

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0710548-7 A2**

(22) Data de Depósito: 18/04/2007
(43) Data da Publicação: 05/06/2012
(RPI 2161)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 401/12
C07D 233/90
C07D 405/12
C07D 405/14
C07D 409/12
C07D 493/08
A61K 31/4178
A61K 31/5355
A61K 31/496
A61K 31/382
A61K 31/41
A61K 31/4418
A61P 13/00
A61P 11/00
A61P 35/00

(54) **Título:** NIBIDORES DE C-FMS CINASE

(30) **Prioridade Unionista:** 20/04/2006 US 60/793,667

(73) **Titular(es):** Janssen Pharmaceutica N.V.

(72) **Inventor(es):** Bruce E. Tomczuk, Carl R. Illig, Jingsheng Chen, Kenneth Wilson, Mark Wall, Renee Louise Desjarlais, Sanath K. Meegalla, Sheley K. Bslentine

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007066868 de 18/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/124319de 01/11/2007

(57) **Resumo:** INIBIDORES DE C-FMS CINASE. A presente invenção refere-se a compostos da Fórmula I: onde Z, X, J, R² e W estão enunciados no relatório descritivo, bem como seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmacologicamente aceitáveis, que inibem proteína tirosina cinases, especialmente c-fms cinase. São fornecidos também métodos para tratar doenças auto-imunes; e doenças com um componente inflamatório tratar metástase de câncer ovariano, câncer uterino, câncer mamário, câncer prostático câncer pulmonar, câncer colônico, câncer estomacal, leucemia de células pilosas; e tratar dor, incluindo dor esquelética causada por metástase de tumores ou osteoartrite, ou dor visce-ral, inflamatória, e neurogênica, bem como osteoporose, doença de Paget, e outras doenças nas quais a reabsorção óssea medeia a morbidez, incluindo artrite reumatóide, e outras formas de artrite inflamatória, osteoartrite, insuficiência protética, sarcoma osteolítico, mieloma, e metástase de tumores para o osso, com os compostos da Fórmula I.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DE C-FMS CINASE"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido de patente reivindica prioridade do pedido de patente provisório nº de série US 60/793.667, depositado em 20 de abril de 2006, cujo teor é aqui incorporado como referência em sua totalidade.

Antecedentes da Invenção

10 A presente invenção refere-se a compostos inusitados que funcionam como inibidores de proteína tirosina cinases. Mais particularmente, a invenção refere-se a compostos que funcionam como inibidores de C-FMS cinase.

15 As proteína cinases são enzimas que servem como componentes importantes das vias de transdução de sinais, catalisando a transferência do fosfato terminal de adenosina 5'-trifosfato (ATP) para o grupo hidróxi de resíduos de tirosina, serina e treonina de proteínas. Como consequência, os inibidores de proteína cinases e substratos são ferramentas valiosas para avaliar as consequências fisiológicas da ativação de proteína cinases. A superexpressão ou expressão inadequada de proteína cinases normais ou mutantes em mamíferos demonstrou ter papéis
20 significativos no desenvolvimento de muitas doenças, incluindo câncer e diabetes.

25 As proteína cinases podem ser divididas em duas classes: aquelas que fosforilam preferencialmente resíduos de tirosina (proteína tirosina cinases) e aquelas que fosforilam preferencialmente resíduos de serina e/ou treonina (proteína serina/treonina cinases). As proteína tirosina cinases realizam diversas funções desde a estimulação do crescimento e diferenciação celular até a detenção da proliferação celular. Elas podem ser classificadas como proteína tirosina cinases receptoras ou proteína tirosina cinases intracelulares. As proteína tirosina cinases receptoras, que possuem
30 um domínio de ligação de ligantes extracelular e um domínio catalítico intracelular com atividade intrínseca de tirosina cinases, estão distribuídas entre 20 subfamílias.

As tirosina cinases receptoras da família de fatores de crescimento epidérmico ("EGF"), que inclui os receptores HER-1, HER-2/neu e HER-3, contêm um domínio de ligação extracelular, um domínio transmembrana e um domínio catalítico citoplasmático intracelular. A ligação de receptores leva à iniciação de múltiplos processos de fosforilação dependentes de tirosina cinases intracelulares, que ulteriormente resulta em transcrição de oncogenes. Os cânceres mamários, colorretais e prostáticos foram ligados a esta família de receptores.

O receptor de insulina ("IR") e o receptor do crescimento semelhante à insulina 1 ("IGF-1R") são estruturalmente e funcionalmente relacionados, mas exercem efeitos biológicos distintos. A superexpressão de IGF-1R foi associada com câncer de mama.

Os receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas ("PDGF") medeiam respostas celulares que incluem a proliferação, migração e sobrevivência e incluem PDGFR, o receptor do fator de células-tronco (c-kit) e C-FMS. Estes receptores foram ligados a doenças tais como aterosclerose, fibrose e vitreorretinopatia proliferativa.

Os receptores do fator de crescimento de fibroblastos ("FGR") consistem em quatro receptores que são responsáveis pela produção de vasos sangüíneos, pelo desenvolvimento dos membros, e pelo crescimento e diferenciação de inúmeros tipos de células.

O fator do crescimento endotelial vascular ("VEGF"), um mitógeno potente de células endoteliais, é produzido em quantidades elevadas por muitos tumores, incluindo carcinomas ovarianos. Os receptores conhecidos de VEGF são designados VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGF-3 (Flt-4). Um grupo relacionado de receptores, tie-1 e tie-2-cinases, foi identificado no endotélio vascular e células hematopoiéticas. Os receptores de VEGF foram ligados à vasculogênese e angiogênese.

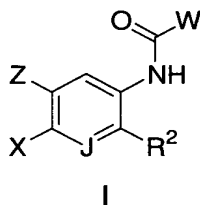
As proteína tirosina cinases intracelulares são conhecidas também como não-proteína tirosina cinases receptoras. Mais de 24 dessas cinases foram identificadas e foram classificadas em 11 subfamílias. As serina/treonina proteína cinases, tal como as proteína tirosina cinases

celulares, são predominantemente intracelulares.

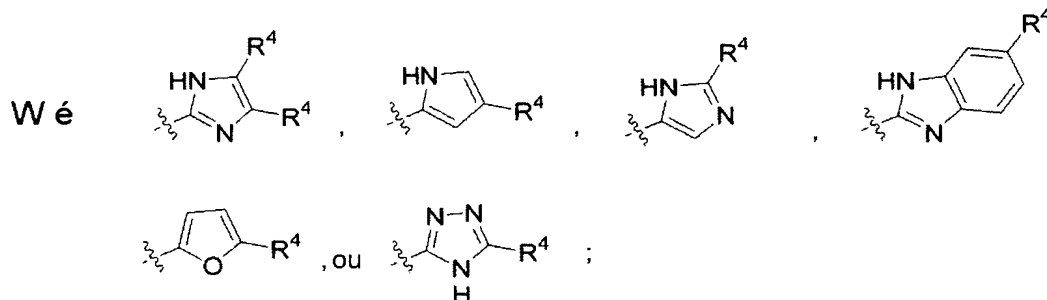
Diabetes, angiogênese, psoríase, restenose, doenças oculares, esquizofrenia, artrite reumatóide, doença cardiovascular e câncer são exemplos de condições patogênicas que foram ligadas à atividade anormal de proteína tirosina cinases. Assim sendo, existe uma necessidade de se obter inibidores seletivos e potentes de proteína tirosina cinases com moléculas pequenas. As patentes n^{os} US 6.383.790, 6.346.625, 6.235.746, 6.10.254, e os pedidos de patente internacionais PCT n^o WO 01/47897, WO 00/27820 e WO 02/068406 são indicativos de tentativas recentes para sintetizar tais inibidores.

Sumário da Invenção

A invenção atende à atual necessidade de se obter inibidores seletivos e potentes de proteína tirosina cinases fornecendo inibidores potentes de C-FMS cinase. A invenção refere-se aos compostos inusitados da Fórmula I:



ou um seu solvato, hidrato, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, onde:



onde cada R⁴ é independentemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, S-alquila de C₁₋₄), SO-alquila de C₁₋₄, SO₂-alquila de C₁₋₄, -alquila de C₁₋₃, CO₂R^d, CONR^eR^f, C≡CR^g, ou CN;
onde R^d é H, ou -alquila de C₁₋₃;

R^e é H, ou -alquila de C_{1-3} ;

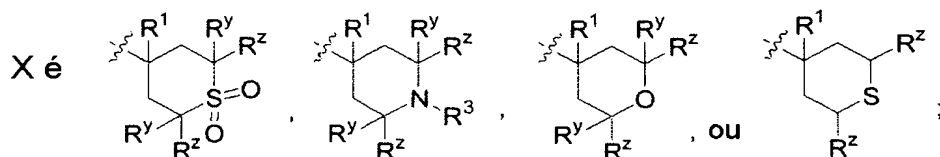
R^f é H, ou -alquila de C_{1-3} ; e

R^g é H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

R^2 é cicloalquila, cicloalquenila espiro-substituída, heterociclila,
 5 piperidinila espiro-substituída, tiofenila, diidrossulfonopiranila, fenila, furanila, tetraidropiridila, ou diidropiranila, sendo que qualquer um deles pode ser substituído independentemente por um ou dois entre os seguintes: cloro, flúor, hidróxi, alquila de C_{1-3} , e alquila de C_{1-4} ;

Z é H, F, ou CH_3 ;

10 J é CH, ou N;



onde

R^1 é -alquila de C_{1-4} , $-\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{CONA}^1\text{A}^2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{O}$ -alquila de $C_{1-4}\text{OR}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{O}$ -alquila de $C_{1-4}\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$,
 15 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$ -alquila de C_{1-4} , $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, fenila, imidazolila, tiazolila, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onila, 4H-pirrol[2,3-b]-pirazinila, piridinila, [1,3,4]oxadiazolila, 4H-[1,2,4]-triazolil, tetrazolila, pirazolila, [1,3,5]triazinila, e [1,3,4]tiadiazolila;

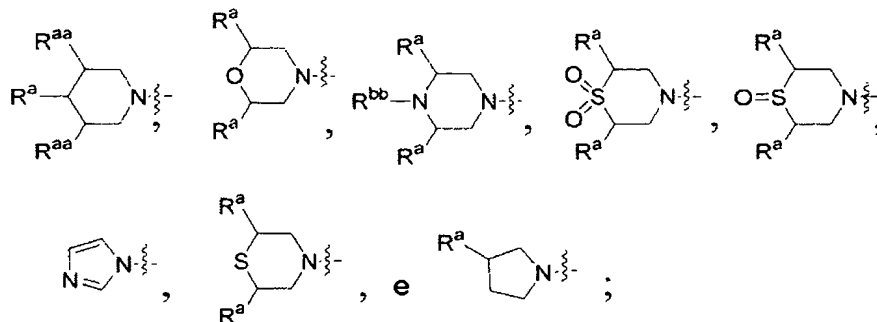
20 R^2 e R^y são independentemente H ou -alquila de C_{1-4} , onde ambos R^2 podem ter uma estereoquímica sin ou anti; alternativamente ambos R^2 em uma relação sin podem ser unidos entre si para formar $-(\text{CH}_2)_n-$, onde n é 2 ou 3;

R^3 é H, alquila de C_{1-4} , alquil $(\text{C}_{1-3})-\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{COCH}_3$,
 25 CONH_2 , ou CO_2R^a ;

A^1 é H, -alquila de C_{1-4} , ou $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$;

A^2 é H, -alquila de C_{1-4} , COR^a , $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -alquila de C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$ -alquila de C_{1-4} , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$ -alquila de C_{1-4} ;

alternativamente, A¹ e A² podem ser unidos ao seu nitrogênio anexado para formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:



onde R^a é H ou alquila de C₁₋₄;

R^{aa} é H ou alquila de C₁₋₄; e

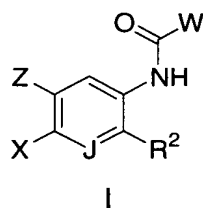
- 5 R^{bb} é H, -alquila de C₁₋₄, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CO₂H, -C(O)-alquila de C₁₋₄, ou -CH₂C(O)-alquila de C₁₋₄.

Aqui e neste pedido de patente inteiro, sempre que uma variável, por exemplo, R^a, aparece mais do que uma vez em uma modalidade da Fórmula I, tal substituição é definida independentemente.

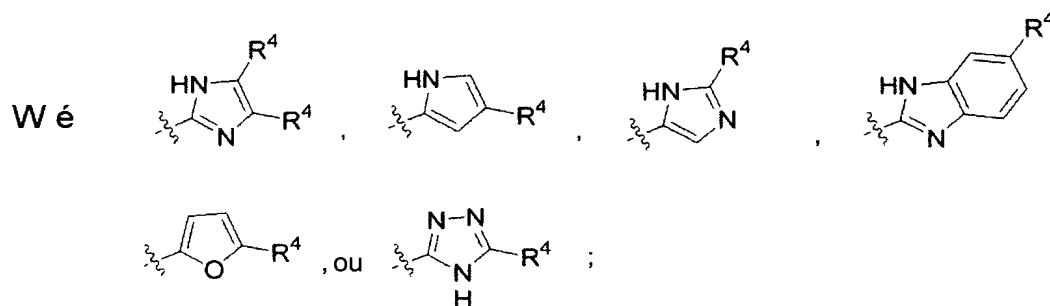
- 10 Aqui e neste pedido de patente inteiro, os termos "Me", "Et", "Pr", e "Bu" referem-se a metila, etila, propila, e butila, respectivamente.

Descrição Detalhada da Invenção

A invenção refere-se a compostos da Fórmula I:



- 15 ou um seu solvato, hidrato, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, onde:



onde cada R^4 é independentemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , S-alquila de C_{1-4} , SO-alquila de C_{1-4} , SO_2 -alquila de C_{1-4} , -alquila de C_{1-3} , CO_2R^d , $CONR^eR^f$, $C\equiv CR^g$, ou CN;

onde R^d é H, ou -alquila de C_{1-3} ;

5 R^e é H, ou -alquila de C_{1-3} ;

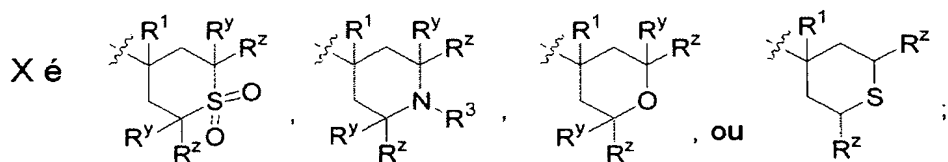
R^f é H, ou -alquila de C_{1-3} ; e

R^g é H, $-CH_2OH$, ou $-CH_2CH_2OH$;

R^2 é cicloalquila (incluindo ciclohexenila e ciclo-heptenila), cicloalque-
nila espiro-substituída (incluindo espiro[2,5]oct-5-enila, espiro[3,5]non-6-
10 enila, espiro[4,5]dec-7-enila, e espiro[5,5]undec-2-enila, heterociclila (incluin-
do piperidinila), piperidinila espiro-substituída (incluindo 3-aza-espiro[5,5]-
undecanila, e 8-aza-espiro[4,5]decanila, tiofenila, diidrossulfonopiranila,
fenila, furanila, tetraidropiridila, ou diidropiranila, sendo que qualquer um
deles pode ser substituído independentemente por um ou dois entre os
15 seguintes: cloro, flúor, hidróxi, alquila de C_{1-3} , e alquila de C_{1-4} (as ditas
cicloalquilas substituídas incluem 4,4-dimetil-ciclohexenila, 4,4-dietil-ciclo-
hexenila, 4-metil-ciclohexenila, 4-etil-ciclohexenila, 4-n-propil-ciclohexenila,
4-isopropil-ciclohexenila, e 4-t-butil-ciclohexenila; as ditas piperidinilas
substituídas incluem 4-metil-piperidinila, 4-etil-pipieridinila, 4-(1'-hidróxi-etil)-
20 piperiidinila, 4,4-dimetil-piperidinila);

Z é H, F, ou CH_3 ;

J é CH, ou N;



onde R^1 é -alquila de C_{1-4} , $-OR^a$, $-CN$, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOR^a$, $-CO_2CH_3$,
- $CH_2-NA^1A^2$, $-CONA^1A^2$, $-CH_2OR^a$, $-O$ -alquila de $C_{1-4}OR^a$, $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$,
25 $-NHCH_2CH_2OR^a$, $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$, $-O$ -alquila de $C_{1-4}NA^1A^2$, $-OCH_2CO_2R^a$,
- $CH_2CO_2R^a$, $-CH_2CH_2SO_2$ -alquila de C_{1-4} , $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$, $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$,
- $SCH_2CH_2NA^1A^2$, $-NHSO_2CH_2CH_2NA^1A^2$, fenila, imidazolila, tiazolila, 4H-

[1,2,4]oxadiazol-5-onila, 4H-pirrol[2,3-b]-pirazinila, piridinila, [1,3,4]oxadiazolila, 4H-[1,2,4]-triazolil, tetrazolila, pirazolila, [1,3,5]triazinila, e [1,3,4]tiazidiazolila;

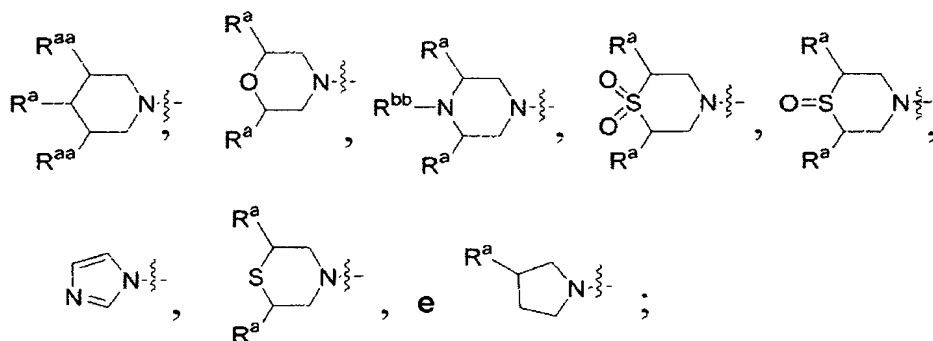
R^z e R^y são independentemente H ou –alquila de C₁₋₄, onde ambos R^z podem ter uma estereoquímica sin ou anti; alternativamente ambos R^z em uma relação sin podem ser unidos entre si para formar –(CH₂)_n–, onde n é 2 ou 3;

R³ é H, alquila de C₁₋₄, alquil (C₁₋₃)-CF₃, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂OR^a, -COCH₃, CONH₂, ou CO₂R^a;

10 A^1 é H, -alquila de C₁₋₄, ou CH₂CH₂OR^a;

A² é H, -alquila de C₁₋₄, COR^a, CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CH₂OR^a (incluindo -CH₂CH₂OCH₃), -CH₂CH₂S-alquila de C₁₋₄ (incluindo -CH₂CH₂S-CH₃, -CH₂CH₂SO-alquila de C₁₋₄ (incluindo -CH₂CH₂SOCH₃), ou -CH₂CH₂SO₂-alquila de C₁₋₄ (incluindo -CH₂CH₂SO₂CH₃);

alternativamente, A¹ e A² podem ser unidos ao seu nitrogênio anexado para formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:

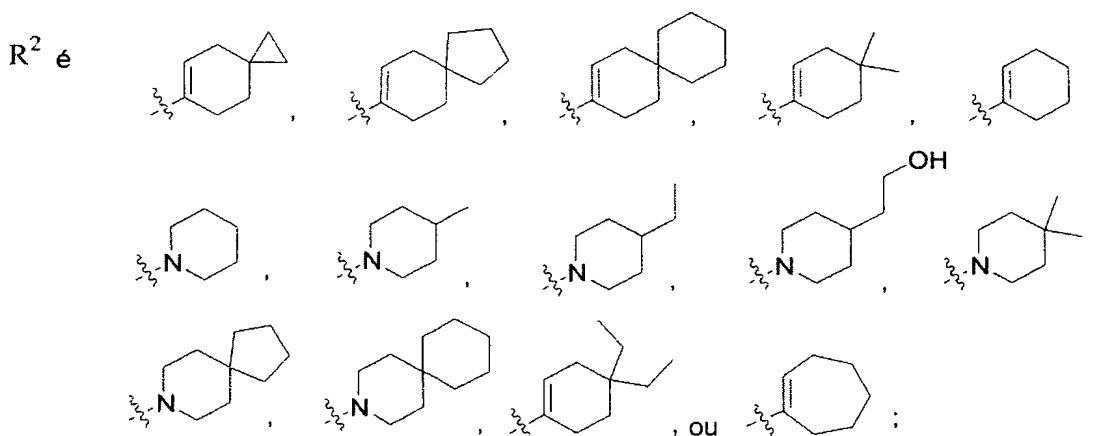
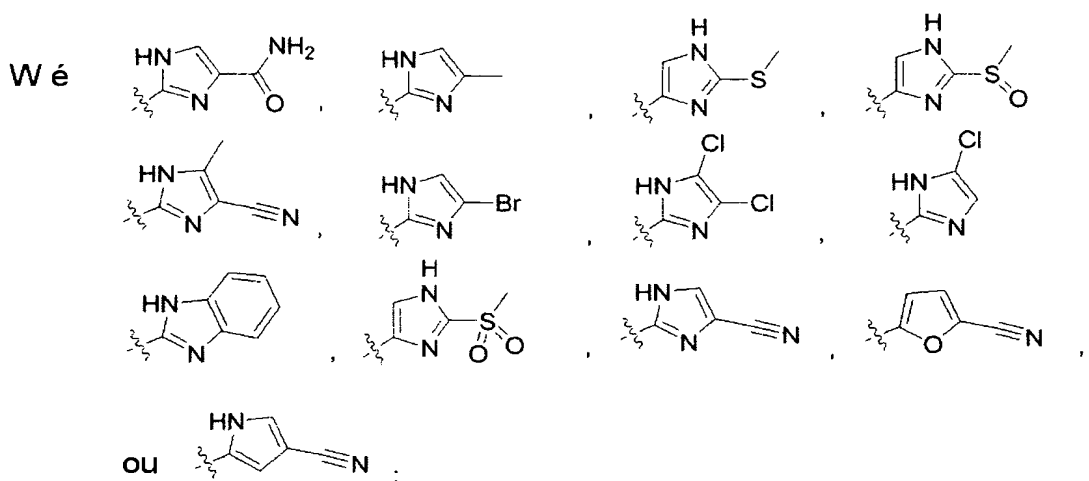


15 onde R^a é H ou alquila de C₁₋₄;

R^{aa} é H ou alquila de C_{1-4} ; e

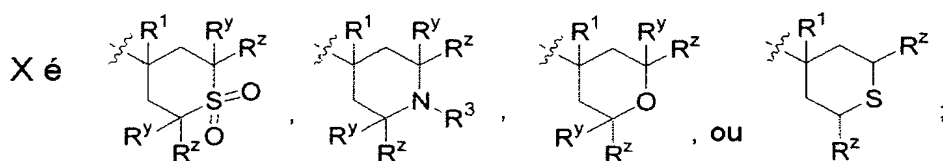
R^{bb} é H, -alquila de C₁₋₄, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CO₂H, -C(O)-alquila de C₁₋₄, ou -CH₂C(O)-alquila de C₁₋₄.

Em uma modalidade preferida da invenção:



Z é H;

J é CH ou N;

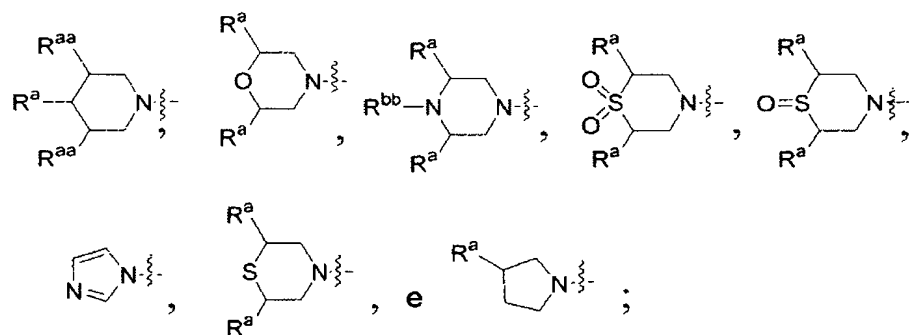


onde R¹ é -OH, -CN, -NA¹A², -SO₂CH₃, -COOR^a, -CO₂CH₃, -CH₂-NA¹A², -CONA¹A², -CH₂OR^a, -NHCH₂CH₂CO₂R^a, -NHCH₂CH₂OR^a, -NHCH₂CH₂NA¹A², -O-
5 alquil(C₁₋₄)-NA¹A², -OCH₂CO₂R^a, ou tetrazolila;

A¹ é H, ou -CH₃;

A² é H, -CH₂CH₂OCH₃, -COCH₃, ou -CH₃;

alternativamente, A¹ e A² podem ser unidos ao seu nitrogênio anexado, para formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:



R^a é H, ou -alquila de C_{1-4} ;

R^{aa} é H, ou -alquila de C_{1-4} ;

R^{bb} é H, -alquila de C_{1-4} , $-CH_2CO_2H$ ou $-COCH_3$;

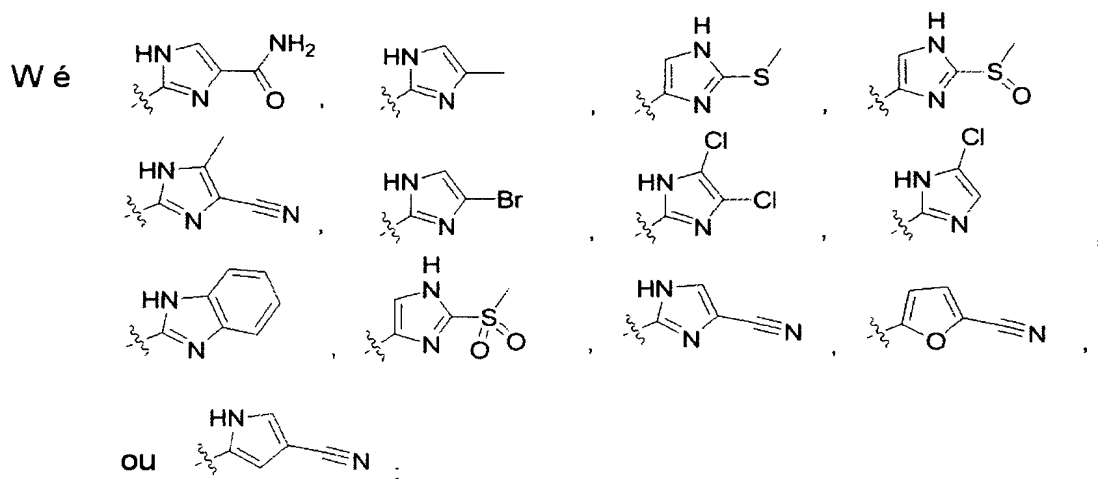
R^y é H, ou $-CH_3$;

5 R^z é H, $-CH_3$, ou pode ser unido a $-CH_2CH_2-$;

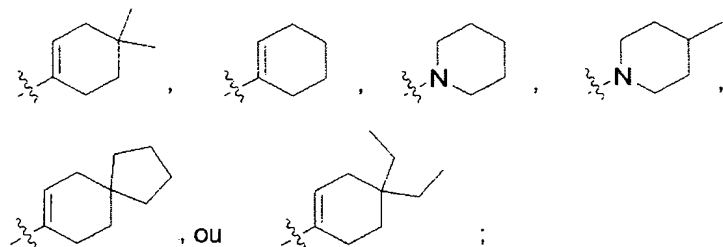
R^3 é H, $-CH_2CF_3$, $-COCH_3$, $-CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, ou $-CO_2H$,

bem como seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em outra modalidade da invenção:

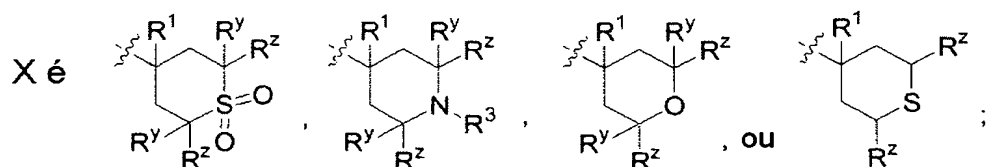


R^2 é



10 Z é H;

J é CH, ou N;



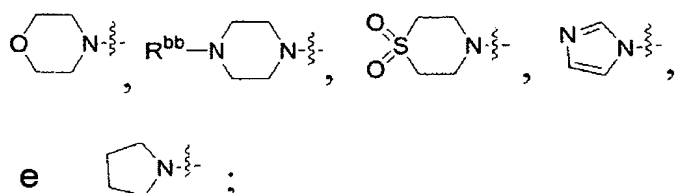
onde R^1 é -OH, -CN, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOH$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CO_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$, $-O$ -alquil(C_{1-4})- NA^1A^2 , $-OCH_2CO_2H$, ou

5 tetrazolila;

A^1 é H, ou $-CH_3$;

A^2 é H, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-COCH_3$, ou $-CH_3$;

alternativamente, A^1 e A^2 podem ser unidos ao seu nitrogênio anexado para formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:



10 R^{bb} é H, -alquila de C_{1-4} , $-CH_2CO_2H$ ou $-COCH_3$;

R^y é H, ou $-CH_3$;

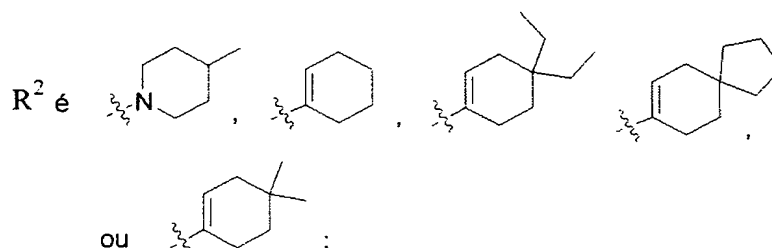
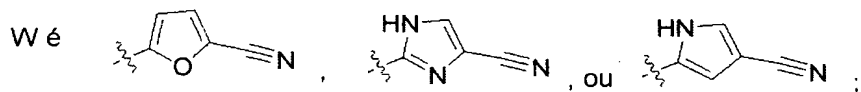
R^z é H, $-CH_3$, ou podem ser unidos ao $-CH_2CH_2-$;

R^3 é H, $-COCH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, ou $-CO_2H$.

bem como seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmacologicamente

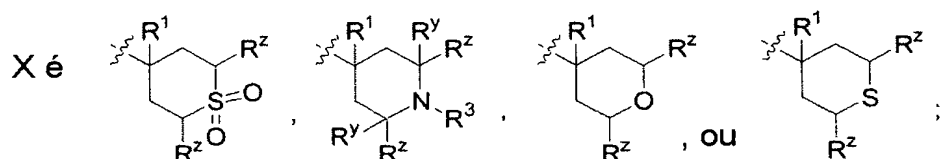
15 aceitáveis.

Em outra modalidade da invenção:



Z é H;

J é CH, ou N;

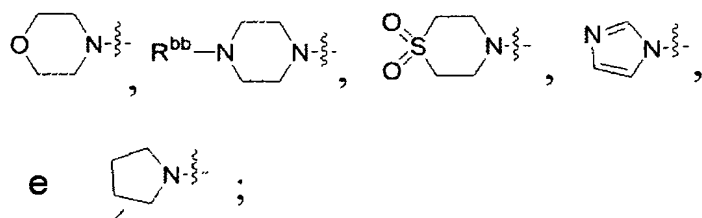


onde R¹ é -OH, -CN, -NA¹A², -SO₂CH₃, -COOH, -CO₂CH₃, -CH₂-NA¹A²,
-CONH₂, -CON(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CO₂CH₃,
5 -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂NA¹A², -OC₍₁₋₄₎alquilNA¹A², -OCH₂CO₂H, ou
tetrazolila;

A¹ é H, ou -CH₃;

A² é H, -CH₂CH₂OCH₃, -COCH₃, ou -CH₃;

alternativamente, A¹ e A² podem ser unidos ao seu nitrogênio anexado para
10 formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:



R^{bb} é H, -alquila de C₁₋₄, -CH₂CO₂H ou -COCH₃;

R^y é H, ou -CH₃;

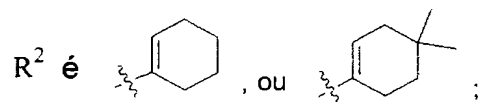
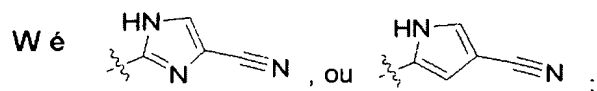
R_z é H, -CH₃, ou podem ser unidos ao -CH₂CH₂-;

R³ é H, -COCH₃, -CH₂CF₃, -CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, ou -CO₂H;

15 bem como seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmacologicamente

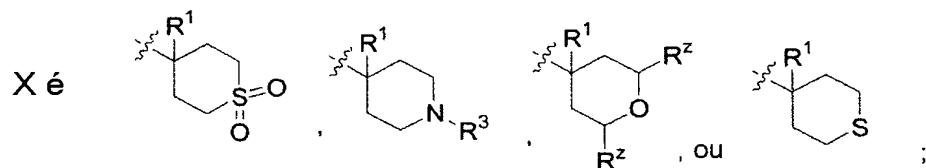
aceitáveis.

