1,1 mg de ácido 2-amino-3-{3-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-piridin-2-il}propiônico. ^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl) δ 9,35 (d, 1H), 8,57 (m, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,45 (m, 4 H), 6,94 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 1,42 (d, 3H).

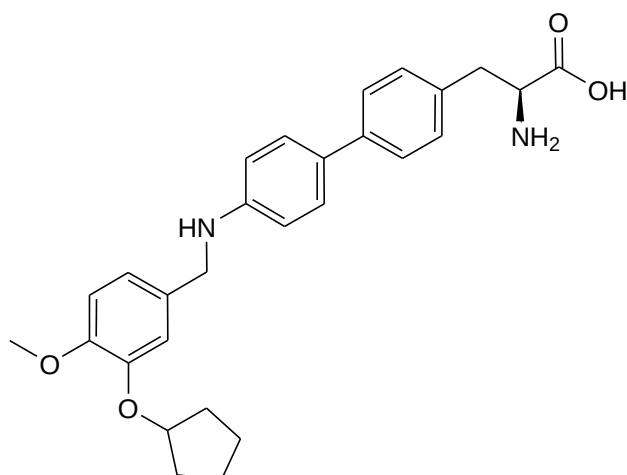
5.15. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(3-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanóico



[000244] 6-Cloro-N-[1-naftalen-2il-etil]-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (30 mg, 0,1 mmol), ácido amino-3-{3-[4,4,5,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propiónico protegido por 2-boc (50 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrila, e 0,7 ml de água. Carbonato de sódio aquoso (0,3 ml e 1N) foi adicionado a um frasco de microondas, seguido por 5 mols percentuais de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos com microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura, o resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol, e em seguida foi purificado com LC preparativa para fornecer 6,8 mg de ácido 2-amino-3-{3-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)[1,3,5]triazin-2-il]-pirazol-1-il}propiónico protegido por boc.

[000245] O produto acima (6,8mg) foi agitado em 0,1 ml de solução de TFA a 10%/DCM durante 2 horas para fornecer 3 mg de ácido 2-amino-3-{3-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-pirazol-1-il}propiónico. ^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl) δ 8,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (m, 4 H), 7,36 (m, 3H), 5,35 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 1,55 (d, 3H).

5.16. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4'-(3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzilamino)bifenil-4-il)propanóico

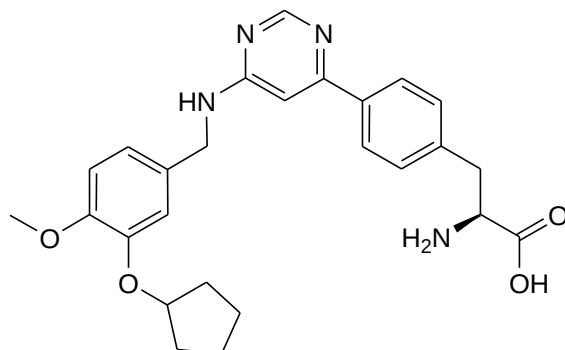


[000246] Triacetoxil-boroidreto de sódio (470 mg, 2,21 mmols) foi adicionado à solução de 4-bromo-fenilamina (252 mg, 1,47 mmol) e 3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzaldeído (324 mg, 1,47 mmol) em 10 ml de 1,2-dicloroetano (DCE), 0,5 ml de HOAc foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, seguido por adição de 15 ml de DCE. A fase orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por evaporador rotativo para fornecer 656 mg de (4-bromo-fenil)-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzil)-amina bruta. Ele foi utilizado para a próxima etapa sem outra purificação.

[000247] Um frasco de processo Emrys (2-5 ml) para microondas foi carregado com (4-bromo-fenil)-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzil)-amina (84 mg, 0,22 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (46 mg, 0,22 mmol) e 2 ml de acetonitrila. Carbonato de sódio aquoso (2 ml, 1M) foi adicionado à solução acima, seguido por 5 mols percentuais de diclorobis-(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos por microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol e purificado com LC preparativa para fornecer 5 mg de ácido 2-amino-3-[4'-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzilamino)-bifenil-4-il]-propionico, 5% de produção. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,46 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,66 (m,

1H), 6,61 (d, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 8,19 (s, 3H).

5.17. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(6-(3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanóico

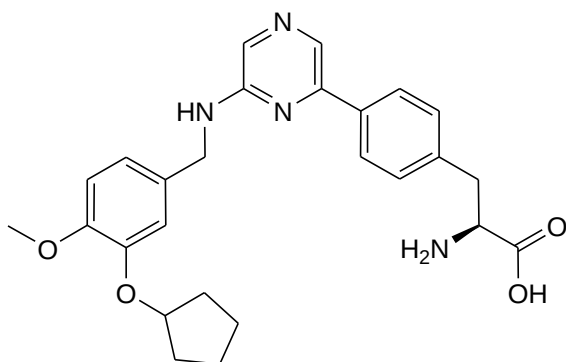


[000248] Triacetoxil-boroidreto de sódio (985 mg, 4,65 mmols) foi adicionado à solução de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina (200 mg, 1,55 mmol) e 3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzaldeído (682 mg, 3,1 mmols) em 25 ml de DCE. 1 ml de HOAc foi adicionado, e a mistura foi agitada durante a noite em 50°C, seguido por adição de 25 ml de DCE. A fase orgânica foi lavada com água, e o produto foi purificado com coluna (sílica-gel, hexano:EtOAc 5:1) para fornecer 64 mg de (6-cloro-pirimidin-4-il)-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzil)-amina, 12% de produção.

[000249] Um frasco de processo Emrys (2-5 ml) para microondas foi carregado com (6-cloro-pirimidin-4-il)-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzil)-amina (64 mg, 0,19 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (40 mg, 0,19 mmol) e 2 ml de acetonitrila. Carbonato de sódio aquoso (2 ml, 1M) foi adicionado à solução acima seguido por 5 mols percentuais de diclorobis-(trifenilfosfina)-paládio (II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos com microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol e purificado com LC preparativa para fornecer 5,3 mg de ácido 2-amino-3-{4-[6-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiônico, 6% de produção. ¹H-RMN

(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,46 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,82 (t, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,90 (s, 2H), 8,25 (s, 2H), 8,6 (s, 1H).

6.18. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(6-(3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzilamino)pirazin-2-il)fenil)propanóico

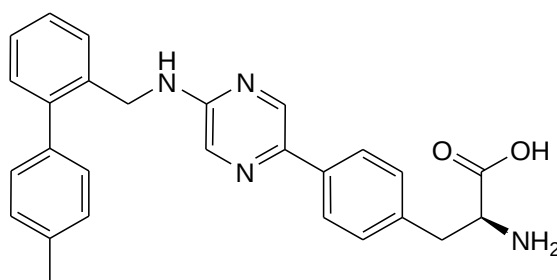


[000250] Triacetoxil-boroidreto de sódio (1315 mg, 6,2 mmols) foi adicionado à solução de 6-cloro-pirazin-2-il-amina (400 mg, 3,10 mmols) e 3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzaldeído (818 mg, 3,7 mmols) em 50 ml de DCE, 1 ml de HOAc foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em 50°C, seguido por adição de mais 50 ml de DCE. A fase orgânica foi lavada com água, e o produto foi purificado com coluna (sílica-gel, hexano:EtOAc 6:1) para fornecer 50 mg de (6-cloro-pirazin-2-il)-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzil)-amina, 10% de produção.

[000251] Um frasco de processo Emrys (2-5 ml) para microondas foi carregado com (6-cloro-pirazin-2-il)-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzil)-amina (50 mg, 0,15 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) e 2 ml de acetonitrila. Carbonato de sódio aquoso (2 ml, 1M) foi adicionado à solução seguido por 5 mols percentuais de dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos por microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol, e o produto foi purificado com LC preparativa para fornecer 5,5 mg de ácido 2-amino-3-{4-[6-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-propionico, 6% de produção. ^1H -

RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,46 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,25 (s, 1H).

5.19. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(5-((4'-metilbifenil-2-il)metilamino) pirazin-2-il)fenil)propanóico



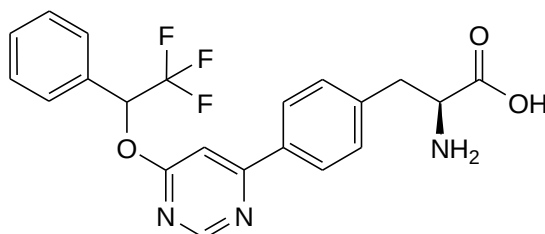
[000252] Triacetoxil-boroidreto de sódio (215 mg, 1,02 mmol) foi adicionado à solução de 4'-metil-bifenil-2-carbaldeído e 5-bromo-pirazin-2-ilamina em 5 ml de DCE, 0,1 ml de HOAc foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, seguido por adição de 5 ml de DCE. A fase orgânica foi lavada com água, e purificada com coluna (sílica-gel, hexano:EtOAc 6:1) para fornecer 100 mg de (5-bromo-pirazin-2-il)-(4'-metil-bifenil-2-ilmetil)-amina, 55% de produção.

[000253] Um frasco de processo Emrys (2-5 ml) para microondas foi carregado com (5-bromo-pirazin-2-il)-(4'-metil-bifenil-2-ilmetil)-amina (25 mg, 0,071 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (22 mg, 0,11 mmol) e 1 ml de acetonitrila. Carbonato de sódio aquoso (1 ml, 1M) foi adicionado à solução seguido por 5 mols percentuais de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos por microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol, e o produto foi purificado com LC preparativa para fornecer 19 mg de ácido 2-amino-3-{4-[6-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-propionico, 63% de produção.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,22 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 3,25 (m, 1H),

4,18 (t, 1H), 4,40 (s, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,24 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,20 (d, 1H).

5.20. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletóxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanóico

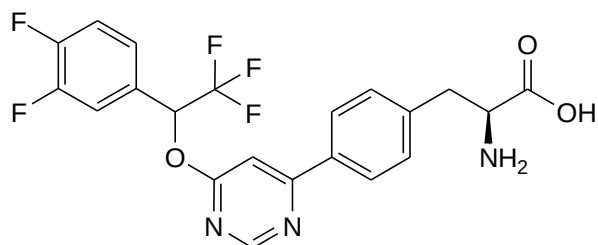


[000254] NaH (60%, 120 mg, 3,0 mmols) foi adicionado à solução de 2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanol (350 mg, 2,03 mmols) em 5 ml de THF. A mistura foi agitada durante 20 minutos em temperatura ambiente. 4,6-Dicloro-pirimidina (300 mg, 2,03 mmols) foi adicionado e em seguida a mistura reacional foi aquecida em 70°C durante 1 hora. Após resfriamento, o THF foi evaporado para fornecer um resíduo, que foi dissolvido em 15 ml de EtOAc, e em seguida lavado com água, e secado sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por rotovap para fornecer 550 mg de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etóxi)-pirimidina, 95% de produção.

[000255] Um frasco de processo Emrys (2-5 ml) para microondas foi carregado com 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etóxi)-pirimidina (30 mg, 0,11 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (32 mg, 0,16 mmol), 1 ml de acetonitrila e 0,6 ml de água. Carbonato de sódio aquoso (0,42 ml, 1M) foi adicionado à solução acima seguido por 10 moles percentuais de POPd₂ (di-μ-clorodiclorobis(di-terc-butilfosfinito-κP) dipaladato de diidrogênio). O vaso de reação foi selado e aquecido para 120°C durante 30 minutos por microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol, e o produto foi purificado com LC preparativa para fornecer 4,8 mg de ácido 2-amino-3-{4-[6-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etóxi)-pirimidin-4-il]}-

fenil}-propionico, 11% de produção. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 3,20 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,25 (t, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,57 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,75 (s, 1H).

5.21. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(6-(1-(3,4-difluorofenil) - 2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico



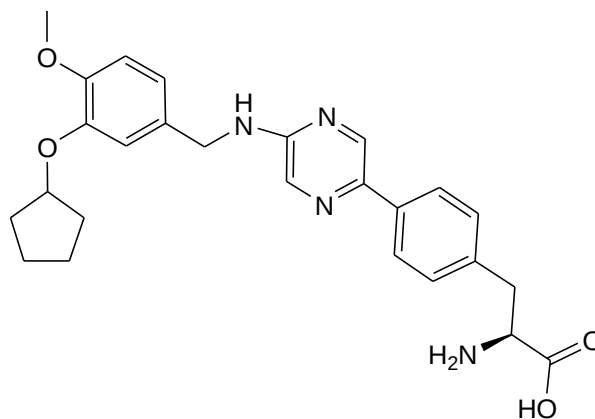
[000256] Fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF: 0,1 ml, 1M) em THF foi adicionado à solução de 3,4-difluoro-benzaldeído (1,42 g, 10 mmols) e (trifluorometil)trimetilsilano (1,70g, 12 mmols) em 10 ml de THF em 0°C. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. A mistura reacional foi tratada com 12 ml de 1M de HCl e agitada durante a noite. O produto foi extraído com diclorometano (3 x 20 ml), a camada orgânica foi combinada e passada através de uma almofada de sílica gel. O solvente orgânico foi evaporado para fornecer 1,9 g de 1-(3,4-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol, 90% de produção.

[000257] NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmols) foi adicionado à solução de 1-(3,4-Difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (212 mg, 1 mmol) em 5 ml de THF, a mistura foi agitada durante 20 minutos em temperatura ambiente. 4,6-Dicloro-pirimidina (149 mg, 1 mmol) foi adicionado e em seguida a mistura reacional foi aquecida em 70°C durante 1 hora. Após resfriamento, THF foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 15 ml de EtOAc, e em seguida lavado com água, secado sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por rotovap para fornecer 230 mg de 4-cloro-6-[1-(3,4-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etóxi]-pirimidina, 70% de produção.