Em outra modalidade da invenção:



Z é H;

J é CH, ou N;



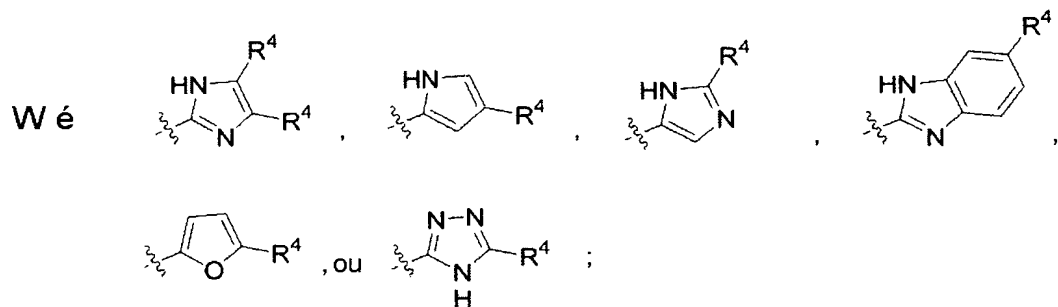
- 5 onde R¹ é -OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -COOH, -CO₂CH₃, -CH₂-morfolinila, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CO₂H, morfolinila, piperazinila, N-metil-piperazinila, piperazinil-CH₂CO₂H, ou tetrazolila;

R^z é H, ou -CH₃;

- 10 R³ é -COCH₃, -CH₂CF₃, ou -CO₂H;

e seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em outra modalidade da invenção:



- onde cada R⁴ é independentemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, S-alquila de C₁₋₄, SO-alquila de C₁₋₄, SO₂-alquila de C₁₋₄, -alquila de C₁₋₃, CO₂R^d, CONR^eR^f, C≡CR^g, ou CN;
- 15

one R^d é H, ou -alquila de C_{1-3} ;

R^e é H, ou -alquila de C_{1-3} ;

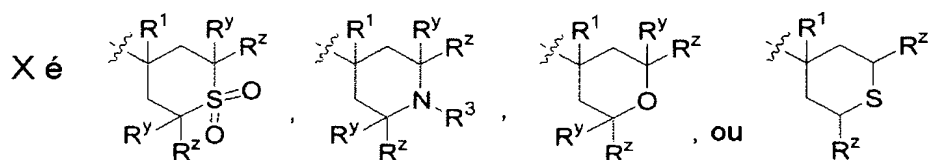
R^f é H, ou -alquila de C_{1-3} ; e

R^g é H, $-CH_2OH$, ou $-CH_2CH_2OH$;

- 5 R^2 é cicloalquila (incluindo ciclohexenila e cicloheptenila), cicloalquenila espiro-substituída (incluindo espiro[2.5]oct-5-enila, espiro[3.5]non-6-enila, espiro[4.5]dec-7-enila, e espiro[5.5]undec-2-enila) heterociclila (incluindo piperidinila), piperidinila espiro-substituída (incluindo 3-aza-espiro[5.5]undecanila e 8-aza-espiro[4.5]decanila), tiofenila,
- 10 diidrossulfono-piranila, fenila, furanila, tetraidropiridila, ou diidropiranila, qualquer um deles podendo ser substituído independentemente por um ou dois dos seguintes: cloro, flúor, hidroxila, alquila de C_{1-3} e alquila de C_{1-4} (as ditas cicloalquilas substituídas incluem 4,4-dimetil-ciclohexenila, 4,4-dietil-ciclohexenila, 4-metil-ciclohexenila, 4-etil-ciclohexenila, 4-n-propil-ciclohexenila, 4-iso-propil-ciclohexenila, e 4-t-butil-ciclohexenila; as ditas
- 15 piperidinilas substituídas incluem 4-metil-piperidinila, 4-etil-piperidinila, 4-(1'-hidróxi-et-2'-il)-piperidinila, e 4,4-dimetil-piperidinila);

Z é H, F, ou CH_3 ;

J é CH ou N;



- 20 onde

- R^1 é -alquila de C_{1-4} , $-OR^a$, $-CN$, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOR^a$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONA^1A^2$, $-CH_2OR^a$, $-O$ -alquil(C_{1-4})- OR^a , $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$, $-NHCH_2CH_2OR^a$, $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$, $-O$ -alquila(C_{1-4})- NA^1A^2 , $-OCH_2CO_2R^a$, $-CH_2CO_2R^a$, $-CH_2CH_2SO_2$ -alquila de C_{1-4} , $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$,
- 25 $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$, $-SCH_2CH_2NA^1A^2$, $-NHSO_2CH_2CH_2NA^1A^2$, fenila, imidazolila, tiazolila, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onila, 4H-pirrol[2,3-b]pirazinila, piridinila, [1,3,4]oxadiazolila, 4H-[1,2,4]triazolila, tetrazolila, pirazolila, [1,3,5]triazinila, e [1,3,4]tiadiazolila;

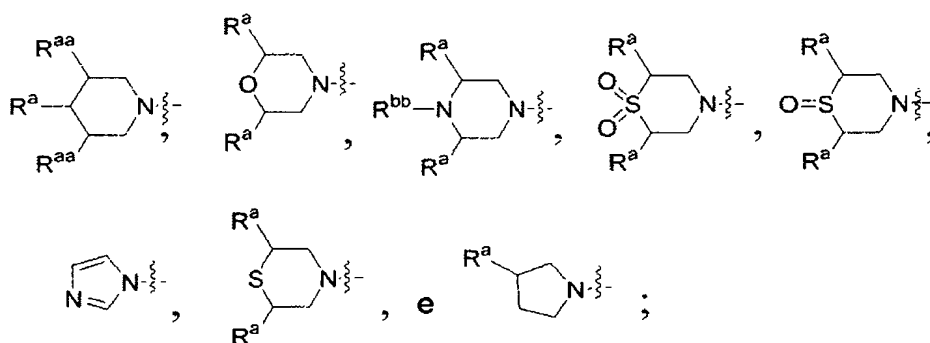
R^z e R^y são independentemente H ou -alquila de C_{1-4} , onde ambos R^z podem ter estereoquímica sin ou anti; alternativamente, ambos R^z em uma relação sin podem ser unidos para formar $-(CH_2)_n-$, onde n é 2 ou 3;

R^3 é H, alquila de C_{1-4} , $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2OR^a$, $-COCH_3$, $CONH_2$, ou CO_2R^a ;

A^1 é H, -alquila de C_{1-4} , ou $CH_2CH_2OR^a$;

A^2 é H, -alquila de C_{1-4} , COR^a , $CH_2CON(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OR^a$ (incluindo $-CH_2CH_2OCH_3$), $-CH_2CH_2S$ -alquila de C_{1-4} (incluindo $-CH_2CH_2SCH_3$), $-CH_2CH_2SO$ -alquila de C_{1-4} (incluindo $-CH_2CH_2SOCH_3$), ou $-CH_2CH_2SO_2$ -alquila de C_{1-4} (incluindo $-CH_2CH_2SO_2CH_3$);

alternativamente, A^1 e A^2 podem ser unidos ao seu nitrogênio anexado para formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:

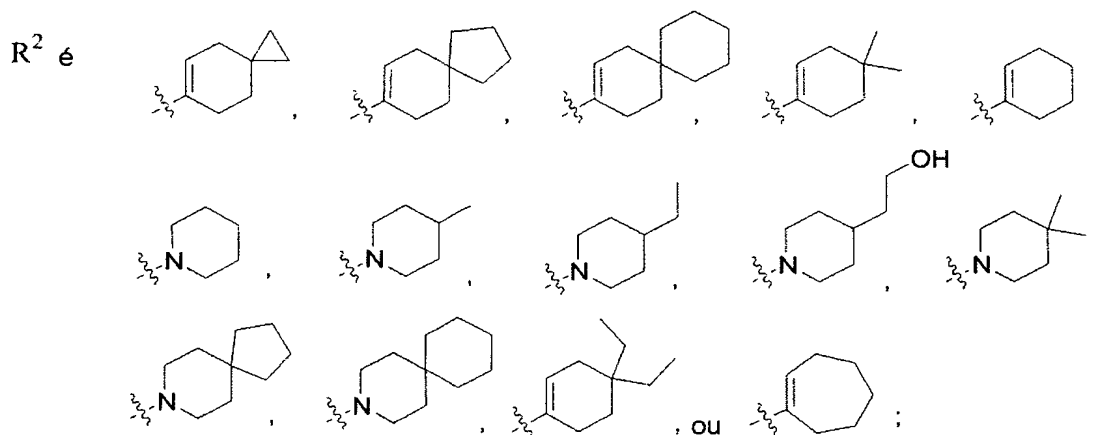
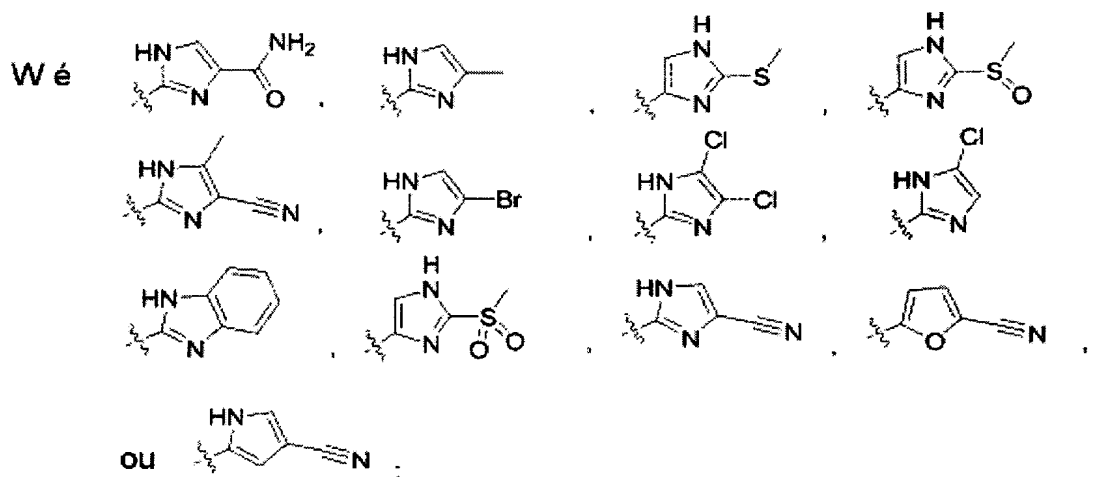


onde R^a é H ou alquila de C_{1-4} ;

R^{aa} é H ou alquila de C_{1-4} ;

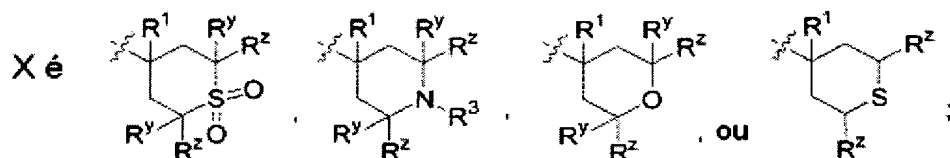
R^{bb} é H, -alquila de C_{1-4} , $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)$ -alquila de C_{1-4} , ou $-CH_2C(O)$ -alquila de C_{1-4} .

Em uma modalidade preferida da invenção:



Z é H;

J é CH ou N;

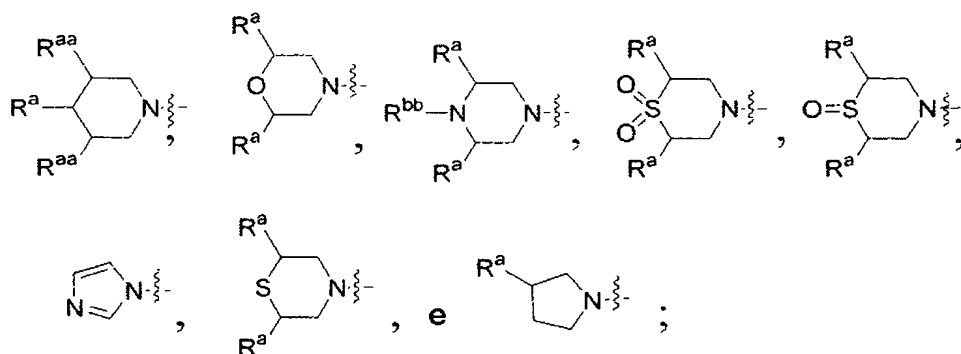


onde R¹ é -OH, -CN, -NA¹A², -SO₂CH₃, -COOR^a, -CO₂CH₃, -CH₂-NA¹A²,
 -CONA¹A², -CH₂OR^a, -NHCH₂CH₂CO₂R^a, -NHCH₂CH₂OR^a, -NHCH₂CH₂NA¹A², -O-
 5 alquil(C₁₋₄)-NA¹A², -OCH₂CO₂R^a, ou tetrazolila;

A¹ é H, ou -CH₃;

A² é H, -CH₂CH₂OCH₃, -COCH₃, ou -CH₃;

alternativamente, A¹ e A² podem ser unidos ao seu nitrogênio anexado para formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:



R^a é H, ou -alquila de C_{1-4} ;

R^{aa} é H, ou -alquila de C_{1-4} ;

R^{bb} é H, -alquila de C_{1-4} , $-CH_2CO_2H$ ou $-COCH_3$;

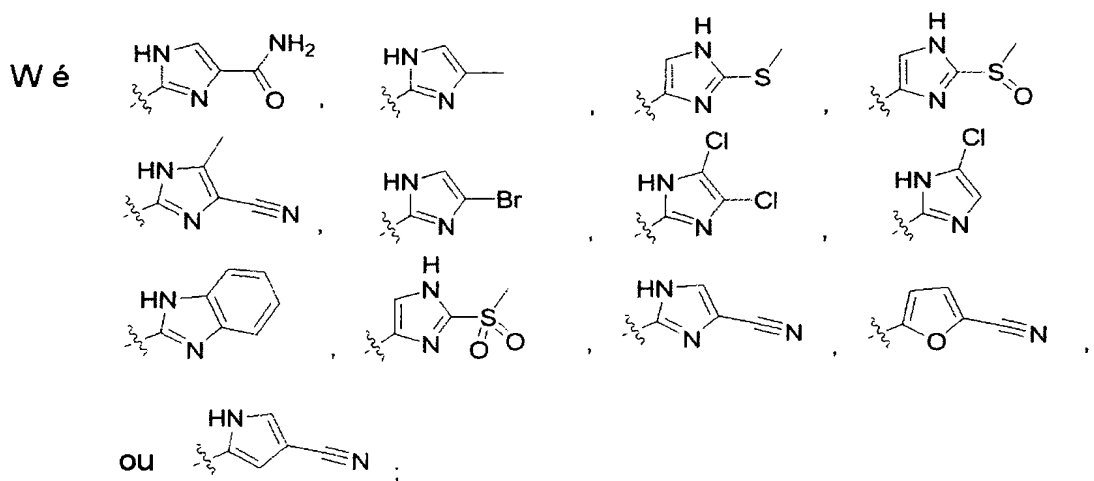
R^y é H, ou $-CH_3$;

5 R^z é H, $-CH_3$, ou podem ser unidos a $-CH_2CH_2-$;

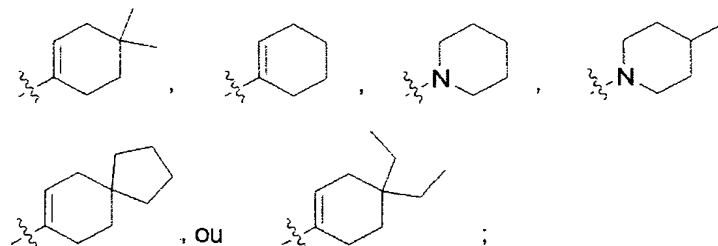
R^3 é H, $-COCH_3$, $-CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, ou $-CO_2H$,

bem como seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em outra modalidade da invenção:

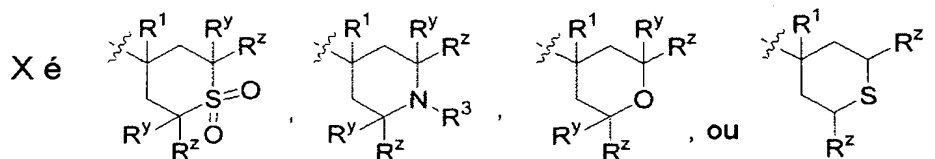


R^2 é



Z é H;

J é CH, ou N;



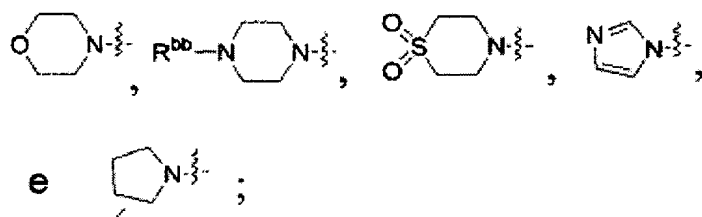
onde R^1 é -OH, -CN, -NA¹A², -SO₂CH₃, -COOH, -CO₂CH₃, -CH₂-NA¹A², -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CO₂CH₃,
 5 -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂NA¹A², -O-alquil(C₁₋₄)-NA¹A², -OCH₂CO₂H, ou tetrazolila;

A¹ é H, ou -CH₃;

A² é H, -CH₂CH₂OCH₃, -COCH₃, ou -CH₃;

alternativamente, A¹ e A² podem ser unidos ao seu nitrogênio anexado para

10 formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:



R^{bb} é H, -alquila de C₁₋₄, -CH₂CO₂H ou -COCH₃;

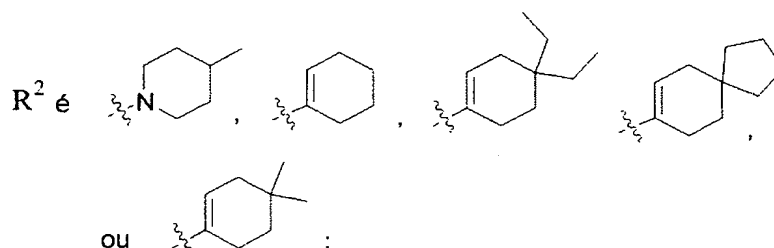
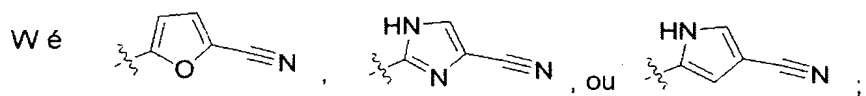
R^y é H, ou -CH₃;

R^z é H, -CH₃, ou podem ser unidos ao -CH₂CH₂-;

R^3 é H, -COCH₃, -CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, ou -CO₂H.

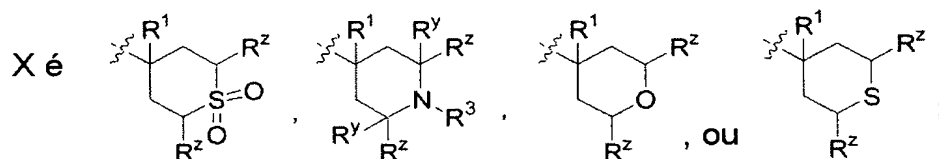
15 bem como seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmacologicamente aceitáveis.

Em outra modalidade da invenção:



Z é H;

J é CH ou N;

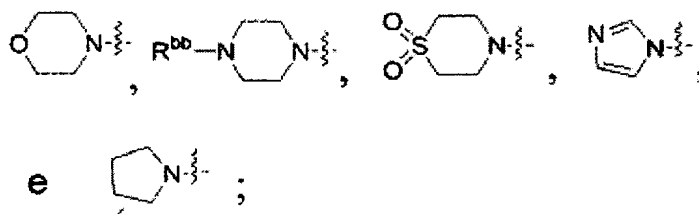


onde R¹ é -OH, -CN, -NA¹A², -SO₂CH₃, -COOH, -CO₂CH₃, -CH₂-NA¹A²,
-CONH₂, -CON(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CO₂CH₃,
5 -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂NA¹A², -O-alquil(C₁₋₄)-NA¹A², -OCH₂CO₂H, ou
tetrazolila;

A¹ é H, ou -CH₃;

A² é H, -CH₂CH₂OCH₃, -COCH₃, ou -CH₃;

alternativamente, A¹ e A² podem ser unidos ao seu nitrogênio anexado para
10 formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:



R^{bb} é H, -alquila de C₁₋₄, -CH₂CO₂H ou -COCH₃;

R^y é H, ou -CH₃;

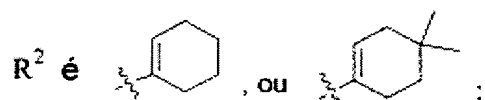
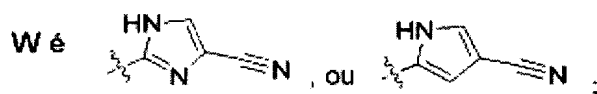
R_z é H, -H₃, ou podem ser unidos ao -CH₂CH₂-;

R³ é H, -COCH₃, -CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, ou -CO₂H;

15 bem como seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmacologicamente

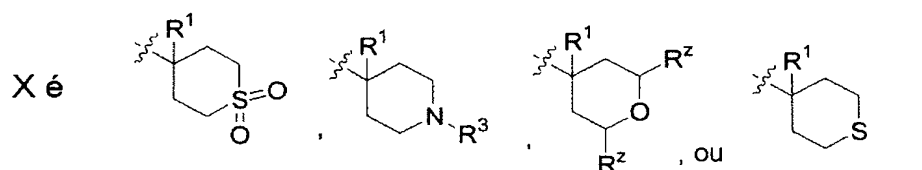
aceitáveis.

Em outra modalidade da invenção:



Z é H;

J é CH, ou N;



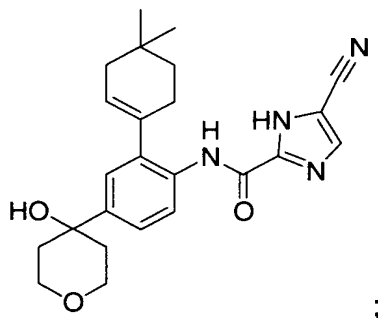
- 5 onde R¹ é -OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -COOH, -CO₂CH₃, -CH₂-morfolinila, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CO₂H, morfolinila, piperazinila, N-metil-piperazinila, piperazinil-CH₂CO₂H, ou tetrazolila;

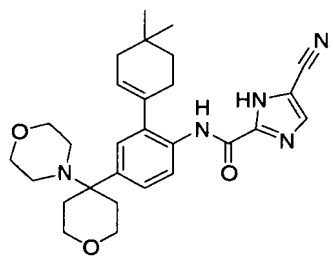
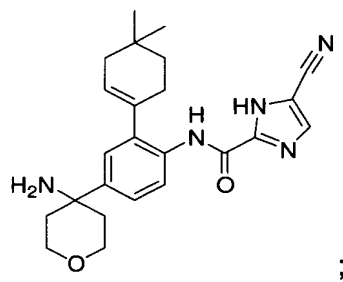
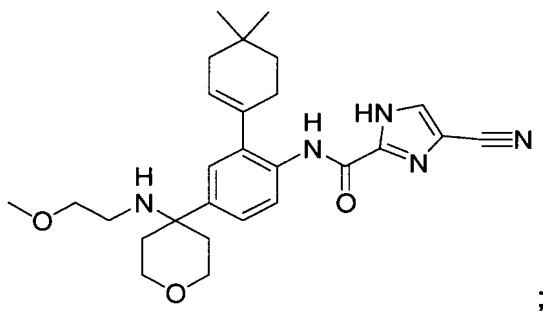
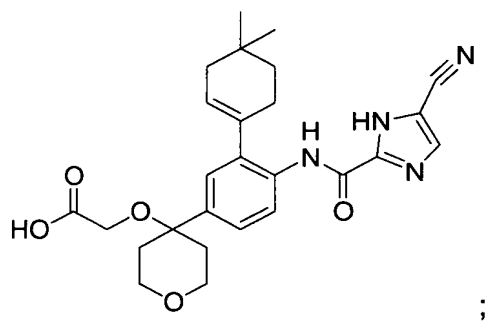
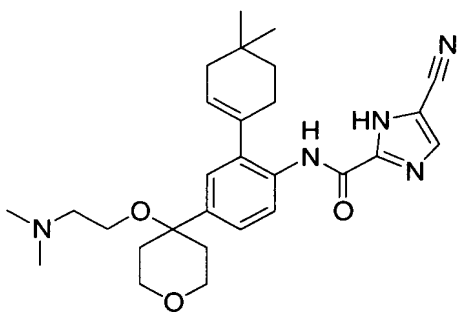
R² é H ou -CH₃;

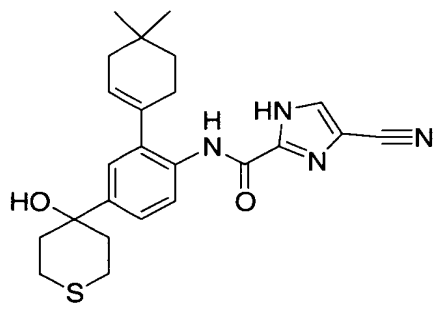
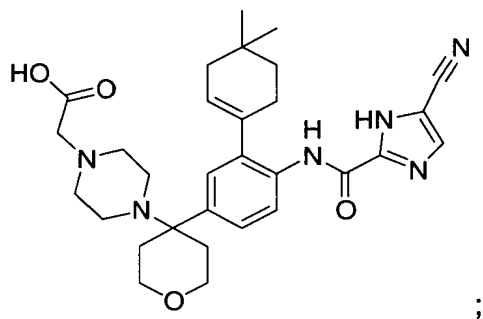
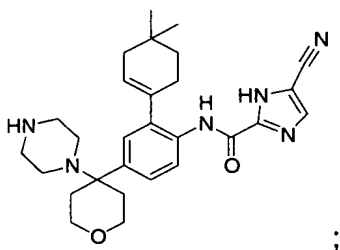
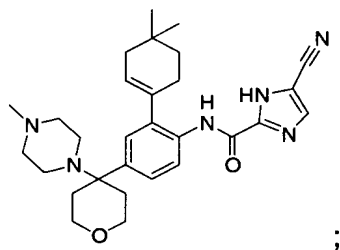
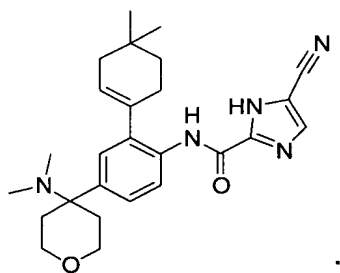
- 10 R³ é -COCH₃, ou -CO₂H;

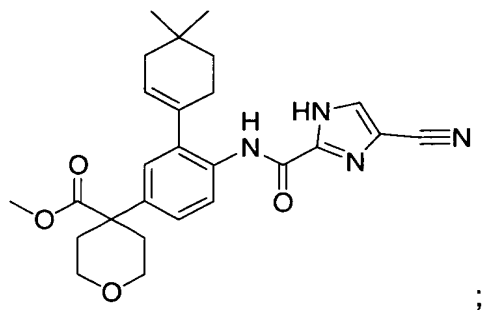
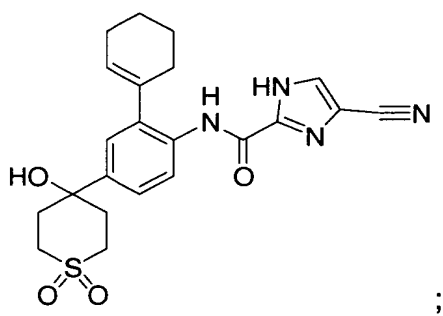
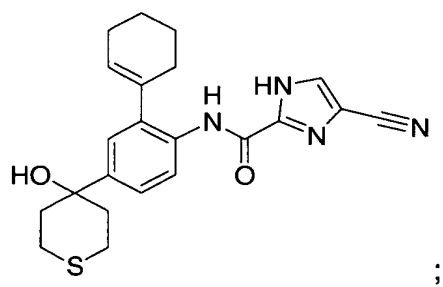
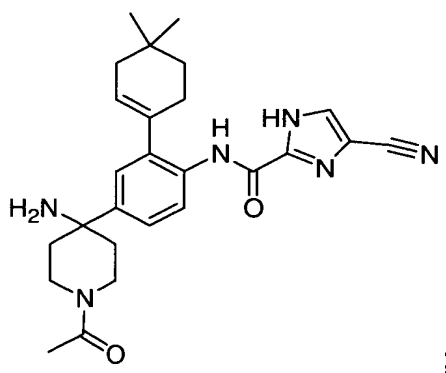
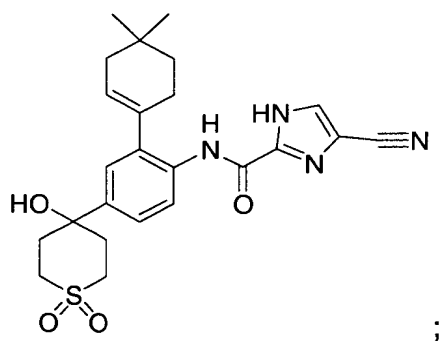
e seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis.

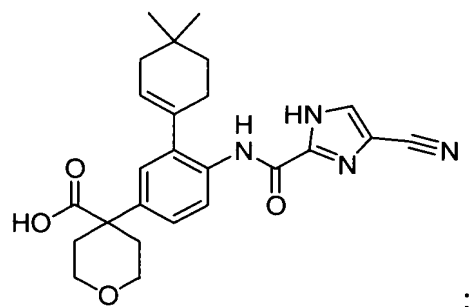
Outra modalidade da invenção é um composto selecionado no grupo que consiste em:



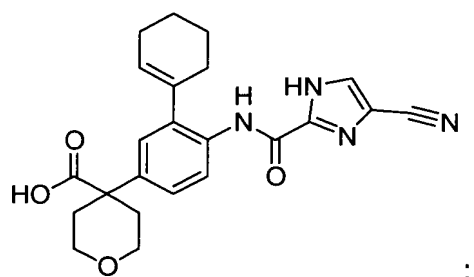




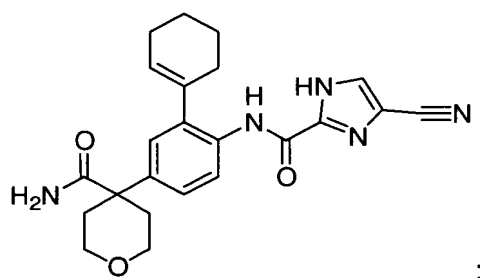




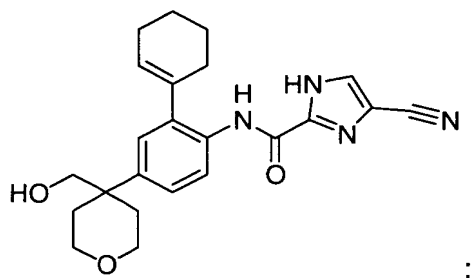
;



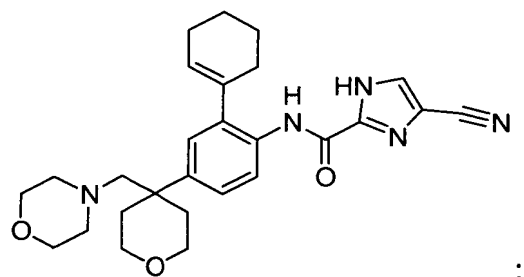
;



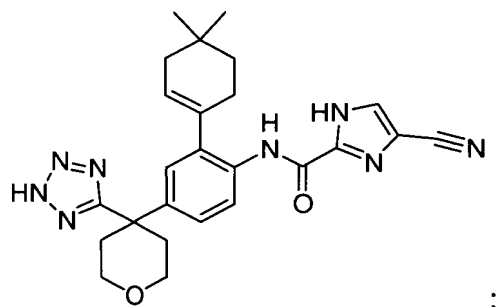
;



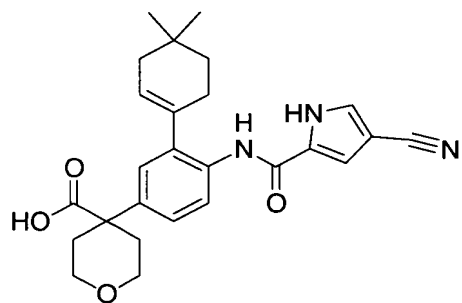
;



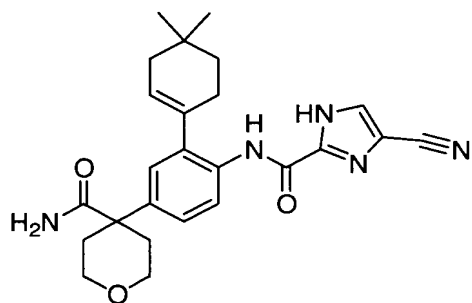
;



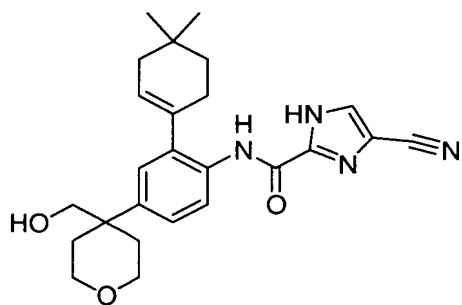
;



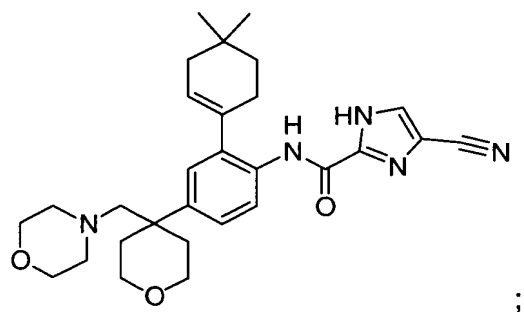
;



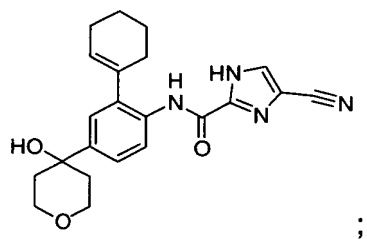
;



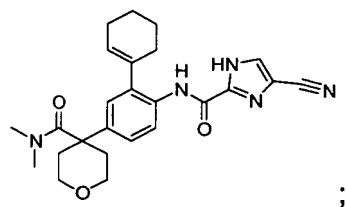
;



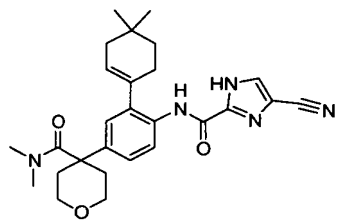
;



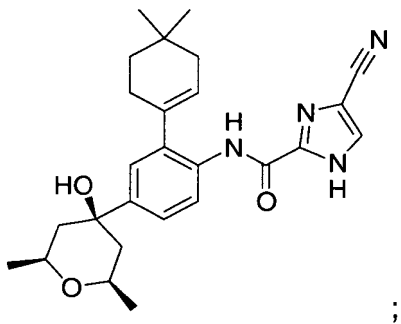
;



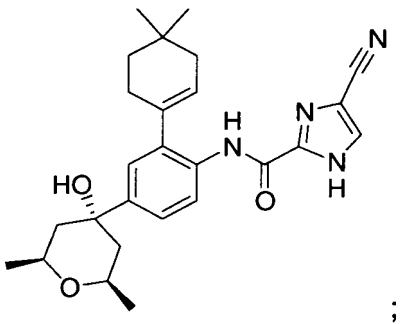
;



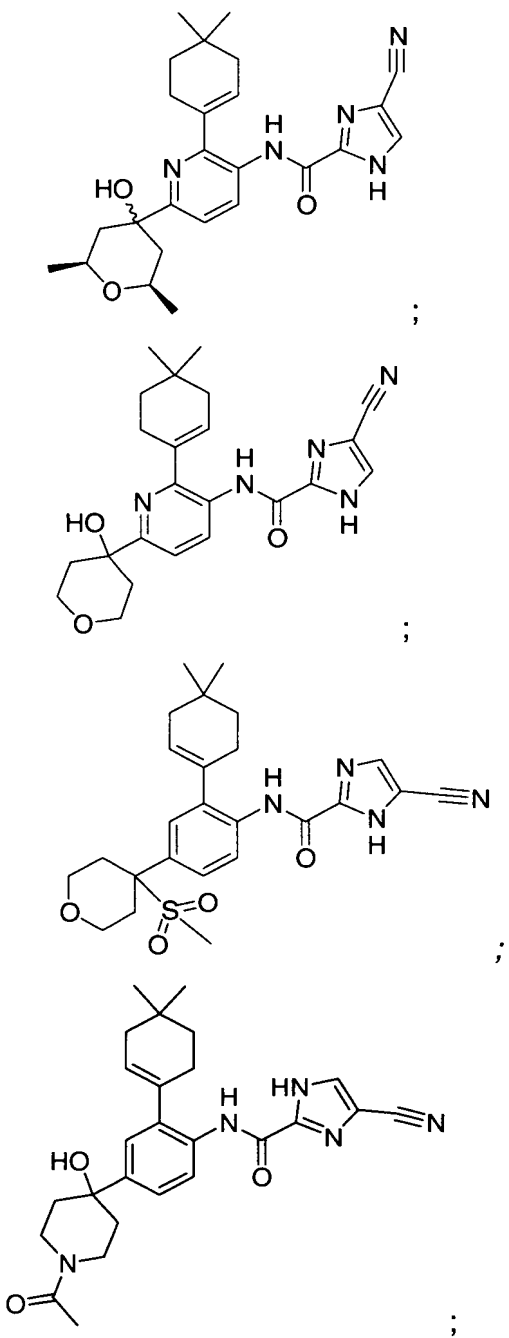
;



;

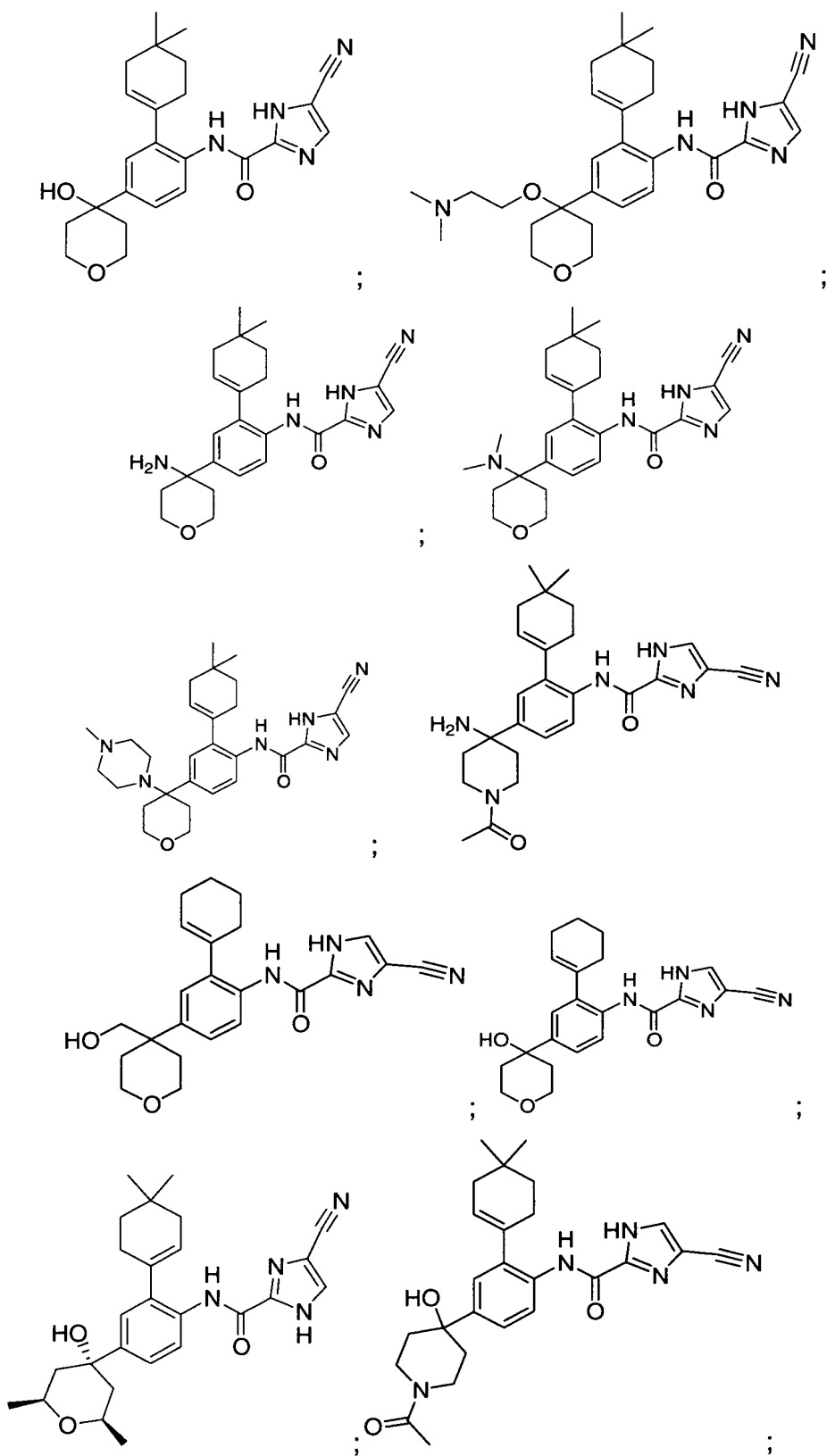


;



e seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis.

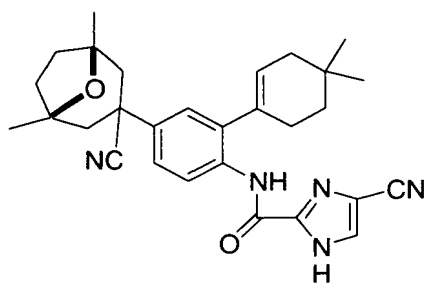
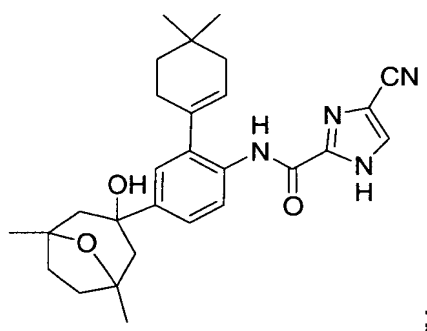
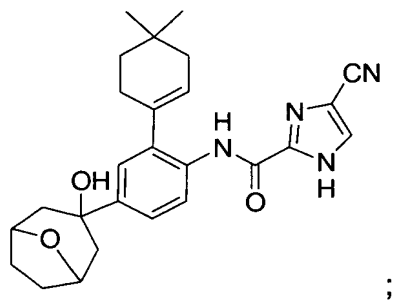
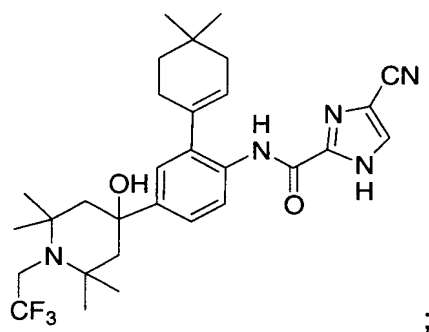
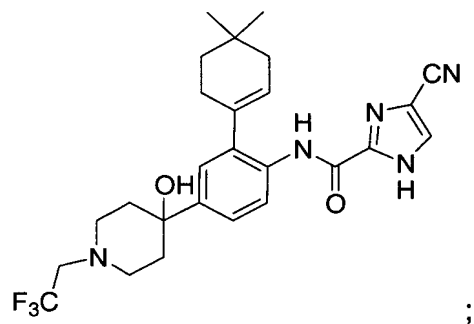
Outra modalidade da invenção é um composto selecionado no grupo que consiste em:

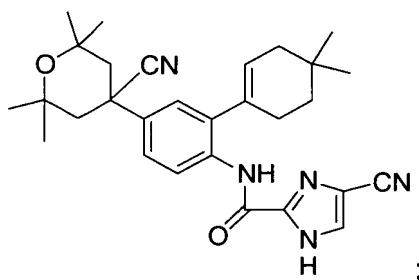


e seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis.

Outra modalidade da invenção é um composto selecionado no

grupo que consiste em:





e seus solvatos, hidratos, tautômeros, e sais farmaceuticamente aceitáveis.

A invenção refere-se também a métodos para inibir a atividade de proteína tirosina cinases em um mamífero, administrando uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da
5 Fórmula I. Uma tirosina cinase preferida é c-fms.

A invenção é considerada como incluindo as formas enantioméricas, diastereoisoméricas e tautoméricas de todos compostos da Fórmula I, bem como suas misturas racêmicas. Além disso, alguns dos compostos representados pela Fórmula I podem ser pró-fármacos, isto é,
10 derivados de um fármaco ativo, que possuem excelente capacidade de distribuição e valor terapêutico em comparação com o fármaco ativo. Os pró-fármacos são transformados em fármacos ativos por processos enzimáticos ou químicos *in vivo*.

I. Definições

15 O termo "alquila" refere-se a radicais com cadeia linear e ramificada e até 12 átomos de carbono, de preferência até 6 átomos de carbono, a menos que diferentemente indicado, e inclui, porém sem limitações, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla, t-butyla, pentila, isopentila, hexila, iso-hexila, heptila, octila, 2,2,4-trimetil-
20 pentila, nonila, decila, undecila e dodecila.

O termo "cicloalquila" refere-se a um anel saturado ou parcialmente insaturado constituído de 3 a 8 átomos de carbono. Até quatro substituintes alquila podem estar opcionalmente presentes no anel. Os exemplos incluem ciclopropila, 1,1-dimetilciclobutyla, 1,2,3-trimetilciclopentila,
25 ciclohexila, ciclopentenila, ciclohexenila, e 4,4-dimetilciclohexenila.

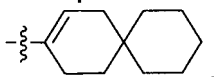
O termo "alquilamino" refere-se a um amino com um substituinte alquila, onde o grupo amino é o ponto de anexação do restante da molécula.

O termo "heteroarila" refere-se a sistemas anelares aromáticos monocíclicos com 5 a 7 membros ou bicíclicos com 8 a 10 membros, sendo que qualquer um desses anéis pode incluir um a quatro heteroátomos selecionados entre N, O ou S, onde os átomos de nitrogênio ou enxofre
 5 podem existir em qualquer estado de oxidação possível. Os exemplos incluem benzimidazolila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, furila, imidazolila, isotiazolila, isoxazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridila, pirimidinila, pirrolila, quinolinila, tiazolila e tienila.

O termo "heteroátomo" refere-se a um átomo de nitrogênio, um
 10 átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre, onde os átomos de nitrogênio e enxofre podem existir em qualquer estado de oxidação permitido.

O termo "alcóxi" refere-se a radicais com cadeia linear ou ramificada de até 12 átomos de carbono, a menos que diferentemente indicado, ligado a um átomo de oxigênio. Os exemplos incluem metóxi,
 15 etóxi, propóxi, isopropóxi e butóxi.

O termo "cicloalquênica espiro-substituída" refere-se a um par de anéis cicloalquila que pode compartilhar um único átomo de carbono e onde pelo menos um dos anéis é parcialmente insaturado, por exemplo:



II. Usos Terapêuticos

Os compostos da Fórmula I representam inibidores inusitados potentes de proteína tirosina cinases, tal como c-fms, e podem ser úteis na prevenção e tratamento de distúrbios resultantes das ações destas cinases.

20 A invenção fornece também métodos para inibir uma proteína tirosina cinase, compreendendo colocar a proteína tirosina cinase em contato com uma quantidade inibidora eficaz de pelo menos um dos compostos da Fórmula I. Uma tirosina cinase preferida é c-fms. Os compostos da presente invenção são também inibidores da atividade de
 25 FLT3 tirosina cinase. Em uma modalidade de inibir uma proteína tirosina cinase, pelo menos um dos compostos da Fórmula I é combinado com um inibidor de tirosina cinase conhecido.

Em várias modalidades da invenção, as proteína tirosina cinases inibidas pelos compostos da Fórmula I estão localizadas em células, em um mamífero ou *in vitro*. No caso de mamíferos, que incluem seres humanos, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma farmacologicamente aceitável de pelo menos um dos compostos da Fórmula I é administrada.

A invenção fornece ainda métodos para tratar câncer em mamíferos, incluindo seres humanos, administrando uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacologicamente eficaz de pelo menos um composto da Fórmula I. Os cânceres incluem, porém sem limitações, leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica aguda, câncer ovariano, câncer uterino, câncer prostático, câncer pulmonar, câncer mamário, câncer colônico, câncer estomacal, e leucemia de células pilosas. A invenção fornece também métodos para tratar certas lesões pré-cancerosas, incluindo mielofibrose. Em uma modalidade da invenção, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da Fórmula I é administrada em combinação com uma quantidade eficaz de um agente quimioterápico.

A invenção fornece ainda métodos para tratar e prevenir metástase originada de cânceres que incluem, porém sem limitações, câncer ovariano, câncer uterino, câncer prostático, câncer pulmonar, câncer mamário, câncer colônico, câncer estomacal, e leucemia de células pilosas.

A invenção fornece ainda métodos para o tratamento de osteoporose, doença de Paget, e outras doenças nas quais a reabsorção óssea medeia a morbidez, incluindo artrite reumatóide, e outras formas de artrite inflamatória, osteoartrite, defeito de próteses, sarcoma osteolítico, mieloma, e metástase de tumores para ossos, como ocorre freqüentemente em cânceres que incluem, porém sem limitações, mamário, câncer prostático e câncer colônico.

A invenção fornece também métodos para tratar dor, particularmente dor esquelética causada por metástase de tumores ou osteoartrite, bem como dor visceral, inflamatória e neurogênica.

A invenção fornece também métodos para tratar doenças cardiovasculares, inflamatórias e auto-imunes em mamíferos, incluindo

humanos, administrando uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma farmacêuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da Fórmula I. Os exemplos de doenças com um componente inflamatório incluem glomerulonefrite, doença inflamatória do intestino, defeito de próteses, sarcoidose, doença pulmonar obstrutiva congestiva, fibrose pulmonar idiopática, asma, pancreatite, infecção por HIV, psoríase, diabetes, angiogênese relacionada a tumores, degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética, restenose, esquizofrenia ou doença de Alzheimer. Elas podem ser tratadas eficazmente com os compostos desta invenção. Outras doenças que podem ser tratadas eficazmente incluem, porém sem limitações, aterosclerose e hipertrofia cardíaca.

Doenças auto-imunes tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, e outras formas de artrite inflamatória, psoríase, síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, ou uveíte também podem ser tratadas com os compostos desta invenção.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", como aqui utilizado, significa a quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico, que elicia a resposta biológica ou medicinal em um sistema tecidual, animal ou ser humano que está sendo buscado por um pesquisador, médico veterinário, clínico ou outro especialista, que inclui alívio, prevenção, tratamento, ou retardamento do início ou progressão dos sintomas da doença ou distúrbio que está sendo tratado.

Quando empregados como inibidores de proteína tirosina cinases, os compostos da invenção podem ser administrados em uma quantidade eficaz dentro da faixa de dosagem de cerca de 0,5 mg a cerca de 10 g, de preferência entre cerca de 0,5 mg e cerca de 5 g, em doses diárias únicas ou divididas. A dosagem administrada será afetada por fatores tais como via de administração, saúde, peso e idade do recebedor, frequência do tratamento e a presença de tratamentos concomitantes e não relacionados.

Fica evidente também para os versados nessas técnicas que a dose terapeuticamente eficaz dos compostos da presente invenção ou de

uma sua composição farmacêutica variará de acordo com o efeito desejado. Portanto, as dosagens ótimas a serem administradas podem ser determinadas facilmente pelos versados nessas técnicas e variará com o composto específico usado, a via de administração, a potência da preparação, e o avanço das condições doentias. Além disso, fatores associados ao indivíduo específico que está sendo tratado, incluindo a idade, peso, dieta e tempo de administração do indivíduo, resultarão na necessidade de ajustar a dose to até um nível terapêutico apropriado. As dosagens acima são exemplificativas do caso médio. Podem haver, evidentemente, casos individuais nos quais faixas de dosagem mais altas ou mais baixas são consideradas, e elas estão dentro do âmbito desta invenção.

Os compostos da Fórmula I podem ser formulados em composições farmacêuticas que compreendem quaisquer veículos farmaceuticamente aceitáveis conhecidos. Os veículos exemplificativos incluem, porém sem limitações, quaisquer solventes meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, e agentes isotônicos, apropriados. Os excipientes exemplificativos que também podem ser componentes da formulação incluem cargas, aglutinantes, agentes desintegradores, e lubrificantes.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I incluem os sais atóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário que são formados a partir de ácidos ou bases inorgânicas ou orgânicas. Os exemplos desses sais de adição de ácidos incluem acetato, adipato, benzoato, benzenossulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, cloridrato, bromidrato, lactato, maleato, metanossulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato e tartarato. Os sais de bases incluem sais de amônio, sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio e potássio, sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas, tais como sais de diciclohexil-amino e sais com aminoácidos tais como arginina. Além disso, os grupos que contêm nitrogênio podem ser quaternizados com, por exemplo, halogenetos de alquilas.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser

administradas por qualquer meio que realiza seu propósito pretendido. Os exemplos incluem administração por via parenteral, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal ou ocular. Alternativamente ou concomitantemente, a administração pode ser pela via oral. As formulações apropriadas para administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos na forma solúvel em água, por exemplo, sais solúveis em água, soluções ácidas, soluções alcalinas, soluções de dextrose/água, soluções isotônicas de carboidratos, e complexos de inclusão com ciclodextrina.

10 A presente invenção engloba também um método para fabricar uma composição farmacêutica, compreendendo misturar um veículo farmaceuticamente aceitável com qualquer um dos compostos da presente invenção. Adicionalmente, a presente invenção inclui composições farmacêuticas fabricadas misturando um um veículo farmaceuticamente
15 aceitável com qualquer um dos compostos da presente invenção. Como aqui utilizado, o termo "composição" pretende englobar um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

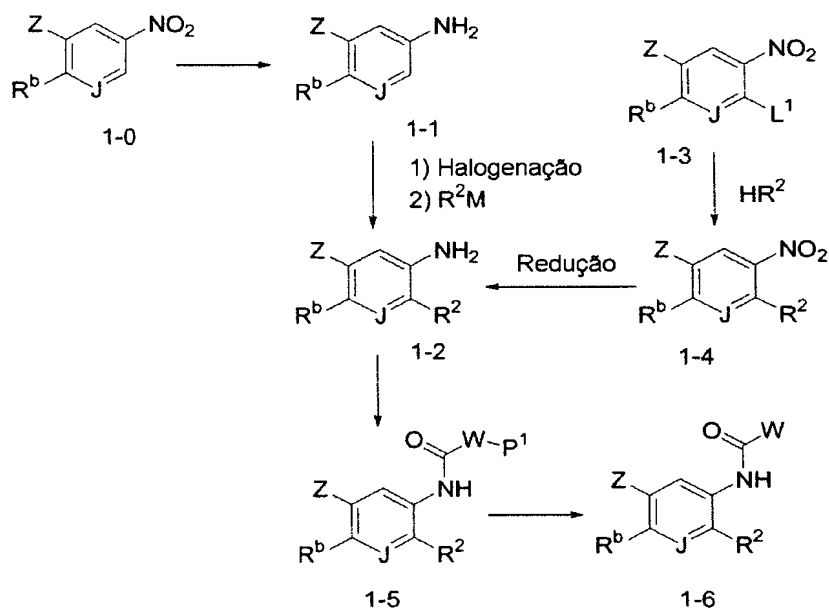
20 Polimorfos e Solvatos

Além disso, os compostos da presente invenção podem ter polimorfos ou formas cristalinas amorfas, e elas estão incluídas no âmbito da invenção. Além disso, os compostos podem formar solvatos, por exemplo, com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns. Como aqui
25 utilizado, o termo "solvato" significa uma associação física dos compostos da presente invenção com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve graus variados de ligação iônica e covalente, incluindo ligação hidrogênio. Em certos casos, o solvato deve ser capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na
30 treliça cristalina do sólido cristalino. O termo "solvato" pretende englobar solvatos na fase de solução e isoláveis. Os exemplos não-limitativos de solvatos apropriados incluem etanolatos, metanolatos, e similares.

Pretende-se que a presente invenção inclua dentro do seu âmbito os solvatos dos compostos da presente invenção. Assim sendo, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo "administrar" deve englobar os meios para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença aqui descrita com os compostos da presente invenção ou um seu solvato, que seriam obviamente incluídos dentro do âmbito da invenção, embora não especificamente descritos.

Métodos de Preparação

Esquema 1



O Esquema 1 ilustra a metodologia geral para a preparação de compostos da Fórmula I, onde R^b é X (quando X está disponível como material de partida, ou preparado como ilustrado posteriormente nos esquemas) ou compostos da Fórmula 1-6, onde R^b é um grupo de saída (de preferência, bromo, cloro, ou flúor) que são intermediários úteis em esquemas posteriores. Para ilustrar a metodologia deste esquema, os reagentes e condições para os compostos nos quais J é CH são definidos. Os versados nessas técnicas devem reconhecer que quando J é N, pequenas modificações das condições da reação e reagentes preferidos podem ser necessárias.

As aminas da Fórmula 1-1 podem estar comercialmente disponíveis ou podem ser obtidas a partir de compostos nitro da Fórmula 1-0 por redução, usando metodologia de síntese padronizada (vide "Reductions in Organic Chemistry", M. Hudlicky, Wiley, New York, 1984). As condições preferidas são hidrogenação catalítica, usando um catalisador de paládio em um solvente apropriado, tal como metanol ou etanol. Nos casos nos quais R^b é um halogênio e não disponíveis como aminas da Fórmula 1-1, as reduções de nitro podem ser realizadas usando ferro ou zinco em um solvente apropriado tal como ácido acético, ou usando ferro e cloreto de amônio em etanol e água.

Os compostos da Fórmula 1-2 nos quais R^2 é cicloalquila podem ser obtidos por orto-halogenação, de preferência bromação de compostos amino da Fórmula 1-1, e em seguida, reação de acoplamento catalisada com metal, com ácidos borônicos ou ésteres boronato (reações de Suzuki, onde R^2M é $R^2B(OH)_2$ ou um éster borônico, vide N. Miyaura e A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995); A. Suzuki em "Metal-Catalyzed Coupling Reactions", F. Deiderich, P. Stang, Editores, Wiley-VCH, Weinheim (1988)) ou reagentes de estanho (reações de Stille, onde R^2M é $R^2Sn(\text{alquila})_3$, vide J. K. Stille, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 25:508-524 (1986)) no composto intermediário halo. Quando R^b é Br, um iodo pode ser introduzido de tal modo que ele reaja preferencialmente sobre o bromo nas reações de acoplamento catalisadas com metais (quando J é CH, este composto está comercialmente disponível). As condições preferidas para a bromação de 1-1 são N-bromo-succinimida (NBS) em um solvente apropriado tal como N,N-dimetil-formamida (DMF), diclorometano (DCM) ou acetonitrila. Os acoplamentos catalisados com metais, de preferência reações de Suzuki, podem ser realizados de acordo com metodologia padronizada, de preferência na presença de um catalisador de paládio, tal como tetrakis-(trifenil-fosfina)-paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$), uma base aquosa tal como solução aquosa de Na_2CO_3 , e um solvente apropriado tal como tolueno, etanol, 1,4-dioxano, dimetóxi-etano (DME), ou DMF.

Os compostos da Fórmula 1-2 nos quais R^2 é cicloalquilamino (por

exemplo, piperidino) podem ser obtidos por substituição aromática nucleofílica de grupos de saída L^1 (de preferência, flúor ou cloro) a partir de compostos da Fórmula 1-3 que são ativados pelo grupo nitro com cicloalquilaminas (R^2H ; por exemplo, piperidina) na presença de uma base apropriada tal como K_2CO_3 ,
 5 N,N -diisopropil-etil-amina (DIEA) ou NEt_3 , para compostos 1-4, e em seguida, redução do grupo nitro group como descrito acima.

O grupo amino em compostos da Fórmula 1-2 pode ser então acoplado a um ácido heterocíclico P^1 -WCOOH (ou um seu sal correspondente P^1 -WCOOM², onde M² é Li, Na ou K), onde P^1 é um grupo
 10 protetor opcional (por exemplo, 2-(trimetil-silil)-etóxi-metila (SEM), tal como quando W é imidazol, triazol, pirrol, ou benzimidazol) ou onde P^1 não está presente tal como quando W é furano (para obter uma lista de grupos protetores para W, vide Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)).
 15 O acoplamento pode ser conduzido de acordo com procedimentos padronizados para a formação de ligações amida (para obter uma revisão, vide: M. Bodansky e A. Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, NY (1984)) ou pela reação com cloretos de ácido P^1 -WCOCl ou ésteres ativados P^1 -WCO₂R^q (onde R^q é um grupo de saída, tal como
 20 pentaflúor-fenila ou N-succinimida) para formar compostos da Fórmula 1-5. As condições preferidas da reação para acoplamento com P^1 -WCOOH ou P^1 -WCOOM² são: quando W é um furano (grupo protetor P^1 não presente), cloreto de oxalila em dicloro-metano (DCM) com DMF como um catalisador para formar o cloreto de ácido WCOCl e depois acoplamento na presença de
 25 uma trialkilamina tal como N,N -diisopropil-etil-amina (DIEA); quando W é um pirrol (grupo protetor opcional P^1 não presente), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (EDCI) e 1-hidróxi-benzotriazol (HOBt); e quando W é um imidazol, pirrol ou benzimidazol (P^1 opcional presente) as condições preferidas são hexaflúor-fosfato de bromo-tripirrolidino-fosfônio
 30 (PyBroP) e DIEA em um solvente tal como DCM ou DMF.

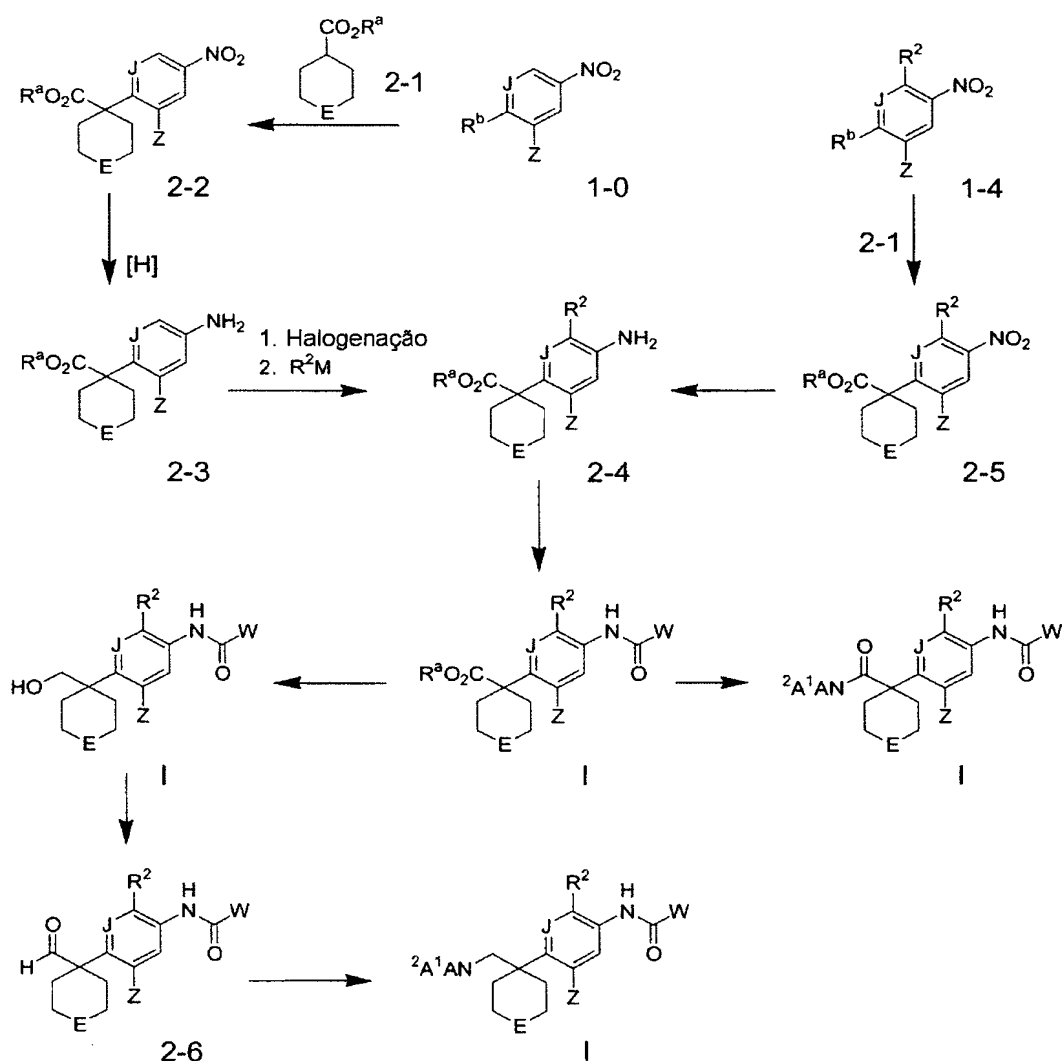
Quando W em compostos da Fórmula 1-5 contém um grupo protetor opcional P^1 , como mencionado anteriormente, ele pode ser

removido neste ponto para dar compostos da Fórmula 1-6. Por exemplo, quando W é imidazol protegido em nitrogênio com um grupo SEM, o grupo SEM pode ser removido com reagentes ácidos tais como ácido trifluor-acético (TFA) ou fontes de fluoreto tal como fluoreto de tetrabutyl-amônio (TBAF) (vide Greene e Wuts acima).

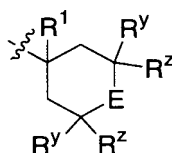
Finalmente, deve-se entender que em compostos da Fórmula I (isto é, Fórmula 1-6 onde R^b é X) podem ser transformados ainda mais. Os exemplos de outra transformação incluem, porém sem limitações: quando os compostos da Fórmula I contêm um grupo ciano, este grupo pode ser hidrolisado para amidas ou ácidos sob condições ácidas ou básicas; quando os compostos da Fórmula I contêm um éster, o éster pode ser hidrolisado ao ácido, e o ácido pode ser convertido em amidas pelos métodos descritos acima para a formação de ligações amida. As amidas podem ser convertidas em aminas por um reação de Curtius ou Schmidt (para obter uma revisão, vide *Angew. Chemie Int. Ed.*, 44(33), 5188-5240, (2005)) ou as aminas podem ser obtidas pela redução de grupos ciano (*Synthesis*, 12, 995-6, (1988) e *Chem. Pharm. Bull.*, 38(8), 2097-101, (1990)). Os ácidos podem ser reduzidos a álcoois, e os álcoois podem ser oxidados a aldeídos e cetonas. As condições preferidas para a redução de um ácido carboxílico na presença de um grupo ciano incluem boridreto de sódio e cloro-formiato de etila em tetraidrofurano (THF); e a oxidação de álcoois pode ser realizada usando o reagente periodinano de Dess-Martin (*Adv. Syn. Catalysis*, 346, 111-124 (2004)). Os aldeídos e cetonas podem ser reagidos com aminas primárias ou secundárias na presença de um agente redutor tal como triacetóxi-boridreto de sódio (vide *J. Org. Chem.*, 61, 3849-3862, (1996)) para dar aminas por aminação redutora. As olefinas podem ser reduzidas por hidrogenação catalítica. Quando os Fórmula I contêm um sulfeto, seja ele acíclico ou cíclico, o sulfeto pode ser oxidado ainda mais aos sulfóxidos ou sulfonas correspondentes. Os sulfóxidos podem ser obtidos por oxidação usando um oxidante apropriado tal como um equivalente de ácido meta-cloroperbenzóico (MCPBA) ou pelo tratamento com NaIO_4 (vide, por exemplo, *J. Med. Chem.*, 46: 4676-86 (2003)) e as sulfonas podem ser obtidas usando

dois equivalentes de MCPBA ou pelo tratamento com N-óxido de 4-metil-morfolina e tetróxido de ósmio catalítico (vide, por exemplo, pedido de patente PCT nº WO 01/47919). Além disso, os sulfóxido e também as sulfonas podem ser preparados usando um equivalente e dois equivalentes de H_2O_2 , respectivamente, na presença de isopropóxido de titânio (IV) (vide, por exemplo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1039-1051 (2002)).

Esquema 2



O Esquema 2 ilustra a metodologia genérica para a preparação de compostos da Fórmula I,



onde X é

onde R^y e R^z são H, alquila de C_{1-4} ou OR^a ; E é O, NR^3 , S, ou SO_2 ; e R^1 é CO_2R^a , CH_2OH , $C(O)NA^1A^2$ e $CH_2NA^1A^2$.

Para a ilustração da estratégia sintética neste esquema, os reagentes e condições são definidas para o substrato, onde R^y é R^z é H é usado neste esquema. Os versados nessas técnicas devem reconhecer que a química é aplicável a todos X, R^y e R^z mencionados com modificações pequenas dos reagentes e condições. Além disso, embora os reagentes e condições estejam definidos para o substrato no qual J é CH, como mencionado anteriormente no Esquema 1, deve-se entender que métodos de síntese similares podem ser utilizados com pequenas modificações quando J é N.

Quando R^2 na Fórmula I é cicloalquila (incluindo cicloalquenila), a seqüência começa com o composto 2-2 que pode ser obtido pelo tratamento inicial do éster 2-1 (R^a é alquila de C_{1-4}) com uma base apropriada tal como hexametil-didililamida lítio (LHMDS) ou de preferência disopropilamida lítio (LDA), e em seguida, substituição aromática nucleofílica do grupo de saída R^b (de preferência, flúor ou cloro) no composto 4-halo-nitrofenila 1-0 (como preparado no Esquema 1) com o ânion intermediário resultante.

2-3 pode ser obtido a partir de compostos nitro 2-2 por redução usando metodologia de síntese padronizada (vide "Reductions in Organic Chemistry", M. Hudlicky, Wiley, New York, 1984). As condições preferidas são hidrogenação catalítica usando um catalisador de paládio em um solvente apropriado tal como metanol ou etanol.

O composto 2-4 pode ser obtido por orto-halogenação, de preferência bromação do composto amino 2-4, e em seguida, reações de acoplamento catalisadas por metais com ácido borônico ou éster boronato (reações de Suzuki, onde R^2M é $R^2B(OH)_2$ ou um éster borônico) ou

reagente de estanho (reações de Stille, onde R^2M é $R^2Sn(\text{alquila})_3$) no composto halo intermediário, como descrito no Esquema 1.

Quando R^2 na Fórmula I é cicloalquilamino (por exemplo, piperidino), um método alternativo para preparar o composto 2-4 começa com o material de partida 1-4 como descrito no Esquema 1, onde R^b é, de preferência, cloro ou flúor. O composto 2-5 pode ser obtido a partir de 1-4 e 2-1 pelo mesmo método descrito para a conversão do composto 1-0 no composto 2-2. O composto 2-4 pode ser então obtido a partir do composto 2-5 pela redução do grupo nitro usando metodologia padronizada, como descrito no Esquema 1 para a conversão do 1-0 no composto 1-1.

Os compostos da Fórmula I nos quais R^1 é um éster (R^a é alquila de C_{1-4}) podem ser obtidos a partir de 2-4 pelo acoplamento inicial com ácidos carboxílicos $P^1\text{-WCOOH}$, e em seguida, pela remoção do grupo protetor opcional P^1 de acordo com os procedimentos descritos no Esquema 1 para a conversão de 1-2 em 1-6.

Estes compostos da Fórmula I nos quais R^1 é um éster (R^a é alquila de C_{1-4}) podem ser hidrolisados adicionalmente por um reagente hidróxido metálico apropriado, tal como hidróxido de sódio, para dar os compostos da Fórmula I nos quais R^1 é um ácido (R^a é H).

Os compostos da Fórmula I nos quais R^1 é uma amida (R^1 é $C(O)NA^1A^2$) podem ser obtidos a partir dos compostos da Fórmula I nos quais R^1 é um ácido (R^a é H) pelo tratamento inicial com um cloro-formiato de alquila, tal como cloro-formiato de etila, e em seguida, restando o carbonato de acila ativado intermediário com uma amina primária ou secundária apropriada (HNA^1A^2). Similarmente, os compostos da Fórmula I nos quais R^1 é um grupo hidróxi-metila podem ser obtidos pela reação do mesmo carbonato de acila intermediário ativado com um agente redutor apropriado, tal como $NaBH_4$ (vide, por exemplo, *Tetrahedron*, 62(4), 647-651; (2006)).

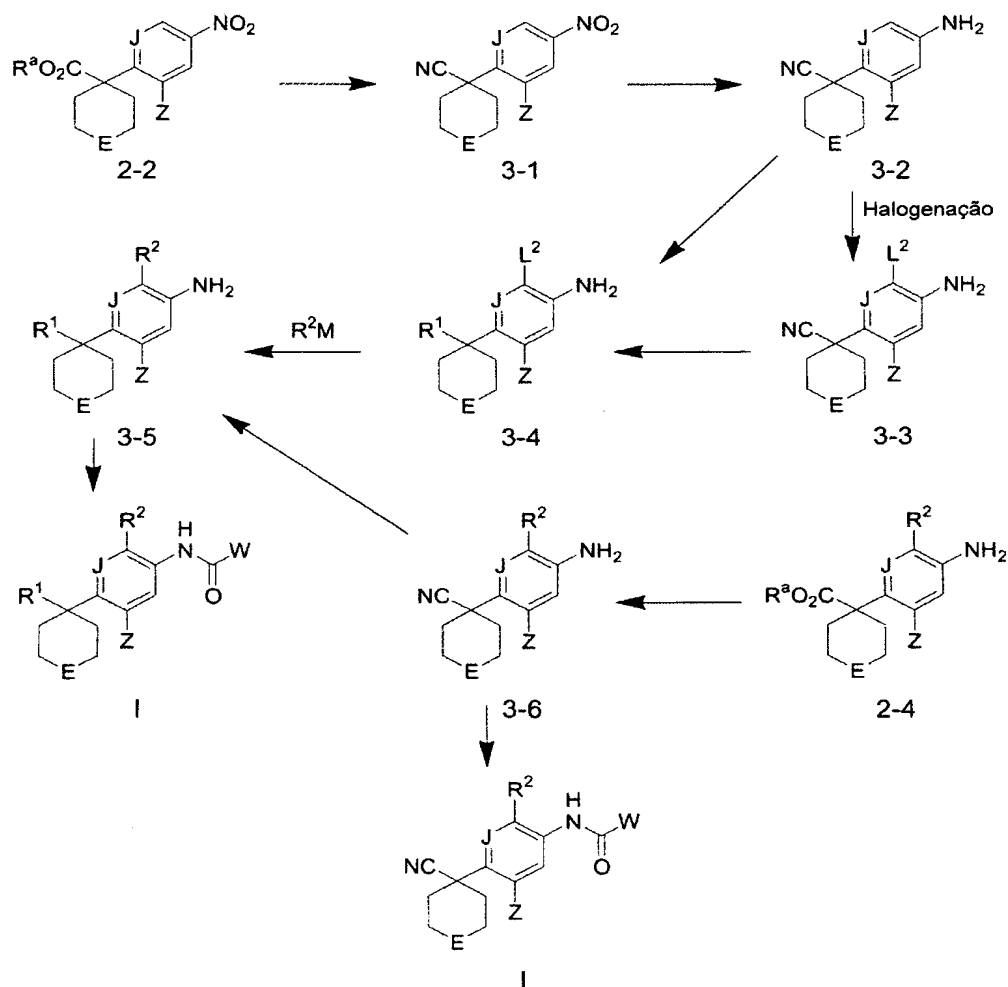
Os compostos da Fórmula I nos quais R^1 é uma hidróxi-metila (R^1 é CH_2OH) podem ser convertidos adicionalmente no aldeído 2-6 por reações de oxidação, tal como uma oxidação de Swern (*J. Am. Chem. Soc.*

102, 1390 (1980)) ou de preferência uma oxidação com periodinano de Dess-Martin (vide, por exemplo, *Tetrahedron Lett.*, 29, 995 (1988); *J. Org. Chem.*, 55, 1636 (1990)).

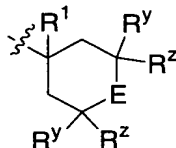
O aldeído 2-6 pode ser reagido com aminas primárias e secundárias apropriadas (HNA^1A^2) na presença de reagentes redutores apropriados, tais como NaBH_4 ou NaBH_3CN , ou de preferência $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ de acordo com procedimentos padronizados para aminação redutora, como descrito no Esquema 1, para formar os compostos da Fórmula I nos quais R^1 é um grupo amino-metila (R^1 é $\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$).

Deve-se entender que os grupos funcionais dos compostos neste esquema podem ser transformados ainda mais como delineado no Esquema 1.

Esquema 3



O Esquema 3 ilustra a metodologia genérica para a preparação de compostos da Fórmula I nos quais X é



onde R^y e R^z são H, alquila de C_{1-4} ou OR^a ; E é O, NR^3 , S, ou SO_2 ; e R^1 é -CN ou heteroarila.

Para a ilustração da estratégia de síntese neste esquema, os reagentes e condições são definidos para o substrato, onde R^y e R^z são H são usados neste esquema. Os versados nessas técnicas devem reconhecer que a química é aplicável a todos X, R^y e R^z mencionados com pouca modificação dos reagentes e condições. Além disso, embora os reagentes e condições sejam definidos para o substrato no qual J é CH, como mencionado anteriormente no Esquema 1, deve-se entender também que métodos de síntese similares podem ser utilizados com pequenas modificações quando J é N.

O éster 2-2 (R^a é alquila de C_{1-4}) pode ser hidrolisado por um reagente hidróxido metálico apropriado, tal como hidróxido de sódio, para dar o ácido 2-2 (R^a é H). O ácido 2-2 pode ser convertido na nitrila 3-1 por procedimentos padronizados que, em geral, começam com a ativação inicial do ácido, transformação em uma amida ou hidroxamato, e em seguida, desidratação (vide, por exemplo, *J. Med. Chem.*, 33(10), 2828-41; (1990)), ou de preferência em uma etapa pelo tratamento com sulfonamida e cloreto de tionila em um solvente apropriado, tal como sulfolano (vide *Tetrahedron Lett.*, 23(14), 1505-08; (1982)). O composto 3-2 pode ser obtido a partir de 3-1 por procedimentos de redução padronizados, de preferência hidrogenação catalítica, como descrito no Esquema 1.