[000258] Um frasco de processo Emrys (2-5 ml) para microondas foi

carregado com 4-cloro-6-[1-(3,4-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etóxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrila e 0,7 ml de água. Carbonato de sódio aquoso (0,3 ml, 1M) foi adicionado à solução acima seguido por 5% em mols de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 150°C durante 5 minutos por microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol, em seguida purificado com LC preparativa para fornecer 10 mg de ácido 2-amino-3-(4-{6-[1-(3,4-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etóxi]-piridin-4-il}-fenil)-propiónico, 21% de produção. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,11 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 6,78 (q, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,35 (d, 3H), 7,49 (m, 2H), 8,02 (d, 2H), 8,66 (s, 1H).

5.22. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(5-(3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzilamino)-pirazin-2-il)fenil)propanóico

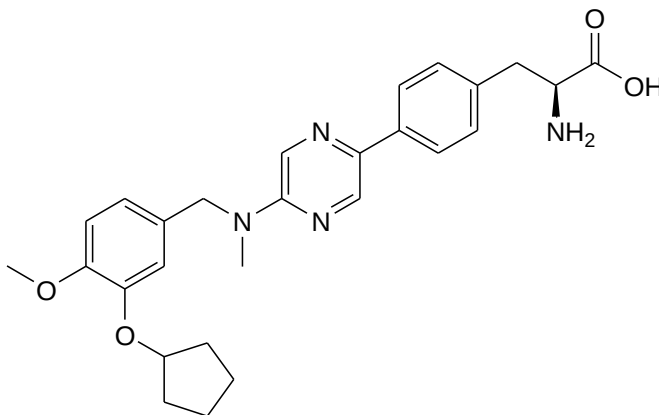


[000259] Uma mistura de 3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzaldeído (417 mg, 1,895 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1,724 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (1,5 eq) e ácido acético glacial (3 eq) em diclorometano (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida a mistura reacional foi diluída com acetato de etila, e lavada com água. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado para fornecer o produto bruto, que foi purificado por ISCO (cromatografia de coluna instantânea de SiO₂)

(Hexano/acetato de etila = 100/0 a 3/2) para fornecer cerca de 400 mg de 6-bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzil)-amina. Produção: 61%.

[000260] A um frasco de microondas de 5 ml, o 6-bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzil)-amina acima (50 mg, 0,132 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (30 mg, 0,144 mmol), Na_2CO_3 (31 mg, 0,288 mmol), acetonitrila (2 ml) e água (2 ml), diclorobis (trifenilfosfina)-paládio (5 mg, 0,007 mmol) foram adicionados. O frasco foi tampado e agitado em 150°C durante 5 minutos sob radiação de microondas. A mistura reacional foi resfriada, filtrada através de um filtro de seringa e em seguida separada por uma HPLC preparativa de fase reversa utilizando-se coluna YMC-Pack ODS 100 x 30 mm ID (sistema de solvente MeOH/H₂O/TFA). As frações puras foram concentradas em vácuo. O produto foi em seguida suspenso em 5 ml de água, congelado e liofilizado para fornecer o composto título como um sal de trifluoro (12 mg, 20 %). ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,90 - 6,95 (m, 3H), 4,78 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,22 - 4,26 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,12 - 3,39 (m, 2H), 1,80 - 1,81 (m, 6H), 1,60 (m, 2H). M+1 = 463.

5.23. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(5-((3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzil)-(metil)amino)pirazin-2-il)fenil)propanóico

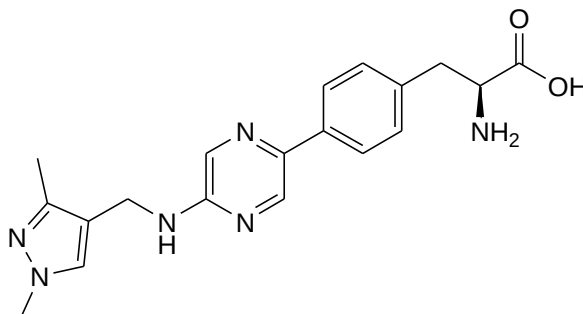


[000261] A uma solução de (6-bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzil)-amina (70 mg, 0,185 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi

adicionado formaldeído (18,5 mmol) e cianoboroidreto de sódio (17 mg, 0,278 mmol). Em seguida, HCl aquoso concentrado foi adicionado gota a gota até o pH $\approx$ 2. A mistura foi agitada durante cerca de 6 horas em temperatura ambiente. Ela foi em seguida diluída com acetato de etila, lavada com água (3 X 5 ml), secada sobre MgSO₄. O solvente foi removido por vácuo para fornecer 70 mg do produto bruto de 5-(bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzil)-metil-amina (95% de Produção bruta), que foi utilizado na próxima etapa sem outra purificação.

[000262] O 5-(bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzil)-metil-amina (37 mg, 0,094 mmol) foi submetido a uma reação de acoplamento Suzuki como descrito acima para fornecer 6 mg do composto título. Produção: 13%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 6,81 - 6,91 (m, 3H), 4,72 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,20 - 3,40 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,80 (m, 6H), 1,58 (m, 2H). M+1 = 477.

5.24. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(5-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il) metilamino)pirazin-2-il)fenil)propanóico

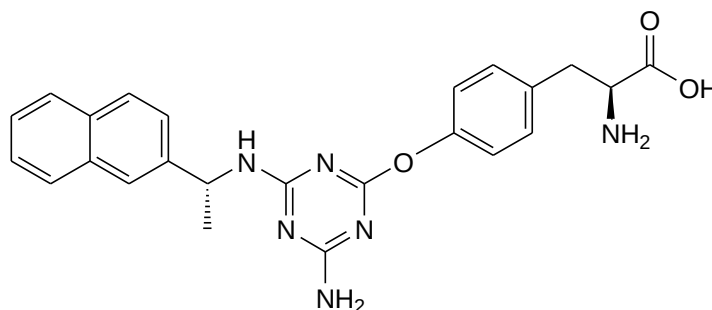


[000263] Uma mistura de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldeído (142 mg, 1,145 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (200 mg, 1,149 mmol), complexo de trimetilamina de borano (126 mg, 1,73 mmol) e ácido acético glacial (137 mg, 2,29 mmols) em metanol anidroso (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi em seguida diluída com acetato de etila, lavada com água, secada so-

bre MgSO_4 e filtrada. O filtrado foi concentrado para fornecer 300 mg de (5-bromo-pirazin-2-il)-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)amina como produto bruto, que foi utilizado para a próxima reação de etapa sem outra purificação. Produção bruta: 93%.

[000264] O (5-bromo-pirazin-2-il)-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)amina (40 mg, 0,142 mmol) foi utilizado na reação de acoplamento Suzuki descrita acima para fornecer 19 mg do composto título. Produção: 36,5%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,11 - 3,38 (m, 2H), 2,10 (s, 3H). $M+1 = 367$.

5.25. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(4-amino-6-((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-ilóxi)fenil)propanóico

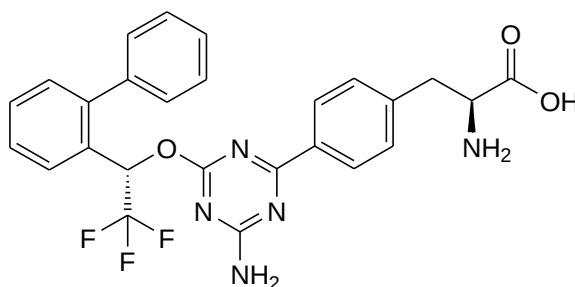


[000265] A um frasco de 250 ml, R-(+)-1-(2-naftil)etilamina (400 mg, 2,424 mmols), triazina de 2-amino-4,6-dicloro (373 mg, 2,181 mmols), 1,4-dioxano anidro (40 ml), e N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 5,732 mmols) foram adicionados e aquecidos até refluxo suave durante cerca de 4 horas. A reação foi monitorada cuidadosamente a fim de evitar a formação do produto dissubstituído. (Foi observado que quanto mais longa a reação, mais produto dissubstituído é formado). Após 4 horas, a mistura reacional foi resfriada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, e a solução foi sonicada durante 2-3 minutos. O solvente foi em seguida filtrado, lavado com água e secado para fornecer 540 mg (83 % de Produção bruta) do monoclóreto, 6-cloro-N-(1-naftalen-2-il-etil)-[1,3,5]triazina-2,2-diamina, que foi utilizado para a próxima reação de etapa sem outra purificação.

[000266] Uma mistura de 6-cloro-N-(1-naftalen-2-il-etil)-[1,3,5]triazina-2,2-diamina (90 mg, 0,300 mmol), éster terc-butílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidróxi-fenil)-propiónico (102 mg, 0,303 mmol) e carbonato de potássio (82 mg, 0,594 mmol) em isopropanol (8 ml) foi refluxada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi suspenso em acetato de etila. O sólido foi filtrado e lavado com acetato de etila. O filtrado foi concentrado e em seguida redissolvido em uma mistura de metanol/água (90:10) e purificado por uma LC preparativa utilizando-se uma coluna Sunfire C18 OBD 100 x 30 mm ID (sistema de solvente MeOH/H₂O/TFA). As frações puras foram combinadas e concentradas para fornecer 50 mg de produto puro, éster terc-butílico de ácido 3-{4-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilóxi]-fenil}2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico, (28% de produção).

[000267] O produto acima (50 mg, 0,083 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético/diclorometano (8ml/2 ml) e agitado em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi em seguida redissolvido em uma mistura de metanol/água (90:10) e purificado por uma LC preparativa utilizando-se uma coluna Sunfire C18 OBD 100 x 30 mm ID (sistema de solvente MeOH/H₂O/TFA). As frações puras foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer cerca de 4 ml, que foram congelados e liofilizados para fornecer 4 mg do composto título como um sal de TFA (11 % de produção). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,37 - 7,81 (m, 8H), 7,19 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,17 - 3,38 (m, 2H), 1,56 (m, 3H). M+1 = 445.

5.26. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico

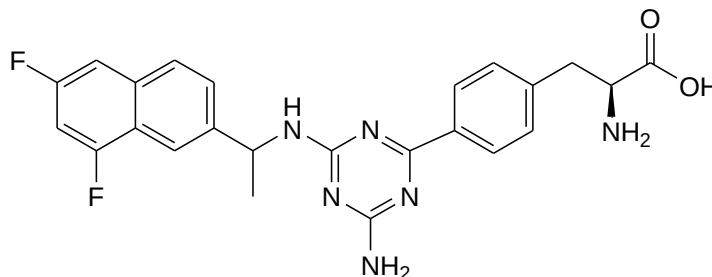


[000268] Uma mistura de 1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,2 mmol), complexos de tetraidrofurano de borano (1,2 ml, 1M em THF, 1,2 mmol) e S-2-metil-CBS-oxazaborolidina (0,24 ml, 1M em tolueno, 0,24 mmol) em THF (8 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Várias gotas de HCl concentrado foram adicionadas e a mistura foi agitada durante 30 minutos. O produto foi purificado por cromatografia de SiO₂ (hexano/acetato de etila = 100/0 a 3/1) para fornecer 290 mg de 1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etanol (96% de produção).

[000269] O álcool acima (290 mg, 1,151 mmol) foi dissolvido em THF anidro (10 ml). Hidreto de sódio (55 mg, 1,375 mmol) foi adicionado todo de uma vez, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução foi em seguida transferida em um frasco que continha uma suspensão de 2-amino-4,6-dicloro-triazina (190 mg, 1,152 mmol) em THF (20 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água foi adicionada e a mistura foi em seguida diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, secada sobre MgSO₄ e em seguida concentrada para fornecer 400 mg do produto bruto 2-amino-4-(1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etóxi-6-cloro-triazina.

[000270] O 2-amino-4-(1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etóxi-6-cloro-triazina (40 mg, 0,105 mmol) foi submetido à mesma reação de acoplamento Suzuki como descrito acima para fornecer 5 mg do composto título. Produção: 9,4%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,18 (d, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,40 - 7,52 (m, 9H), 7,32 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,22 - 3,41 (m, 2H). M+1 = 510.

5.27. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(6,8-difluoronaftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico



[000271] Em um frasco de três gargalos, iodo de cobre (CuI) (299 mg, 1,515 mmol) e cloreto de lítio (LiCl) (145 mg, 3,452 mmols) foram adicionados sob nitrogênio a THF anidroso (60 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente até uma solução amarela pálida ser obtida. Após resfriamento para 0°C, cetona de vinila de metila e clorotrimetilsilano foram adicionados, e a mistura foi agitada até uma cor laranja ser observada (~20 min). Após resfriamento para cerca de -40°C, uma solução de brometo de 3,5-difluorofenilmagnésio (27,65 ml, 13,8 mmols) em THF (0,5 M) foi lentamente adicionada. A mistura reacional foi agitada em cerca de -40°C durante 0,5 hora, em seguida o banho frio foi removido e a temperatura foi deixada aumentar lentamente para a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo foi extraído com hexano (4 x 20 ml). As extrações coletadas foram lavadas com NaHCO₃ aquoso a 10% frio e secadas sobre Na₂SO₄. O solvente foi evaporado em pressão reduzida para fornecer 3,5-difluorofenil-1-trimetilsililoxialceno (2,03g, 7,929 mmols, 57% de Produção bruta), que foi utilizado na reação sucessiva sem outra purificação.

[000272] Carbonato de cálcio em pó (3,806 g, 38,06 mmols) e éter vinil etílico (2,184 g, 30,329 mmols) foram adicionados à solução de nitrato de amônio cérico (10,430 g, 19,033 mmols) em metanol (40 ml) sob atmosfera de nitrogênio. À suspensão resultante foi adicionada uma solução de 3,5-difluorofenil-1-trimetilsililoxialceno preparada acima (2,03 g, 7,929 mmols) em etil vinila (6 ml, 4,518 g, 62,75 mmols)

gota a gota sob agitação vigorosa, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O sólido foi filtrado através de uma camada de celita, e o filtrado foi concentrado para um quarto de seu volume inicial. A mistura espessa resultante foi lentamente vertida, sob agitação vigorosa, em 1:1 de v/v de éter dietílico- NaHCO_3 aquoso a 10%. O precipitado foi filtrado, a solução etérea foi separada, e o solvente foi evaporado em pressão reduzida para fornecer líquido transparente. A solução de líquido resultante (uma mistura de acetatos acíclicos e cíclicos) em metanol (4 ml) foi adicionada gota a gota a uma suspensão de diclorodicianobenzoquinona (1,77 g, 7,797 mmols) em ácido sulfúrico aquoso a 80% em 0°C. Após a adição ser concluída, o banho gelado foi removido e a agitação foi continuada durante 30 minutos. A mistura foi vertida em água gelada; e o precipitado marrom resultante foi filtrado e dissolvido em acetona. Sílica-gel foi adicionada para preparar um tampão, e o produto bruto foi purificado por cromatografia (hexano/acetato de etila = 100/0 a 3/1) para fornecer 760 mg de 1-(5,7-difluoro-naftalen-2-il)-etanona (48% em produção de duas etapas) como um sólido amarelo-claro.