O composto 3-3 (L^2 é halogênio) pode ser obtido por orto-halogenação, de preferência bromação, da amina 3-2. As condições preferidas para a bromação de 3-2 são N-bromo-succinimida (NBS) em um solvente apropriado tal como *N,N*-dimetil-formamida (DMF), dicloro-metano (DCM) ou acetonitrila.

Neste ponto, o grupo ciano em 3-3 pode ser convertido em um heterociclo insaturado em 3-4 por [2+3] cicloadição com um dipolo 1,3 ou cicloadição [2+4] com um dieno ou heterodieno como ilustrado no Esquema 3a. Os vários heterociclos que podem ser produzidos estão indicados na Tabela 1, usando as condições nas referências fornecidas na tabela.

Quando o heterociclo insaturado presente é não-reativo em relação à halogenação, uma via alternativa a 3-4 envolve o tratamento da nitrila 3-2 como descrito há pouco, para formar primeiramente o heterociclo insaturado, e em seguida, halogenação para introduzir L^2 em 3-4.

O composto 3-5 pode ser obtido por reações de acoplamento catalisadas por metais de 3-4 com ácidos borônicos ou ésteres boronato (reações de Suzuki, onde R^2M é $R^2B(OH)_2$ ou um éster borônico) ou reagentes de estanho (reações de Stille, onde R^2M é $R^2Sn(alkyl)_3$). Os acoplamentos catalisados com metais, de preferência reações de Suzuki, podem ser realizados de acordo com metodologia padronizada, como descrito no Esquema 1.

Quando R^2 na Fórmula I é cicloalquilamino (por exemplo, piperidino), um método alternativo para preparar o composto 3-5 começa com o material de partida 2-4, como preparado no Esquema 2. O éster 2-4 (R^a é alquila de C_{1-4}) pode ser hidrolisado por um reagente hidróxido metálico apropriado, tal como hidróxido de sódio, para dar o ácido 2-4 (R^a é H). O ácido 2-4 pode ser convertido na nitrila 3-6 de acordo com os procedimentos descritos para a conversão de 2-2 em 3-1. O composto 3-6 pode ser convertido no composto 3-5 de acordo com os métodos descritos para a conversão de 3-3 em 3-4.

Os compostos da Fórmula I nos quais R^1 é uma nitrila (R^1 é CN) podem ser obtidos a partir de 3-6 por acoplamento inicial a ácidos carboxílicos P^1 -WCOOH, e em seguida, remoção do grupo protetor opcional P^1 de acordo com os procedimentos descritos no Esquema 1 para a conversão de 1-2 em 1-6.

Similarmente, os compostos da Fórmula I onde R^1 é um heterociclo insaturado podem ser obtidos a partir de 3-5 em duas etapas, a

saber, acoplamento com um ácido carboxílico P^1 -WCOOH, e em seguida, remoção do grupo protetor opcional, como descrito no Esquema 1 para a conversão de 1-2 em 1-6.

5 Deve-se entender que os grupos funcionais dos compostos neste esquema podem ser transformados ainda mais como delineado no Esquema 1.

Esquema 3a

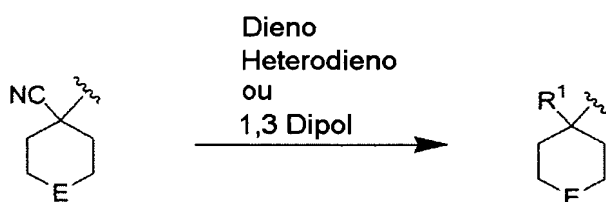
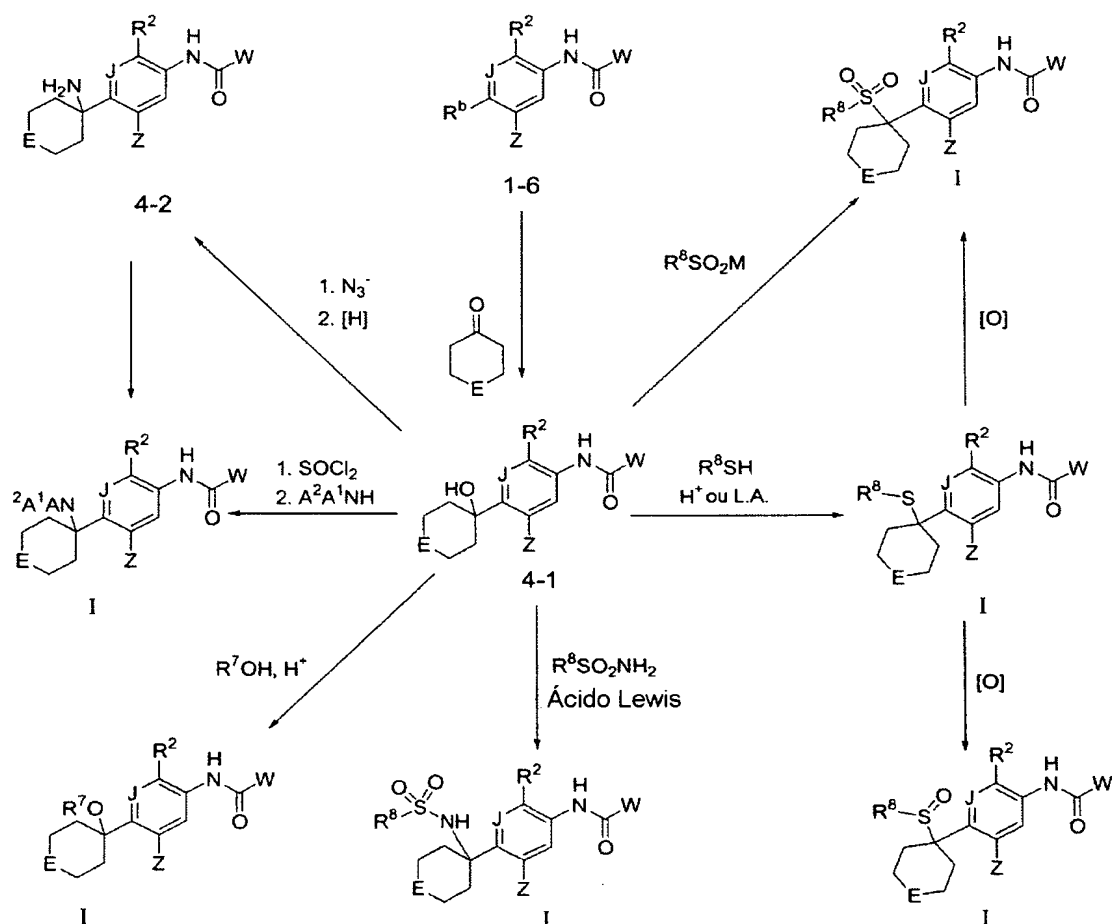


Tabela 1

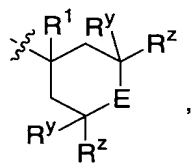
Número	Nome	Estrutura de R ¹	Referência:
1	Imidazol		<i>U.S. Pat. Appl</i> 2005101785
2	Tiazol		<i>J. Med. Chem.</i> , 48(6), 2167-2175; (2005)
3	4H-[1,2,4]Oxadiazol-5-ona		<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , 13(6), 1989-2007 (2005)
4	4H-Pirrol[2,3-b]pirazina		<i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 46(2), 222-236; (2003)
5	Piridina		<i>Journal of Organic Chemistry</i> , 67(13), 4414-4422; (2002)
6	[1,3,4]Oxadiazol		<i>Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals</i> , 16(5), 753-9; (1979)
7	4H-[1,2,4]Triazol		<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 13(24),

Número	Nome	Estrutura de R ¹	Referência:
			4361-4364; (2003)
8	Tetrazol		<i>Eur. Pat. Appl.</i> , 648759
9	Pirazol		<i>Journal of Organic Chemistry</i> , 54(3), 635-40; (1989)
10	[1,3,5]Triazina		<i>Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal</i> , 22(12), 1469-75; (1988)
11	[1,3,4]Tiadiazol		<i>Ger. Offen.</i> , 102004009933

Esquema 4



O Esquema 4 descreve a síntese de compostos da Fórmula I onde X é



. Com o propósito de ilustrar a metodologia, os reagentes e condições são definidos neste esquema para os substratos nos quais R^y e R^z são H; E é O, NR³, S, ou SO₂; e J é CH. Os versados nessas técnicas devem reconhecer que a química é aplicável a todos X, R^y, R^z, e J referenciados acima podem ser utilizados com pequenas modificações dos reagentes e condições.

O material de partida, composto 1-6, onde R^b é halogênio, de preferência Br, é obtido como descrito no Esquema 1. O composto halo 1-6 pode ser convertido no álcool 4-1 por desprotonação inicial com uma base apropriada, tal como cloreto de isopropil-magnésio (i-PrMgCl), e em seguida, troca de lítio-halogênio com um reagente de lítio apropriado, tal como n-butil-lítio, ou de preferência t-butil-lítio, e depois retendo o intermediário organo-lítio com uma cetona apropriada. O composto 4-1 é um composto da Fórmula I, e pode servir como um intermediário útil para a síntese de outros compostos com diferentes grupos para R¹.

O grupo hidroxila terciário no composto 4-1 também pode ser convertido em um grupo amino no composto I (R¹ é NA¹A²) ativando 4-1 com um reagente tal como cloreto de tionila (SOCl₂) e retendo o(s) intermediário(s) resultante(s) com uma amina primária ou secundária (A²A¹NH).

Os compostos da Fórmula I nos quais R¹ é alcóxi (OR⁷) podem ser obtidos a partir do composto hidroxilado 4-1 pelo tratamento com reagentes ácidos, tais como ácido sulfúrico ou de preferência ácido trifluor-acético (TFA), e depois retendo o cátion terciário resultante com um álcool R⁷OH (onde R⁷ é CH₂CH₂NA¹A² ou CH₂CH₂OR^a, onde A¹, A² ou R^a não são H).

O composto hidroxilado 4-1 pode ser reagido também com uma sulfonamida R⁸SO₂NR^aH na presença de um ácido de Lewis (L. A.) tal como

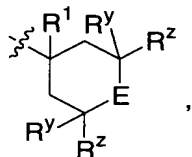
trifluoreto de boro/eterato de dietila ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) em um solvente apropriado, tal como THF, para produzir o composto I (R^1 é NHSO_2R^8 onde R^8 é $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ ou R^a onde A^1 , A^2 ou R^a não são H).

- Os compostos da Fórmula I nos quais R^1 é um sulfeto (R^1 é SR^8)
 5 podem ser obtidos a partir do composto 4-1 pelo tratamento com reagentes ácidos tais como TFA ou ácidos de Lewis tais como $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ e depois retendo o cátion terciário resultante com um tiol R^8SH (onde R^8 é $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ ou R^a).

- Os compostos da Fórmula I nos quais R^1 é um sulfeto (R^1 é SR^8)
 10 podem ser oxidados ainda mais ao sulfóxido correspondente (Fórmula I onde R^1 é SOR^8) ou sulfona (Fórmula I onde R^1 é SO_2R^8) de acordo com procedimentos de oxidação de sulfetos, como descrito no Esquema 1.

- Os compostos da Fórmula I nos quais R^1 é uma sulfona podem ser obtidos também diretamente a partir do composto 4-1 pela reação com
 15 um sal sulfinato metálico $\text{R}^8\text{SO}_2\text{M}$ (onde M é Na ou K) (vide, por exemplo, B. Koutek, *et al*, *Synth. Commun.*, 6 (4), 305-8 (1976)).

Os compostos da Fórmula I onde X é

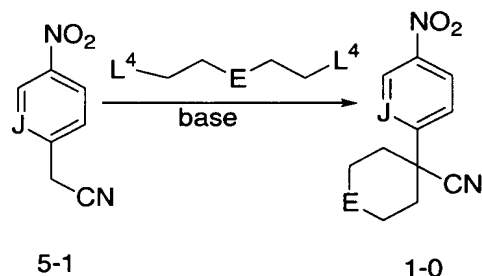


e R^1 é H podem ser obtidos partir dos compostos correspondentes nos quais R^1 é OH por uma reação de desoxigenação de acordo com procedimentos da literatura (vide, por exemplo: Dolan, S., *et al.*, *J. Chem., Soc., Chem. Commun.*, 1588-9 (1985); patente nº WO 98/06700; e Wustrow, D., *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 35, 61-4 (1994)).

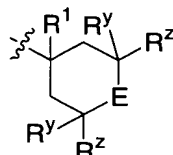
- Deve-se entender que os grupos funcionais neste esquema podem ser transformados ainda mais como delineado no Esquema 1. Por exemplo, o grupo amino no composto 4-2 pode ser reagido com vários
 20 eletrófilos. O grupo amino pode ser reagido com ácidos carboxílicos de acordo com procedimentos padronizados para a formação de ligações amida ou pela reação com cloretos de ácidos ou ésteres ativados, para formar compostos amida como descrito no Esquema 1. Ele pode ser reagido também com um agente de carbonilação apropriado, tal como fosgênio,

carbonildiimidazol ou de preferência trifosgênio, na presença de uma base, tal como piridina ou DIEA. O intermediário assim formado pode ser retido com uma amina primária ou secundária, para produzir o composto uréico correspondente. Similarmente, o grupo amino no composto 4-2 pode ser reagido com um agente de oxalilação apropriado, tal como cloreto de oxalila, na presença de uma base, tal como piridina ou DIEA e o intermediário assim formado pode ser retido com uma amina primária ou secundária, para produzir compostos de oxalamida. Além disso, o grupo amino pode ser reagido com aldeídos ou cetonas apropriadas, na presença de reagentes redutores apropriados, tais como NaBH_4 ou NaBH_3CN , ou de preferência $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ de acordo com procedimentos padronizados para aminação redutora como descrito no Esquema 1, para formar compostos da Fórmula I, onde R^1 é NA^1A^2 .

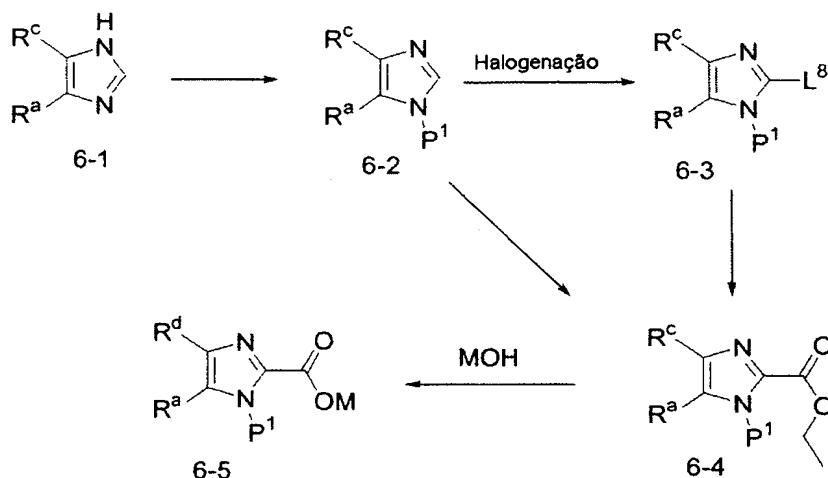
Esquema 5



O Esquema 5 descreve a síntese de intermediários úteis da



Fórmula 1-0, onde X é . Com o propósito de ilustrar a metodologia, R^y e R^z são H; e E é O, S, SO_2 , ou NR_3 . Os versados nessas técnicas devem reconhecer que a química é aplicável a todos X, R^y e R^z mencionados com apenas pequenas modificações dos reagentes e condições. Além disso, embora os reagentes e condições são definidos para os substratos nos quais J é CH, como mencionado anteriormente no Esquema 1, deve-se entender que métodos de síntese similares podem ser utilizados com pequenas modificações quando J é N.

Esquema 6

O Esquema 6 ilustra uma via à preparação de 2-imidazol-carboxilatos da Fórmula 6-5, onde R^a é H ou alquila de C_{1-4} , e R^d é H, alquila, -CN, ou -CONH₂ que são usados como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I, onde W é imidazol.

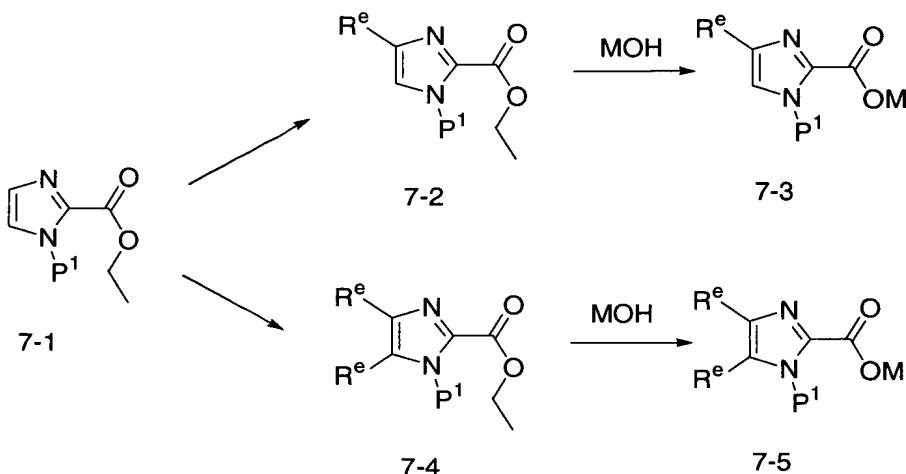
Os imidazóis da Fórmula 6-1 nos quais R^a é H ou alquila de C_{1-4} , e R^c é H, alquila de C_{1-4} ou -CN estão disponíveis comercialmente ou, no caso em que R^c é -CN, estão facilmente disponíveis a partir de aldeídos disponíveis no mercado (6-1, onde R^c é CHO) pela reação com hidroxilaminas, e em seguida, desidratação com um reagente apropriado, tal como oxiclureto de fósforo ou anidrido acético (*Synthesis*, 677, 2003). Os imidazóis da Fórmula 6-1 são protegidos com um grupo apropriado (P^1) tal como uma metóxi-metil-amina (MOM), ou de preferência um grupo SEM, para dar compostos da Fórmula 6-2 (vide Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)).

Os imidazóis da Fórmula 6-2, onde R^c é -CN, são halogenados com um reagente apropriado tal como N-bromo-succinimida ou N-iodo-succinimida, sob condições eletrofílicas, em um solvente tal como DCM ou CH₃CN ou sob condições radicais na presença de um iniciador tal como azo-bis-(isobutironitrila) (AIBN) em um solvente tal como CCl₄ para dar compostos da Fórmula 6-3, onde L^8 é um grupo de saída (de preferência,

bromo ou iodo). A troca halogênio-magnésio em compostos da Fórmula 6-3 fornece a espécie organo-magnésio que é então reagido com um eletrófilo apropriado para produzir compostos da Fórmula 6-4. As condições preferidas para a troca halogênio-magnésio são usar um reagente de alquil-magnésio, de preferência cloreto de isopropil-magnésio em um solvente apropriado tal como THF em temperaturas entre -78°C – e 0°C . Os eletrófilos preferidos são cloro-formiato de etila ou ciano-formiato de etila. Para obter exemplos de troca halogênio-magnésio em cianoimidazóis, vide *J. Org. Chem.* 65, 4618, (2000).

10 No caso de imidazóis da Fórmula 6-2, onde R^{c} não é $-\text{CN}$, eles podem ser convertidos diretamente em imidazóis da Fórmula 6-4 ou desprotonação com uma base apropriada, tal como um alquil-lítio, e em seguida, reação com um eletrófilo, como descrito acima para a espécie de organo-magnésio. As condições preferidas são tratamento do imidazol com
15 n-butil-lítio em THF a -78°C e interromper rapidamente a espécie de organo-lítio com cloro-formiato de etila (vide, por exemplos, *Tetrahedron Lett.*, 29, 3411-3414, (1988)).

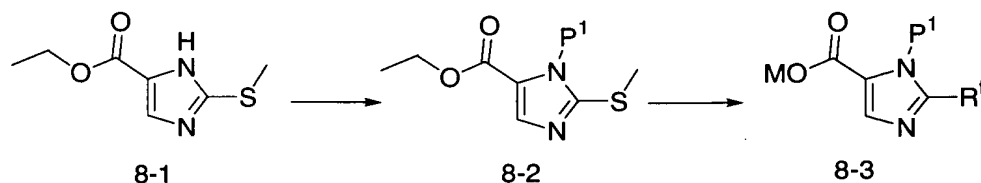
 Os ésteres da Fórmula 6-4 podem ser então hidrolisados aos ácidos carboxílicos (M é H) ou sais carboxilato (M é Li , Na , ou K ,) da
20 Fórmula 6-5, usando um equivalente de uma solução aquosa de hidróxido metálico (MOH), de preferência hidróxido de potássio em um solvente apropriado, tal como etanol ou metanol. A síntese de compostos da Fórmula 6-5, onde R^{d} é $-\text{CONH}_2$ é realizada primeiramente tratando compostos da Fórmula 6-4, onde R^{c} é $-\text{CN}$ com um alcóxido apropriado, tal como etóxido
25 de potássio, para converter o grupo ciano em um grupo imidato (reação de Pinner reaction), e em seguida, hidrólise dos grupos éster e imidato com dois equivalentes de uma solução aquosa de hidróxido metálico.

Esquema 7

O Esquema 7 ilustra uma rota para 2-imidazol-carboxilatos da Fórmula 7-3 ou 7-5 onde R^e é cloro ou bromo, e M é H, Li, K, ou Na que são usados como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I, onde W é imidazol.

Os compostos da Fórmula 7-1 são primeiramente preparados por proteção de imidazol-carboxilato de etila disponível comercialmente de acordo com métodos delineados no Esquema 6, de preferência com um grupo SEM.

Os compostos da Fórmula 7-2 são preparados pela reação de compostos da Fórmula 7-1 com um equivalente de um reagente halogenante apropriado, tal como NBS ou NCS em um solvente apropriado tal como CH_3CN , DCM ou DMF a $25^\circ C$. Os compostos da Fórmula 7-4 são preparados pela reação de compostos da Fórmula 7-1 com dois equivalentes de um reagente halogenante apropriado, tal como NBS ou NCS em um solvente apropriado tal como CH_3CN ou DMF em temperaturas entre $30^\circ C$ e $80^\circ C$. Os imidazóis da Fórmula 7-3 e 7-5 são então obtidos a partir dos ésteres respectivos por hidrólise, como descrito no Esquema 6.

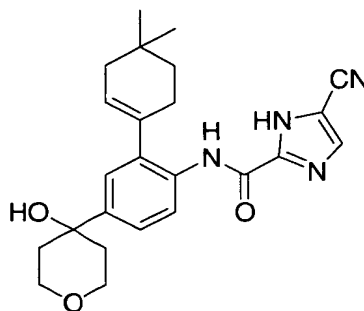
Esquema 8

O Esquema 8 ilustra um método para a preparação de imidazóis da Fórmula 8-3 onde R^f é -SCH₃, -SOCH₃, ou -SO₂CH₃, M é H, Li, K, ou Na que são usados como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I, onde W é imidazol.

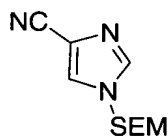
O imidazol 8-1 (documento nº WO 1996011932) é protegido de acordo com os métodos descritos no Esquema 6, de preferência com um grupo protetor SEM, para dar compostos da Fórmula 8-2. A hidrólise do éster de acordo com o procedimento descrito no Esquema 6 dá compostos da Fórmula 8-3, onde R^f é -SCH₃. A oxidação de 2-metil-tio-imidazóis da Fórmula 8-2 com um equivalente de um oxidante apropriado, e em seguida, hidrólise do éster de acordo com o procedimento descrito no Esquema 6 dá compostos da Fórmula 8-3, onde R^f é -SOCH₃. A oxidação com dois equivalentes de um oxidante apropriado, em seguida, hidrólise do éster de acordo com o procedimento descrito no Esquema 6 dá compostos da Fórmula 8-3, onde R^f é -SO₂CH₃. O reagente preferido para a oxidação é MCPBA em DCM. As referências para a conversão de sulfetos em sulfóxidos são fornecidas no Esquema 1.

Exemplo 1

[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

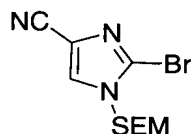


a) 1-(2-Trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-4-carbonitrila



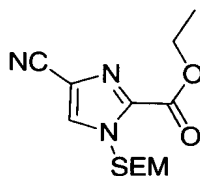
Um frasco carregado com imidazol-4-carbonitrila (0,50 g, 5,2 mmol) (*Synthesis*, 677, 2003), cloreto de 2-(trimetil-silil)-etóxi-metila (SEMCl) (0,95 mL, 5,3 mmols), K_2CO_3 (1,40 g, 10,4 mmols), e acetona (5 mL) foi agitado por 10 h à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc (20 mL), lavada com água (20 mL), salmoura (20 mL), e a camada orgânica foi seca com $MgSO_4$. O produto bruto foi eluído a partir de um cartucho de 20 g de SPE (sílica) com 30% de EtOAc/hexano, para dar 0,80 g (70%) do composto do como um óleo incolor. Espectro de massas (CI (CH_4), m/z): Calculado para $C_{10}H_{17}N_3OSi$, 224.1 (M+H), encontrado 224.1.

b) 2-Bromo-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-4-carbonitrila



A uma solução de 1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-4-carbonitrila (0,70 g, 3,1 mmols) (como preparado na etapa anterior) em CCl_4 (10 mL) adicionou-se N-bromo-succinimida (NBS) (0,61 g, 3,4 mmols) e azo-bis-(isobutironitrila) (AIBN) (catalisador), e a mistura foi aquecida a 60°C por 4 horas. A reação foi diluída com EtOAc (30 mL), lavada com $NaHCO_3$ (2 x 30 mL), salmoura (30 mL), e a camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e depois concentrada. O composto do título foi eluído a partir de um cartucho de 20 g de SPE (sílica) com 30% de EtOAc/hexano, para dar 0,73 g (77%) de um sólido amarelo. Espectro de massas (CI (CH_4), m/z): Calculado para $C_{10}H_{16}BrN_3OSi$, 302.0/304.0 (M+H), encontrado 302,1/304,1.

c) Etil éster de ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico



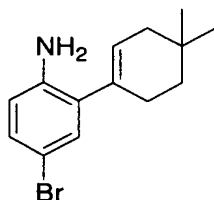
A uma solução de 2-bromo-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-4-carbonitrila (0,55 g, 1,8 mmol) (como preparado na etapa anterior) em tetraidrofurano (THF) (6 mL) a -40°C adicionou-se na forma de gotas uma solução 2 M de i-PrMgCl em THF (1 mL). A reação foi deixada agitando por 10 min a -40°C e depois resfriada até -78°C , e ciano-formiato de etila (0,30 g, 3,0 mmols). A reação foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada por uma hora. A reação foi interrompida rapidamente com solução aquosa saturada de NH_4Cl , diluída com EtOAc (20 mL), lavada com salmoura (2 x 20 mL). A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e depois concentrada. O composto do título foi eluído a partir de um cartucho de 20 g de SPE (sílica) com 30% de EtOAc/hexano, para dar 0,40 g (74%) de um óleo incolor. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, 296,1 (M+H), encontrado 296,1.

d) Sal de potássio 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxilato



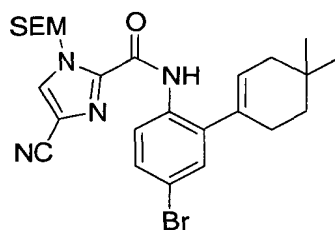
A uma solução de etil ester de ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0,40 g, 1,3 mmol) (como preparado na etapa anterior) em etanol (3 mL) adicionou-se uma solução 6 M de KOH (0,2 mL, 1,2 mmol), e a reação foi agitada por 10 minutos e depois concentrada, para dar 0,40 g (100%) do composto do título como um sólido amarelo. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). Espectro de massas (ESI-neg, m/z): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{KN}_3\text{O}_3\text{Si}$, 266,1 (M-K), encontrado 266,0.

e) 4-Bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil-amina



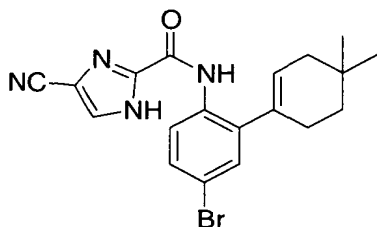
3,70 mmols), ácido 4,4-dimetil-ciclohexen-1-il-borônico (0,630 g, 4,07 mmols), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,24 g, 5% em mol), Na_2CO_3 2 M (16 mL), EtOH (16 mL) e tolueno (32 mL), foi aquecido a 80°C por 6 h. A reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (2 x 100 mL) e salmoura (100 mL), e a camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash sobre sílica-gel, eluindo com 10% de EtOAc/hexanos, para dar 0,680 g (66%) do composto do título como um óleo amarelo-claro. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}$, 280,1 (M+H), encontrado 280,1.

- 10 f) [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico



- A uma suspensão de 4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil-amina (0,640 g, 2,29 mmols) (preparado na etapa anterior) e 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potássio (0,700 g, 2,30 mmols) (preparado neste exemplo, etapa (d)) em DCM (12 mL) adicionou-se DIPEA (0,800 mL, 4,60 mmols) e PyBroP (1,29 g, 2,76 mmols), e a mistura foi deixada agitando à temperatura ambiente por 10 h. A mistura foi diluída com DCM (50 mL) e lavada com NaHCO_3 (2 x 50 mL), e a camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O composto do título foi eluído a partir de um cartucho de 20 g de SPE com DCM/hexanos 1:1, para dar 1,04 g (86%) do composto do título como um sólido branco. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{Si}$, 529,1 (M+H), encontrado 529,1.

g) [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A uma solução de [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0,95 g, 1,80 mmol) (preparada na etapa anterior) em 10 mL de DCM adicionou-se 0,4 mL de EtOH e 10 mL de TFA, e a mistura foi agitada por uma hora à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e triturada com Et₂O, para dar 0,68 g (95%) de um sólido branco: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 11,23 (br s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,08 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₁₉H₁₉BrN₄O, 399,1 (M+H), encontrado 399,0.

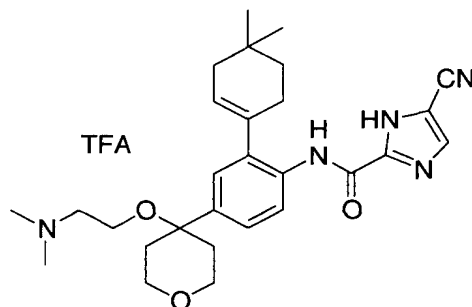
h) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

A uma suspensão de [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (0,550 g, 1,38 mmol) (preparada na etapa anterior) em 20 mL THF a -40°C adicionou-se i-PrMgCl (1,40 mL, 2,80 mmols, 2 M em THF) e a solução foi aquecida até 0°C e agitada por 10 min. A solução foi então resfriada até -78°C e adicionou-se t-BuLi (2,15 mL, 3,65 mmols, 1,7 M em pentano) na forma de gotas durante 5 min e imediatamente depois disso adicionou-se tetraidro-piran-4-ona (0,650 mL, 7,05 mmols). Depois de 5 min a -78°C a reação foi interrompida rapidamente como solução saturada de NH₄Cl (20 mL) e extraída com EtOAc (3 x 20 mL) e seca com Na₂SO₄. O composto do título foi purificado por cromatografia *flash* (sílica-gel) eluindo com 50% de EtOAc/DCM para dar 0,460 g (79%) de um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,28 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,2 Hz,

1H), 5,67 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,83-3,66 (m, 4H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 4H), 1,01 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_3$, 421,2 (M+H), encontrado 421,1.

Exemplo 2

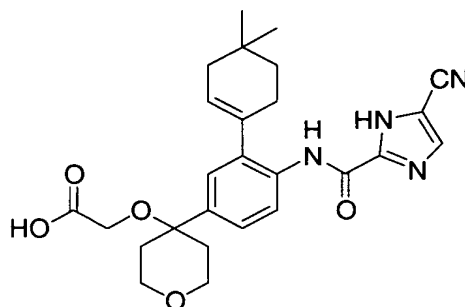
- 5 Sal do ácido trifluor-acético da [4-[4-(2-dimetil-amino-etóxi)-tetraidro-piran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



- A uma suspensão de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico
- 10 (48,0 mg, 0,114 mmol) (preparada no Exemplo 1, etapa (h)) em 1 mL de DCM adicionou-se 2-dimetil-amino-etanol (0,114 mL, 1,14 mmol), TFA (0,130 mL, 1,17 mmol), e a mistura foi aquecida até 50°C por 8 horas. A mistura foi concentrada e o composto do título foi purificado por RP-HPLC
- 15 em 0,1% de TFA/H₂O durante 12 min, para dar 14 mg (20%) de um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 3,83-3,66 (m, 4H), 3,30-3,15 (m, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 6H), 1,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,00 (s, 6H). Espectro de massas (ESI,
- 20 m/z): Calculado para $C_{28}H_{37}N_5O_3$, 492,3 (M+H), encontrado 492,0.

Exemplo 3

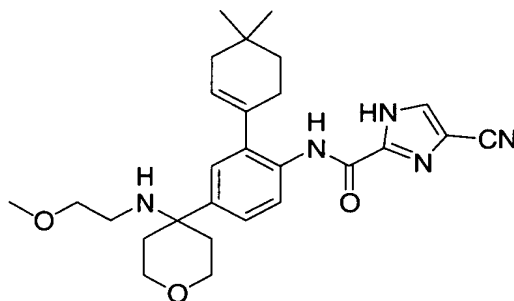
Ácido {4-[4-[(5-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-piran-4-ilóxi}-acético



A uma suspensão de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (48,0 mg, 0,114 mmol) (preparada no Exemplo 1, etapa (h)) em 1 mL de DCM adicionou-se glicolato de metila (0,215 mL, 2,78 mmols), TFA (0,036 mL, 0,464 mmol), e a mistura foi agitada por 8 h à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e o éster metílico do composto do título foi eluído a partir de uma coluna de 10 g de SPE com 50% de EtOAc/hexanos. O éster resultante foi dissolvido em 1 mL de MeOH, adicionou-se KOH 2 N (0,30 mL, 0,60 mmol) e a mistura foi agitada por 8 h à temperatura ambiente. O composto do título foi purificado por RP-HPLC em uma coluna C18, eluindo com um gradiente linear de 30-60% de CH₃CN em 0,1% de TFA/H₂O durante 12 min, para dar 13 mg (30%) de um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 4H), 1,60 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,11 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, *m/z*): Calculado para C₂₆H₃₀N₄O₅, 477,2 (M-H), encontrado 477,2.

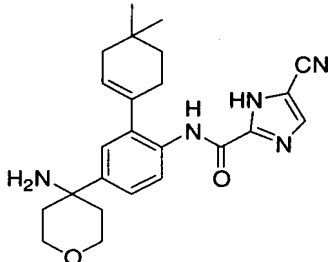
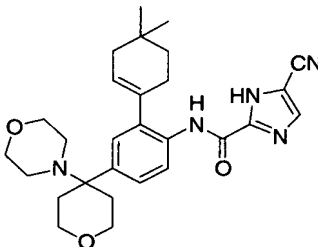
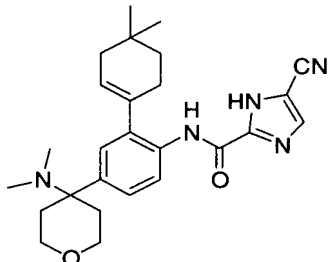
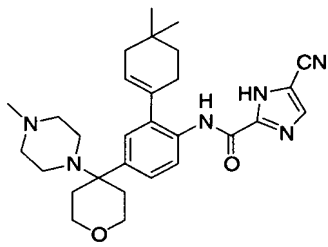
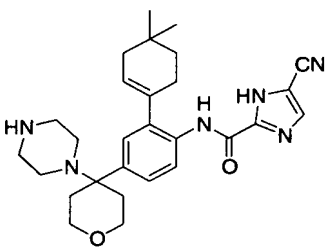
Exemplo 4

{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-metóxi-etil-amino)-tetraidro-piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



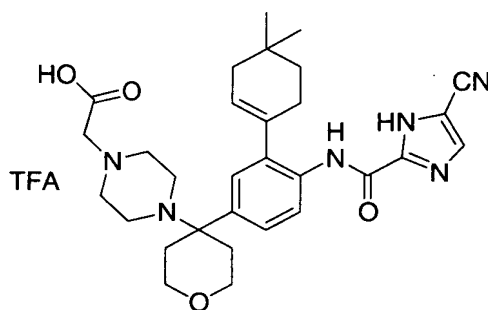
- A uma suspensão da [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 1, etapa (h), 50,0 mg, 0,120 mmol) em 1,5 mL de DCM a 0°C adicionou-se SOCl₂ (26,0 µL, 0,360 mmol) sob Ar. Depois de agitar à temperatura ambiente por duas horas, a mistura foi resfriada até 0°C. À reação adicionou-se então 2-metóxi-etil-amina (104 µL, 1,20 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 0°C por duas horas. A mistura foi diluída com EtOAc (30 mL) e lavada com H₂O (2 x 10 mL) e salmoura (10 mL). Depois de secar com Na₂SO₄ e concentrar sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel(1-4% de MeOH/DCM), para produzir o composto do título (36,8 mg, 65%) como um sólido branco. ¹H-RMN (1:5 CD₃OD/CDCl₃; 400 MHz): δ 8,31 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,77 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,41 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,28 (s, 3H), 2,38 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,28 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,59 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,10 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₃₅N₅O₃, 476,3 (M-H), encontrado 476,3.

Os Exemplos 5-9 foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 4

Ex.	Nome	Estrutura	Espectro de Massas
5	[4-(4-amino-tetraidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		(ESI, m/z): Calculado para $C_{24}H_{29}N_5O_2$, 418,2 (M-H), encontrado 417,9.
6	[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-morfolin-4-il-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		(APCI, m/z): Calculado para $C_{28}H_{35}N_5O_3$, 488,3 (M-H), encontrado 488,4.
7	[4-(4-dimetil-amino-tetraidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		(APCI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{33}N_5O_2$, 446,3 (M-H), encontrado 446,5.
8	{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-tetraidro-piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		(APCI, m/z): Calculado para $C_{29}H_{38}N_6O_2$, 501,3 (M-H), encontrado 501,4.
9	[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-piperazin-1-il-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		(APCI, m/z): Calculado para $C_{28}H_{36}N_6O_2$, 487,3 (M-H), encontrado 487,4.

Exemplo 10

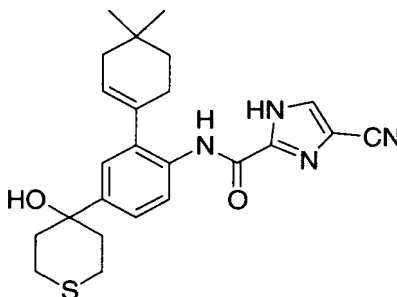
Sal do ácido triflúor-acético do ácido (4-{4-[4-[(5-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-piran-4-il}-piperazin-1-il)-acético



A uma solução do sal do ácido triflúor-acético da [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-piperazin-1-il-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (22 mg, 0,036 mmol) (preparado no Exemplo 1, etapa (h)) em DCM (0,3 mL) adicionou-se NEt_3 (0,015 mL, 0,11 mmol) e bromo-acetato de etila (0,0044 mL, 0,040 mmol), e a mistura foi agitada por 10 h à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e o resíduo dissolvido em 1 mL de EtOH e KOH 7 N (0,031 mL, 0,22 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com 5 mL de H_2O , o pH foi ajustado para 2, e o composto do título foi purificado por RP-HPLC em uma coluna C18, eluindo com um gradiente linear de 20-50% de CH_3CN em 0,1% de TFA/ H_2O durante 10 min, para dar 22 mg (91%) de um sólido branco. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,26-2,86 (m, 8H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 4H), 1,60 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,10 (s, 6H). Espectro de massas (APCI, m/z): Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4$, 545,3 (M-H), encontrado 545,3.

Exemplo 11

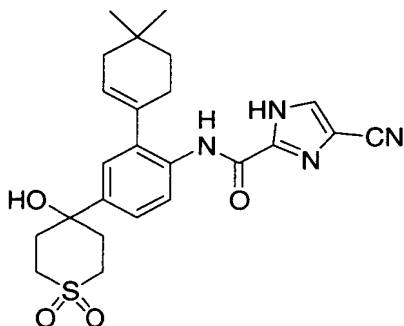
[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-tetraidro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



- A uma solução da [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-
- 5 amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 1, etapa (g), 120 mg, 0,300 mmol) em 4 mL of THF a -78°C sob Ar adicionou-se cloreto de isopropil-magnésio (165 μL , 0,331 mmol, 2,0 M em THF). A mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 5 min, e resfriada até -78°C novamente. À mistura adicionou-se
- 10 t-butil-lítio (530 μL , 0,902 mmol, 1,7 M em pentano) e a mistura resultante foi agitada a -78°C por 10 min. Uma solução de tetraidro-tiopiran-4-ona (175 mg, 1,50 mmol) em 1 mL de THF foi então adicionada, e a reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 0,5 h sob Ar. A mistura foi tratada com 2 mL de solução saturada de NH_4Cl , e em seguida, com 20
- 15 mL de EtOAc, lavada com salmoura (10 mL) e seca (Na_2SO_4). A remoção do solvente sob pressão reduzida, e em seguida cromatografia *flash* do resíduo em sílica-gel (1-2% de MeOH/DCM) deram 85,0 mg (65%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J = 8,6$, 2,3 Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,78 (m, 1H), 3,12-3,33 (br s, 2H), 2,46-2,54 (m, 2H), 2,26-2,33 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 4H), 1,79 (s, 1H), 1,59 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,10 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 437,2 ($M+H$), encontrado 437,2.
- 20

Exemplo 12

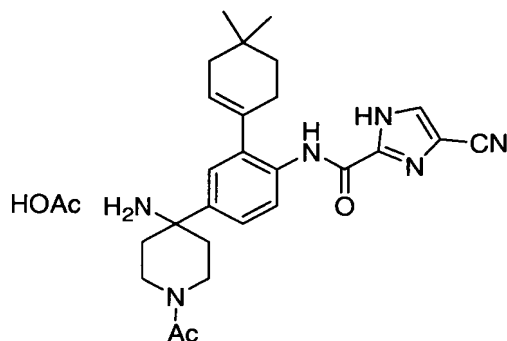
[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-1,1-dioxo-hexaidro-1- λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



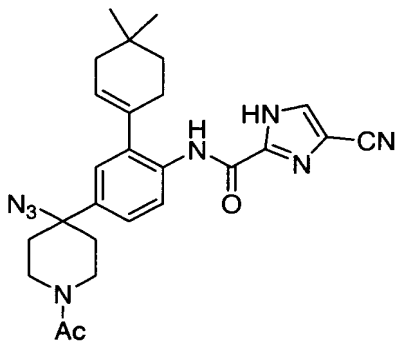
- A uma solução da [2-ciclohex-1-enil-4-(2-hidróxi-1-hidróxi-metil-
 5 etil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 11, 45,0 mg, 0,103 mmol) em 2 mL de DCM/1,4-dioxano 3:1 a – 78°C adicionou-se uma solução de MCPBA (57,0 mg, 0,165 mmol) em 2 mL de DCM/1,4-dioxano 3:1. A mistura resultante foi agitada a -78°C por 3 h sob Ar. Depois de aquecer até 0°C, a reação foi tratada com 2 mL de
 10 solução aquosa a 15% de Na₂S₂O₃, e em seguida, com 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel com 1-2% de MeOH/DCM para produzir 28 mg (58%) do composto do título como
 15 um sólido branco: ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,74 (m, 1H), 3,57 (td, 2H, J = 13,4, 3,0 Hz), 2,95 (m, 2H), 2,60 (td, 2H, J = 14,4, 3,0 Hz), 2,29 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,58 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,08 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₈N₄O₄S, 469,2 (M+H), encontrado 469,1.
 20

Exemplo 13

Sal do ácido acético da [4-(1-acetil-4-amino-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



- a) [4-(1-acetil-4-azido-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



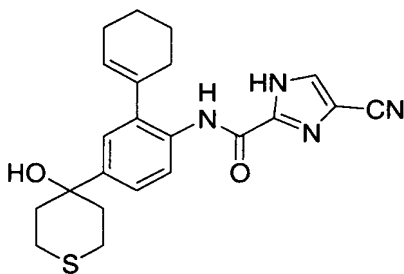
- A uma mistura de [4-(1-acetil-4-hidróxi-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 35, 40,0 mg, 0,0867 mmol) e NaN₃ (56,3 mg, 0,0867 mmol) em 2 mL de DCM a 0°C sob Ar adicionou-se TFA (100 µL, 1,30 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0°C por 0,5 h, à temperatura ambiente por 2 dias sob Ar, tratada com 20 mL de EtOAc, e a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) e salmoura (5 mL), e seca (Na₂SO₄). A remoção do solvente sob pressão reduzida, e em seguida, cromatografia *flash* do resíduo em sílica-gel (1-3% de MeOH/DCM) deram 40,0 mg (95%) do composto do título como um sólido branco. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₀N₈O₂, 487,3 (M+H), encontrado 487,0.

b) Sal do ácido acético da [4-(1-acetil-4-amino-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

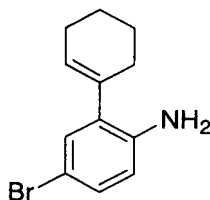
A uma mistura da [4-(1-acetil-4-azido-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada na etapa anterior, 40,0 mg, 0,0822 mmol) e zinco (54,0 mg, 0,822 mmol) em 1,6 mL de THF adicionou-se ácido acético (0,40 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 16 h sob Ar. O sólido foi removido por filtração em Celite e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel (10% de MeOH/DCM) para dar 13 mg (30%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,33 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,91(s, 1H), 7,52 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 7,40 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,76-3,98 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,86-2,03 (m, 2H), 1,93 (s, 6H), 1,59 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz). Espectro de massas (ESI-neg, m/z): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$, 459,3 (M-H), encontrado 459,5.

Exemplo 14

- 5 [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidróxi-tetraidro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



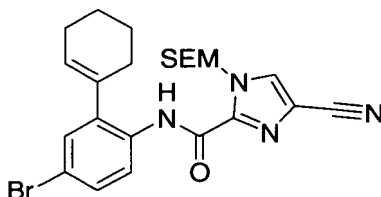
- a) 4-Bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil-amina



A uma mistura de 4-bromo-2-iodo-fenil-amina (2,00 g, 6,71

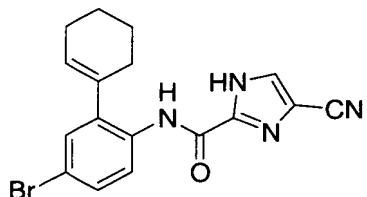
mmols), 2-ciclohex-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1,40 g, 6,71 mmols) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (388 mg, 0,336 mmol) em 40 mL de 1,4-dioxano adicionou-se solução aquosa 2,0 M de Na_2CO_3 (26,8 mL, 53,7 mmols). Depois de agitar a 80°C por 5 horas sob Ar, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi tratada com EtOAc (100 mL), lavada com H_2O (3 x 30 mL) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel (10-20% de EtOAc/hexano) para dar 1,47 g (87%) do composto do título como um óleo marrom-claro. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}$, 252,0 (M+H), encontrado 252,0.

b) (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico



A uma mistura de 4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil-amina (como preparada na etapa anterior, 1,23 g, 4,88 mmols), 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potássio (como preparado no Exemplo 1, etapa (d), 1,49 g, 4,88 mmols) e hexaflúor-fosfato de bromotripirrolidino-fosfônio (PyBroP) (2,27 g, 4,88 mmols) em 25 mL de DMF adicionou-se N,N-diisopropil-etil-amina (DIEA) (2,55 mL, 14,6 mmols). Depois de agitar à temperatura ambiente por 16 h, a mistura foi tratada com 100 mL de EtOAc e lavada com H_2O (2x30 mL) e salmoura (30 mL), e seca (Na_2SO_4). O solvente orgânico foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel (5-10% de EtOAc/hexano) para dar 2,21 g (90%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,94 (s, 2H), 5,86 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 2,19-2,33 (m, 4H), 1,75-1,88 (m, 4H), 0,97 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,00 (s, 9H).

c) (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



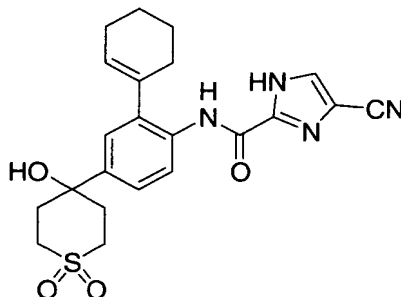
A uma solução de (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada na etapa anterior, 1,20 g, 2,39 mmols) em 10 mL de DCM (CH_2Cl_2) adicionou-se 0,30 mL de EtOH, e em seguida, 5,0 mL de TFA. Depois de agitar à temperatura ambiente por 3 h, a mistura foi tratada com 20 mL de n-propanol e concentrada sob vácuo. O resíduo foi triturado com DCM para produzir 853 mg (96%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (DMSO-d_6 ; 400 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,50 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,80 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 4H), 1,61-1,77 (m, 4H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$, 371,0 (M+H), encontrado 371,0.

d) [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidróxi-tetraidro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5 O composto do título foi preparado pelo procedimento do Exemplo 11, usando (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada na etapa anterior, 120 mg, 0,323 mmol) e tetraidro-tiopiran-4-ona (188 mg, 1,62 mmol). A cromatografia em sílica-gel (1-3% de MeOH/DCM) produziu o composto do título (82,3 mg, 62%) como um sólido branco, ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,86 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,46-2,54 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 4H), 2,16-2,22 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 1,73-1,89 (m, 5H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 409,2 (M+H), encontrado 409,1.

Exemplo 15

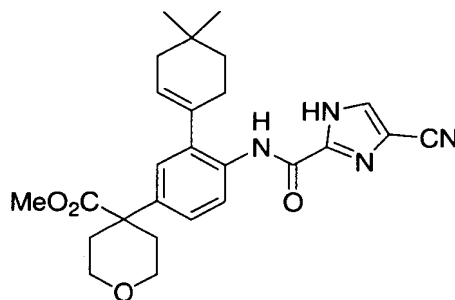
[2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidróxi-1,1-dioxo-hexaidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



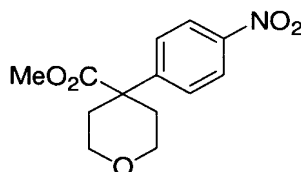
- O composto do título foi preparado pelo procedimento do
- 5 Exemplo 12, usando [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidróxi-tetraidro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada no Exemplo 14, etapa (d), 60,0 mg, 0,147 mmol). A cromatografia em sílica-gel (10-40% de EtOAc/DCM) produziu o composto do título (25,7 mg, 40%) como um sólido branco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,26 (d, 1H, J = 8,6
- 10 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,74 (m, 1H), 3,57 (td, 2H, J = 13,4, 3,0 Hz), 2,95 (m, 2H), 2,60 (td, 2H, J = 14,4, 3,0 Hz), 2,29 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,58 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,08 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₈N₄O₄S, 469,2 (M+H), encontrado 469,1.

15 Exemplo 16

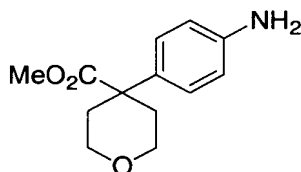
Metil éster do ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico



a) Metil éster do ácido 4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-pirano-4-carboxílico



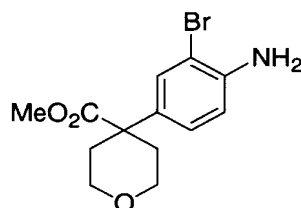
- A uma solução de diisopropilamida lítio (12,2 mL, 22,0 mmols, 1,8 M) em 40 mL de THF a -78°C adicionou-se metil éster do ácido tetraidro-pirano-4-carboxílico (2,88 g, 20,0 mmols) na forma de gotas.
- 5 A mistura resultante foi agitada a -78°C por 15 min, e aquecida até a temperatura ambiente. Adicionou-se 1,3-dimetil-tetraidro-pirimidin-2-ona (2,69 g, 22,0 mmols). A reação foi resfriada até -78°C novamente, e adicionou-se lentamente 1-flúor-4-nitro-benzeno (3,10 g, 22,0 mmols). A mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1
- 10 dia sob Ar. A reação foi tratada com 30 mL de solução saturada de NH_4Cl e extraída com 80 mL de EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com H_2O (50 mL) e salmoura (20 mL), seco (Na_2SO_4) e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel (5-20% de EtOAc/hexano) para dar 1,61 g (30%) do composto do título como um sólido amarelo. ^1H -
- 15 RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,21 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,97 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,00 (m, 2H).
- b) Metil éster do ácido 4-(4-Amino-fenil)-tetraidro-pirano-4-carboxílico



- Uma mistura de metil éster do ácido 4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-
- 20 pirano-4-carboxílico (preparado na etapa anterior, 2,12 g, 8,00 mmols) e 10% de Pd/C (1,06 g, 50% em peso) em 20 mL de MeOH foi agitada à temperatura ambiente sob H_2 (pressão do balão) por duas horas. O catalisador de Pd foi removido por filtração em Celite e o filtrado foi concentrado para dar 1,69 g (90%) do composto do título como um sólido
- 25 branco. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 236,1

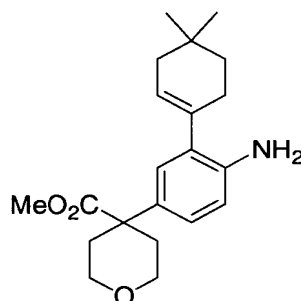
(M+H), encontrado 236,2.

c) Metil éster do ácido 4-(4-Amino-3-bromo-fenil)-tetraidro-pirano-4-carboxílico



A uma solução de metil éster do ácido 4-(4-amino-fenil)-tetraidro-
 5 pirano-4-carboxílico (preparado na etapa anterior, 1,65 g, 7,01 mmols) em
 100 mL de DCM/CH₃CN 1:1 a 0°C adicionou-se lentamente N-bromo-
 succinimida (NBS) (1,25 g, 7,01 mmols) em 25 mL de DCM/CH₃CN 1:1 sob
 Ar. Depois de agitar a 0°C por 0,5 h, a mistura foi tratada com 50 mL de
 EtOAc e lavada com H₂O (2 x 30 mL) e salmoura H₂O (20 mL). A camada
 10 orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo. O resíduo foi
 purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel (1-4% de EtOAc/DCM) para
 dar 1,85 g (84%) do composto do título como um sólido branco. Espectro de
 massas (ESI, m/z): Calculado para C₁₃H₁₆BrNO₃, 314,0 (M+H), encontrado
 314,2.

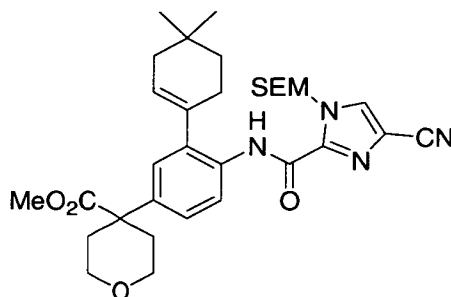
15 d) Metil éster do ácido 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-
 fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico



A uma mistura de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetraidro-pirano-4-
 carboxilato de metila (preparado na etapa anterior, 1,45 g, 4,61 mmols),
 ácido 4,4-dimetil-ciclohexen-1-il-borônico (782 mg, 5,08 mmols) e aduto de
 20 dicloro(1,1-bis-difenil-fosfino-ferroceno paládio (II) (Pd(dppf)Cl₂) dicloro-
 metano (337 mg, 0,461 mmol) em 40 mL de DMF adicionou-se K₃PO₄ (3,91
 g, 18,4 mmols). A mistura resultante foi agitada a 70°C por 18 h sob Ar.

Depois de resfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi tratada com 150 mL de EtOAc, e lavada com H₂O (3 x 30 mL) e salmoura (30 mL). A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel (0-2% de EtOAc/DCM) para produzir 1,14 g (72%) do composto do título como um sólido branco. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₉NO₃, 344,2 (M+H), encontrado 344,4.

e) Metil éster do ácido 4-[4-[[4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico



O composto do título foi preparado pelo procedimento de acoplamento do Exemplo 1, etapa (f) usando 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxilato de metila (preparado na etapa anterior, 650 mg, 1,89 mmol) e 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potássio (preparado no Exemplo 1, etapa (d), 636 mg, 2,08 mmols). A cromatografia em sílica-gel (DCM) produziu o composto do título (1,01 g, 90%) como um óleo incolor. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₃₂H₄₄N₄O₅Si, 593.3 (M+H), encontrado 593.0.

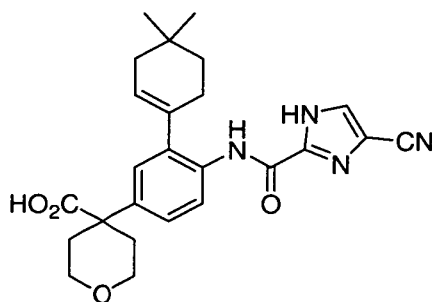
f) Metil éster do ácido 4-[4-[[4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico

O composto do título foi preparado pelo procedimento do Exemplo 1, etapa (g) usando metil éster do ácido 4-[4-[[4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado na etapa anterior, 550 mg, 0,927 mmol). O composto do título (411 mg, 96%) é um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ (s, 1H), 9,66(s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz),

7,74 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,78 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,59 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 1,11 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_4$, 463.2 (M+H), encontrado 463.2.

Exemplo 17

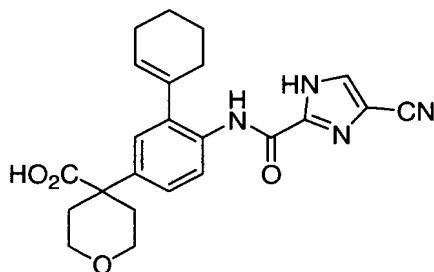
Ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico



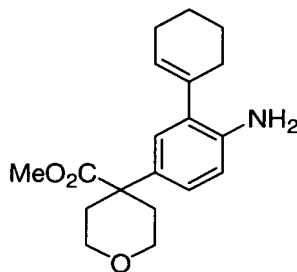
A uma solução de 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxilato de metila (preparado no Exemplo 16, etapa (f), 129 mg, 0,279 mmol) em 2 mL de THF/MeOH 1:1 adicionou-se NaOH 6 N (400 μ L, 2,40 mmols). Depois de agitar à temperatura ambiente por 2 dias, a mistura foi tratada com 10 mL de H_2O e lavada com EtOAc (3 x 10 mL). A camada aquosa foi acidificada até pH = 5 com ácido cítrico a 15% e extraída com EtOAc-MeOH 10:1 (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo, para produzir 119 mg (95%) do composto do título como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,20 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,75 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,61 (t, 2H, J = 11,5 Hz), 2,49 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,60 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 1,09 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_4$, 449.2 (M+H), encontrado 449.2.

Exemplo 18

Ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetraidro-pirano-4-carboxílico

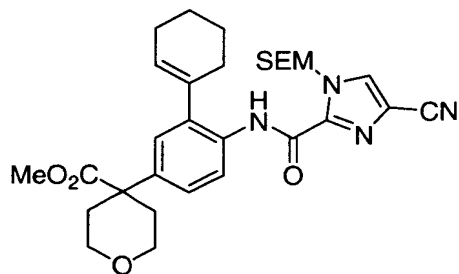


- a) Metil éster de ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetraidro-pirano-4-carboxílico



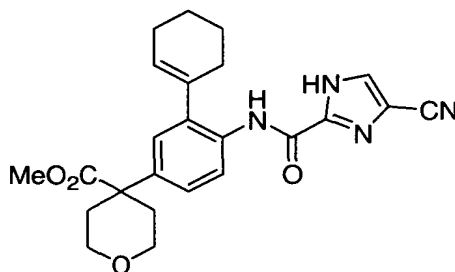
O composto do título foi preparado pelo procedimento de acoplamento de Suzuki do Exemplo 16, etapa (d) usando metil éster de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado no Exemplo 16, etapa (c), 380 mg, 1,21 mmol), e 2-ciclohex-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (277 mg, 1,33 mmol). A cromatografia em sílica-gel (0-2% de EtOAc/DCM) produziu o composto do título (268 mg, 70%) como um sólido branco. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{19}H_{25}NO_3$, 316.2 (M+H), encontrado 316.2.

- b) Metil éster de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetraidro-pirano-4-carboxílico



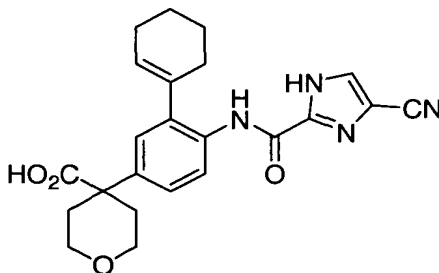
O composto do título foi preparado pelo procedimento de acoplamento do Exemplo 1, etapa (f) usando metil éster de ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado na etapa anterior, 250 mg, 0,793 mmol), e 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de potássio (preparado no Exemplo 1, etapa (d), 266 mg, 0,872 mmol). A cromatografia em sílica-gel (20% de EtOAc-hexano) produziu o composto do título (348 mg, 78%) como um óleo incolor. Espectro de massas (ESI, *m/z*): Calculado para C₃₀H₄₀N₄O₅Si, 565.3 (M+H), encontrado 565.0.

- 10 c) Metil éster de ácido 4-{4-[(4-ciano-1*H*-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetraidro-pirano-4-carboxílico



O composto do título foi preparado pelo procedimento do Exemplo 1, etapa (g) usando metil éster de ácido 4-(4-{4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1*H*-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado na etapa anterior, 339 mg, 0,600 mmol). O composto do título (249 mg, 95%) é um sólido amarelo-pálido. Espectro de massas (ESI, *m/z*): Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₄, 435,2 (M+H), encontrado 435,2.

- 15 d) Ácido 4-{4-[(4-ciano-1*H*-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetraidro-pirano-4-carboxílico



O composto do título foi preparado pelo procedimento do

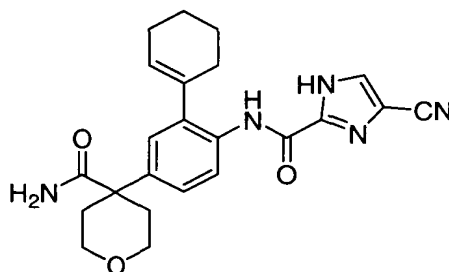
Exemplo 17, usando metil éster de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetraidro-pirano-4-carboxílico

(preparado na etapa anterior, 239 mg, 0,550 mmol). O composto do título (227 mg, 98%) é um sólido branco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,25 (d,

5 1H, J = 8,6 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,84 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,20-2,34 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,74-1,89 (m, 4H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₄N₄O₄, 421,2 (M+H), encontrado 421,1.

Exemplo 19

10 [4-(4-Carbamoil-tetraidro-piran-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

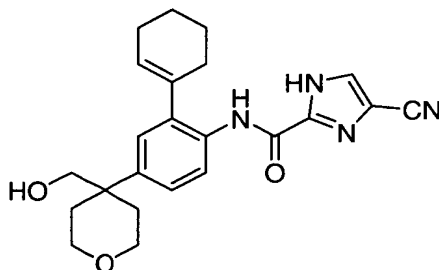


A uma solução do ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado no Exemplo 18, etapa (d), 14,5 mg, 0,0345 mmol) em 1 mL de THF adicionou-se ClCO₂Me (3,6 mg, 0,038 mmol). A mistura foi resfriada até 0°C, e adicionou-se DIEA (18 µL, 0,10 mmol). Depois de aquecer até a temperatura ambiente e agitar por uma hora, a mistura foi resfriada de volta para 0°C. Adicionou-se solução concentrada de hidróxido de amônio (25 µL, 0,37 mmol) e a mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 16 h. A reação foi tratada com 30 mL de EtOAc e lavada com salmoura (10 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (1-5 de MeOH/DCM) para produzir o composto do título (4,7 mg, 32%) como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 12,00 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,85 (m, 1H), 5,81 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 3,82

(m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,19-2,34 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).
Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{23}H_{25}N_5O_3$, 420,2 (M+H);
encontrado 420,1.

Exemplo 20

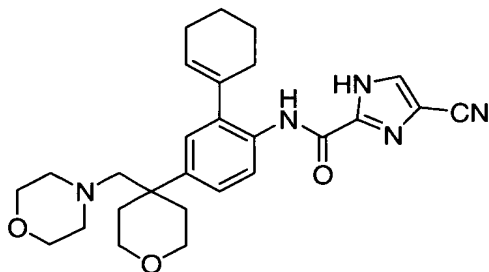
- 5 [2-Ciclohex-1-enil-4-(4-hidróxi-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido
4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



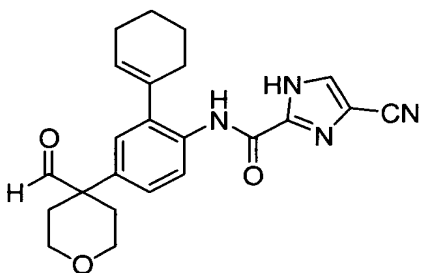
- A uma mistura do ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado no Exemplo 18, etapa (d), 20,0 mg, 0,0476 mmol) e trietilamina (Et_3N) (7,3 μL , 0,052 mmol) em 1 mL de THF a 0°C adicionou-se $ClCO_2Et$ (3,6 mg, 0,038 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h e adicionou-se $NaBH_4$ (5,4 mg, 0,14 mmol). Depois de agitar à temperatura ambiente por 16 h, a mistura foi tratada com 30 mL de EtOAc e 10 mL de ácido cítrico a 10%. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc (10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), H_2O (10 mL) e salmoura (10 mL). Depois de secar com Na_2SO_4 e concentrar sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (1-2% de MeOH/DCM) para produzir o composto do título (14 mg, 70%) como um sólido branco. ^1H -RMN (1:5 $CD_3OD/CDCl_3$; 400 MHz): δ 8,24 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,72(s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,84 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,54-3,60 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 4H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{23}H_{26}N_4O_3$, 407,2 (M+H), encontrado 407,1.

Exemplo 21

[2-Ciclohex-1-enil-4-(4-morfolin-4-il-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



- a) [2-ciclohex-1-enil-4-(4-formil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do
5 ácido
4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



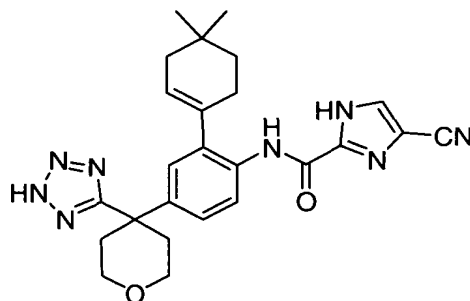
Uma mistura de [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidróxi-metil-tetraidro-
piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada
no Exemplo 20, 75,4 mg, 0,185 mmol), periodinano de Dess-Martin (157 mg,
10 0,369 mmol) e NaHCO_3 (155 mg, 1,85 mmol) em 3 mL de DCM foi agitada a
0°C por 0,5 h à temperatura ambiente por uma hora. Adicionou-se à reação
2 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a 10% e a mistura resultante foi agitada intensamente por
5 min. A mistura foi tratada com 20 mL de H_2O e extraída com EtOAc (2 x 40
mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa
15 saturada de NaHCO_3 (10 mL), H_2O (10 mL) e salmoura (10 mL). Depois de
secar com Na_2SO_4 e concentrar sob vácuo, o resíduo foi purificado por
cromatografia em sílica-gel (10-20% de EtOAc/DCM) para produzir o
composto do título (45 mg, 60%) como um sólido branco. Espectro de
massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$, 405,2 (M+H), encontrado
20 405,1.

b) [2-Ciclohex-1-enil-4-(4-morfolin-4-il-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

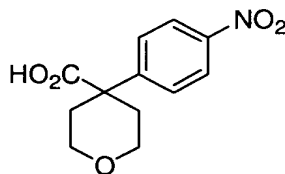
Uma mistura de [2-ciclohex-1-enil-4-(4-formil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada na etapa anterior, 30,5 mg, 0,0754 mmol), morfolina (14 μ L, 0,15 mmol) e boridreto de sódio (6,0 mg, 0,16 mmol) em 2 mL de DCM /THF 1:1 foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi então tratada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (10 mL) e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O (10 mL) e salmoura (10 mL). Depois de secar com Na_2SO_4 e concentrar sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (10-30% de EtOAc/DCM) para produzir o composto do título (28 mg, 77%) como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,76 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,86 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,13-2,21 (m, 6H), 1,77-1,98 (m, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$, 476,3 ($M+H$), encontrado 476,2.

Exemplo 22

5 {2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetraidro-piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



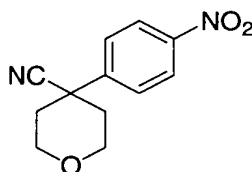
a) Ácido 4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-pirano-4-carboxílico



O composto do título foi preparado pelo procedimento do

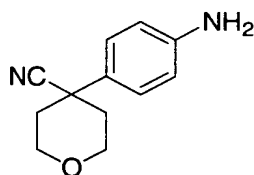
Exemplo 17 usando 4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado no Exemplo 16, etapa (a), 531 mg, 2,00 mmols) para produzir 465 mg (92%) de um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,24 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 3,93 (ddd, 2H, $J = 11,9, 3,8, 3,5$ Hz), 3,64 (ddd, 2H, $J = 11,9, 11,1, 2,3$ Hz), 2,55 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

b) 4-(4-Nitro-fenil)-tetraidro-pirano-4-carbonitrila



A uma mistura do ácido 4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado na etapa anterior, 251 mg, 1,00 mmol) e sulfonamida (115 mg, 1,20 mmol) em 1 mL de sulfolano adicionou-se cloreto de tionila (80 μL , 1,10 mmol). A mistura resultante foi agitada a 120°C por 16 h. Depois de resfriar até 0°C , a mistura foi neutralizada até pH 7 com solução 1 N de NaOH e tratada com 30 mL de EtOAc. A camada orgânica foi separada e lavada com H_2O (2 x 10 mL) e salmoura (10 mL). Depois de secar com Na_2SO_4 e concentrar sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (hexano/DCM 3:7) para produzir o composto do título (223 mg, 96%) como um sólido amarelo-pálido. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,30 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 4,13 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,07 (m, 2H).

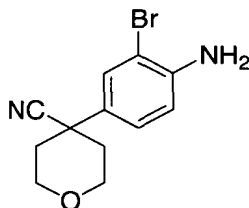
c) 4-(4-Amino-fenil)-tetraidro-pirano-4-carbonitrila



Uma mistura de 4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-pirano-4-carbonitrila (preparada na etapa anterior, 223 mg, 0,960 mmol) e 10% de Pd/C (112 mg, 50% em peso) em 10 mL de MeOH foi agitada à temperatura ambiente sob H_2 (pressão do balão) por uma hora. O catalisador de Pd foi removido por filtração em Celite e o filtrado foi concentrado, para dar 195 mg (100%) do

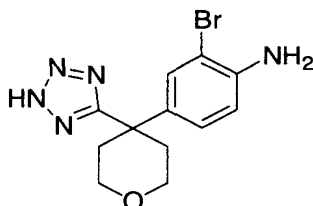
composto do título como um sólido amarelo-pálido. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{12}H_{14}N_2O$, 203.1 (M+H), encontrado 203,2.

d) 4-(4-Amino-3-bromo-fenil)-tetraidro-pirano-4-carbonitrila



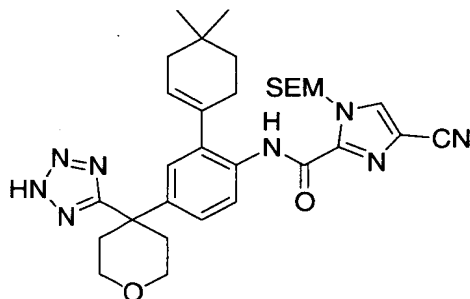
O composto do título foi preparado pelo procedimento do Exemplo 16, etapa (c) usando 4-(4-amino-fenil)-tetraidro-pirano-4-carbonitrila (preparada na etapa anterior, 195 mg, 0,964 mmol). A cromatografia em sílica-gel (20% de EtOAc/hexano) produziu o composto do título (166 mg, 61%) como um sólido branco. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{12}H_{13}BrN_2O$, 281.0 (M+H), encontrado 281,2.

10 e) 2-Bromo-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetraidro-piran-4-il]-fenil-amina



Uma mistura de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetraidro-pirano-4-carbonitrila (preparada na etapa anterior, 141 mg, 0,500 mmol), trimetilsililazida (133 μ L, 1,00 mmol) e fluoreto de tetrabutil-amônio (65 mg, 0,25 mmol) foi agitada a 120°C por 18 h sob Ar. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi tratada com 30 mL de EtOAc e lavada com H_2O (2 x 10 mL), solução aquosa de ácido cítrico a 15% (3 x 10 mL) e salmoura (10 mL). Depois de secar com Na_2SO_4 , a camada orgânica foi concentrada sob vácuo para produzir o composto do título (147 mg, 91%) como um sólido amarelo-pálido. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{12}H_{14}BrN_5O$, 324.0 (M+H), encontrado 324.1.

f) {2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetraidro-piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico



A uma mistura de 2-bromo-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetraidro-piran-4-il]-fenil-amina (70,0 mg, 0,216 mmol), ácido 4,4-dimetil-ciclohexen-1-il-borônico (36,6 mg, 0,238 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25,0 mg, 0,0216 mmol) em 2 mL de 1,4-dioxano adicionou-se solução aquosa 2,0 M de Na_2CO_3 (0,85 mL, 1,7 mmol). A mistura resultante foi agitada a 80°C por 2 dias sob Ar. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, a reação foi tratada com H_2O (20 mL) e lavada com EtOAc (2 x 10 mL). A mistura aquosa foi neutralizada até pH 6 com solução aquosa de ácido cítrico a 15% e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 e concentradas sob vácuo, pra produzir 76 mg de um produto bruto de 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetraidro-pirano-4-il]-fenil-amina como um óleo marrom. O produto foi usado no próximo experimento imediatamente, sem purificação adicional.