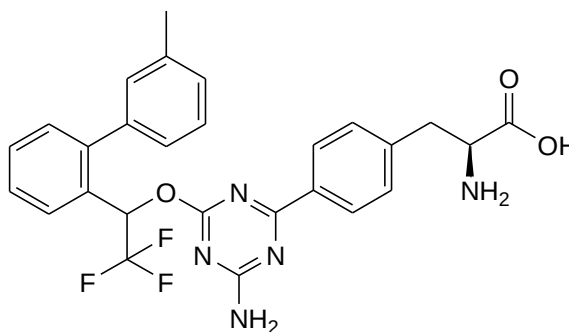
[000273] A cetona acima (760 mg, 3,689 mmols) foi dissolvida em metanol (40 ml). Em seguida, acetato de amônio (2,841 g, 36,896 mmols), cianoboroidreto de sódio (232 mg, 3,389 mmols) e peneiras moleculares ($3\text{\AA}$, 7,6 g) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante dois dias. O sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em água e HCl aquoso concentrado foi adicionado gota a gota até o pH $\approx$ 2. A mistura foi em seguida extraída com acetato de etila para remover a cetona inacabada e outros subprodutos. A camada de água foi basificada para pH $\approx$ 10 com hidróxido de sódio aquoso (1M), e foi extraída com diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas para fornecer 290 mg de 1-(5,7-difluoro-

naftalen-2-il)-etilamina (38% de produção).

[000274] A amina recentemente preparada (290 mg, 1,401 mmol) foi adicionada diretamente a uma suspensão de triazina de 2-amino-4,6-dicloro (277 mg, 1,678 mmol) em 1,4-dioxano anidro (60 ml), e seguido por adição de N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 5,732 mmols). A mistura foi aquecida até refluxo suave durante cerca de 3 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionada água e a mistura foi sonicada durante 2-3 minutos. O sólido resultante foi filtrado e lavado com água e secado para fornecer 395 mg (60% de Produção bruta) de 6-cloro-N-[1-(6,8-difluoro-naftalen-2-il-etil)-[1,3,5] triazina-2,4-diamina, que foi utilizado para a próxima reação de etapa diretamente sem outra purificação.

[000275] O monocloreto preparado acima (48 mg, 0,144 mmol) foi submetido à mesma reação de acoplamento Suzuki como descrito acima para fornecer 12 mg do produto título. Produção: 17,9%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,14 - 8,22 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,32 - 7,51 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,13 - 3,41 (m, 2H), 1,66 (d, 3H). M+1 = 465.

5.28. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etóxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico



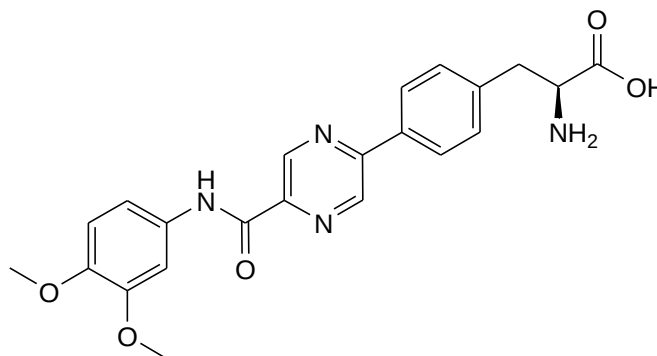
[000276] A uma mistura de 3'-metil-1-bifenil-2-carbaldeído (500 mg, 2,551 mmols) e trimetilsilano de trifluorometila (435 mg, 3,061 mmol)

em THF (3 ml) foi adicionado fluoreto de amônio de tetrabutila (13 mg, 0,05 mmol) em 0°C. A temperatura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 5 horas em temperatura ambiente, em seguida diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura e secada por MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer 660 mg (97% de Produção bruta) de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-bifenil-2-il)-etanol como produto bruto, que foi utilizado para a próxima etapa sem outra purificação.

[000277] O álcool preparado acima (660 mg, 2,481 mmols) foi dissolvido em 1,4-dioxano anidroso (10 ml). Hidreto de sódio (119 mg, 60% em óleo mineral, 2,975 mmols) foi adicionado todo de uma vez e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução foi transferida em um frasco contendo uma suspensão de 2-amino-4,6-dicloro-triazina (491 mg, 2,976 mmols) em 1,4-dioxano (70 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi suspenso em acetato de etila, que foi lavado com água, secado sobre MgSO₄ e em seguida concentrado para fornecer 790 mg de produto bruto, que continha cerca de 57% do produto desejado 2-amino-4-(1-(3'-metil-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etóxi-6-cloro-triazina e cerca de 43% de subproduto (o produto bissubstituído). O produto bruto foi utilizado sem outra purificação.

[000278] O 2-amino-4-(1-(3'-metil-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etóxi-6-cloro-triazina (98 mg, 57% de pureza, 0,142 mmol) foi utilizado para realizar a mesma reação de acoplamento Suzuki como descrito acima para fornecer 9 mg do composto título. Produção: 12,0%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,09 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,28 - 7,43 (m, 5H), 7,17 - 7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,08 - 3,44 (m, 2H), 2,33 (s, 3H). M+1 = 524.

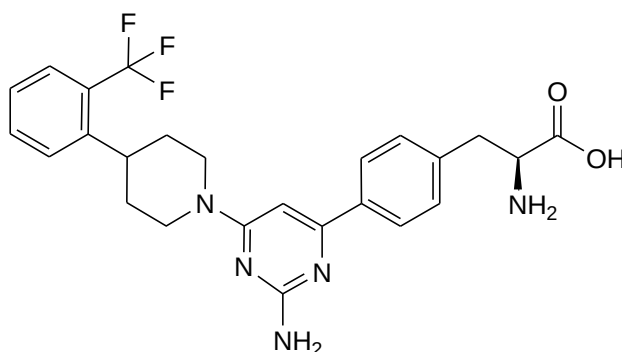
5.29. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(5-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)-pirazin-2-il)fenil)propanóico



[000279] A uma mistura de 3,4-dimetóxi-fenilamina (0,306 g, 2 mmols) e trietilamina (0,557 ml, 4 mmol) em diclorometano (20 ml) foi adicionado cloreto de 5-cloro-pirazina-2-carbonila (0,354 g, 2 mmols) em 0-5°C. A mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi diluída com cloreto de metileno (20 ml), lavada com NaHCO₃ saturado (20 ml), salmoura (20 ml), secada (Na₂SO₄ anidroso) e concentrada para obter 0,42 g de (3,4-dimetóxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico bruto, que foi diretamente utilizado na próxima reação.

[000280] (3,4-Dimetóxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (0,18 g, 0,61 mmol), L-p-boronofenilalanina (0,146 g, 0,70 mmol), CH₃CN (2,5 ml), H₂O (2,5 ml), Na₂CO₃ (0,129 g, 1,22 mmol) foram combinados em um frasco de microondas. A mistura foi selada e mantida em 150°C durante 5 minutos. A mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em metanol/água (1:1) e purificado por HPLC preparativa, utilizando-se MeOH/H₂O/TFA como sistema de solvente para fornecer ácido 2-amino-3-{4-[5-(3,4-dimetóxi-fenilcarbomil)-pirazin-2il]-fenil}-propiónico como um sal de TFA (HPLC: Método A, Tempo de retenção = 2,846 min, LCMS M+1 423). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,10 - 3,30 (m, 2H), 3,72 (d, 6H), 4,05 (m, 1H), 7,42 - 7,62 (m, 4H), 8,22 (m, 3H), 9,30 (m, 2H) .

5.30. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(2-(trifluorometil)fenil)-piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanóico

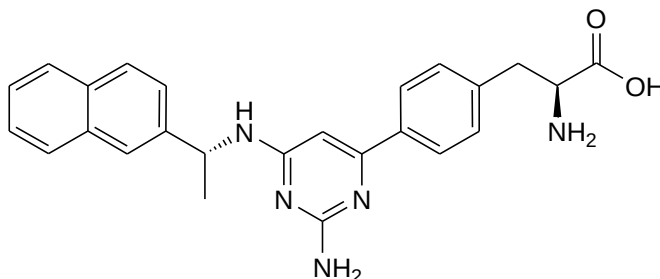


[000281] 2-Amino-4,6-dicloro-pirimidina (0,164 g, 1 mmol), hidrocloreto de 4-(2-trifluorometil-fenil)-piperidina (0,266 g, 1 mmol), e carbonato de cézio (0,684 g, 2,1 mmols) foram dissolvidos em uma mistura de 1,4-dioxano (5 ml) e H₂O (5 ml) em um frasco de microondas de 20 ml. A mistura foi agitada em 210°C durante 20 minutos em um reator de microondas. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em metanol a 5% em CH₂Cl₂ (20 ml), secado sobre Na₂SO₄ e concentrado para obter o intermediário bruto, 4-cloro-6-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-ilamina (0,42 g) que foi diretamente utilizado na etapa seguinte.

[000282] O intermediário bruto (0,42 g), L-p-borono-fenilalanina (0,209 g, 1 mmol), carbonato de sódio (0,210 g, 2 mmols), e diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (35 mg, 0,05 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de MeCN (2,5 ml) e H₂O (2,5 ml) em um frasco de microondas de 10 ml. O frasco foi selado e agitado em um reator de microondas em 150°C durante 6 minutos. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em MeOH e H₂O (1:1) e purificado por HPLC preparativa utilizando-se MeOH/H₂O/TFA como o sistema de solvente para fornecer ácido 2-amino-3-(4-{4-(2-trifluorometil-fenil)-piperidina-1-il]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico como um sal de TFA. HPLC: Método A, Tempo de retenção = 3,203 min. LCMS M+1 486. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,80 - 2,20 (m, 5H), 3,0 - 3,16 (m, 2H), 3,22 - 3,42 (m, 2H), 4,22 (t, 1H), 4,42 - 4,54 (m, 1H), 5,22 -

5,34 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (d, 2H).

5.31. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanóico

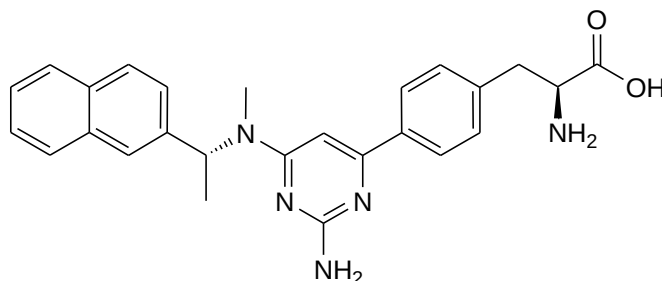


[000283] 2-Amino-4,6-dicloro-pirimidina (0,164 g, 1 mmol), (R)-(+)-1-(2-naftil)-etilamina (0,171 g, 1 mmol), e carbonato de cézio (0,358 g, 1,1 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de 1,4-dioxano (4 ml) e H₂O (4 ml) em um frasco de microondas de 20 ml. O frasco foi selado e agitado em 210°C durante 20 minutos em um reator de microondas. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (50 ml), lavado com água (20 ml), salmoura (20 ml), secado (Na₂SO₄) e concentrado para fornecer o intermediário bruto, 6-cloro-N-4-(naftaleno-2-il-etil)-pirimidina-2,4-diamina (0,270 g) que foi diretamente utilizado na etapa seguinte.

[000284] O intermediário bruto (0,27 g), L-p-borono-fenilalanina (0,210 g, 1 mmol), carbonato de sódio (0,210 g, 2 mmols), e dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (25 mg, 0,036 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de MeCN (2,5 ml) e H₂O (2,5 ml) em um frasco de microondas. O frasco foi selado e agitado no reator de microondas em 150°C durante 6 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em MeOH e H₂O (1:1) e purificado por HPLC preparativa utilizando-se MeOH/H₂O/TFA como o sistema de solvente para fornecer ácido 2 amino-3-{4-[2-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico como um sal de TFA. HPLC: Método A, Tempo de retenção = 3,276 min. LCMS M+1 428. ¹H RMN

(400 MHz, CD₃OD) δ 1,68 (d, 3H), 3,22 - 3,40 (m, 2H), 4,30 (t, 1H), 5,60 (q, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 5H), 7,72 (m, 2H), 7,82 - 7,84 (m, 4H).

5.32. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(metil((R)-1-(naftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)propanóico

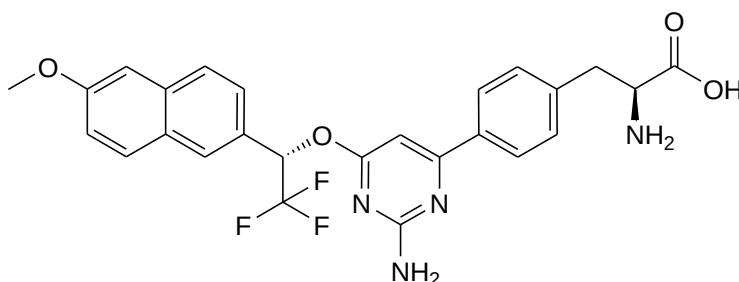


[000285] 2-Amino-4,6-dicloro-pirimidina (0,327 g, 2 mmols), metil-(1-naftalen-2-il-etil)-amina (0,360 g, 2 mmols), e carbonato de céσιο (0,717 g, 2,2 mmols) foram dissolvidos em uma mistura de 1,4-dioxano (7,5 ml) e H₂O (7,5 ml) em um frasco de microondas de 20 ml. O frasco foi selado e agitado em 210°C durante 20 minutos em um reator de microondas. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (50 ml), lavado com água (20 ml), salmoura (20 ml), secado (Na₂SO₄) e concentrado para obter o intermediário bruto, 6-cloro-N-4-metil-N-4-(1-naftalen-2-il-etil)-pirimidina-2,4-diamina (0,600 g), que foi diretamente utilizado na etapa seguinte.