Ao produto bruto de 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetraidro-piran-4-il]-fenil-amina (76 mg, cerca de 0,22 mmol) em 2,5 mL de DMF adicionou-se 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potássio (preparado no Exemplo 1, etapa (d), 72 mg, 0,24 mmol), PyBroP (110 mg, 0,236 mmol) e DIEA (112 μL , 0,645 mmol). Depois de agitar à temperatura ambiente por 2 dias, a mistura foi tratada com 20 mL de H_2O e extraída com EtOAc (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O (2 x 10 mL) e salmoura (10 mL). Depois de secar com Na_2SO_4 e concentrar sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (1-3 de MeOH/DCM) para produzir

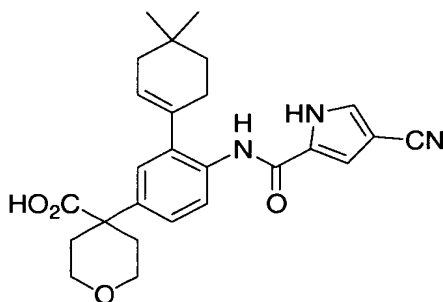
o composto do título (55 mg, 4% para duas etapas) como um sólido marrom-pálido. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{31}H_{42}N_8O_3Si$, 603.3 (M+H), encontrado 602.9.

- g) {2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetraidro-
5 piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

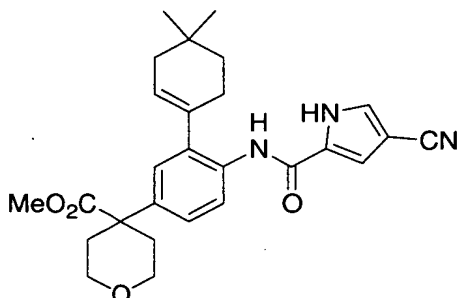
O composto do título foi preparado pelo procedimento do Exemplo 11, etapa (g) usando {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetraidro-piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada na etapa anterior,
10 51,2 mg, 0,0850 mmol). A cromatografia em sílica-gel (1-4% de MeOH/DCM) produziu o composto do título (17 mg, 43%) como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,73 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,58 (t,
15 2H, J = 6,3 Hz), 1,09 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{28}N_8O_2$, 473,2 (M+H), encontrado 473,2.

Exemplo 23

Ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico



- a) Metil éster de ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico



- Uma solução de metil éster de ácido 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado no Exemplo 16, etapa (d), 68,7 mg, 0,200 mmol), ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (*Canadian J. Chem.* 59, 2673 (1981)), 40,8 mg, 0,300 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (EDCI) (57,5 mg, 0,300 mmol), hidróxi-benzotriazol (HOBt) (40,5 mg, 0,300 mmol) e DIEA (105 μ L, 0,600 mmol) em 2,5 mL de DMF foi agitada à temperatura ambiente por 2 dias sob Ar. A mistura resultante foi tratada com H₂O (20 mL) e extraída com EtOAc (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O (10 mL) e salmoura (10 mL). Depois de secar com Na₂SO₄ e concentrar sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (10-20% de EtOAc/DCM) para produzir o composto do título (46 mg, 50%) como um sólido branco. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₃₁N₃O₄, 462,2 (M+H), encontrado 462,2.

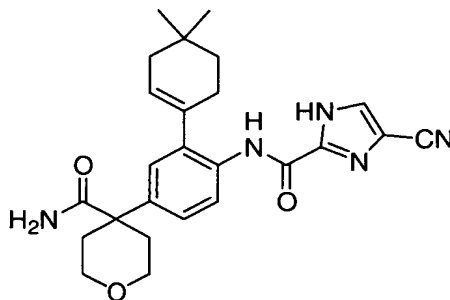
- b) Ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico

O composto do título foi preparado pelo procedimento do Exemplo 17, usando metil éster de ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado na etapa anterior, 28,0 mg, 0,0607 mmol). O composto do título (11,1 mg, 41%) é um sólido branco. ¹H-RMN (1:1 CDCl₃/CD₃OD; 400 MHz): δ 7,65 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,04 (s, 1H), 5,69 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 4H), 1,50 (t, 2H, J = 6,3

Hz), 0,98 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_4$, 448,2 (M+H), encontrado 448,2.

Exemplo 24

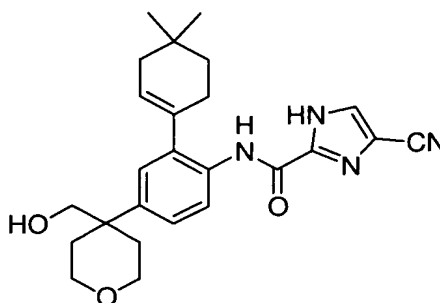
[4-(4-Carbamoil-tetraidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado pelo procedimento do Exemplo 19, usando ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado no Exemplo 17, 13,0 mg, 0,0290 mmol). A cromatografia em sílica-gel (5% de MeOH/DCM) produziu o composto do título (4,0 mg, 31%) como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,27 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,91 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,76 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 2H), 2,26-2,36 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 4H), 1,60 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,10 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_3$, 448,2 (M+H), encontrado 448,2.

Exemplo 25

[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A uma mistura de 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico (preparado no

Exemplo 16, etapa (f), 300 mg, 0,649 mmol) e NaBH_4 (123 mg, 3,24 mmols) em 10 mL de t-BuOH a 80°C adicionou-se MeOH (1,30 mL) durante 20 min. A mistura resultante foi agitada a 80°C por 32 horas sob Ar. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, e a mistura ser tratada com solução

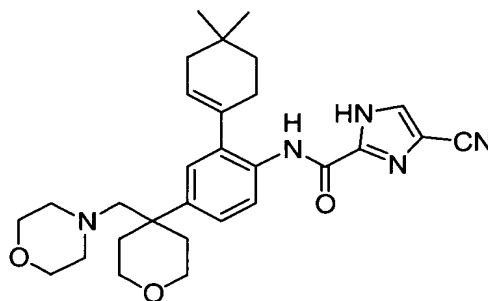
5 aquosa de ácido cítrico a 15% até pH 5. A mistura foi então tratada com 30 mL de H_2O e extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O (20 mL) e salmoura (10 mL), secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por

10 cromatografia flash em sílica-gel com 2-3% de MeOH/DCM para produzir 107 mg (38%) do composto do título como um sólido branco: δ 8.19 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7.95 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5.75 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 4H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.59 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1.08 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$, 435,2

15 (M+H), encontrado 435,1.

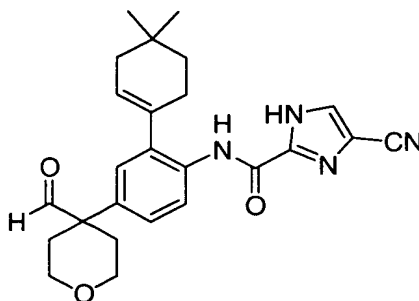
Exemplo 26

[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) [2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-formil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

20

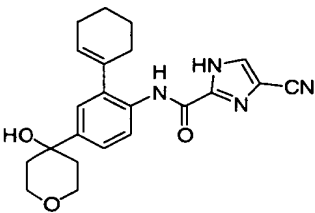
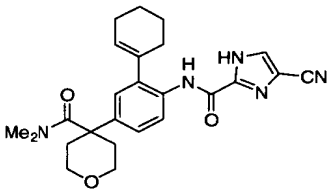
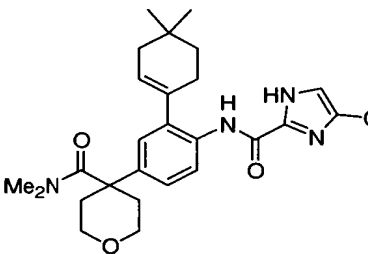


O composto do título foi preparado pelo procedimento do Exemplo 21, etapa (a) usando [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada no Exemplo 25, 40,0 mg, 0,0921 mmol) e periodinano de Dess-Martin (80,5 mg, 0,184 mmol). O composto do título (40 mg, 100%) foi obtido como um sólido branco e usado na próxima etapa sem purificação adicional. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_3$, 433,2 (M+H), encontrado 433,4.

b) [2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

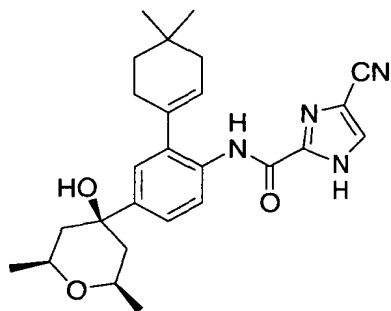
O composto do título foi preparado pelo procedimento do Exemplo 21, etapa (b) usando [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-formil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada na etapa anterior, 40,0 mg, 0,0921 mmol), morfolina (13 μ L, 0,14 mmol) e triacetóxi-boridreto de sódio (5,2 mg, 0,14 mmol). A cromatografia em sílica-gel (10-20% de EtOAc/DCM e depois 1-2% de MeOH/DCM) produziu o composto do título (20 mg, 43%) como um sólido branco. ^1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,78 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,25-2,31 (m, 2H), 2,11-2,22 (m, 8H), 1,93 (m, 2H), 1,61 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,13 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{29}H_{37}N_5O_3$, 504,3 (M+H), encontrado 504,3.

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com os exemplos, conforme indicado:

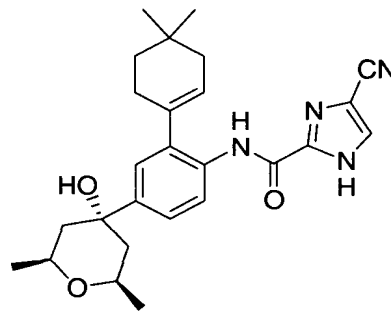
Exem- plo N ^o	Nome	Estrutura	Referên- cia de Procedi- mento	Espectro de massas
27	[2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 14, etapa (d)	(ESI, m/z) Calculado para C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ , 393,2 (M+H), encontrado 393,1.
28	[2-ciclohex-1-enil-4-(4-dimetil-carbamoil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 19	(ESI, m/z) Calculado para C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₃ , 448,2 (M+H), encontrado 448,2.
29	[4-(4-Dimetil-carbamoil-tetraidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 24	(ESI, m/z) Calculado para C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₃ , 476,3 (M+H), encontrado 476,2.

Exemplos 30 e 31

[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(cis-4-hidróxi-cis-2,6-dimetil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico e [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(trans-4-hidróxi-cis-2,6-dimetil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



31



32

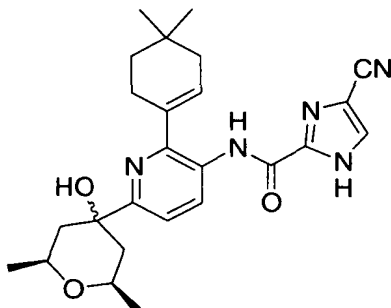
Os compostos do título foram preparados como descrito no Exemplo 1, etapa (h) usando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 1 (etapa g)) e cis-2,6- dimetil-tetraidropiran-4-ona (*Monatshefte fuer Chemie*, 136(7):1197-1203 (2005)).

31: Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_3$, 449.2 (M+H), encontrado 449.2.

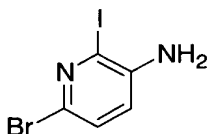
32: Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_3$, 449,2 (M+H), encontrado 449,2.

Exemplo 32

[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidróxi-Cis-2,6-dimetil-tetraidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

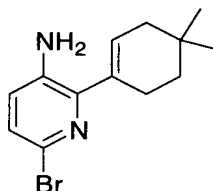


a) 6-Bromo-2-iodo-piridin-3-il-amina



A uma solução agitada de 6-bromo-piridin-3-il-amina (10,2 g, 0,0580 mol) e Ag_2SO_4 (18,1 g, 0,0580 mol) em EtOH (150 mL), sob agitação, adicionou-se I_2 (7,59 g, 0,0580 mol) e a reação foi deixada agitando de um dia para o outro. Neste ponto, adicionou-se hexano (200 mL) e a mistura resultante foi filtrada através de Celite. O solvente foi removido sob vácuo, dissolvido em CHCl_3 (200 mL), lavado com solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL), água (1 x 100 mL), e seco (Na_2SO_4). O solvente foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtOAc quente (100 mL), filtrado e tratado com hexanos (100 mL). A filtração deu 11,2 g (65%) de 6-bromo-2-iodo-piridin-3-il-amina como um material cristalino branco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 7,10 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 4,06 (br s, 2H).

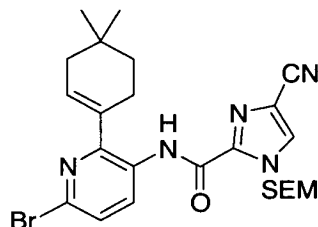
b) 6-Bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il-amina



Uma solução de 6-bromo-2-iodo-piridin-3-il-amina (como preparada na etapa anterior, 1,00 g, 3,35 mmols) em tolueno (27 mL) e EtOH (13,5 mL) foi tratada com solução aquosa 2,0 M de Na_2CO_3 (13,4 mL, 26,8 mmols) e ácido 4,4-dimetil-ciclohex-1-enil-borônico (567 mg, 3,68 mmols). A mistura foi desgaseificada por intermédio de ultra-som, colocada sob Ar, tratada com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (271 mg, 0,234 mmol), e aquecida até 80°C por 5 h. A mistura resfriada foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com água (2 x 50 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc (1 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas sob vácuo. A cromatografia em sílica-gel do resíduo em uma coluna Varian MegaBond Elut de 50 g com 10% de EtOAc/hexano produziu 668 mg (71%) de 6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il-

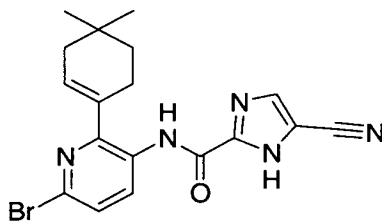
amina como um sólido bronzeado. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 7,06 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 5,95 (m, 1H), 3,86 (br s, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 1,99-1,97 (m, 2H), 1,51 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 0,99 (s, 6H).

c) [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado a partir de 6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il-amina (como preparada na etapa anterior, 60 mg, 0,21 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potássio (como preparado no Exemplo 1, etapa (d), 91,0 mg, 0,290 mmol), PyBroP (157 mg, 0,330 mmol) e DIEA (91,0 μL , 0,520 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa (f) (84 mg, 78%). ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9,91 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,79 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,00 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,62 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,12 (s, 6H), 0,98 (m, 2H).

d) [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida o ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado a partir de ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparado na etapa anterior) de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa (g). ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,53 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,03 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,04-5,99 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,61 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,09 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}$, 400,1 ($M+H$), encontrado 400,0.

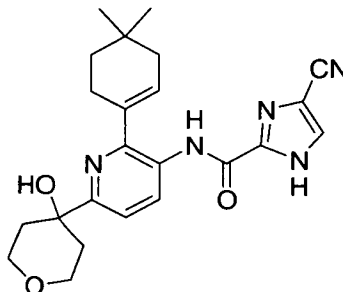
e) [2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidróxi-cis-2,6-dimetil-tetraidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 1, etapa (h), usando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparado na etapa anterior) e cis-2,6- dimetil-tertaidopiran-4-ona (*Monatshefte fuer Chemie*, 136(7):1197-1203 (2005)).

Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{31}N_5O_3$, 450.2 (M+H), encontrado 450.2.

10 Exemplo 33

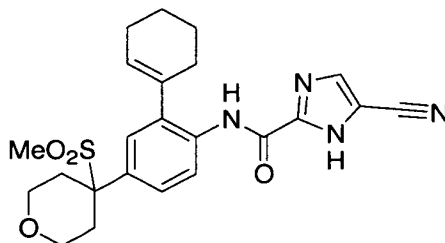
[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 1, etapa (h), usando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 32, etapa (d)) e tetraidropiran-4-ona. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{27}N_5O_3$, 422,2 (M+H), encontrado 422,2.

Exemplo 34

20 [2-Ciclohex-1-enil-4-(4-metanossulfonil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

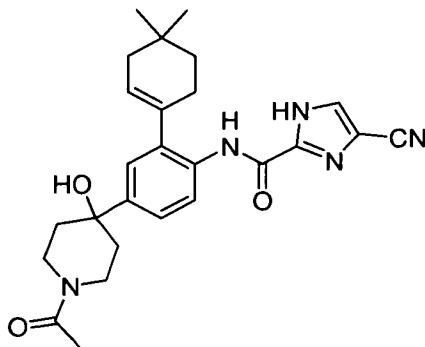


A uma mistura de [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-

il)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 27, 75 mg, 0,19 mmol) e metil-sulfinato de sódio (195 mg, 1,90 mmol) em 4 mL de metanol adicionou-se 0,28 mL (3,80 mmols) de TFA. A mistura foi agitada de um dia para o outro a 70°C e depois concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi fracionado entre EtOAc (20 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e depois concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparatória em sílica-gel (20% de acetato de etila/hexano) para produzir o composto do título como um óleo marrom-claro (18 mg, 21%). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 8,0), 7,71 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,87 (s, 1H), 3,90-3,81 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 4H), 2,07-1,79 (m, 8H).

Exemplo 35

[4-(1-Acetil-4-hidróxi-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado pelo procedimento do Exemplo 11, usando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparado no Exemplo 1, etapa (g), 80,0 mg, 0,200 mmol) e 1-acetil-piperidin-4-ona (123 µL, 1,00 mmol). A cromatografia em sílica-gel (2-5% de MeOH/DCM) produziu o composto do título (59,1 mg, 64%) como um óleo incolor. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,18 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,74 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,91-2,10 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,09 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₁N₅O₃, 462,2 (M+H),

encontrado 462,0.

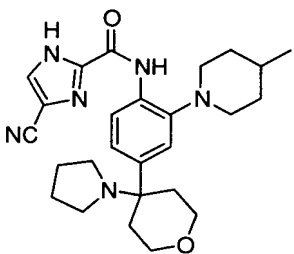
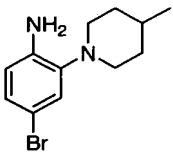
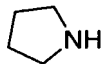
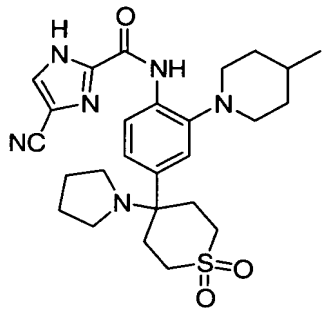
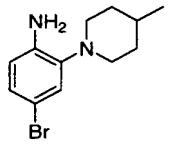
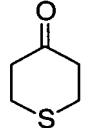
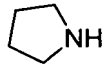
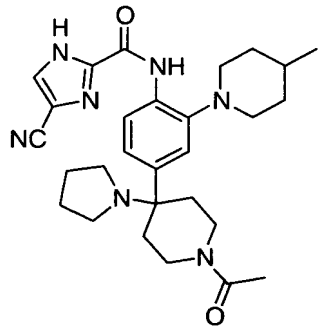
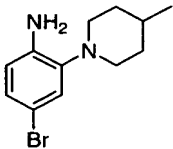
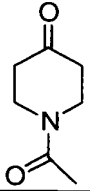
Os seguintes exemplos são produzidos de acordo com os procedimentos de exemplos anteriores com os reagentes correspondentes, como indicado na tabela abaixo:

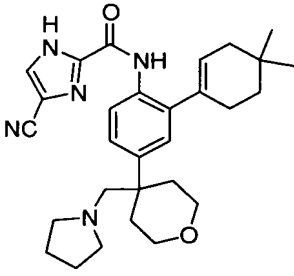
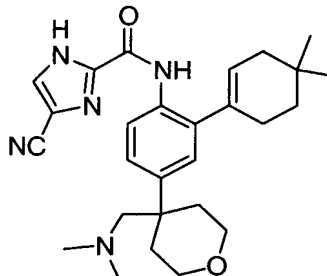
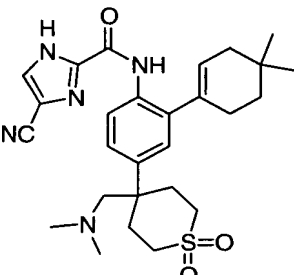
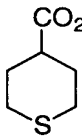
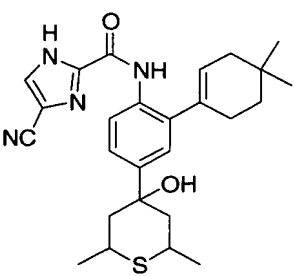
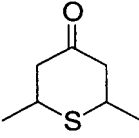
Ex. N ^o	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
36	{2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil-amino)-tetraidro-piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 4	
37	[4-[4-(2-Acetil-amino-etil-amino)-tetraidro-piran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 4	
38	{4-[4-(2-Acetil-amino-etil-amino)-tetraidro-piran-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 4	
39	{2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-metóxi-etil-amino)-tetraidro-piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico		Exemplo 1, etapas (f), (h); Exemplo 4	

Ex. N ^o	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
40	[4-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-tetraidro-piran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 4	
41	[4-(4-amino-1,1-dioxo-hexaidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 12; Exemplo 4	NH ₄ OH
42	[4-(4-dimetil-amino-1,1-dioxo-hexaidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 12; Exemplo 4	HNMe ₂
43	[4-(1-Acetil-4-dimetil-amino-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 35; Exemplo 4	HNMe ₂
44	{2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-tetraidro-piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 2	

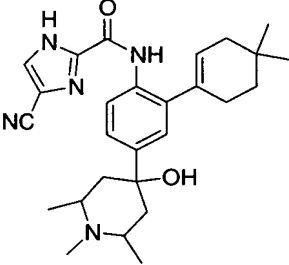
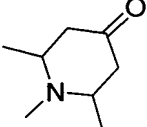
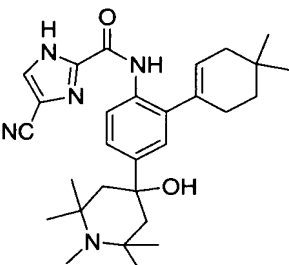
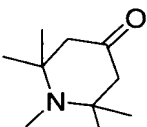
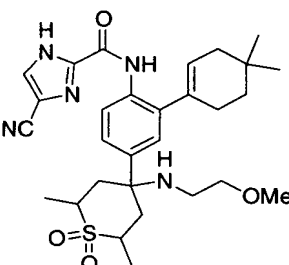
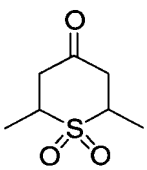
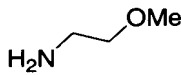
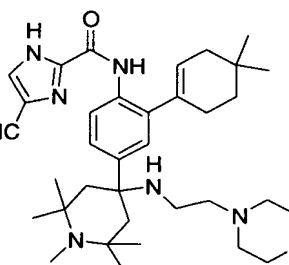
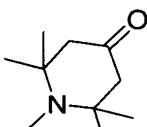
Ex. N°	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
45	{2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-tetraidro-piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico		Exemplo 1, etapas (f), (h); Exemplo 2	 (<i>Canadian J. Chem.</i> 59, 2673 (1981));
46	[4-[4-(2-Dimetil-amino-etóxi)-tetraidro-piran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico		Exemplo 1, etapas (f), (h); Exemplo 2	 (<i>Canadian J. Chem.</i> 59, 2673 (1981));
47	{2-(4-Metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil-amino)-tetraidro-piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 1, etapas (f)-(h); Exemplo 4	 (US 2005131022 A1);
48	[4-[4-(2-Dimetil-amino-etil-amino)-tetraidro-piran-4-il]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 1, etapas (f)-(h); Exemplo 4	 (US 2005131022 A1);

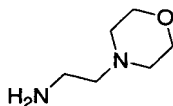
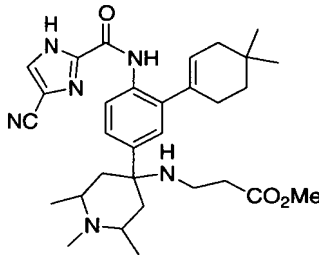
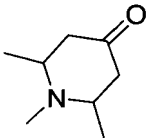
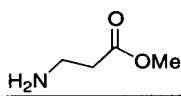
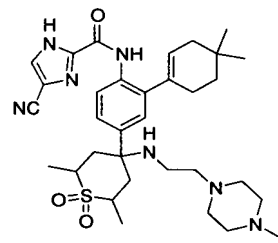
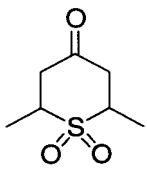
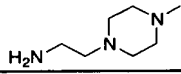
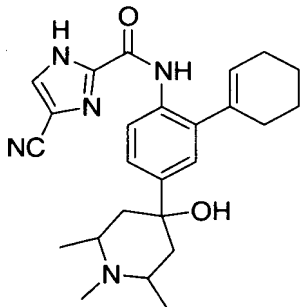
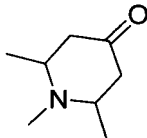
Ex. N°	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
49	[4-[4-(2-Dimetil-amino-etóxi)-tetraidro-piran-4-il]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 1, etapas (f)-(h); Exemplo 2	 (US 2005131022 A1);
50	{2-(4-Metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-tetraidro-piran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 1, etapas (f)-(h); Exemplo 2	 (US 2005131022 A1);
51	[4-(4-Amino-tetraidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 1, Etapas (f)-(h); Exemplo 4	 (US 2005131022 A1); NH ₄ OH
52	[4-(4-Dimetil-amino-tetraidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 1, Etapas (f)-(h); Exemplo 4	 (US 2005131022 A1); HNMe ₂

Ex. N°	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
53	[2-(4-Metil-piperidin-1-il)-4-(4-pirrolidin-1-il-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 1, Etapas (f)-(h); Exemplo 4	 (US 2005131022 A1); 
54	[4-(1,1-Dioxo-4-pirrolidin-1-il-hexaidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 1, Etapas (f)-(h); Exemplo 12 Exemplo 4	 (US 2005131022 A1);  MCPBA; 
55	[4-(1-Acetil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 1, Etapas (f)-(h); Exemplo 4	 (US 2005131022 A1); 

Ex. N°	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
				
56	[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-pirrolidin-1-il-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 26, etapa (b)	
57	[4-(4-Dimetil-amino-metil-tetraidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 26, etapa (b)	HNMe ₂
58	[4-(4-Dimetil-amino-metil-1,1-dioxo-hexaidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 16; etapa (a); Exemplo 12; Exemplo 16, Etapas (b)-(f); Exemplo 25; Exemplo 26, etapas (a)-(b)	 (Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 47(1-2), 157-64 (1990)); MCPBA; HNMe ₂
59	[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-2,6-dimetil-tetraidro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-		Ex. 1, etapa (h)	 Khimiya Geterotsikliches kikh Soedinenii,

Ex. N°	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
	carboxílico			<i>Sbornik, No. 2 (Kislorodsoderz hashchie Geterotsikly), 174-80, (1970)</i>
60	[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-2,6-dimetil-1,1-dioxo-hexaidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 1, etapa (h)	 <i>Journal of the American Chemical Society, 97(13), 3666-72, (1975).</i>
61	[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidróxi-8,8-dioxo-8λ ⁶ -tia-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 1, etapa (h)	 <i>Heterocycles 13 (Spec.Issue), 293-6, (1979),</i>
62	[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidróxi-8-metil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 1, etapa (h)	

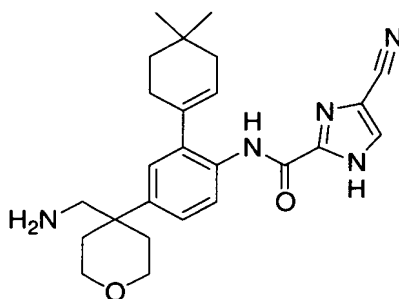
Ex. N°	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
63	[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-1,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 1, etapa (h)	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)
64	[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 1, etapa (h)	 EP 729947
65	{2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-metóxi-etol-amino)-2,6-dimetil-1,1-dioxo-hexaidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 1, etapa (h)	 <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 97(13), 3666-72. (1975). 
66	{2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[1,2,2,6,6-pentametil-4-(2-morfolin-4-il-etil-amino)-piperidin-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-		Ex. 1, etapa (h)	 EP 729947

Ex. N°	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
	carboxílico			
67	Metal ester do ácido 3-{4-[4-[(4-Ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,2,6-trimetil-piperidin-4-il-amino}-propiónico		Ex. 1, etapa (h)	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950) 
68	(2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[2,6-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil-amino]-1,1-dioxo-hexaidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il]-fenil)-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 1, etapa (h)	 <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 97(13), 3666-72. (1975). 
69	[2-Ciclohex-1-enil-4-(4-hidróxi-1,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 14, etapa (d)	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)

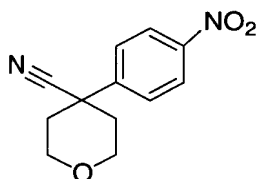
Ex. N°	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
70	{2-Ciclohex-1-enil-4-[1,2,6-trimetil-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-piperidin-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 14, etapa (d) Ex. 2	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)
71	{2-Ciclohex-1-enil-4-[1,2,6-trimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-piperidin-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 14, etapa (d) Ex. 2	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)
72	(2-Ciclohex-1-enil-4-{4-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-etóxi]-1,2,6-trimetil-piperidin-4-il}-fenil)-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 14, etapa (d) Ex. 2	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950) (ChemPacific)

Exemplo 73

[4-(4-Amino-metil-tetraidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-
amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

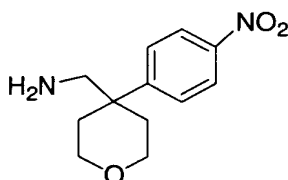


a) 4-(4-Nitro-fenil)-tetraidro-pirano-4-carbonitrila



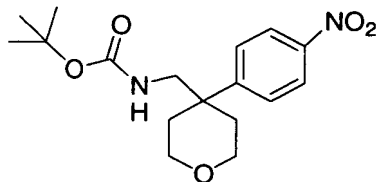
- 5 Uma pasta fluida de NaH (95%, seco, 2,4 eq) em DMSO é tratada com 4-(nitro-fenil)-acetonitrila (1 eq) em parcelas e agitada à temperatura ambiente até cessar a evolução de H₂. A mistura é tratada com 1-bromo-2-(2-bromo-etóxi)-etano (1,2 eq) e agitada a 70°C por 3 horas. A solução é diluída com EtOAc e lavada com água. A camada orgânica é
- 10 seca (MgSO₄) e concentrada sob vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel com um solvente apropriado, para produzir o composto do título.

b) C-[4-(4-Nitro-fenil)-tetraidro-piran-4-il]-metil-amina



- Uma solução de 4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-pirano-4-carbonitrila
- 15 (como preparada na etapa anterior) em THF é tratada com ZrCl₄ e NaBH₄ (*Synthesis*, (12), 995-6 (1988)) à temperatura ambiente. A mistura é diluída com EtOAc e lavada com água. A camada orgânica é seca (MgSO₄) e concentrada sob vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel com o solvente apropriado, para produzir o composto do título.

c) Terc-butil éster de ácido[4-(4-Nitro-fenil)-tetraidro-piran-4-il-metil]-carbâmico



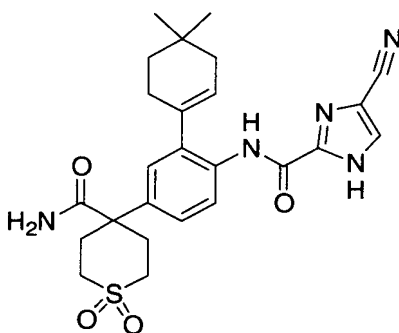
Uma solução de C-[4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-piran-4-il]-metil-
 amina (como preparada na etapa anterior) em THF é tratada com BOC₂O à
 5 temperatura ambiente. A mistura é diluída com EtOAc e lavada com água.
 A camada orgânica é seca (MgSO₄) e concentrada sob vácuo. O resíduo é
 purificado por cromatografia em sílica-gel com o solvente apropriado, para
 produzir o composto do título.

d) [4-(4-Amino-metil-tetraidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-
 10 amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

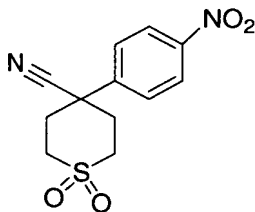
O composto do título é preparado a partir de [4-(4-nitro-fenil)-
 tetraidro-piran-4-il-metil]-carbamato de t-butila (como preparado na etapa
 anterior), de acordo com o procedimento do Exemplo 22, etapa (c), e
 Exemplo 1, etapas (e)–(g).

15 Exemplo 74

[4-(4-Carbamoil-1,1-dioxo-hexaidro-1λ⁶tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-
 enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

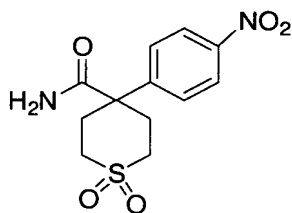


a) 4-(4-Nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopirano-4-carbonitrila



O composto do título é preparado a partir de 4-(nitro-fenil)-acetonitrila e 1-bromo-2-(2-bromo-etanossulfonil)-etano, de acordo com o procedimento do Exemplo 73, etapa (a).

5 b) Amida do ácido 4-(4-Nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopirano-4-carboxílico



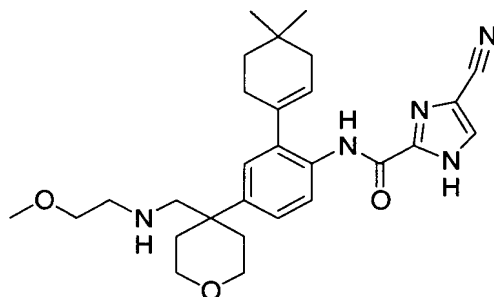
Uma solução de 4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopirano-4-carbonitrila (como preparada na etapa anterior) em etanol e água é tratada com NaBO₃ (*Synthetic Communications*, 20(4), 563-71, (1990)). A mistura é diluída com EtOAc e lavada com água. A camada orgânica é seca (MgSO₄) e concentrada sob vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel com o solvente apropriado, para produzir o composto do título.

10 c) [4-(4-Carbamoil-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

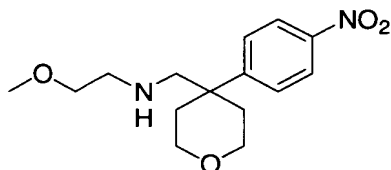
15 O composto do título foi preparado a partir de amida do ácido 4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopirano-4-carboxílico (como preparada na etapa anterior), de acordo com o procedimento do Exemplo 22, etapa (c), and Exemplo 1, etapas (e)–(g).

Exemplo 75

(2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-{4-[(2-metóxi-etil-amino)-metil]-tetraidro-piran-4-il}-fenil)-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) (2-Metóxi-etil)-[4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-piran-4-il-metil]-amina



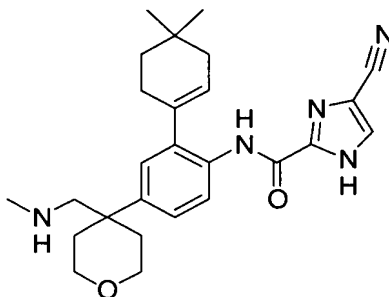
5 Uma solução de C-[4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-piran-4-il]-metil-
amina (como preparada no Exemplo 73, etapa (b)) em THF é tratada com
1-bromo-2-metóxi-etano e TEA. A mistura é diluída com EtOAc e lavada com
água. A camada orgânica é seca (MgSO₄) e concentrada sob vácuo.
10 O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel com o solvente
apropriado, para produzir o composto do título.

b) (2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-{4-[(2-metóxi-etil-amino)-metil]-tetraidro-piran-4-il}-fenil)-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

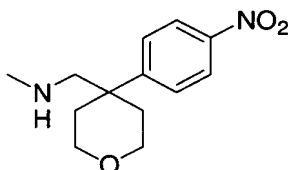
15 O composto do título é preparado a partir de (2-metóxi-etil)-[4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-piran-4-il-metil]-amina (como preparada na etapa anterior), de acordo com o procedimento do Exemplo 22, etapa (c), e Exemplo 1, etapas (e)–(g).

Exemplo 76

[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-metil-amino-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) Metil-[4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-piran-4-il-metil]-amina



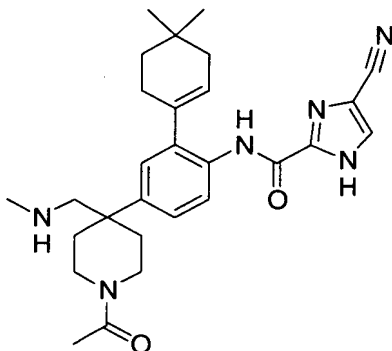
- 5 Uma solução de C-[4-(4-nitro-fenil)-tetraidro-piran-4-il]-metil-
 amina (como preparada no Exemplo 73, etapa (b)) em DCM é tratada com
 formaldeído de acordo com o procedimento da literatura encontrado em *J.*
Org. Chem., 61:3849-3862, (1996). A mistura é diluída com EtOAc e lavada
 com água. A camada orgânica é seca (MgSO₄) e concentrada sob vácuo.
- 10 O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel com o solvente
 apropriado, para produzir o composto do título.

b) [2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-metil-amino-metil-tetraidro-
 piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

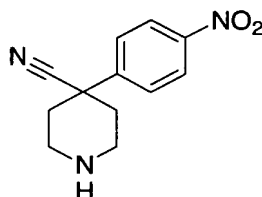
- 15 O composto do título é preparado a partir de metil-[4-(4-nitro-
 fenil)-tetraidro-piran-4-il-metil]-amina (como preparada na etapa anterior), de
 acordo com os procedimentos do Exemplo 22, etapa (c), e Exemplo 1,
 etapas (e)–(g).