[000286] O intermediário bruto (0,30 g), L-p-borono-fenilalanina (0,210 g, 1 mmol), carbonato de sódio (0,210 g, 2 mmols), e dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (25 mg, 0,036 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de MeCN (2,5 ml) e H₂O (2,5 ml) em um frasco de microondas. O frasco foi selado e agitado no reator de microondas em 150°C durante 6 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em MeOH e H₂O (1:1) e purificado por HPLC preparativa utilizando-se MeOH/H₂O/TFA como o sistema de solvente para fornecer ácido 2-amino-3-(4-{2-amino-6-[metil-(1-

naftalen-2-il-etil)amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-propionico como um sal de TFA (HPLC: Método C, Tempo de retenção = 2,945 min, LCMS M+1 442) ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,70 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,22 - 3,42 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,40 - 7,92 (m, 11H).

5.33. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico

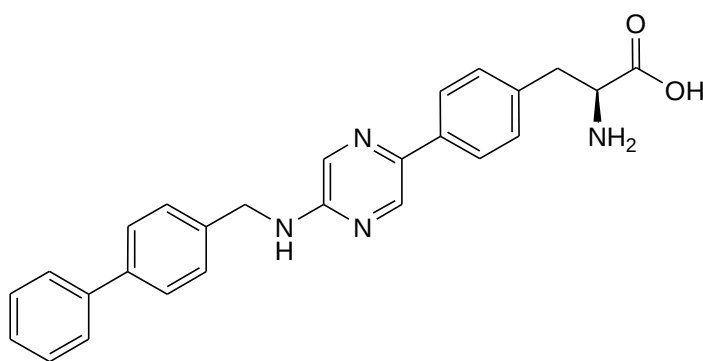


[000287] 2-Amino-4,6-dicloro-pirimidina (0,096 g, 0,6 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(6-metóxi-naftalen-2-il)-etanol (0,140 g, 0,55 mmol), e NaH (96 mg, 0,60 mmol) foram adicionados a dioxano anidro (20 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi agitada em 80°C durante 12 horas, resfriada para a temperatura ambiente, e saciada com água (0,2 ml). A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo dissolvido em CH_2Cl_2 (50 ml), lavado com água (20 ml), salmoura (20 ml), secado (Na_2SO_4) e concentrado para fornecer o intermediário bruto, 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metóxi-naftaleno-2-il)-etóxi]-pirimidin-2-ilamina (0,22 g) que foi diretamente utilizado na etapa seguinte.

[000288] O intermediário bruto (0,22 g), L-p-borono-fenilalanina (0,126 g, 0,6 mmol), carbonato de sódio (0,126 g, 1,2 mmol), e dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (15 mg, 0,021 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de MeCN (2,0 ml) e H_2O (2,0 ml) em um frasco de microondas. O frasco foi selado e agitado no reator de microondas em 150°C durante 6 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em MeOH e H_2O (1:1) e purificado por

HPLC preparativa utilizando-se MeOH/H₂O/TFA como o sistema de solvente para fornecer ácido 2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metóxi-naftalen-2-il)-etóxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiônico como um sal de TFA (HPLC: Método C, Tempo de retenção = 3,190 min. LCMS M+1 513. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3,22 - 3,42 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,32 (1H), 6,88 (m, 1H), 6,92 (1H), 7,20 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,80 - 7,90 (m, 4H), 8,05 (s, 1H).

5.34. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(5-(bifenil-4-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanóico

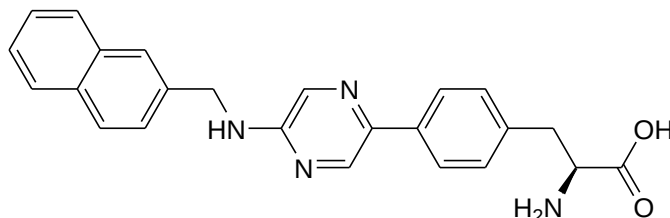


[000289] 4-Fenilbenzaldeído (0,3 g, 1,65 mmol) e 2-amino-5-bromopirazina (0,24 g, 1,37 mmol) foram tratados com Na(OAc)₃BH (0,44 g, 2,06 mmols) em dicloroetano (7,0 ml) e ácido acético (0,25 ml) durante 18 horas em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com diclorometano, lavada com 1,0 N de NaOH, lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, e concentrada. Cromatografia (SiO₂, EtOAc: Hex, 1:1) forneceu 0,18 g de N-(bifenil-4-ilmetil)-5-bromopirazin-2-amina.

[000290] N-(bifenil-4-ilmetil)-5-bromopirazin-2-amina (60 mg, 0,176 mmol), L-p-boronofenilalanina (37 mg, 0,176 mmol), dicloreto de palá-diotrifetilfosfina (3,6 mg, 0,0052 mmol), Na₂CO₃ (37 mg, 0,353 mmol), acetonitrila (1,25 ml) e água (1,25 ml) foram aquecidos em um reator de microondas em 150°C durante 5 minutos. A mistura foi concentrada, dissolvida em 1,0 N de HCl, lavada duas vezes com éter, concentrada e purificada por HPLC preparativa para fornecer 41 mg do composto título. M+1 = 425; ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H),

7,92 (d, 2H), 7,58 (d, 4H), 7,40 (m, 7H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H).

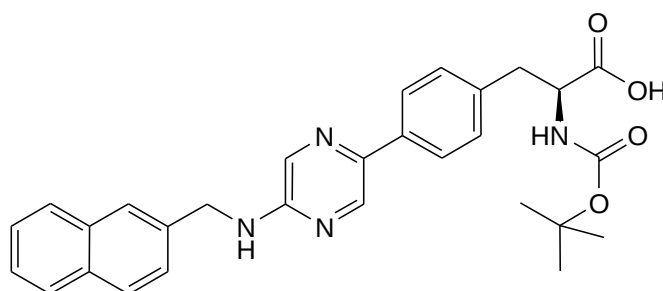
5.35. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanóico



[000291] 2-Naftaldeído (0,6 g, 3,84 mmols) e 2-amino-5-bromopirazina (0,56 g, 3,201 mmols) foram tratados com Na(OAc)₃BH (1,02 g, 4,802 mmols) em dicloroetano (15,0 ml) e ácido acético (0,5 ml) durante 18 horas em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com diclorometano, lavada com 1,0 N de NaOH, lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, e concentrada. Cromatografia (SiO₂, EtOAc: Hex, 1:1) forneceu 0,49 g de 5-bromo-N-(naftalen-2-ilmetil)pirazin-2-amina.

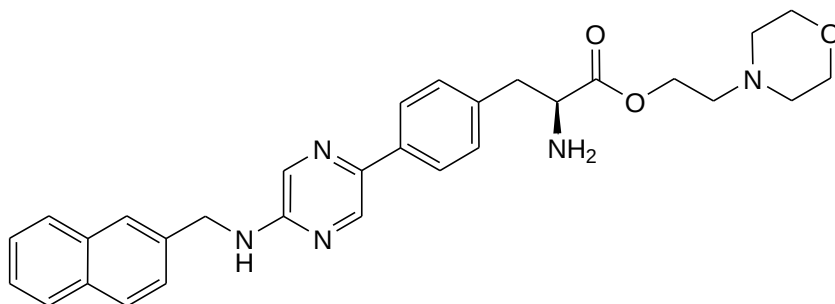
[000292] 5-Bromo-N-(naftalen-2-ilmetil)pirazin-2-amina (0,2 g, 0,637 mmol), L-p-boronofenilalanina (0,13 g, 0,637 mmol), dicloreto de palá-diotrifetilfosfina (13 mg, 0,019 mmol), Na₂CO₃ (0,13 g, 1,27 mmol), acetonitrila (5 ml) e água (5 ml) foram aquecidos em um reator de microondas em 150°C durante 5 minutos. A mistura foi concentrada, dissolvida em 1,0 N de HCl, lavada duas vezes com éter, concentrada, dissolvida em metanol, filtrada e concentrada para produzir 0,12 g do composto intitulado. M+1 = 399; ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (m, 6H), 7,50 (m, 5H), 4,85 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,22 (m, 1H).

5.36. Síntese de ácido (S)-2-(Terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanóico



[000293] Ácido (S)-2-Amino-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanóico (0,15 g, 0,345 mmol) foi tratado com trietilamina (87 mg, 0,862 mmol), e boc-anidrido (84 mg, 0,379) em dioxano (3 ml) e H₂O (3 ml) em 0°C. A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi concentrada, e dividida entre EtOAc e H₂O. A fase aquosa foi acidificada para pH = 1 com 1,0 N de HCl e extraída com EtOAc. Os produtos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secados sobre MgSO₄, e concentrados para produzir 48 mg do composto intitulado.

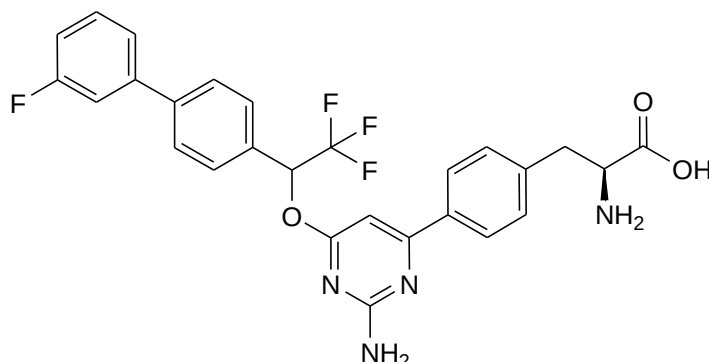
5.37. Síntese de 2-amino-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino) pirazin-2-il) fenil)propanoato de (S)-2-Morfolinoetila



[000294] Ácido (S)-2-(Terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanóico (48 mg, 0,090 mmol), 4-(2-hidroxietil) morfolina (12 mg, 0,090 mmol), trietilamina (18 mg, 0,180 mmol), e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfônio (BOP, 18 mg, 0,090 mmol), em diclorometano (3,0 ml) foram agitados em temperatura ambiente durante 5 horas. Trietilamina adicional (18 mg, 0,180 mmol) e BOP (18 mg, 0,090 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi concentrada e purificada por meio de HPLC preparativa para fornecer 2 mg do

composto intitulado.

5.38. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico



[000295] A 4'-bromo-2,2,2-trifluoroacetofenona (5,0 g, 19,76 mmols) em THF (50 ml) em 0°C foi adicionado NaBH₄ (1,5 g, 39,52 mmols). A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A reação foi concluída por TLC (CH₂Cl₂). A mistura foi saciada com H₂O, evaporada por centrifugação para remover a maior parte do THF, e extraída 2 vezes com CH₂Cl₂. Os produtos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, concentrados para um volume pequeno e filtrados através de um tampão de sílica gel. A sílica foi lavada com CH₂Cl₂ para eluir o produto, e a solução resultante foi concentrada para fornecer 4,65 g de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol. Produção de 92%.

[000296] A Pd(PPh₃)₄ (2,1 g, 1,823 mmol) foi adicionado brometo de 3-fluorofenilmagnésio (55 ml, 1,0 M em THF, 55 mmols) em 0°C durante 15 minutos. O banho gelado foi removido e a mistura foi agitada durante 30 minutos. 1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (4,65 g, 18,23 mmols) em THF (50 ml) foi adicionado durante 10 minutos. A mistura foi aquecida ao refluxo durante 3 horas e foi mostrada concluída por LC (coluna Sunfire, TFA). A mistura foi resfriada, saciada com H₂O, evaporada por centrifugação para remover a maior parte do THF, e extraída 3 vezes com CH₂Cl₂. Os produtos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secados sobre MgSO₄, e concentrados.

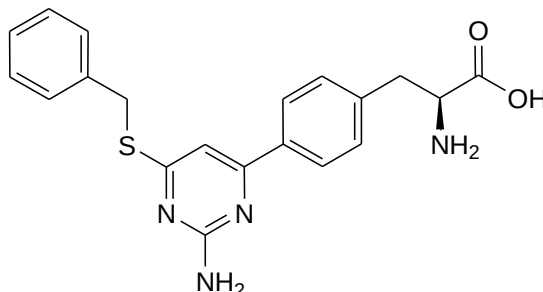
Cromatografia (SiO_2 , CH_2Cl_2) forneceu 4,64 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etanol. Produção de 94 %.

[000297] A 2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etanol (1,4 g, 5,18 mmols) em THF (50 ml) em 0°C foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 0,31 g, 7,77 mmols). O banho gelado foi removido e a mistura foi agitada durante 30 minutos. 2-Amino-4,6-dicloropirimidina (1,0 g, 6,22 mmols) em THF (25 ml) foi adicionado de uma vez. A mistura foi aquecida para 50°C durante 5 horas. A reação foi concluída por LCMS (Sunfire, TFA). A mistura foi resfriada, saciada com salmoura, e extraída 3 vezes com CH_2Cl_2 . Os produtos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secados sobre MgSO_4 , e concentrados. Cromatografia (SiO_2 , CH_2Cl_2) forneceu 1,48 g de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etóxi)pirimidin-2-amina. Produção de 73%.

[000298] 4-Cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etóxi)pirimidin-2-amina (0,75 g, 1,89 mmol), L-p-boronofenilalanina (0,47 g, 2,26 mmols), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (79 mg, 0,113 mmol), Na_2CO_3 (0,44 g, 4,15 mmols), acetonitrila (10 ml), e H_2O (10 ml) foram combinados em um reator de microondas de 20 ml e aquecidos no microondas em 150°C durante 7 minutos. A reação foi concluída por LCMS (Sunfire, neutra). A mistura foi concentrada, dissolvida em NaOH (20 ml, 0,5 N), filtrada, extraída com éter três vezes, e resfriada para 0°C. Em 0°C, 1,0 N de HCl foi adicionado lentamente até um pH de 6,5 ser alcançado. A mistura foi agitada em 0°C durante 30 minutos e o produto foi filtrado, secado em ar, tratado com excesso de 2,0 N de HCl em éter, concentrado, em seguida triturado com CH_2Cl_2 para fornecer 1,12 g, 99% (95,5 % de pureza). 385 mg foram purificados por meio de HPLC preparativa (Sunfire, TFA), concentrados, tratados com excesso de 1,0 N de HCl (aquoso), concentrados para um volume pequeno e liofilizados para fornecer 240 mg do composto intitulado. $M+1 = 527$; ^1H RMN δ (CD_3OD) 7,86 (d, 2H), 7,64 (s, 4H), 7,49 (d, 2H), 7,36 (m,

2H), 7,28 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (q, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,21 (m, 1H).

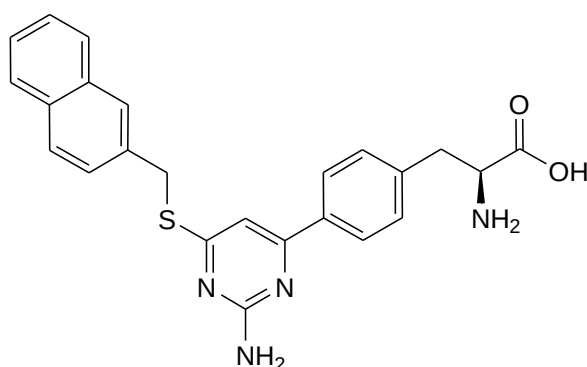
5.39. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(benziltio)pirimidin-4-il)fenil)propanóico



[000299] Benzilmercaptano (0,14 g, 1,11 mmol) foi tratado com NaH (60% em óleo mineral, 67 mg, 1,66 mmol) em THF seco (15 ml) durante 30 minutos. 2-Amino-4,6-dicloropirimidina (0,2 g, 1,22 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi diluída com cloreto de metileno, lavada com água, em seguida salmoura, secada sobre MgO_4 , e concentrada para fornecer 0,11 g de 4-(benziltio)-6-cloropirimidin-2-amina.

[000300] 4-(Benziltio)-6-cloropirimidin-2-amina (0,1 g, 0,397 mmol), L-p-boronofenilalanina (0,1 g, 0,477 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (17 mg, 0,024 mmol), Na_2CO_3 (93 mg, 0,874 mmol), MeCN (2,5 ml) e água (2,5 ml) foram aquecidos em 150°C durante 5 minutos em um microondas. A mistura foi concentrada e purificada por meio de HPLC preparativa para fornecer 0,42 g do composto título. $M+1 = 381$; ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,8 (d, 2H), 7,37 (t, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,13 (m, 1H).

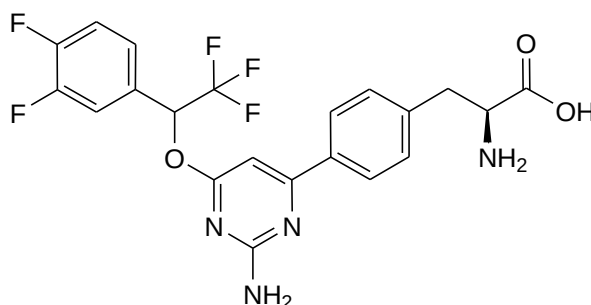
5.40. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(naftalen-2-ilmetiltio)pirimidin-4-il)fenil)propanóico



[000301] 2-Mercaptonaftaleno (0,2 g, 1,148) foi tratado com NaH (60% em óleo mineral, 92 mg, 2,30 mmols) em THF seco (10 ml) durante 30 minutos. 2-Amino-4,6-dicloropirimidina (0,21 g, 1,26 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi diluída com cloreto de metileno, lavada com água, em seguida salmoura, secada sobre MgO_4 , e concentrada para fornecer 0,18 g de 4-cloro-6-(naftalen-2-ilmetiltio)pirimidin-2-amina.

[000302] 4-Cloro-6-(naftalen-2-ilmetiltio)pirimidin-2-amina (0,1 g, 0,331 mmol), L-p-boronofenilalanina (83 mg, 0,397 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (14 mg, 0,020 mmol), Na_2CO_3 (77 mg, 0,729 mmol), MeCN (2,5 ml) e água (2,5 ml) foram aquecidos em 150°C durante 5 minutos em um microondas. A mistura foi concentrada e purificada por meio de HPLC preparativa para fornecer 57 mg do composto título. $M+1 = 431$; ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,72 (d, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,11 (m, 1H).

5.41. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico

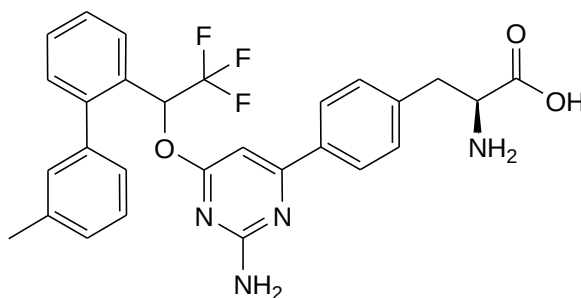


[000303] 3,5-Difluorofenil-trifluorometil cetona foi tratado com NaBH_4 (0,18 g, 4,76 mmols) em THF (5 ml) durante 2 horas. A mistura foi saciada com água, extraída com cloreto de metileno (2x). Os produtos orgânicos foram combinados, filtrados através de sílica-gel e concentrados para fornecer 0,46 g de 1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol.

[000304] 1-(3,4-Difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,1 g, 0,471 mmol) foi tratado com NaH (60% em óleo mineral, 38 mg, 0,943 mmol) em THF seco (3 ml) durante 30 minutos. 2-Amino-4,6-dicloropirimidina (77 mg, 0,471 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em 50°C durante 6 horas. A mistura foi saciada com água e extraída com cloreto de metileno (2x). Os produtos orgânicos foram combinados, lavados com água, em seguida salmoura, secados sobre MgO_4 , e concentrados para fornecer 0,14 g de 4-cloro-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)-pirimidin-2-amina.

[000305] 4-Cloro-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-2-amina (0,14 g, 0,421 mmol), L-p-boronofenilalanina (110 mg, 0,505 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (18 mg, 0,025 mmol), Na_2CO_3 (98 mg, 0,926 mmol), MeCN (2,5 ml) e água (2,5 ml) foram aquecidos em 150°C durante 5 minutos em um microondas. A mistura foi concentrada e purificada por meio de HPLC preparativa para fornecer 74 mg do composto do título. $M+1 = 469$; ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,83 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 4,21 (t, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,15 (m, 1H).

5.42. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico



[000306] A 4'-bromo-2,2,2-trifluoroacetofenona (5,0 g, 19,76 mmols)

em THF (50 ml) em 0°C foi adicionado NaBH₄ (1,5 g, 39,52 mmols). A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A reação foi concluída por TLC (CH₂Cl₂). A mistura foi saciada com H₂O, evaporada por centrifugação para remover a maior parte do THF, e extraída 2 vezes com CH₂Cl₂. Os produtos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, concentrados para um volume pequeno e filtrados através de um tampão de sílica gel. A sílica foi lavada com CH₂Cl₂ para eluir o produto, e a solução resultante foi concentrada para fornecer 4,65 g de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol. Produção: 92 %.

[000307] 1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,13 g, 0,525 mmol), ácido *m*-tolilborônico (0,1 g, 0,736 mmol), Fibercat (4,28 % de Pd, 47 mg, 0,0157 mmol de Pd), K₂CO₃ (0,22 g, 1,576 mmol), EtOH (3 ml), e H₂O (0,5 ml) foram combinados e aquecidos em 80°C durante 4 horas. A reação foi mostrada concluída por TLC (CH₂Cl₂). A mistura foi resfriada, filtrada, concentrada, suspensa em CH₂Cl₂, e cromatografada sobre sílica-gel (CH₂Cl₂) para fornecer 0,1 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol. Produção: 72 %.

[000308] Alternativamente, 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,98 g, 3,86 mmols), ácido *m*-tolilborônico (0,63 g, 4,63 mmols), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,16 g, 0,232 mmol Pd), Na₂CO₃ (0,90 g, 8,49 mmols), AcCN (10 ml), e H₂O (10 ml) foram combinados e aquecidos no microondas em 150°C durante 10 minutos. A reação foi mostrada concluída por TLC (CH₂Cl₂). A mistura foi resfriada, concentrada, suspensa em CH₂Cl₂, filtrada, e cromatografada sobre sílica gel (CH₂Cl₂) para fornecer 0,80 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol. Produção: 79%.

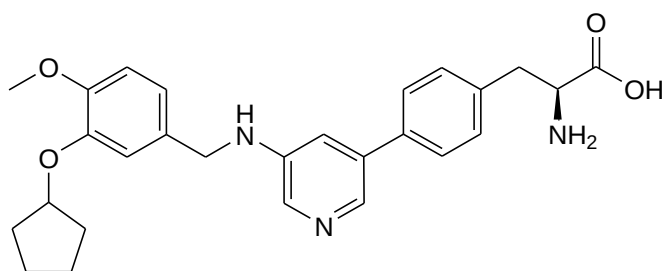
[000309] Alternativamente, fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 N de TBAF em THF, 13 uL, 3,3 mg, 0,013 mmol) foi adicionado a uma mistura de 3-metil-bifenil-2-carboxaldeído (0,25 g, 1,27 mmol) e trifluoro-

metiltrimetil silano (0,25 g, 1,53 mmol), em THF (1,5 ml) em 0°C. A reação foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. HCl (3,0 N, 2,0 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 3 horas. A mistura foi concentrada, dissolvida em cloreto de metileno, filtrada através de sílica-gel, e concentrada para fornecer 0,15 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol.

[000310] 2,2,2-Trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol (0,15 g, 0,563 mmol) foi tratado com NaH (60% em óleo mineral, 45 mg, 1,12 mmol) em THF seco (5 ml) durante 30 minutos. 2-Amino-4,6-dicloropirimidina (92 mg, 0,5633 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em 50°C durante 6 horas. A mistura foi saciada com água e extraída com cloreto de metileno (2x). Os produtos orgânicos foram combinados, lavados com água, em seguida salmoura, secados sobre MgO₄, e concentrados para fornecer 0,16 g de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etóxi)pirimidin-2-amina.

[000311] 4-Cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etóxi)pirimidin-2-amina (0,16 g, 0,406 mmol), L-p-boronofenilalanina (10 mg, 0,487 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17 mg, 0,024 mmol), Na₂CO₃ (95 mg, 0,894 mmol), MeCN (2,5 ml) e água (2,5 ml) foram aquecidos em 150°C durante 5 minutos em um microondas. A mistura foi concentrada e purificada por meio de HPLC preparativa para fornecer 105 mg do composto do título. M+1 = 523; ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,85 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,31 (t, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,87 (q, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,18 (m, 1H).

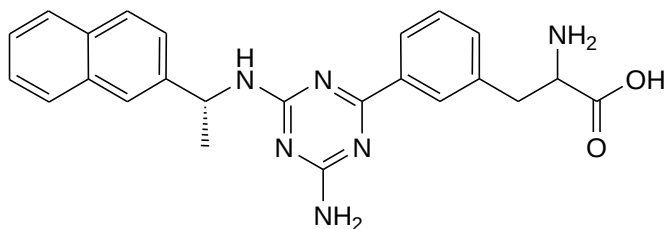
5.43. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(5-(3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzilamino)piridin-3-il)fenil)propanóico



[000312] Triacetoxil-boroidreto de sódio (245 mg, 1,16 mmol) foi adicionado à solução de 5-bromo-piridina-3-amina (100 mg, 0,57 mmol) e 3-ciclopentilóxi-4-metóxi-benzaldeído (127 mg, 0,57 mmol) em 10 ml de 1,2-dicloroetano (DCE), HOAc (66 μ L, 2 eq., 1,16 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, seguido por adição de 15 ml de DCE. A fase orgânica foi lavada com água, e secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer 200 mg de 5-bromo-N-(3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzil)piridin-3-amina bruto, que foi utilizado para a próxima etapa sem outra purificação.

[000313] Um frasco de processo Emrys (2-5 ml) para microondas foi carregado com 5-bromo-N-(3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzil)piridin-3-amina (40 mg, 0,106 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (22 mg, 0,106 mmol) e 2 ml de acetonitrila. Carbonato de sódio aquoso (2 ml, 1M) foi adicionado à solução acima seguido por 10 mols percentuais de diclorobis (trifenilfosfina)-paládio (II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 180°C durante 10 minutos com um microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2,5 ml de metanol e purificado com LC preparativa para fornecer 20 mg de ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3-(ciclopentilóxi)-4-metóxi-benzilamino)piridina-3-il)fenil)-propanóico. RMN: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,59 (m, 2H), 1,7 (m, 6H), 3,17 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,2 (dd, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,7 (m, 1H), 6,9 (m, 3H), 7,4 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); HPLC analítica: RT 2,69; M+1: 462 (RT: 1,285).