Exemplo 77

[4-(1-Acetil-4-metil-amino-metil-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

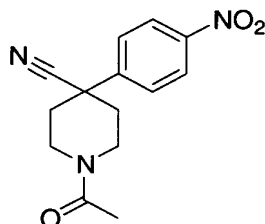


a) 4-(4-Nitro-fenil)-piperidin-4-carbonitrila



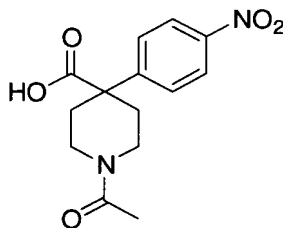
5 O composto do título é preparado a partir de 4-(nitro-fenil)-acetonitrile e cloridrato de mecloretamina, de acordo com o procedimento do Exemplo 73, etapa (a).

b) 1-Acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-carbonitrila



10 Uma solução de 4-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-carbonitrila (como preparada na etapa anterior) em CH_2Cl_2 é tratada com CH_3COCl e DIEA. A mistura é lavada com água, e a camada orgânica é seca (MgSO_4) e concentrada sob vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel com o solvente apropriado, para produzir o composto do título.

c) Ácido 1-acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-carboxílico



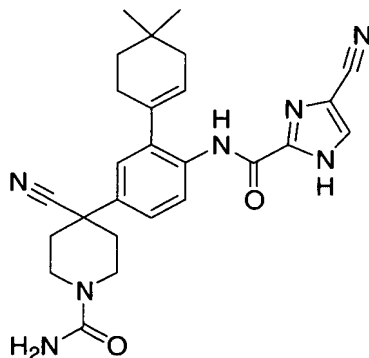
Uma solução de 1-acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-carbonitrila (como preparada na etapa anterior) em EtOH e solução aquosa de NaOH é aquecida até o refluxo. A mistura é tratada com solução aquosa de HCl e extraída com EtOAc. A camada orgânica é seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em fase reversa, para produzir o composto do título.

d) [4-(1-Acetil-4-metil-amino-metil-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

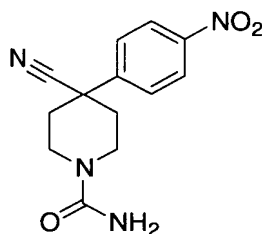
O composto do título é preparado a partir de ácido 1-acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-carboxílico (como preparado na etapa anterior), de acordo com os procedimentos do Exemplo 20, do Exemplo 21, etapas (a)-(b), Exemplo 22, etapas (c)-(d), e Exemplo 1, etapas (e)-(g).

Exemplo 78

15 Amida do ácido 4-ciano-4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



a) Amida do ácido 4-ciano-4-(4-nitro-fenil)-piperidin-1-carboxílico



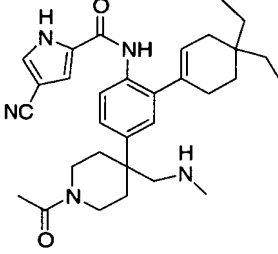
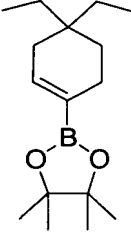
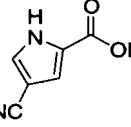
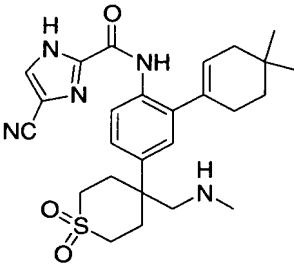
O composto do título é preparado a partir de 4-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-carbonitrila (como preparada no Exemplo 77, etapa (a)), usando cloro-formiato de 4-nitro-fenila e amônia em 1,4-dioxano, de acordo com o procedimento descrito em *QSAR & Combinatorial Science*, 23(10):854-858 (2004).

b) Amida do ácido 4-ciano-4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

O composto do título é preparado a partir de amida do ácido 4-ciano-4-(4-nitro-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como preparada na etapa anterior), de acordo com os procedimentos no Exemplo 22, etapa (c) e Exemplo 1, etapas (e)-(g).

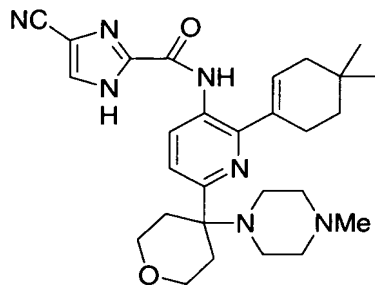
Os seguintes exemplos são produzidos de acordo com os procedimentos dos exemplos anteriores com os reagentes correspondentes, como indicado na tabela abaixo:

Ex. N°	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
79	[4-[(4-Acetil-amino-metil)-tetraidro-piran-4-il]-2-(4,4-dietil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 73, etapas (a)-(c); Ex. 22, etapa (c) e Ex. 1, etapas (e)-(g)	 (WO 2005063705)

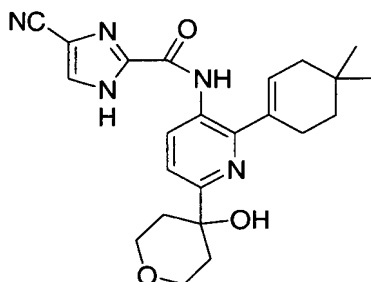
Ex. N ^o	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
80	[4-(1-Acetyl-4-metil-amino-metil-piperidin-4-il)-2-(4,4-dietil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico		Ex. 77, etapas (a) e (b)	 (WO 2005063705)  (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))
81	[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-metil-amino-metil-1,1-dioxo-hexaidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 74, etapa (a); Ex. 73, etapa (b)-(d); Ex. 76, etapa (a)	

Exemplo 82

{2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-tetraidro-piran-4-il]-piridin-3-il}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) [2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado a partir de [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida do ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 32, etapa (d)) e tetraidro-piran-4-ona de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa (h).

b) {2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-tetraidro-piran-4-il]-piridin-3-il}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

O composto do título é preparado a partir de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidróxi-tetraidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada na etapa anterior) e N-metil-piperazina, de acordo com o procedimento do Exemplo 4.

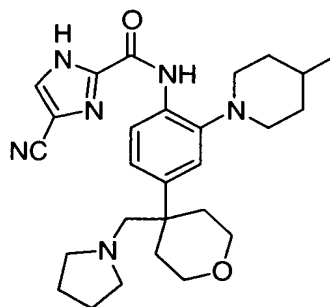
Os seguintes exemplos são produzidos de acordo com os procedimentos dos exemplos anteriores com os reagentes correspondentes, como indicado na tabela abaixo:

Ex. N ^o	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
83	{2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(2-morfolin-4-il-etil-amino)-tetraidro-piran-4-il]-piridin-3-il}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 82	 B(OH) ₂ (Combi-Blocks)

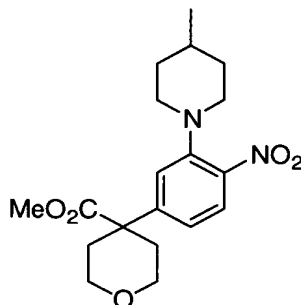
Ex. N°	Nome	Estrutura	Referência de Procedimento	Reagentes
84	{2-(4,4-Dietil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(3-dimetil-amino-propóxi)-tetraidro-piran-4-il]-piridin-3-il}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Exemplo 82, etapa (a); Ex. 2	
85	{2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-tetraidro-piran-4-il]-piridin-3-il}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ex. 82	

Exemplo 86

[2-(4-Metil-piperidin-1-il)-4-(4-pirrolidin-1-il-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

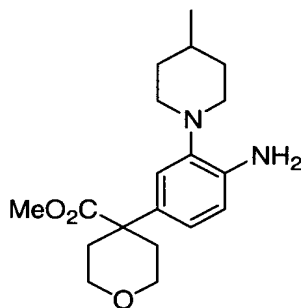


a) Metil éster de ácido 4-[3-(4-metil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico



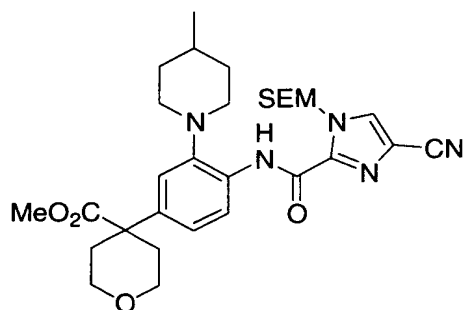
O composto do título é preparado pelo procedimento do Exemplo 16, etapa (a), usando metil éster de ácido tetraidro-pirano-4-carboxílico e 1-(5-bromo-2-nitro-fenil)-4-metil-piperidina (US 2005131022 A1).

b) Metil éster de ácido 4-[4-Amino-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico



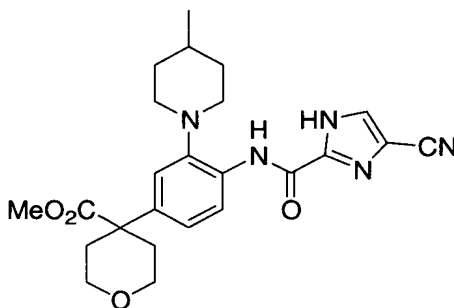
O composto do título é preparado pelo procedimento de reação do Exemplo 16, etapa (b), usando metil éster de ácido 4-[3-(4-metil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico (como preparado na etapa anterior).

c) Metil éster de ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico



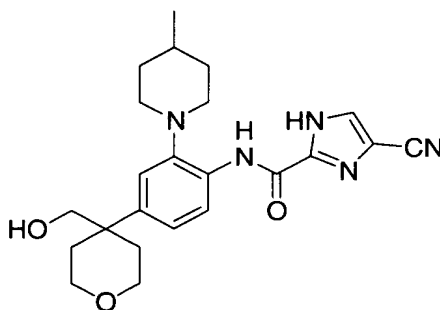
O composto do título é preparado pelo procedimento do Exemplo 16, etapa (e), usando metil éster de ácido 4-[4-amino-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico (como preparado na etapa anterior) e 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de potássio (como preparado no Exemplo 1, etapa (d)).

d) Metil éster de ácido 4-[4-[(4-ciano-1*H*-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico



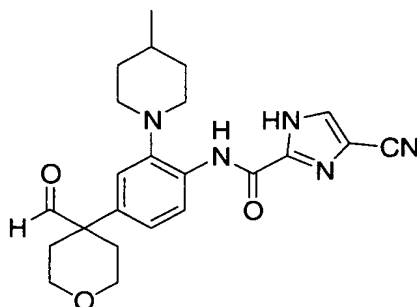
O composto do título é preparado pelo procedimento do Exemplo 16, etapa (f), usando metil éster de ácido 4-[4-[(4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1*H*-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico (como preparado na etapa anterior).

e) [4-(4-Hidróxi-metil-tetraidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico



O composto do título é preparado pelo procedimento do Exemplo 25, usando metil éster de ácido 4-[4-[(4-ciano-1*H*-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetraidro-pirano-4-carboxílico (como preparado na etapa anterior).

- f) [4-(4-Formil-tetraidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



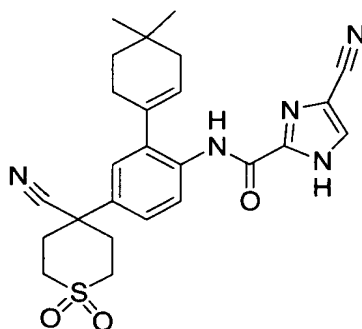
- O composto do título é preparado pelo procedimento do Exemplo 26, etapa (a), usando [4-(4-hidróxi-metil-tetraidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada na etapa anterior).

- g) [2-(4-Metil-piperidin-1-il)-4-(4-pirrolidin-1-il-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

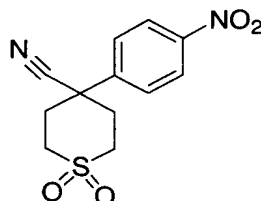
- O composto do título é preparado pelo procedimento do Exemplo 26, etapa (b), usando [4-(4-formil-tetraidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada na etapa anterior) e pirrolidina.

Exemplo 87

- 15 [4-(4-Ciano-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

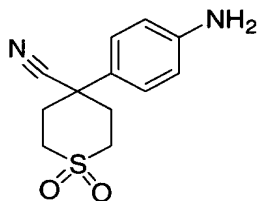


- a) 4-(4-Nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopirano-4-carbonitrila



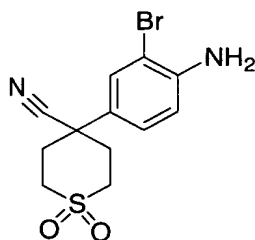
Uma pasta fluida de NaH (71,4 mg, 1,79 mmol, dispersão a 60%) em DMSO (3 mL) e THF (1 mL) foi tratada com (4-nitro-fenil)-acetonitrila sólida (121 mg, 0,744 mmol) e agitada à temperatura ambiente por 3 min. Uma solução de 1-bromo-2-(2-bromo-etanossulfonil)-etano (250 mg, 0,893 mmol) em THF (3 mL) foi adicionada, e a mistura foi aquecida até 70°C por 1,5 h. A mistura foi fracionada entre EtOAc (100 mL) e água (75 mL), e adicionou-se salmoura (25 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (1 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas sob vácuo. A cromatografia em sílica-gel do resíduo em uma coluna Isolute SPE de 20 g com 10-50% de EtOAc/hexano produziu o composto do título (205 mg, 98%) como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,33 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,64-3,52 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,54-2,44 (m, 2H).

b) 4-(4-Amino-fenil)-1,1-dioxo-hexaidro-1λ⁶-tiopirano-4-carbonitrila



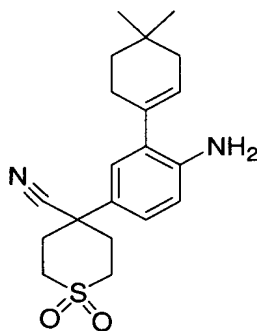
Uma suspensão de 4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexaidro-1λ⁶-tiopirano-4-carbonitrila (205 mg, 0,731 mmol, como preparada na etapa anterior) em EtOH (5 mL) e água (5 mL) foi tratada com NH₄Cl sólido (204 mg, 3,66 mmols) e Fe em pó (392 mg, 7,31 mmols), e aquecida até 50°C por 1.5 h. A mistura resfriada foi filtrada através de Celite, e a torta do filtro foi lavada com MeOH. Os solventes foram evaporados sob vácuo. O resíduo foi diluído com água (30 mL) e extraído com EtOAc (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas sob vácuo. A cromatografia do resíduo em sílica-gel do resíduo em uma coluna Varian MegaBond Elut SPE de 50 g com 50% de EtOAc/hexano produziu o composto do título (114 mg, 62%) como um sólido amarelo-pálido. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₁₂H₁₄N₂O₂S, 251.1 (M+H), encontrado 251.2.

c) 4-(4-Amino-3-bromo-fenil)-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopirano-4-carbonitrila



Uma solução de 4-(4-amino-fenil)-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopirano-4-carbonitrila (114 mg, 0,455 mmol, como preparada na etapa anterior) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi resfriada até 0°C, tratada com NBS sólida (77,0 mg, 0,433 mmol) e agitada nesta temperatura por 30 min. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (20 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (1 x 20 mL). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (1 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas sob vácuo. A cromatografia em sílica-gel do resíduo em uma coluna Varian MegaBond Elut SPE de 50 g com 50% de EtOAc-hexano produziu o composto do título (136 mg, 90%) como um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 7,53 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,23 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,40-4,15 (br s, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,26-3,11 (m, 2H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,51-2,38 (m, 2H).

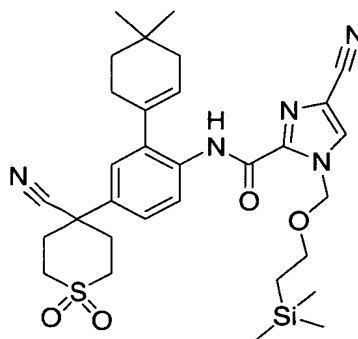
d) 4-[4-Amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopirano-4-carbonitrila



5 Uma solução de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopirano-4-carbonitrila (109 mg, 0,332 mmol, como preparada na etapa anterior) em DMF (4 mL) foi tratada com 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (94,1 mg, 0,398 mmol) e solução aquosa de Na_2CO_3 (1,32 mL, 2,66 mmol, 2,0 M). A mistura foi

desgaseificada por intermédio de ultra-som, colocada sob Ar, tratada com Pd(dppf)Cl₂ (24,3 mg, 0,034 mmol), e aquecida até 60°C por 24 h. A mistura resfriada foi diluída com EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (4 x). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas sob vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia em sílica-gel em uma coluna Isolute SPE de 50 g (sistema FlashMaster) com 25% de EtOAc-hexano produziu o composto do título (119 mg, 100%) como um sólido branco. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₀H₂₆N₂O₂S, 359.2 (M+H), encontrado 359.3.

- 10 e) [4-(4-Ciano-1,1-dioxo-hexaidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico



- Uma solução de 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,1-dioxo-hexaidro-1λ⁶-tiopirano-4-carbonitrila (119 mg, 0,332 mmol, como preparada na etapa anterior) e 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potássio (123 mg, 0,398 mmol, como preparado no Exemplo 1, etapa (d)) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi tratada com PyBroP (217 mg, 0,465 mmol) e DIEA (231 μL, 1,33 mmol) à temperatura ambiente por 45 min. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (30 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1 x 30 mL). A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (1 x 30 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas sob vácuo. A cromatografia em sílica-gel do resíduo em uma coluna Isolute SPE de 20 g (sistema FlashMaster) com 10-25% de EtOAc-hexano produziu o composto do título (193 mg, 95%) como um sólido esbranquiçado. Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para

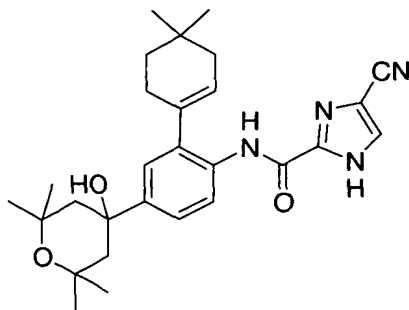
$C_{31}H_{41}N_5O_4SSi$, 608,3 (M+H), encontrado 608,3.

f) [4-(4-Ciano-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

Uma solução de [4-(4-ciano-1,1-dioxo-hexaidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetil-silanil-etóxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxílico (193 mg, 0,318 mmol, como preparada na etapa anterior) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi tratada com TFA (2 mL) e agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Adicionou-se EtOH (5 mL), e a mistura foi concentrada até secar. O resíduo foi captado em CH_2Cl_2 e lavado cuidadosamente com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (1 x). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (1 x), e as camadas aquosas combinadas foram secas com $MgSO_4$ e concentradas sob vácuo. A cromatografia em sílica-gel do resíduo em uma coluna Isolute SPE de 20 g (sistema FlashMaster) com 25-50% de EtOAc-hexano produziu o composto do título (50,4 mg, 33%) como um sólido branco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,39 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,85-5,80 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,13 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{27}N_5O_3S$, 478,2 (M+H), encontrado 478,2.

Exemplo 88

- 5 [2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-2,2,6,6-tetrametil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

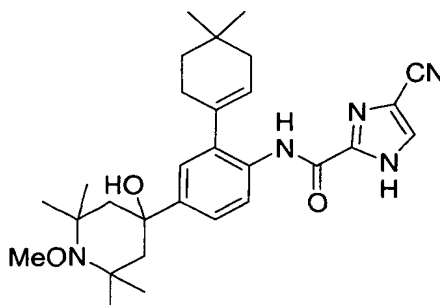


O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 1, etapa (h), usando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 1,

etapa (g), e 2,2,6,6-tetrametil tetraidropiran-4-ona (WO 2005012220). ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,16 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,98 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 5,74 (br s, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,56-1,58 (m, 8H), 1,56 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

Exemplo 89

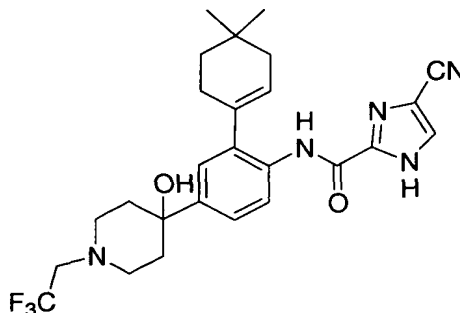
[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-1-metóxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 1, etapa (h), usando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 1, etapa (g), e 1-metóxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ona (WO 9854174). ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,21(d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,01 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 5,75 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,09 (m, 4H), 1,72 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,10 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$, 506,3 (M+H), encontrado 506,3.

Exemplo 90

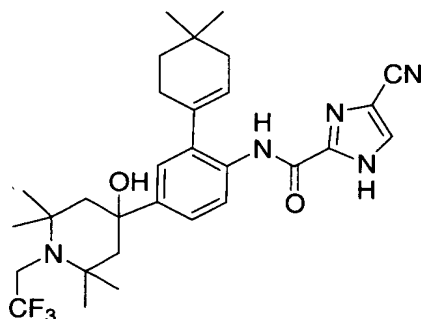
{2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-hidróxi-1-(2,2,2-trifluór-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



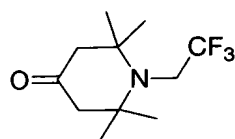
O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 1, etapa (h), usando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 1, etapa (g), e 1-(2,2,2-trifluór-etil)-piperidin-4-ona (WO 9621452). ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 12,9 (br s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,73 (br s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,91-3,23 (m, 4H), 1,93-2,32 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,08 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₀F₃N₅O₂, 502,5 (M+H), encontrado 502,2.

10 Exemplo 91

{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-hidróxi-2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluór-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) 2,2,6,6-Tetrametil-1-(2,2,2-trifluór-etil)-piperidin-4-ona



A uma solução de 2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluór-etil)-piperidin-4-ol (780 mg, 3,25 mmol; *J. Phys. Org. Chem.*, 16(3), 175-182 (2003)) em DCM (50 mL), periodinano de Dess-Martin (1,6 g, 3,2 mmol; *Adv. Syn. Catalysis*, 346, 111-124 (2004)) adicionou-se em parcelas a 0°C. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 48 horas, diluída como solução saturada de NaHCO₃ (50 mL) e extraída com DCM (3 x 25 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo. O óleo resultante foi cromatografado em sílica (10-50% de EtOAc/hexano) para obter o composto do título (309 mg, 40%).

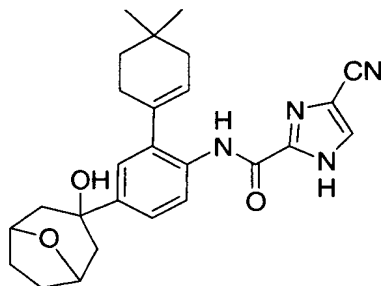
Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{11}H_{18}F_3N$, 238,1 (M+H), encontrado 238,0.

- b) {2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-hidróxi-2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluór-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 1, etapa (h), usando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 1, etapa (g), e 2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluór-etil)-piperidin-4-ona (como preparada acima). ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,73 (br s, 1H), 4,18 (m, 2H), 2,28- 2,36 (m, 4H), 2,08 (m, 4H), 1,73 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,42 (m, 6H), 1,08 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{30}H_{38}F_3N_5O_2$, 558,3 (M+H), encontrado 558,0.

15 Exemplo 92

[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidróxi-8-oxa-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

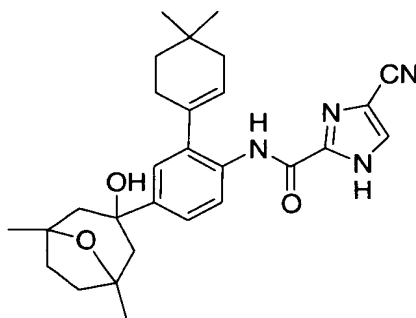


O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 1, etapa (h), usando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 1, etapa (g)) e 8-oxa-biciclo-[3,2,1]octan-3-ona (*Liebigs Annalen der Chemie*, (1), 1-5 (1987)). ^1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 11,69 (br s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,79-5,74 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,10 (s, 6H). Espectro de massas

(ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_3$, 447,2 (M+H), encontrado 447,1.

Exemplo 93

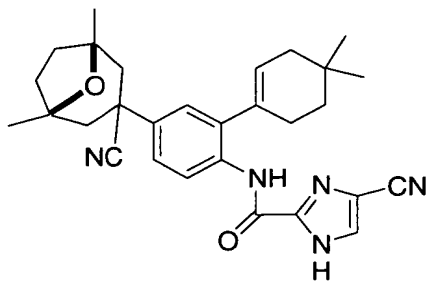
[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidróxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



5 O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 1, etapa (h), usando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 1, etapa (g)) e 1,5-dimetil-8-oxa-biciclo-[3,2,1]octan-3-ona (*J. Org. Chem.*, 64(10), 3398-3408 (1999)), ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ 14,25 (bs, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J = 2,3, 8,6$ Hz), 7,27 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 4H), 1,53 – 1,47 (m, 4H), 1,23 (s, 6H), 1,00 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para $C_{28}H_{34}N_4O_3$, 475.2 (M+1), encontrado 475,1.

15 Exemplo 94

[4-(3-Ciano-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

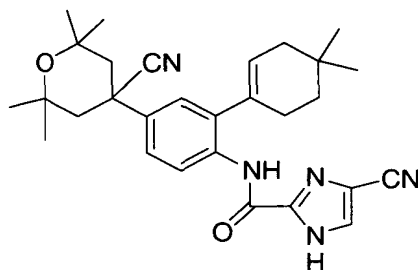


A uma pasta fluida de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidróxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo-[3,2,1]oct-3-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (21 mg, 0,044 mmol, como preparada no Exemplo 93)

- em 1 mL de DCM a 0°C adicionou-se TMSCN (25 µL, 0,19 mmol), e em seguida, SnCl₄ (4 mg, 0,01 mmol) dissolvido em 0,08 mL de DCM. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e tratada novamente com 25 µL de TMSCN e depois SnCl₄ (8 mg, 0,02 mmol) em 0,2 mL de DCM. Depois de a
- 5 reação ficar homogênea, adicionou-se 1 mL de MeOH e em seguida 2 mL de água. A mistura foi agitada por 5 min, adicionou-se CHCl₃ (5 mL) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo. A purificação do resíduo duas vezes por TLC preparatória (5% de MeOH-CHCl₃, e depois 50% de EtOAc-hexanos)
- 10 produziu o composto do título (6 mg, 28%). ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,09 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 5,66-5,64 (m, 1H), 2,80-2,56 (m, 4H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,25 (s, 1H), 0,98 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₃N₅O₂
- 15 484,2 (M+1), encontrado 484,0.

Exemplo 95

[4-(4-Ciano-2,2,6,6-tetrametil-tetraidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



- O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo
- 20 94, usando [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidróxi-2,2,6,6-tetra-metil-tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como preparada no Exemplo 88): ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,47 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,52 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 2,53-2,49 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,79-1,75
- 25 (m, 8H), 1,45 (s, 6H), 1,25 (s, 6H). Espectro de massas (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₅N₅O₂, 486,2 (M+H), encontrado 486,2.

IV. Resultados

Imunoensaio de Competição por Polarização de Fluorescência

Um imunoensaio de competição por polarização de imuno-
fluorescência para autofosforilação foi usado para determinar a potência
5 para a inibição de c-fms apresentada por compostos da Fórmula I
selecionados. O ensaio foi realizado em microplacas pretas com 96
cavidades (LJL BioSystems). O tampão do ensaio foi N-(2-hidróxi-etil)-
piperazina-N'-(2-ácido etanossulfônico) (HEPES) 100 mM, pH 7,5, 1,4-ditio-
DL-treitol (DTT) 1 mM, 0,01% (v/v) de Tween-20. Os compostos foram
10 diluídos em tampão de ensaio contendo 4% de sulfóxido de dimetila (DMSO)
logo antes do ensaio. A cada cavidade, foram adicionados 5 μ L de
composto, e em seguida, adição de 3 μ L de uma mistura contendo c-fms 33
nM (Johnson & Johnson PRD) e $MgCl_2$ 16,7 mM (Sigma) no tampão do
ensaio. A reação de cinase foi iniciada adicionando 2 μ L de ATP 5 mM
15 (Sigma) em tampão de ensaio. As concentrações finais no ensaio foram c-
fms 10 nM, ATP 1 mM, $MgCl_2$ 5 mM, 2% de DMSO. As reações de controle
foram operadas em cada placa: em cavidades de controle positivo e
negativo, tampão de ensaio (feito 4% em DMSO) foi substituído pelo
composto; além disso, os cavidades de controle positivo receberam 1,2 μ L
20 de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) 50 mM.

As placas foram incubadas à temperatura ambiente por 45 min.
No final da incubação, a reação foi interrompida rapidamente com 1,2 μ L de
EDTA 50 mM (EDTA não foi adicionado aos cavidades de controle positivo
neste ponto; vide acima). Depois de uma incubação de 5 min, cada
25 cavidade recebeu 10 μ L de uma mistura 1:1:3 de anticorpo antifosfotirosina,
10X, rastreador verde PTK, 10X (turbilhonado), tampão de diuição FP,
respectivamente (todos da PanVera, nº do catálogo P2837). A placa foi
coberta, incubada por 30 min à temperatura ambiente, e a polarização da
fluorescência foi lida no Analyst. Os ajustes do instrumento foram: filtro de
30 excitação de 485 nm; filtro de emissão de 530 nm; altura Z: metade da
cavidade; fator G: 0,93. Sob estas condições, os valores da polarização da
fluorescência para os controles positivo e negativo foram de

aproximadamente 300 e 150, respectivamente, e foram usados para definir a inibição de 100% e 0% da reação de c-fms. Os valores de CI_{50} relatados são medidas de três medicos independentes.

Ensaio de Macrófagos Derivados da Medula Óssea do Camundongo

5 Acionado por CSF-1

Os macrófagos são derivados cultivando a medula óssea do camundongo em alfa-MEM suplementado com 10% de FCS e 50 ng/mL de CSF-1 do camundongo recombinante em placas bacteriológicas. No sexto dia, os macrófagos são destacados das placas, lavados e recolocados em
10 suspensão até 0,05 milhão de células/mL em alfa-MEM contendo 10% de FCS. Cem μ l da suspensão de células são distribuídos por cavidade dentro de placas de cultura com 96 cavidades. As cavidades são suplementados adicionalmente com a adição de 50 μ l de meio contendo 15 ng/ml de CSF-1, Indometacina 3 μ M, e 3X de uma série de diluição dos compostos em teste.
15 As células são cultivadas por 30 horas a 37°C e 5% de CO₂. Durante as seis horas finais, as culturas são suplementadas com mais 30 μ l de meio contendo uma diluição 1:500 de bromo-desoxiuridina (BrDU). No final de período de cultura, as placas são centrifugadas a 1.000 rpm por 1 minuto e 130 μ l de meio são removidos com uma pipeta e substituídos por 150 μ l de
20 solução fixadora por uma hora à temperatura ambiente. O fixador é então afastado das placas e as placas foram deixadas secar ao ar. A incorporação de BrDU nas células fixadas secas é quantificada usando uma ELISA específica.

A Tabela 2 lista os resultados do ensaio para compostos
25 representativos da invenção.

TABELA 2

Exemplo Nº		c-fms 1 nM; ensaio de peptídeo Pi Cl ₅₀ (µM)	BMDM impulsionada por mCSF (Camundongo) Cl ₅₀ (µM)
1		0,0007	0,004
2		0,00042	0,0022
3		0,0017	N/A
4		0,0018	0,014
5		0,0005	0,0024
6		0,0016	0,015
7		0,00067	0,011
8		0,004	0,015
9		0,0019	0,1
10		0,0079	>0,3
11		0,0029	0,035
12		0,0011	0,031
13		0,0008	0.0081
14		0,0039	0,0095
15		0,0029	0,014
16		0,00067	0,046

Exemplo Nº		c-fms 1 nM; ensaio de peptídeo Pi Cl ₅₀ (µM)	BMDM impulsionada por mCSF (Camundongo) Cl ₅₀ (µM)
17		0,00056	>0,3
18		0,0036	0,3
19		0,0018	0,019
20		0,0018	0,02
21		0,0016	0,0079
22		0,0008	>0,3
23		0,0064	>0,3
24		0,0008	0,014
25		0,00049	0,0065
26		0,003	0,0053
27		0,0029	0,0045
28		0,0084	0,028
29		0,0016	0,011
30		0,0032	0,007
31		0,0014	0,003
32		0,0032	0,019
33		0,0037	0,033

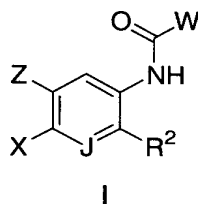
Exemplo Nº		c-fms 1 nM; ensaio de peptídeo Pi CI_{50} (μ M)	BMDM impulsionada por mCSF (Camundongo) CI_{50} (μ M)
34		0,0015	0,0172
35		0,0007	0,0058
87		0,0011	0,0082
88		0,0024	0,0064
89		0,013	0,02
90		0,0065	0,04
91		~0,21	0,061
92		0,0022	0,012
93		0,0029	0,0089
94		0,082	>0,1
95		0,026	0,029

Embora o presente relatório descritivo enuncie os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos com propósito ilustrativo, deve-se entender que a prática da invenção engloba as variações, adaptações e/ou modificações usuais, conforme caiam dentro das reivindicações que se seguem e seus equivalentes. Todas publicações descritas no relatório

5 descritivo acima são aqui incorporados como referência em sua totalidade.