5.44. Síntese de ácido 2-Amino-3-(3-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico

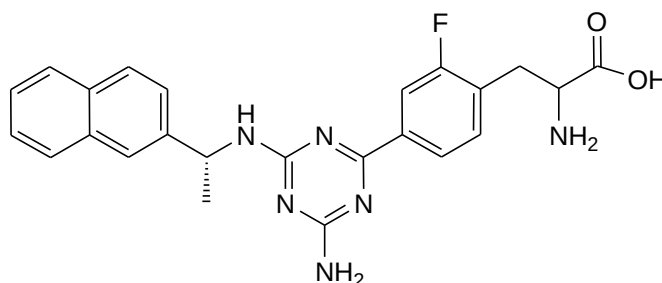


[000314] A uma solução de 2-(difenilmetileno-amino)acetato de *terc*-butila (400 mg, 1,35 mmol) em THF (25 ml) foi adicionada uma solução de LDA (1,8M em THF, 2 eq, 2,7 mmols, frasco fresco de Aldrich) durante 5 minutos em -78°C , e a mistura resultante foi agitada durante 20 minutos. Uma solução de 2-(3-(bromometil)fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (460 mg, 1,2 eq., 1,62 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada gota a gota à mistura reacional durante 5 minutos. A reação foi continuada na mesma temperatura (-78°C) durante 30 minutos, e deixada durante 3 horas em temperatura ambiente. A reação foi saciada com NH_4Cl saturado, seguido pela adição de água (30 ml), e foi extraída com EtOAc (2 x 40 ml). As frações orgânicas foram combinadas e secadas sobre Na_2SO_4 . O solvente foi em seguida concentrado em pressão reduzida e *terc*-Butil-3-(3-(5, 5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil) 2(difenilmetilenoamino)propionato bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o produto como um semi-sólido.

[000315] Um frasco de processo Emrys (20 ml) para microondas foi carregado com (R)-6-cloro- N^2 -(1-(naftaleno-2-il)etil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (100 mg, 0,33 mmol), *terc*-butil-3-(3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil)-2-(difenilmetilenoamino)propanoato (248 mg, 0,5 mmol, 1,5eq.) e 6 ml de acetonitrila mais 6 ml de carbonato de sódio aquoso (1M) foram adicionados à solução acima seguido por 10 mols percentuais de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 190°C durante 10 minutos com microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a se-

cura. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de THF, ao qual foi adicionado 5N de HCl (5 ml). A mistura foi refluxada durante 2 horas a fim de desproteger os grupos benzofona e terc-butila. A mistura reacional resultante foi concentrada e dissolvida em metanol (8 ml) e purificada com LC preparativa para fornecer 15 mg de ácido 2-amino-3-(4(4-amino-6-((R)-1-(naftaleno-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico. RMN: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,85 (d, 3H), 3,2 - 3,45 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,9 (m, 4H), 8,18 (m, 2H), HPLC analítica: RT 2,79 M+1: 429 (RT: 1,35).

5.45. Síntese de ácido 2-Amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorofenil)propanóico



[000316] A uma solução de 2-(difenilmetileno-amino)acetato de *terc*-butila (1,1 g, 3,73 mmols) em THF (30 ml) foi adicionada uma solução de LDA (1,8M em THF, 1 eq, 3,73 mmols, frasco fresco de Aldrich) durante 5 minutos em -78°C , e a mistura resultante foi agitada durante 20 minutos. Uma solução de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenzeno (1 g, 3,74 mmols) em THF (10 ml) foi adicionada gota a gota à mistura reacional durante 5 minutos. A reação foi continuada em -78°C durante 30 minutos, após o que ela foi deixada em temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi resfriada bruscamente com NH_4Cl saturado, após o que água (30 ml) foi adicionada. O produto foi extraído com EtOAc (2 x 40 ml), e as frações orgânicas foram combinadas e secadas sobre Na_2SO_4 . O solvente foi concentrado em pressão reduzida e 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(difenilmetilenoamino)-propanoato de *terc*-butila bruto foi purificado por cromatografia de coluna. O produto foi

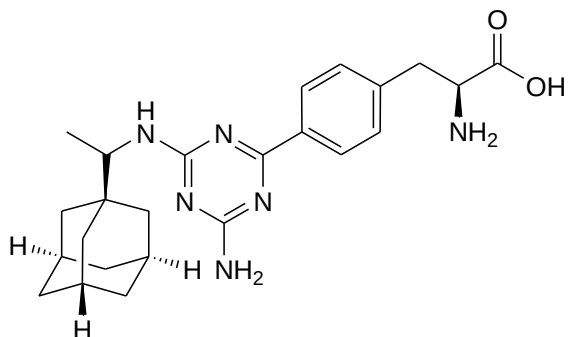
obtido como um sólido.

[000317] Um frasco de processo Emrys (20 ml) para microondas foi carregado com 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(difenilmetileno-amino)propanoato de *terc*-butila (600 mg, 1,24 mmol), Pd(dba)₂ (71 mg, 0,124 mmol), PCy₃ (35 mg, 0,124 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (346 mg, 1,1 eq., 1,36 mmol) e KOAc (182 mg, 1,5 eq., 1,86 mmol), 20 ml de DMF. O vaso de reação foi selado e aquecido para 160°C durante 20 minutos por microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em H₂O (30 ml), extraído com EtOAc (2 x 40 ml), e purificado com LC preparativa para fornecer 220 mg de 2-(difenilmetilenoamino)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butila.

[000318] Um frasco de processo Emrys (5 ml) para microondas foi carregado com (R)-6-cloro-N²-(1-(naftaleno-2-il)etil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (67 mg, 0,22 mmol), *terc*-butil-2-(difenilmetilenoamino)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato (120 mg, 0,22 mmol) e 2 ml de acetonitrila. Carbonato de sódio aquoso (2 ml, 1M) foi adicionado à solução acima seguido por 10 mols percentuais de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 190°C durante 10 minutos por microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de THF, ao qual 5N de HCl (2 ml) foram em seguida adicionados. A mistura foi refluxada durante 2 horas (desproteção de grupos benzofona e *terc*-butila). Após desproteção de dois grupos, a mistura foi concentrada, dissolvida em metanol (5 ml), e purificada com LC preparativa para fornecer 10 mg de ácido 2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftaleno-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorofenil)propanóico. RMN: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,6 (d, 3H), 3,07 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 7,4 (m, 4H),

7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 4H), 8,08 (m, 1H), HPLC analítica: RT 2,88, M+1: 447 (RT: 1,44).

5.46. Síntese de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(adamantil)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico



[000319] A solução de amina de adamantina (1 equivalente), 2-amino-4,6-dicloro-[1,3,5] triazina (1 equivalente) e diisopropil etil amina (5 equivalentes, Aldrich) em 1,4-dioxano anidroso foi refluxada em 130°C durante 3 horas. Após conclusão da reação, o dioxano foi removido sob pressão reduzida. A reação foi em seguida resfriada para a temperatura ambiente, água foi adicionada, e o produto foi extraído com diclorometano (2 x 40 ml). A solução orgânica combinada foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o produto, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

[000320] Um frasco de processo Emrys (20 ml) para microondas foi carregado com cloreto de triazina de adamantina (200 mg, 0,65 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (135 mg, 0,65 mmol) e 5 ml de acetonitrila. Carbonato de sódio aquoso (5 ml, 1M) foi adicionado à solução acima seguido por 5 mols percentuais de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II). O vaso de reação foi selado e aquecido para 190°C durante 20 minutos por microondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 4 ml de metanol e purificado com LC preparativa para fornecer 60 mg (21% de produção) de produto acoplado. RMN: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,22 (m, 3H), 1,6 - 1,8 (m, 12H), 2,01 (d, 3H), 3,25 - 3,42 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,40

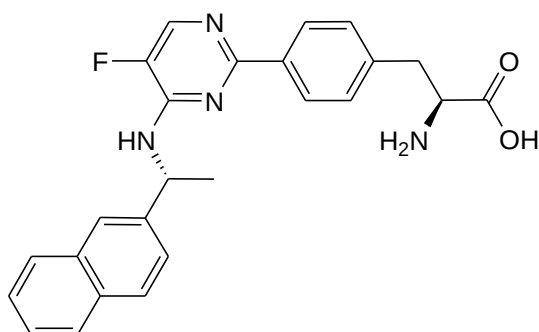
(m, 1H), 7,6 (d, 2H), 8,2 (d, 2H), HPLC analítica: RT 3,11, M+1: 437 (RT: 1,76).

5.47. Síntese Alternativa de ácido (2S)-2-Amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(adamantil)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico

[000321] Cianoguanidina de adamantano-(2-il)etila foi preparado formando-se uma solução de cianoguanidina (1 equivalente), ácido (S)-2-amino-3-(4-cianofenilpropanóico) (1 equivalente) e butóxido terciário de potássio (3,5 equivalentes, Aldrich) em n-BuOH seco, que foi vigorosamente refluxada em 160°C em um tubo selado durante 2 dias. Após conclusão da reação, a mistura foi deixada resfriar para a temperatura ambiente, e a reação foi saciada com água. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Novamente, após deixar resfriar para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi trazida para pH 12-14 por adição de 1N de NaOH. Em seguida, impurezas foram removidas ao mesmo tempo que extraindo com éter:EtOAc (9:1, 2 x 100 ml). Uma solução aquosa foi resfriada para 0°C, 1N de HCl foi em seguida adicionado para ajustar o pH para 7. O produto amarelo pálido foi lentamente precipitado em H₂O, a mistura foi mantida em um refrigerador durante 30 minutos, e o sólido foi obtido por filtração com 92% de pureza. O composto foi cristalizado de MeOH para fornecer a sólido branco (> 98% puro, 48-78% de produção). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,0 (d, 3H), 1,45 - 1,6 (m, 6H), 4,62 - 4,8 (m, 4H) 2,0 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H); HPLC analítica: RT 2,69; M+1: 462 (RT: 1,285).

[000322] O composto do título foi preparado de cianoguanidina de adamantano-(2-il)etila utilizando-se o método mostrado no Esquema 6.

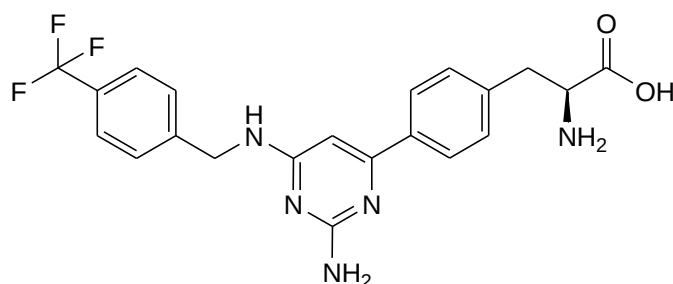
5.48. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(5-fluoro-4-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-2-il)fenil)propanóico



[000323] Uma mistura de (R)-(+)-1-(2-naftil)etilamina (102,6 mg, 0,599 mmol), 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (100 mg, 0,599 mmol) e carbonato de césio (390 mg, 1,2 mmol) foi dissolvida em 1,4-dioxano (3 ml) e H₂O (3 ml) em um frasco de microondas de 10 ml. A mistura foi agitada no reator de microondas em 80°C durante 10 minutos. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (50 ml), lavado com água (20 ml), salmoura (20 ml), secado (Na₂SO₄) e concentrado para obter o intermediário bruto 2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-(1-naftalen-2-il-etil)-amina.

[000324] O intermediário bruto (250 mg, 0,83 mmol) foi em seguida dissolvido em 6,0 ml de MeCN e 6 ml de H₂O em um frasco de microondas de 20 ml. A esta solução foram adicionados L-p-borono-fenilalanina (173,6 mg, 0,83 mmol), carbonato de sódio (173,6 mg, 1,66 mmol) e quantidade catalítica de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (11,6 mg, 0,0166 mmol). O frasco de reação foi em seguida selado e agitado no reator de microondas em 150°C durante 7 minutos. Os conteúdos foram em seguida filtrados, e o filtrado foi concentrado e dissolvido em MeOH e H₂O (1:1) e purificado por HPLC preparativa utilizando-se MeOH/H₂O/TFA como o sistema de solvente. A fração pura combinada foi evaporada em vácuo e também secada em um liofilizador para fornecer 154 mg de ácido 2-amino-3-{4-[5-fluoro-4-(1-naftalen-2-il-etilamino)-pirimidin-2-il]-fenil}-propionico. RMN: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,8 (d, 3H) 3,2 - 3,4 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 5,7 (q, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,6 (d, 1H), 7,8 - 7,9 (m, 4H), 8,1 (d, 2H), 8,3 (d, 1H). LCMS: M+1= 431.

5.49. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(trifluorometil)-benzilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanóico

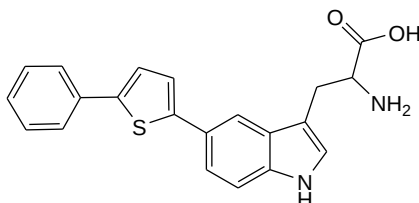


[000325] Uma mistura de benzilamina de trifluorometila (106,8 mg, 0,610 mmol), 2-amino-4,6-dicloropirimidina (100 mg, 0,610 mmol) e carbonato de cério (217 mg, 1,2 mmol) foi dissolvida em 1,4-dioxano (6 ml) e H₂O (6 ml) em um frasco de microondas de 20 ml. A mistura foi agitada no reator de microondas em 210°C durante 25 minutos. O solvente foi em seguida removido. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (50 ml), lavado com água (20 ml), salmoura (20 ml), secado (Na₂SO₄) e concentrado para obter o intermediário bruto 6-cloro-N-4'-(trifluorometil-benzil)-pirimidina-2-4-diamina.

[000326] O intermediário bruto (150 mg, 0,497 mmol) foi em seguida dissolvido em 3,0 ml de MeCN e 3 ml de H₂O em um frasco de microondas de 10 ml. A esta solução foram adicionados L-p-borono-fenilalanina (104 mg, 0,497 mmol), carbonato de sódio (150 mg, 0,994 mmol) e quantidade catalítica de diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (6,9 mg, 0,00994 mmol). O frasco de reação foi em seguida selado e agitado no reator de microondas em 150°C durante 5 minutos. Os conteúdos foram filtrados, e o filtrado foi concentrado e dissolvido em MeOH e H₂O (1:1) e purificado por HPLC preparativa utilizando-se um sistema de solvente MeOH/H₂O/TFA. As frações puras combinadas foram evaporadas em vácuo e também secadas em um liofilizador para fornecer ácido 2-amino-3-{4-[2-amino-6-(4-trifluorometil-benzilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico. RMN: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 3,1 - 3,3 (m, 2H), 4,2 (t, 1H), 4,7 (s, 2H), 6,3 (s, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 4H),

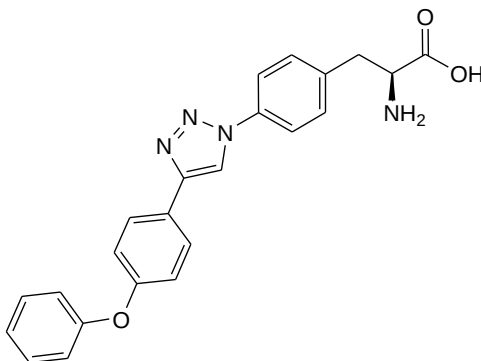
7,6 (d, 2H), 7,7 (d, 2H). LCMS: M+1=432.

5.50. Síntese de ácido 2-Amino-3-(5-(5-feniltiofen-2-il)-1H-indol-3-il)propanóico



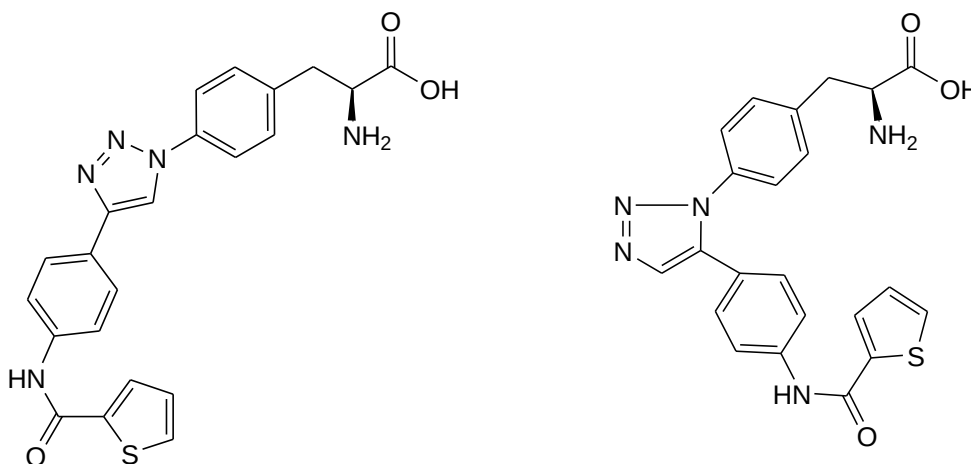
[000327] Ácido 2-Amino-3-(5-bromo-1H-indol-3-il)-propiônico (0,020 g, 0,071 mmol) foi adicionado a um frasco de microondas de 5 ml, que continha ácido 5-fenil-tiofen-2-borônico (0,016 g, 0,078 mmol), Na₂CO₃ (0,015 g, 0,142 mmol), acetonitrila (1,5 ml) / água (1,5 ml) e dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio (3 mg, 0,003 mmol). Frasco de microondas foi tampado e agitado em 150°C durante 5 minutos sob radiação de microondas. Mistura reacional foi resfriada, filtrada através de um filtro de seringa e em seguida separada por uma HPLC preparativa de fase reversa utilizando-se coluna YMC-Pack ODS 100 x 30 mm ID (sistema de solvente MeOH/H₂O/TFA). As frações puras foram concentradas em vácuo. O produto foi em seguida suspenso em 5 ml de água, congelado e liofilizado para fornecer 5 mg de produto puro, ácido 2-amino-3-[5-(5-fenil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-il]-propiônico. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 3,21 - 3,26 (m, 2H), 4,25 (q, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 8H), 7,58 (d, 2H), 7,82 (d, 1H).

5.51. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(4-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanóico



[000328] Uma mistura de 1-etinil-4-fenóxi-benzeno (126 mg, 0,65 mmol) e ácido (S)-3-(4-azido-fenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (200 mg, 0,65mmg) em H₂O:dioxano (5:1) foi aquecida em 100°C em um tubo selado durante a noite. Após conclusão da reação, 3N de HCl (5 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 2 horas em 50°C. Remoção de solvente forneceu o produto bruto que foi dissolvido em MeOH e purificado por HPLC preparativa para fornecer 45 mg de produto desejado (produção: 29%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,2 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,4 - 7,55 (m, 6H), 8,0 (s, 1H).

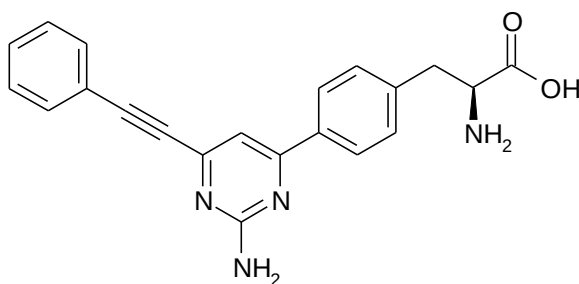
5.52. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(4-(4-(tiofeno-2-carboxamido) fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanóico e ácido (S)-2-Amino-3-(4-(5-(4-(tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanóico



[000329] Uma mistura de (4-etil-fenil)amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (117 mg, 0,49 mmol) e ácido (S)-3-(4-azido-fenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (150 mg, 0,49 mg) em 5 ml de H₂O:dioxano (5:1) foi aquecida em 100°C em um tubo selado durante a noite. Após conclusão da reação, 3N de HCl (5 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 2 horas em 50°C. Remoção de solvente forneceu o produto bruto que foi dissolvido em MeOH e purificado por HPLC preparativa. De acordo com LCMS (tempo de retenção) e

RMN, dois regio-isômeros foram obtidos (produção total: 70 mg, 66%). O maior produto é ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-(4-(tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanóico. RMN: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 3,2 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,6 (m, 4H), 7,0 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,0 (s, 1H). O menor produto é ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(4-(tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanóico. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 3,2 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,5 - 7,6 (m, 4H), 7,75 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).

5.53. Síntese de ácido (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(feniletinil)pirimidin-4-il)fenil)propanóico



[000330] 2-Amino-4,6-dicloro-pirimidina (0,180 g, 1,1 mmol), trimetil-feniletinil-estano (0,264 g, 1 mmol), foram dissolvidos em THF (20 ml) e a mistura foi agitada em 65°C durante 12 horas. LCMS indicou a conclusão da reação. O solvente foi removido e o resíduo foi diretamente utilizado na etapa seguinte.

[000331] O intermediário bruto (0,42 g), L-p-borono-fenilalanina (0,210 g, 1 mmol), carbonato de sódio (0,210 g, 2 mmol), e dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (25 mg, 0,036 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de MeCN (3 ml) e H_2O (3 ml) em um frasco de microondas de 10 ml. O frasco foi selado e agitado no reator de microondas em 150°C durante 6 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa utilizando-se MeOH/ H_2O /TFA como sistema de solvente para obter ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-feniletinil-pirimidin-4-il(-fenil)-propionico como

um sal de TFA. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 3,20 - 3,42 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 6H), 7,62 (d, 2H), 8,18 (d, 2H).

6.54. Compostos Adicionais

[000332] Compostos adicionais preparados utilizando-se métodos conhecidos na técnica e/ou descritos aqui são listados abaixo:

Composto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tempo (min))
ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(2-fluoro-4,5-dimetoxibenzilamino)pirazin-2-il)fenil)propanóico	426	C (3,04)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	448	I (3,03)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-(3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzilamino)-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	507	J (3,21)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3,4-dimetilbenzilamino)pirazin-2-il)fenil)propanóico	377	C (3,15)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(bifenil-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanóico	425	D (4,00)
2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(trifluorometil)benzilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-etila	460	F (2,52)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(ciclopentilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanóico	341	C (2,77)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	472	A (2,87)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	404	A (2,65)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	429	A (2,73)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,2-difeniletilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	454	K (1,34)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[b]tiofen-3-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	510	D (2,02)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(4'-metoxibifenil-4-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico	485	J (2,99)
ácido 2-amino-3-(1-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-il)propanóico	436	B (2,25)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(4-	447	H (1,68)

fluoronaftalen-1-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico		
ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((3'-fluorobifenil-4-il)metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico	459	J (2,89)
ácido 2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorofenil)propanóico	447	A (2,88)

Continuação

Composto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tempo (min))
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	539	M (3,83)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-2-il)etóxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico	528	F (3,41)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(4-terc-butilfenil)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico	435	J (1,82)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	527	D (2,09)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(6,7-diidroxi-1-metil-3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico	437	B (2,47)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-4-il)etóxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico	524	D (2,22)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-2-il)fenil)propanóico	428	A (2,90)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(benziltio)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	379	E (1,66)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	527	E (2,07)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(3-(4-clorofenóxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	453	A (2,67)
ácido (S)-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-2-(2-aminoacetamido)propanóico	486	J (2,83)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	481	A (3,70)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	453	L (0,72)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	433	E (1,77)

ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,4-difenilbutilamino) pirimidin-4-il)fenil)propanóico	482	A (3,15)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(3'-clorobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	528	E (2,35)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanóico	510	D (2,14)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(3-fluoro-4-metilfenil)propóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	515	N (3,34)
2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-etila	567	N (2,17)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	539	N (3,36)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	557	O (3,52)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	552	Q (3,00)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metóxi-5-metilbifenil-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	553	N (3,63)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4'-metóxi-5-metilbifenil-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	553	N (3,61)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metóxi-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	617	O (3,28)

Continuação

Composto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclopropilmetóxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	521	N (1,57)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclopropilmetóxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	507	N (1,62)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(isopentilóxi)fenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	520	N (1,69)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-	512	--

fluorobifenil-4-il)etóxi)pirazin-2-il)fenil)propanóico		
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxibifenil-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	539	N (3,50)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-carbamoilbifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	552	N (3,14)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4'-carbamoilbifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	552	N (3,05)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxifenóxi)fenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	555	N (1,55)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxifenóxi)fenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	541	N (1,59)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(isopentilóxi)fenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	505	N (1,74)
ácido (2S)-3-(4-(6-(1-(3'-acetamidobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)-2-aminopirimidin-4-il)fenil)-2-aminopropanóico	566	N (3,18)
ácido (2S)-3-(4-(6-(1-(4'-acetamidobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)-2-aminopirimidin-4-il)fenil)-2-aminopropanóico	566	N (3,23)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	458	--
2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-p-toliletóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-etila	475	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-metoxibiciclo[2,2,2]oct-5-en-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	493	O (2,97)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-(ciclopentilóxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	517	N (1,61)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(4-(ciclopentilóxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	503	N (1,67)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metoxifenóxi)fenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	556	N (1,59)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4,5-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	569	S (3,34)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4,5-dimetóxi-3'-metilbifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	583	S (3,50)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(2'-	508	--

metilbifenil-2-il) etóxi)pirazin-2-il)fenil)propanóico		
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metoxifenóxi) fenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	541	N (1,64)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(3,5-difluorofenóxi) fenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	561	N (1,64)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(4-metoxifenóxi)fenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	556	N (1,58)

Continuação

Composto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4'-((S)-2-amino-2-carboxietil)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	596	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	513	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etóxi)pirazin-2-il)fenil)propanóico	508	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxibifenil-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	539	S (3,51)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metiltiofen-3-il)fenil)etóxi)pirazin-2-il)fenil)propanóico	514	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-metóxi-3'-metilbifenil-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	553	S (3,66)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)bifenil-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	539	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-cianobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	534	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(3,5-difluorofenóxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	547	N (1,69)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(4-metoxifenóxi) fenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	541	N (1,63)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metiltiazol-2-il)tiofen-3-il)etóxi)pirimidin-4-	536	--

il)fenil)propanóico		
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	530	O (3,14)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	567	O (3,24)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(cicloexilóxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	545	N (1,76)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclopentilóxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	532	N (1,71)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(benzo[d]tiazol-6-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	490	O (2,66)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	437	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclopentilóxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	517	N (1,78)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(cicloexilóxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	531	N (1,87)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	434	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	451	--
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-hidroxifenil)pirimidin-4-il) fenil)propanóico	351	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-hidroxibifenil-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	526	--
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3,5-difluorofenil)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	371	--

Continuação

Composto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3',5'-difluorobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	546	--

ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-3-il) etóxi)pirazin-2-il)fenil)propanóico	512	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(5-etóxi-2-metil-2,3-diidrobenzofuran-6-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il) fenil)propanóico	533	O (3,16)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(benzofuran-5-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	473	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-m-tolilfuran-3-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	513	--
3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-(2-aminoacetamido)propanoato de (S)-etila	596	N (3,55)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metiltiofen-3-il)fenil)etóxi)pirazin-2-il)fenil)propanóico	514	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	514	N (3,12)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(metiltio)fenil)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	381	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metiltio)bifenil-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	555	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-(dimetilamino)metil)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	566	--
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(trifluorometóxi)fenil) pirimidin-4-il)fenil)propanóico	419	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-(trifluorometóxi)bifenil-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	593	--
ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-(2-aminoacetamido)propanóico	596	N (1,51)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	513	N (2,88)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonil)fenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	511	--
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	552	S (3,09)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-cloro-4-(metilsulfonil) fenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	545	--

ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(furan-2-il)tiofen-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	505	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclopentilóxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	543	N (1,66)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metoxifenil)cicloex-1-enil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	543	O (3,59)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(pirimidin-5-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	435	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-3-il)etóxi)pirazin-2-il)fenil)propanóico	524	--
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((S)-1-(3'-(dimetilamino) bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	552	N (3,08)