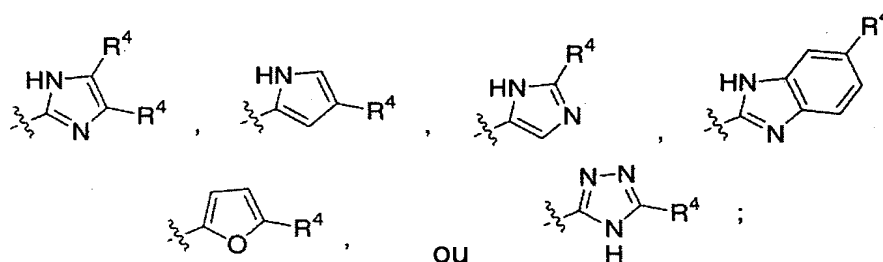
REIVINDICAÇÕES

1. Compostos inusitados da Fórmula I



ou um seu solvato, hidrato, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável,
 5 onde:

W é



onde cada R^4 é independentemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , S-alquila de C_{1-4} , SO-alquila de C_{1-4} , SO_2 -alquila de C_{1-4} , -alquila de C_{1-3} , CO_2R^d , $CONR^eR^f$, $C\equiv CR^g$, ou CN;

10 onde R^d é H, ou -alquila de C_{1-3} ;

R^e é H, ou -alquila de C_{1-3} ;

R^f é H, ou -alquila de C_{1-3} ; e

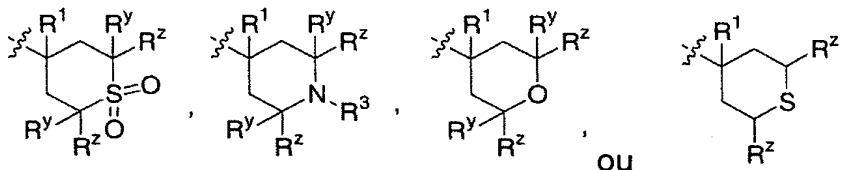
R^g é H, $-CH_2OH$, ou $-CH_2CH_2OH$;

R^2 é ciclo-alquila, ciclo-alquenila espiro-substituída, heterociclila, piperidinila espiro-substituída, tiofenila, diidrossulfonopiranila, fenila, furanila, tetraidropiridila, ou diidropiranila, sendo que qualquer um deles pode ser substituído independentemente com um ou dois entre os seguintes: cloro, flúor, hidróxi, alquila de C_{1-3} , e alquila de C_{1-4} ;

Z é H, F, ou CH_3 ;

20 J é CH, o N;

X é



R^1 nunca é $-H$ para evitar sobreposição 2468

R^1 é $-$ alquila de C_{1-4} , $-OR^a$, $-CN$, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOR^a$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONA^1A^2$, $-CH_2OR^a$, $-O$ -alquila de $C_{1-4}OR^a$, $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$, $-NHCH_2CH_2OR^a$, $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$, $-O$ -alquila de $C_{1-4}NA^1A^2$, $-OCH_2CO_2R^a$, $-CH_2CO_2R^a$, $-CH_2CH_2SO_2$ -alquila de C_{1-4} , $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$, $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$, $-SCH_2CH_2NA^1A^2$, $-NHCH_2CH_2CH_2NA^1A^2$, fenila, imidazolila, tiazolila, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onila, 4H-pirroló[2,3-b]-pirazinila, piridinila, [1,3,4]oxadiazolila, 4H-[1,2,4]-triazolil, tetrazolila, pirazolila, [1,3,5]triazinila, e [1,3,4]tiadiazolila;

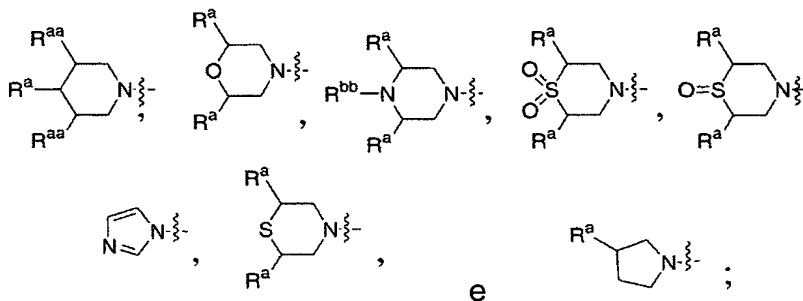
- 10 R^2 e R^y são independentemente H ou $-$ alquila de C_{1-4} , onde ambos R^2 podem ter uma estereoquímica sin ou anti; alternativamente ambos R^2 em uma relação sin podem ser juntados entre si para formar $-(CH_2)_n-$, onde n é 2 ou 3;

- 15 R^3 é H , alquila de C_{1-4} , alquil $(C_{1-3})-CF_3$, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2OR^a$, $-COCH_3$, $CONH_2$, ou CO_2R^a ;

A^1 é H , $-$ alquila de C_{1-4} , ou $CH_2CH_2OR^a$;

A^2 é H , $-$ alquila de C_{1-4} , COR^a , $CH_2CON(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2S$ -alquila de C_{1-4} , $-CH_2CH_2SO$ -alquila de C_{1-4} , ou $-CH_2CH_2SO_2$ -alquila de C_{1-4} ;

- 20 alternativamente, A^1 e A^2 podem ser juntados ao seu nitrogênio anexado para formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:



onde R^a é H ou alquila de C_{1-4} ;

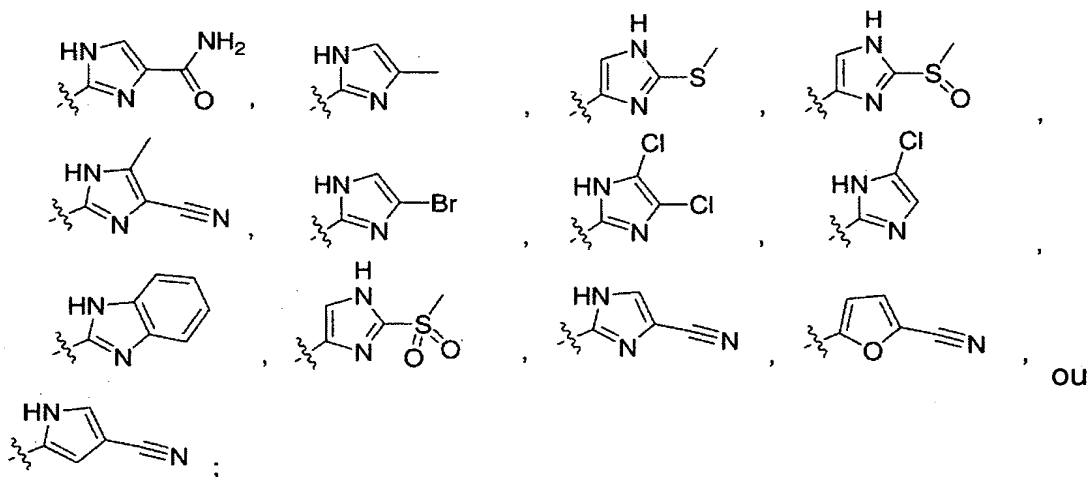
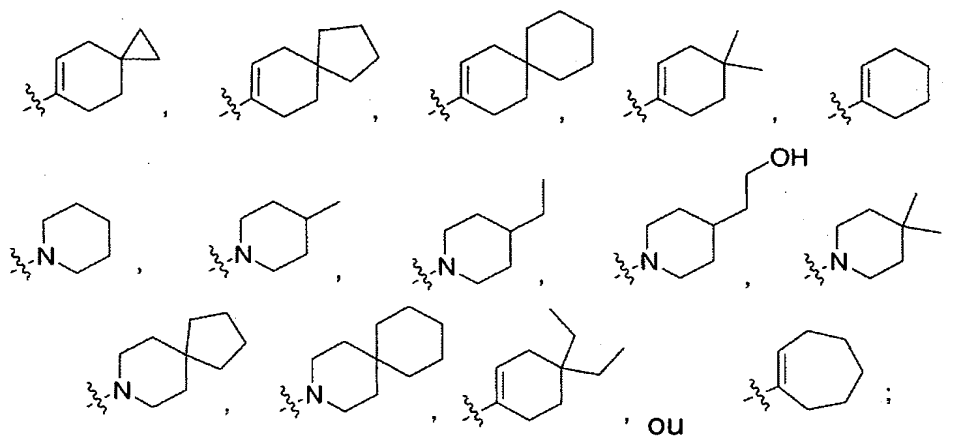
R^{aa} é H ou alquila de C_{1-4} ; e

R^{bb} é H , $-$ alquila de C_{1-4} , $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)$ -alquila

de C₁₋₄, ou -CH₂C(O)-alquila de C₁₋₄.

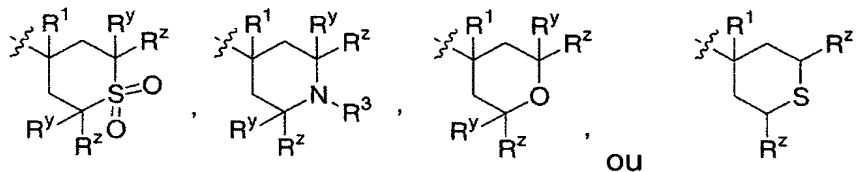
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, onde

W é

 R^2 é

5 Z é H;

X é

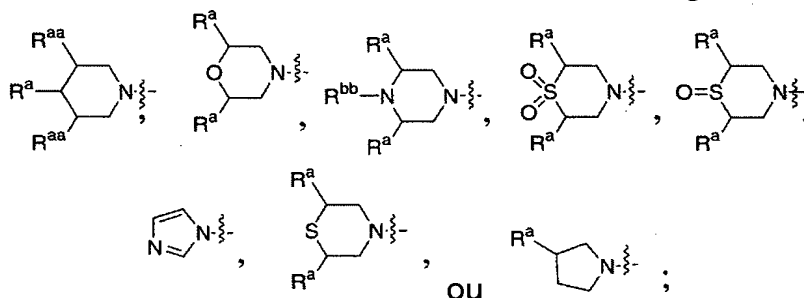


onde R^1 é -OH, -CN, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOR^a$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONA^1A^2$, $-CH_2OR^a$, $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$, $-NHCH_2CH_2OR^a$, $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$, -O-alquil(C_{1-4})- NA^1A^2 , $-OCH_2CO_2R^a$, ou tetrazolila;

10 A^1 é H, ou $-CH_3$;

A^2 é H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, ou $-\text{CH}_3$;

alternativamente, A^1 e A^2 podem ser juntados ao seu nitrogênio anexado, para formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:



R^a é H, ou -alquila de C₁₋₄;

R^{aa} é H, ou -alquila de C_{1-4} ;

- 5 R^{bb} é H, -alquila de C₁₋₄, -CH₂CO₂H ou -COCH₃;

R^y é H, ou $-CH_3$;

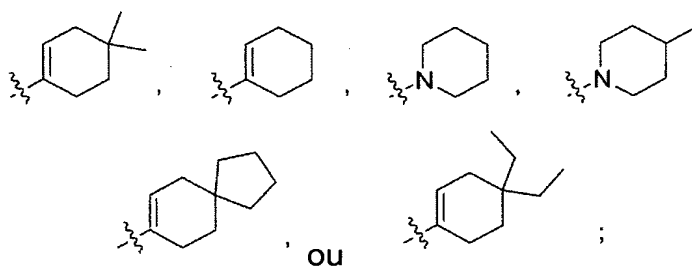
R^Z é H, $-CH_3$, ou pode ser juntado como $-CH_2CH_2-$;

R^3 é H, $-CH_2CF_3$, $-COCH_3$, $-CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, ou $-CO_2H$.

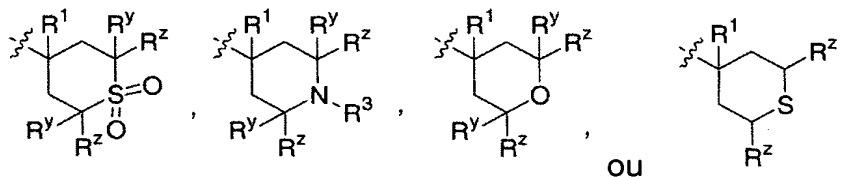
Bem como seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmacologicamente aceitáveis.

10

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, onde

 R^2 é

X é

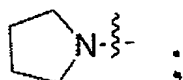
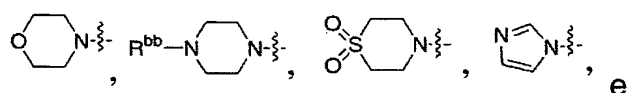


- onde R¹ é -OH, -CN, -NA¹A², -SO₂CH₃, -COOH, -CO₂CH₃, -CH₂-NA¹A²,
15 -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CO₂CH₃,
-NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂NA¹A², -O-alquil(C₁₋₄)-NA¹A², -OCH₂CO₂H, ou
tetrazolila;

A^1 é H, ou $-CH_3$;

A^2 é H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, ou $-\text{CH}_3$;

alternativamente, A^1 e A^2 podem ser juntados ao seu nitrogênio anexado, para formar um anel heterocíclico selecionado entre os seguintes:



R^{bb} é H, $-\text{alquila de C}_{1-4}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ou $-\text{COCH}_3$;

5 R^y é H, ou $-\text{CH}_3$;

R^z é H, $-\text{CH}_3$, ou podem ser juntados como $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

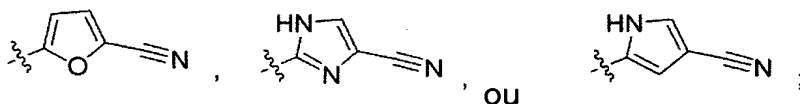
R^3 é H, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, ou $-\text{CO}_2\text{H}$.

bem como seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis;

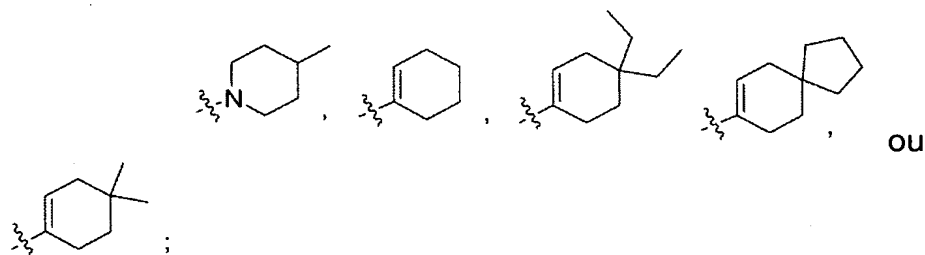
10 - para evitar sobreposição 2368, R^1 nunca é -H

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, onde

W é



R^2 é

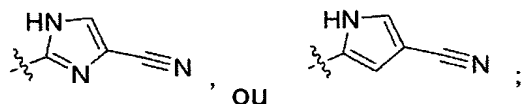


bem como seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis.

15

para evitar sobreposição 2368, R^1 nunca é -H 5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, onde

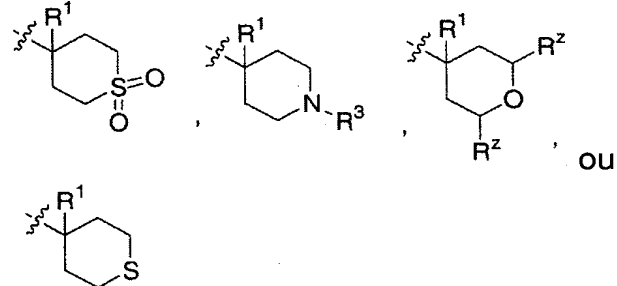
W é



R^2 é



X é



onde R^1 é -OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -COOH, -CO₂CH₃, -CH₂-
 morfolinila, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃,
 5 -OCH₂CO₂H, morfolinila, piperazinila, N-metil piperazinila, piperazinil-
 CH₂CO₂H, ou tetrazolila;

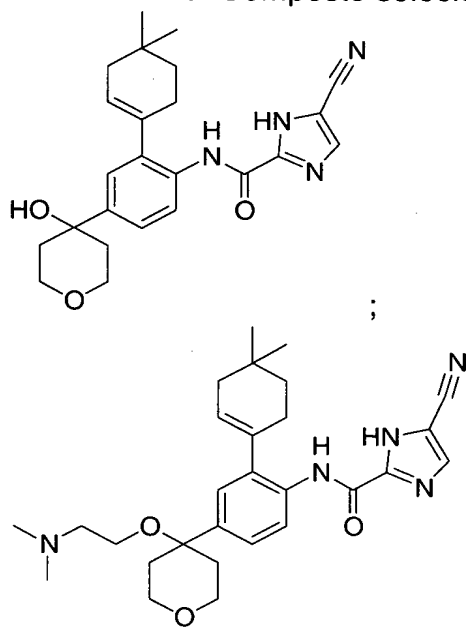
R^2 é H, ou -CH₃;

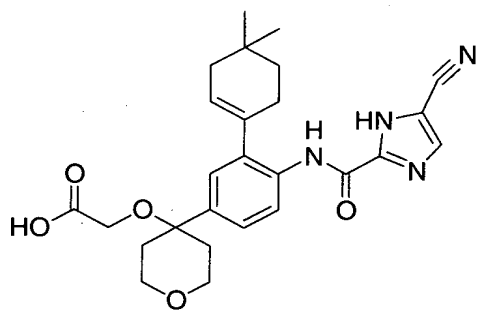
R^3 é -COCH₃, -CH₂CF₃, ou -CO₂H;

e seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis

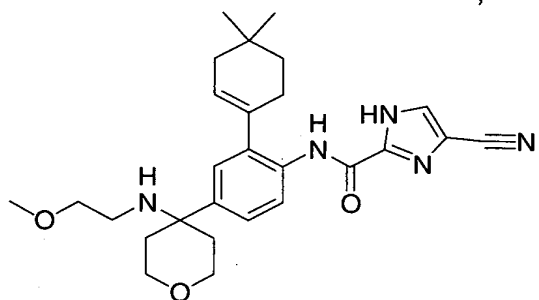
10

6. Composto selecionado no grupo que consiste em

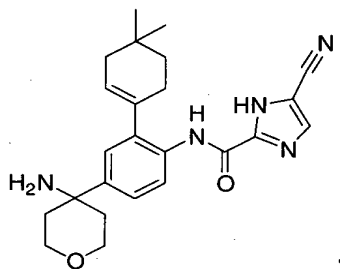




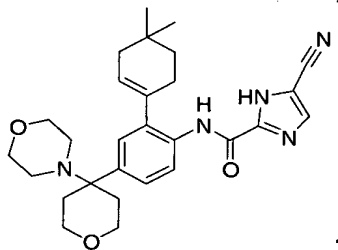
;



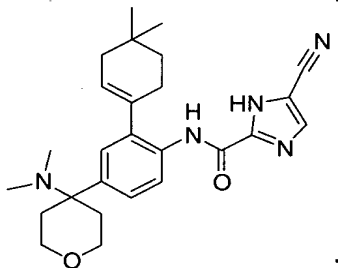
;



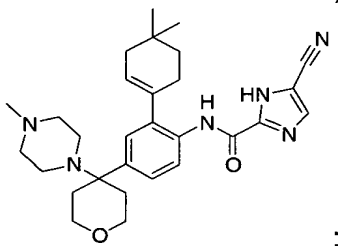
;



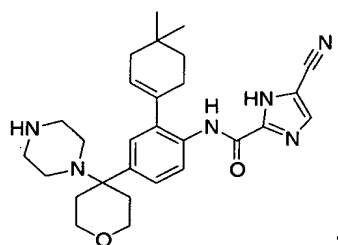
;



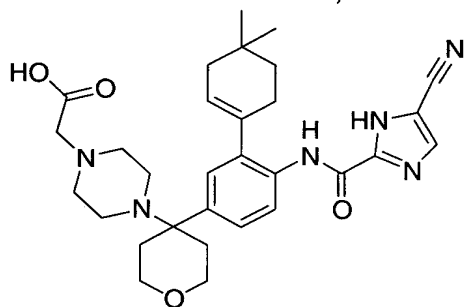
;



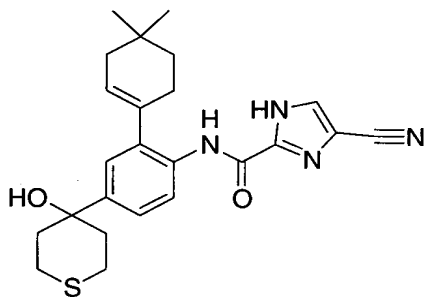
;



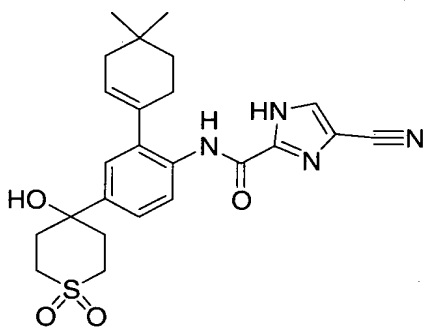
;



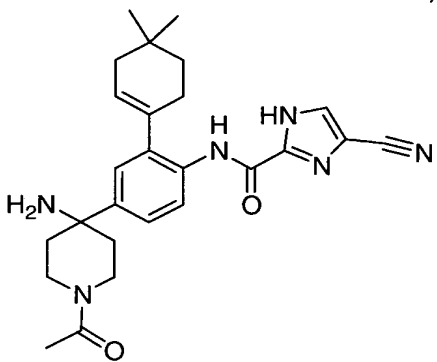
;



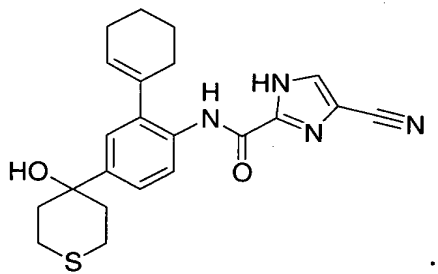
;



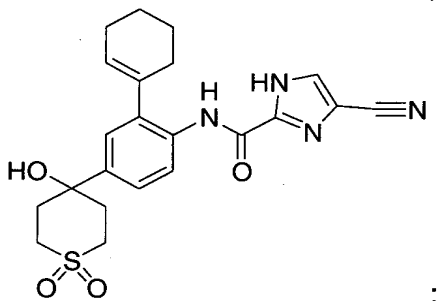
;



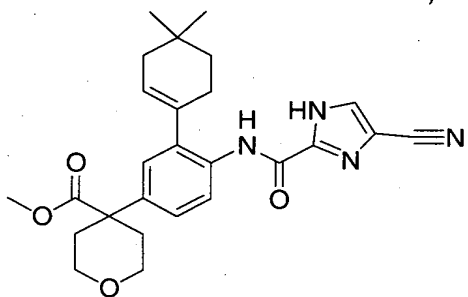
;



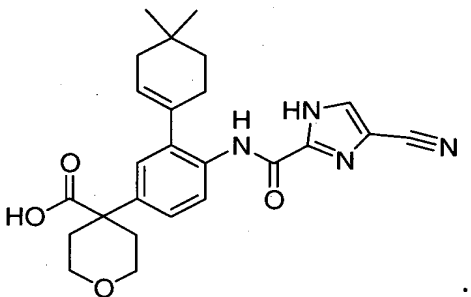
;



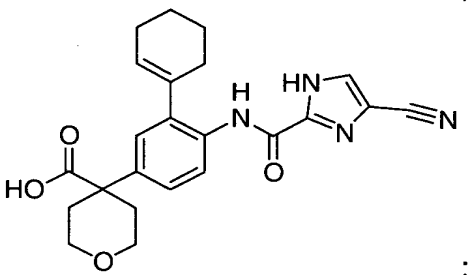
;



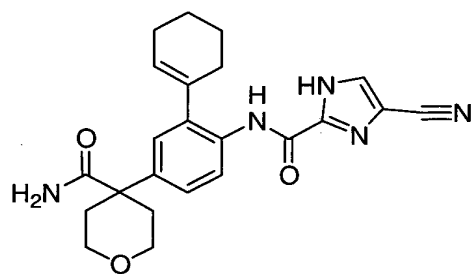
;



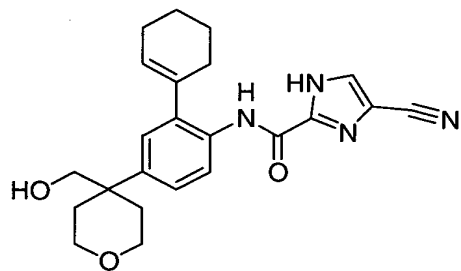
;



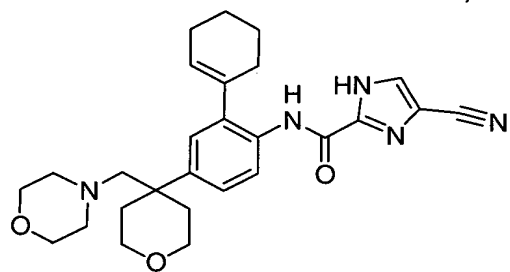
;



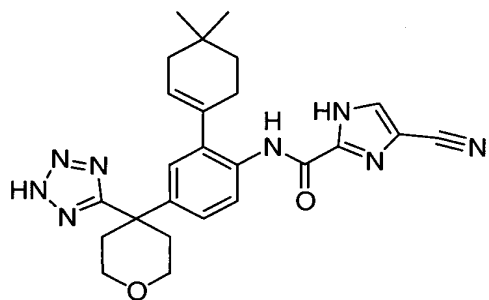
;



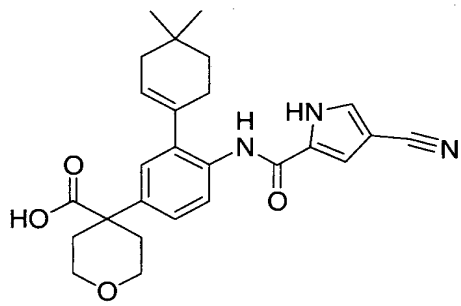
;



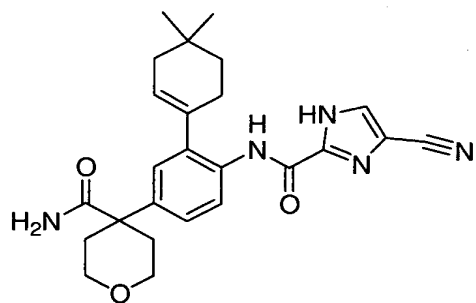
;



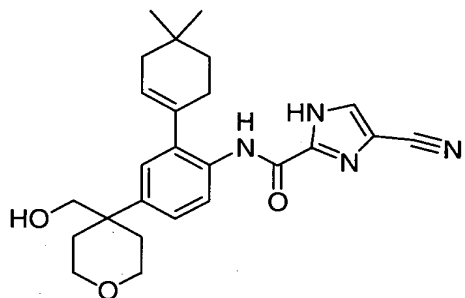
;



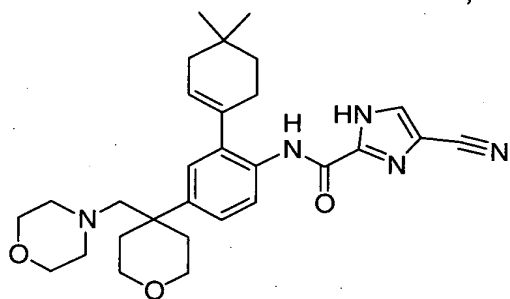
;



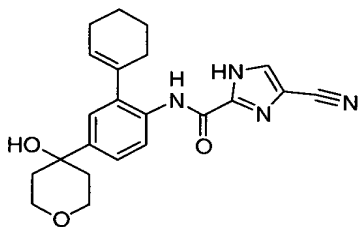
;



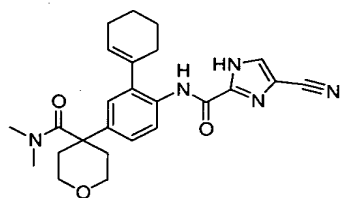
;



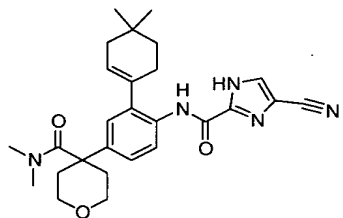
;



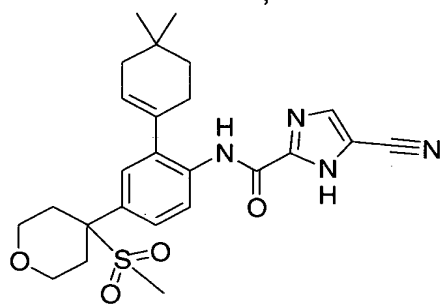
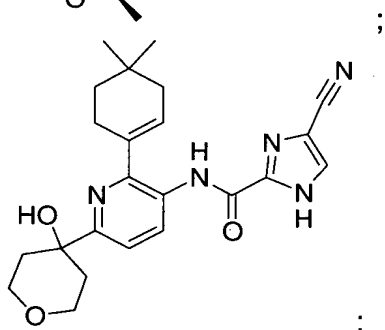
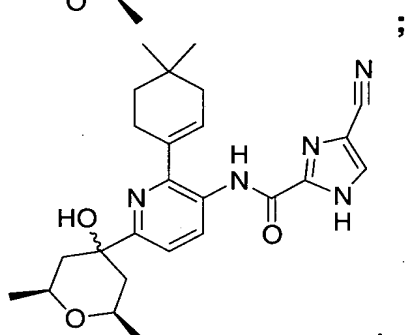
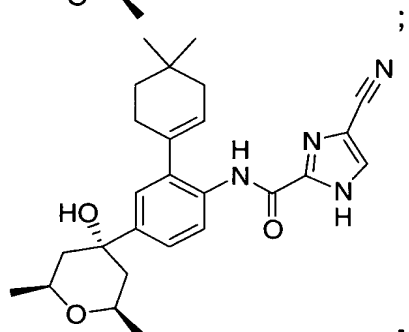
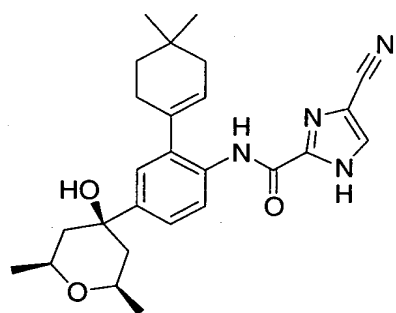
;

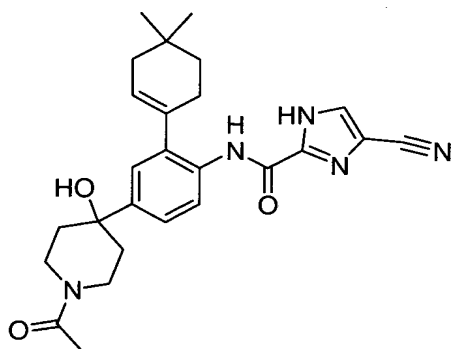


;



;

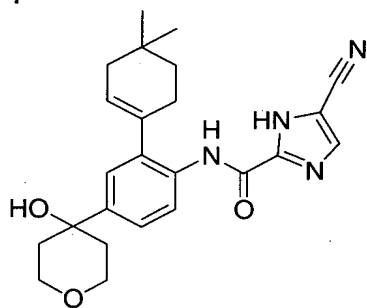




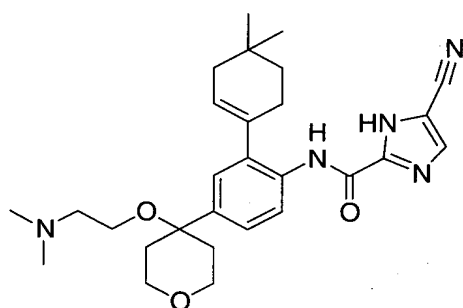
;

e seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis

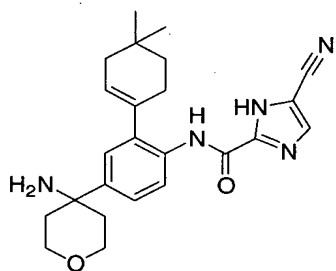
7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, selecionado no grupo que consiste em



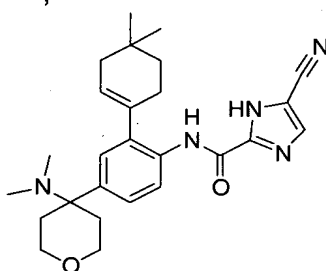
;



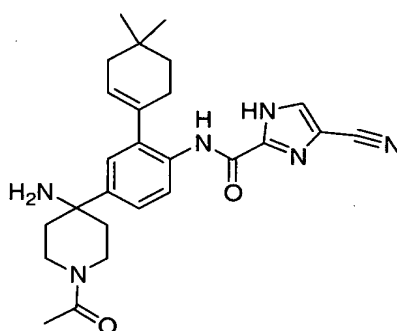
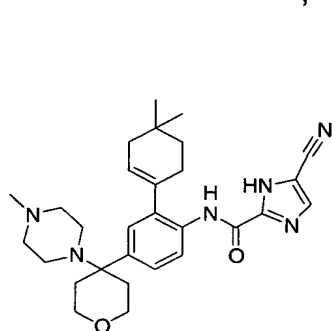
;

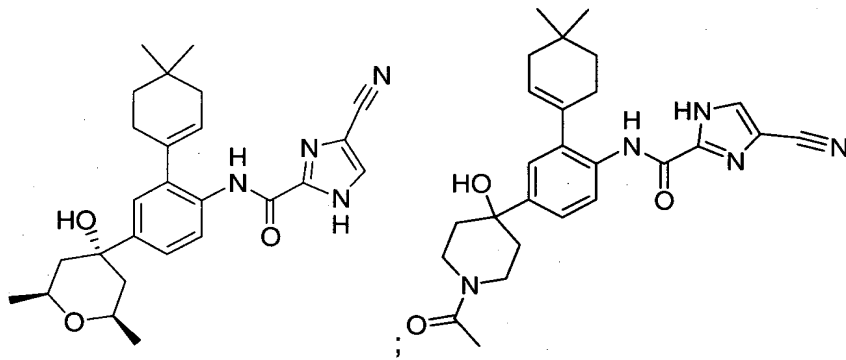
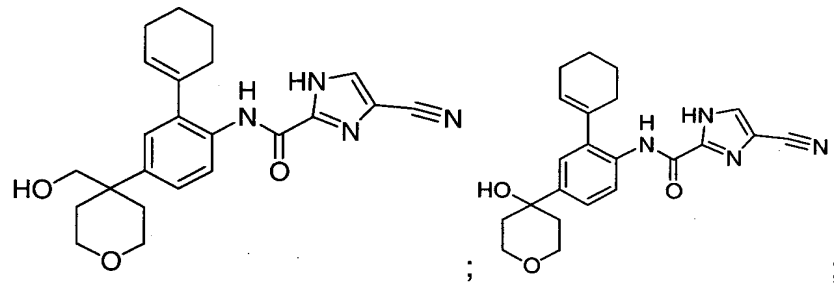


;



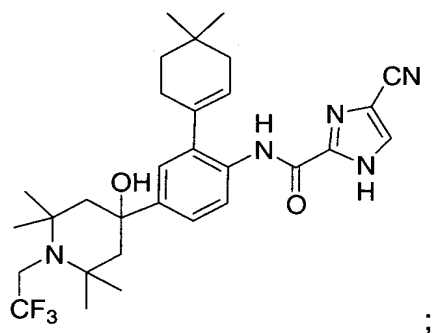
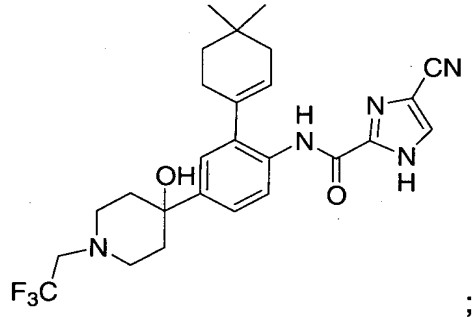
;

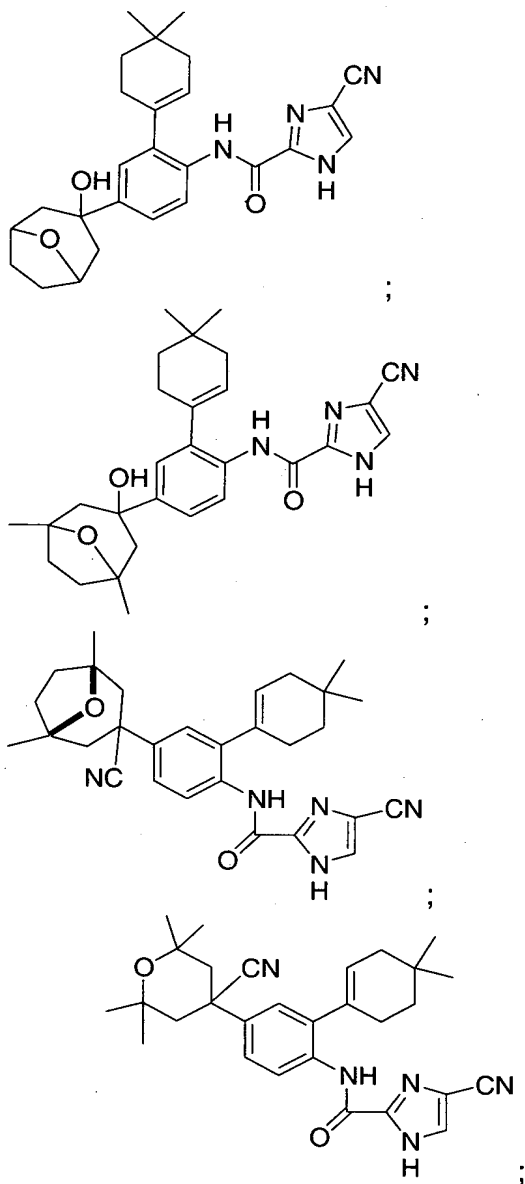




e seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis.

8. Composto selecionado no grupo que consiste em





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

9. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 e um carreador farmacologicamente aceitável.

10. Forma de dosagem farmacêutica que compreende um carreador farmacologicamente aceitável e entre cerca de 0,5 mg e cerca de 10 g de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.

11. forma de dosagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, adaptada para administração parenteral ou oral.

12. Método para inibir a atividade de proteína tirosina cinase, compreendendo colocar a cinase em contato com uma quantidade inibidora

eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, onde a proteína tirosina cinase é c-fms.

14. Método para tratar inflamação em um mamífero, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de
5 pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.

15. Método para tratar câncer em um mamífero, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.

10 16. Método para tratar doença cardiovascular em um mamífero, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.

17. Método para tratar doenças com um componente inflamatório incluindo glomerulonefrite, doença inflamatória do intestino, insuficiência protética, sarcoidose, doença pulmonar obstrutiva congestiva, fibrose pulmonar idiopática, asma, pancreatite, infecção por HIV, psoríase, diabetes, angiogênese relacionada a tumores, degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética, restenose, esquizofrenia ou demência de Alzheimer em um mamífero, compreendendo administrar ao mamífero uma
15 quantidade terapeuticamente aceitável de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.

18. Método para tratar pain, incluindo skeletal pain causadas por tumor metastasis ou osteoartritis, ou visceral, inflamatório, e neurogênico pain in a mammal, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.
25

19. Método para tratar osteoporose, doença de Paget, e outras doenças nas quais a reabsorção óssea medeia a morbidade, incluindo artrite reumatóide, e outras formas de artrite inflamatória, osteoartrite, insuficiência protética, sarcoma osteolítico, mieloma, e metástase de tumores para os ossos, compreendendo administrar ao mamífero que necessita desse tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto
30

de acordo com a reivindicação 1.

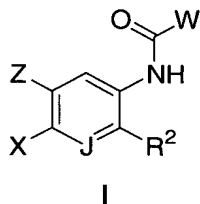
20. Método para tratar e prevenir metástase de câncer ovariano, câncer uterino, câncer mamário, câncer prostático, câncer pulmonar, câncer colônico, câncer estomacal e leucemia de células pilosas, compreendendo
5 administrar ao mamífero que necessita desse tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.

21. Método para tratar doenças auto-imunes tais como lúpus sistêmico eritematoso, artrite reumatóide, e outras formas de artrite inflamatória, psoríase, síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, ou uveíte, compreendendo administrar ao mamífero que necessita desse tratamento uma
10 quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.

RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DE C-FMS CINASE".

A presente invenção refere-se a compostos da Fórmula I:



- 5 onde Z, X, J, R^2 e W estão enunciados no relatório descritivo, bem como seus solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis, que inibem proteína tirosina cinases, especialmente c-fms cinase. São fornecidos também métodos para tratar doenças auto-imunes; e doenças com
- 10 um componente inflamatório; tratar metástase de câncer ovariano, câncer uterino, câncer mamário, câncer prostático câncer pulmonar, câncer colônico, câncer estomacal, leucemia de células pilosas; e tratar dor, incluindo dor esquelética causada por metástase de tumores ou osteoartrite, ou dor visceral, inflamatória, e neurogênica, bem como osteoporose, doença de Paget, e
- 15 outras doenças nas quais a reabsorção óssea medeia a morbidez, incluindo artrite reumatóide, e outras formas de artrite inflamatória, osteoartrite, insuficiência protética, sarcoma osteolítico, mieloma, e metástase de tumores para o osso, com os compostos da Fórmula I.