Continuação

Composto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(furan-2-carboxamido)fenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	542	N (2,61)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	545	--
2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-isopropila	581	--
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclopentilóxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	520	N (1,73)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(cicloexilóxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	534	N (1,81)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(tiofen-2-il)cicloexil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	521	O (3,36)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etóxi)tiazol-5-il)fenil)propanóico	529	Q (2,30)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(cicloexilóxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	549	N (1,70)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(4-metoxifenil)cicloexil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	545	O (3,41)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-metilfenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	450	N (1,50)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-	465	N (1,45)

fluoro-2-metilfenil)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico		
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(oxazol-2-il(fenil)metóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	432	O (1,76)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-cicloexil-2,2,2-trifluoroetilidenoaminoóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	452	O (3,47)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(3-(dimetilamino)fenil)furan-3-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	543	N (3,02)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-feniltiofen-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	515	N (3,39)
2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-fenila	615	Q (3,00)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(dimetilamino)metil)bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	566	N (2,60)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(1-(3-metoxibenzoil)-1H-pirazol-4-il)fenil)propanóico	366	O (2,55)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-fenilfuran-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	484	N (3,65)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	486	N (3,14)
ácido (S,E)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(trifluorometil)estiril)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	429	N (2,94)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	502	N (3,31)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	486	N (3,13)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(dimetilamino)bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	552	N (2,66)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-cloro-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxibifenil-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	573	N (3,77)

Continuação

Composto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-feniltiofen-2-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	500	N (3,75)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanóico	401	O (3,20)

ácido (S,E)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2-(bifenil-4-il) vinil) pirimidin-4-il)fenil)propanóico	437	N (3,17)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etóxi)pirimidin-2-il)fenil)propanóico	539	--
ácido (S)-2-amino-3-(4-(4'-metoxibifenil-4-ilsulfonamido)fenil) propanóico	428	N (2,78)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	540	N (3,09)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	558	N (3,00)
ácido 2-amino-3-(5-(4'-metilbifenil-4-il)-1H-indol-3-il)propanóico	371	N (1,48)
ácido 2-amino-3-(5- <i>m</i> -tolil-1H-indol-3-il)propanóico	295	N (1,19)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-(2-metoxifenil)furan-3-carboxamido) fenil)propanóico	358	O (2,68)
ácido 2-amino-3-(5-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-il)propanóico	361	N (1,10)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-3-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	516	N (1,42)
ácido 2-amino-3-(6-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-il)propanóico	361	N (1,09)
ácido (S)-2-amino-3-(4-((2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-il) metilamino)fenil)propanóico	422	O (3,00)
ácido (S)-2-amino-3-(4-((4'-metoxibifenil-4-ilsulfonamido) metil) fenil)propanóico	441	O (2,94)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(3-(2-metoxidibenzo[b,d]furan-3-il) ureído) fenil)propanóico	420	O (3,36)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(3-(2,2-difeniletil)ureído)fenil)propanóico	404	O (2,97)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(feniletinil)fenil)propanóico	266	N (2,91)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((5-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-il)metóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	410	N (1,39)

ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,1,1-trifluoro-3-((R)-2,2,3-trimetilciclopent-3-enil)propan-2-ilóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	479	O (3,42)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(2-hidroxiethylcarbamoil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	429	N (1,53)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(piridin-2-ilóxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	435	N (2,11)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-cloro-3-(piperidina-1-carbonil)fenil)pirimidin-4-il)fenil)propanóico	480	N (2,75)

6.55. Ensaios de Inibição *In Vitro*

[000333] TPH1, TPH2, tirosina hidroxilase (TH) e fenilalanina hidroxilase (PH) humanas foram todas geradas utilizando-se genes tendo os seguintes números de acesso, respectivamente: X 52836, AY098914, X05290, e U49897.

[000334] A sequência de codificação de tamanho natural de TPH1 humana foi clonada no vetor de expressão bacteriano pET24 (Novagen, Madison, WI, USA). Uma colônia única de células BL21(DE3) alojando o vetor de expressão foi inoculada em 50 ml de meios de canamicina de caldo L (LB) e desenvolvida em 37°C durante a noite com agitação. Metade da cultura (25 ml) foi em seguida transferida em 3 L de meios contendo 1,5% de extrato de levedura, 2% de Baceto Peptone, 0,1 mM de triptofano, 0,1 mM de sulfato de amônio ferroso, e 50 mM de tampão de fosfato (pH 7,0), e desenvolvida a OD₆₀₀ = 6 em 37°C com oxigênio suplementado em 40%, pH mantido em 7,0, e glicose adicionada. Expressão de TPH1 foi induzida com 15% de D-lactose durante um período de 10 horas em 25°C. As células foram centrifugadas e lavadas uma vez com salina tamponada por fosfato (PBS).

[000335] TPH1 foi purificada por cromatografia de afinidade baseada em sua ligação à pterina. A pélete celular foi ressuspensa em um tampão de lise (100 ml/20 g) contendo 50 mM de Tris-Cl, pH 7,6, 0,5 M de

NaCl, 0,1% de Tween-20, 2 mM de EDTA, 5 mM de DTT, mistura de inibidor de protease (Roche Applied Science, Indianápolis, IN, USA) e 1 mM de fluoreto de fenilmetanossulfonila (PMSF), e as células foram lisadas com um microfluidizador. O lisado foi centrifugado e o sobrenadante foi carregado sobre uma coluna 4B de sefarose acoplada à pterina que foi equilibrada com um tampão contendo 50 mM de Tris, pH 8,0, 2 M de NaCl, 0,1% de Tween-20, 0,5 mM de EDTA, e 2 mM de DTT. A coluna foi lavada com 50 ml de tampão Tris e TPH1 foi eluída com um tampão contendo 30 mM de NaHCO_3 , pH 10,5, 0,5 M de NaCl, 0,1% de Tween-20, 0,5 mM de EDTA, 2 mM de DTT, e 10% de glicerol. A enzima eluída foi imediatamente neutralizada com 200 mM de KH_2PO_4 , pH 7,0, 0,5 M de NaCl, 20 mM de DTT, 0,5mM de EDTA, e 10% de glicerol, e armazenada em -80°C .

[000336] Triptofano hidroxilase tipo II humana (TPH2), tirosina hidroxilase (TH) e fenilalanina hidroxilase (PAH) foram expressas e purificadas essencialmente da mesma maneira, exceto as células foram suplementadas com tirosina para TH e fenilalanina para PAH durante desenvolvimento.

[000337] Atividades de TPH1 e TPH2 foram avaliadas na mistura reacional contendo 50 mM de ácido 4-morfolinopropanossulfônico (MOPS), pH 7,0, 60 μM de triptofano, 100 mM de sulfato de amônio, 100 μM de sulfato de amônio ferroso, 0,5 mM de tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP), 0,3 mM de tetraidropterina de 6-metila, 0,05 mg/ml de catalase, e 0,9 mM de DTT. As reações foram iniciadas por adição de TPH1 para uma concentração final de 7,5 nM. A velocidade inicial das reações foi determinada seguindo-se a mudança de fluorescência em 360 nm (comprimento de onda de excitação = 300 nm). Inibição de TPH1 e TPH2 foi determinada por avaliação de suas atividades em várias concentrações de composto, e a potência de um dado composto foi calculada utilizando-se a equação:

$$v = b + \frac{v_0 - b}{1 + \left(\frac{[C]}{[I_{c50}]} \right)^D}$$

em que v é a velocidade inicial em uma dada concentração de composto C , v_0 é o v quando $C = 0$, b é o sinal de base, D é a inclinação Hill que é aproximadamente igual a 1, e I_{c50} é a concentração do composto que inibe metade da atividade de enzima máxima.

[000338] Atividades de TH e PAH humanas foram determinadas por medição da quantidade de $^3\text{H}_2\text{O}$ gerada utilizando-se L-[3,4- ^3H]-tirosina e L-[4- ^3H]-fenilalanina, respectivamente. A enzima (100 nM) foi primeiro incubada com seu substrato em 0,1 mM durante cerca de 10 minutos, e adicionada à mistura reacional contendo 50 mM de MOPS, pH 7,2, 100 mM de sulfato de amônio, 0,05% de Tween-20, 1,5 mM de TCEP, 100 μM de sulfato de amônio ferroso, 0,1 mM de tirosina ou fenilalanina, 0,2 mM de tetraidropterina de 6-metila, 0,05 mg/ml de catalase, e 2 mM de DTT. As reações foram deixadas prosseguir durante 10-15 minutos e interrompidas pela adição de 2 M de HCl. As misturas foram em seguida filtradas através de carvão vegetal ativado e a radioatividade no filtrado foi determinada por cálculo de cintilação. Atividades de compostos sobre TH e PAH foram determinadas utilizando-se este ensaio e calculadas da mesma maneira como em TPH1 e TPH2.

5.56. Ensaios de Inibição Baseados em Célula

[000339] Dois tipos de linhagens celulares foram utilizadas para avaliação: RBL2H3 é uma linhagem celular de mastocitoma de rato, que contém TPH1 e produz 5-hidroxitriptamina (5HT) espontaneamente; BON é uma linhagem celular carcinóide humana, que contém TPH1 e produz 5-hidroxitriptofano (5HTP). As CBAs foram realizadas em formato de placa de 96 cavidades. A fase móvel utilizada em HPLC continha 97% de 100 mM de acetato de sódio, pH 3,5 e 3% de acetonitrila. Uma coluna Waters C18 (4,6 x 50 mm) foi utilizada com HPLC Waters

(modelo 2795). Um fluorômetro de múltiplos canais (modelo 2475) foi utilizado para monitorar o fluxo completamente por fixação em 280 nm como o comprimento de onda de excitação e 360 nm como o comprimento de onda de emissão.

[000340] RBL CBA: Células foram desenvolvidas em meios completos (contendo 5% de soro bovino) durante 3-4 horas para permitir as células fixarem às cavidades da placa (7K célula/cavidade). Os compostos foram em seguida adicionados a cada cavidade na faixa de concentração de 0,016 μ M a 11,36 μ M. Os controles foram células em meios completos sem qualquer composto presente. As células foram colhidas após 3 dias de incubação em 37°C. As células foram > 95% confluentes sem composto presente. Os meios foram removidos da placa e as células foram lisadas com volume igual de 0,1 N de NaOH. Uma porção grande do lisado de célula foi tratada misturando-se com volume igual de 1M de TCA e em seguida filtrada através de fibra de vidro. Os filtrados foram carregados em HPLC de fase reversa durante análise de concentrações de 5HT. Uma porção pequena do lisado de célula foi também tomada para avaliar a concentração de proteína das células que reflete a citotoxicidade dos compostos na concentração utilizada. A concentração de proteína foi avaliada utilizando-se método BCA.

[000341] A média de nível de 5HT em células tratadas sem composto foi utilizada como o valor máximo na derivação de IC₅₀ de acordo com a equação fornecida acima. O valor mínimo de 5HT é estabelecido em 0 ou de células que foram tratadas com a concentração mais elevada de composto se um composto não for citotóxico naquela concentração.

[000342] BON CBA: As células foram desenvolvidas em volume igual de DMEM e F12K com 5% de soro bovino durante 3-4 horas (20K célula/cavidade) e o composto foi adicionado em uma faixa de concentração

de 0,07 μ M a 50 μ M. As células foram incubadas em 37°C durante a noite. Cinquenta μ M do sobrenadante de cultura foram em seguida tomados para medição de 5HTP. O sobrenadante foi misturado com volume igual de 1M de TCA, em seguida filtrado através de fibra de vidro. O filtrado foi carregado sobre HPLC de fase reversa durante medição da concentração de 5HTP. A viabilidade celular foi avaliada por tratamento das células restantes com Ensaio de Viabilidade Celular de Luminescência Promega celltiter-Glo. A potência do composto foi em seguida calculada da mesma maneira como no RBL CBA.

5.57. Efeitos *In Vivo*

[000343] Os efeitos *in vivo* de um potente inibidor de TPH1 da invenção foram avaliados em vários estudos determinando-se a mudança de níveis de 5-HT nos intestinos e cérebros de camundongos seguindo administração oral do composto.

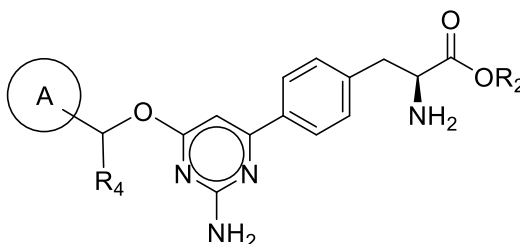
[000344] O composto foi formulado em diferentes veículos para fornecer uma suspensão ou solução. Geralmente, camundongos albinos C57 machos de 14 semanas de idade foram dosados uma vez diariamente por gavagem oral em 5 ml/kg durante quatro dias consecutivos. Cinco horas após a última dose, os animais foram rapidamente sacrificados. Várias regiões do trato intestinal e todo cérebro foram retiradas e congeladas imediatamente. 5-HT foi extraída dos tecidos e avaliada por HPLC. Amostras de sangue foram retiradas para análise de exposição.

[000345] O potente inibidor de TPH1 foi descoberto reduzir níveis de 5-HT tanto no intestino delgado quanto grosso, porém não no cérebro. Em um estudo, o composto foi formulado em H₂O e administrado aos camundongos em quatro níveis de dose diferentes: 15, 50, 150, e 500 mg/kg, uma vez por dia por gavagem oral. Como mostrado na Fig. 1, o composto causou redução significativa de 5-HT no jejuno e íleo em um modelo dependente de dose. No cólon, redução estatisticamente

significante de 5-HT foi observada nos níveis de dose de 50, 150, e 500 mg/kg/dia. Nenhuma mudança significativa de níveis de 5-HT foi observada no cérebro em qualquer um dos níveis de dose.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



na qual:

A é bifenila opcionalmente substituída com um ou mais de C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila halogenada, halo, ou C₁₋₄ alcóxi; R₂ é hidrogênio; e R₄ é hidrogênio ou opcionalmente C₁₋₄ alquila halogenada;

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é bifenila opcionalmente substituída com metóxi.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₂ é hidrogênio.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₄ é trifluormetila.

5. Composto, caracterizado pelo fato de que é ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etóxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

6. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e um excipiente farmacologicamente aceitável.

7. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é para preparação de uma formulação farmacêutica para inibir a atividade de triptofano hidroxilase 1 (TPH1).

8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é para prepa-

ração de um medicamento para tratar, prevenir ou controlar uma doença ou distúrbio mediada por serotonina periférica em um paciente.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é síndrome carcinóide.

10. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é doença e distúrbio gastrointestinal.

11. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é emese.

12. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é diarreia, constipação, ou síndrome do intestino irritável.

172
P.

1/1

