

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 403/12 (2017.01) **C07D 239/70** (2017.01)
C07D 487/04 (2017.01) **A61K 31/517** (2017.01)
A61P 11/06 (2017.01) **A61P 19/02** (2017.01)
C07D 401/04 (2017.01) **C07D 401/06** (2017.01)
C07D 401/12 (2017.01) **C07D 403/06** (2017.01)
C07D 405/06 (2017.01) **C07D 405/12** (2017.01)
C07D 409/12 (2017.01) **C07D 413/12** (2017.01)
C07D 471/04 (2017.01)

(22) Data de pedido: **2014.02.05**

(30) Prioridade(s): **2013.02.06 EP 13154256**

(43) Data de publicação do pedido: **2015.12.16**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.04.12**
138/2017

(73) Titular(es):

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH

BINGER STRASSE 173 55216 INGELHEIM AM
RHEIN

DE

(72) Inventor(es):

CHRISTIAN GNAMM

THORSTEN OOST

STEFAN PETERS

HOLGER HOESCH

UWE JÖRG RIES

DE

DE

DE

DE

DE

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DI-HIDROPIRIMIDINONAS BICÍCLICAS SUBSTITUÍDAS E A SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DA ATIVIDADE DA ELASTASE DE NEUTRÓFILOS**

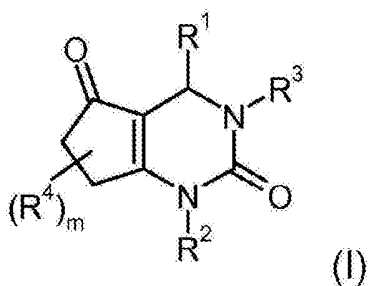
(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO REFERE-SE A DI-HIDROPIRIMIDINONAS BICÍCLICAS SUBSTITUÍDAS DE FÓRMULA 1 E À SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DA ATIVIDADE DA ELASTASE DE NEUTRÓFILOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO AS MESMAS, E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DAS MESMAS COMO AGENTES PARA TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS PULMONARES, GASTROINTESTINAIS E GENITURINÁRIAS, DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DA PELE E DOS OLHOS E OUTROS DISTÚRBIOS AUTOIMUNES E ALÉRGICOS, REJEIÇÃO DE ALOENXERTOS, E DOENÇAS ONCOLÓGICAS.

RESUMO

"DI-HIDROPIRIMIDINONAS BICÍCLICAS SUBSTITUÍDAS E A SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DA ATIVIDADE DA ELASTASE DE NEUTRÓFILOS"

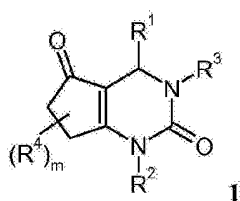
Esta invenção refere-se a di-hidropirimidinonas bicíclicas substituídas de fórmula 1 e à sua utilização como inibidores da atividade da elastase de neutrófilos, composições farmacêuticas contendo as mesmas, e métodos de utilização das mesmas como agentes para tratamento e/ou prevenção de doenças pulmonares, gastrointestinais e geniturinárias, doenças inflamatórias da pele e dos olhos e outros distúrbios autoimunes e alérgicos, rejeição de aloenxertos, e doenças oncológicas.



DESCRIÇÃO

"DI-HIDROPIRIMIDINONAS BICÍCLICAS SUBSTITUÍDAS E A SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DA ATIVIDADE DA ELASTASE DE NEUTRÓFILOS"

Esta invenção refere-se a di-hidropirimidinonas bicíclicas substituídas de fórmula **1**



e à utilização como inibidores da atividade da elastase de neutrófilos, composições farmacêuticas contendo as mesmas, e métodos de utilização das mesmas como agentes para tratamento e/ou prevenção de doenças pulmonares, gastrointestinal e geniturinárias, doenças inflamatórias da pele e dos olhos e outros distúrbios autoimunes e alérgicos, rejeição de aloenxertos, e doenças oncológicas.

INFORMAÇÃO ANTECEDENTE

- As referências seguintes descrevem inibidores da elastase de neutrófilos com um núcleo de di-hidropirimidinona monocíclica: documentos GB2392910, WO04024700, WO05082864, WO05082863, DE102006031314,

US100010024, WO10115548, WO09080199, DE102007061766, WO06136857, WO06082412, WO12002502.

- As referências seguintes descrevem inibidores da elastase de neutrófilos com um núcleo de tetra-hidropirrolpirimidina bicíclica: documentos WO07129060, WO08135537, US090093477, WO09013444, WO09060206, WO09060203, WO09060158, US110034433.
- As referências seguintes descrevem inibidores da elastase de neutrófilos com estruturas nucleares além daquelas aqui mencionadas anteriormente: documentos WO04020412, WO04020410, WO03053930, WO10078953, WO09135599, DE102009004197, WO11110858, WO11110859, WO09060158, WO09037413, WO04024701, US130065913, WO13018804, WO12002502.
- Para uma revisão dos vários inibidores da elastase de neutrófilos ver: P. Sjö (*Future Med. Chem.* **2012**, 4, 651-660).

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A elastase de neutrófilos (NE) é uma serina protease com 29 kDa. Esta é expressa em células precursoras da medula óssea, armazenadas nos grânulos de granulócitos do sangue periférico em concentrações elevadas e é libertada após ativação celular. Aos substratos da NE pertencem elementos principais da matriz extracelular: elastina, fibronectina, laminina, colagénio e

proteoglicanos. A atividade da elastase de neutrófilos conduz à degradação da ECM, aumenta a migração e quimiotaxia de monócitos e células musculares lisas vasculares e afeta diretamente os componentes da coagulação e vias fibrinolíticas (PAI-1 e TFPI). A atividade aumentada da elastase de neutrófilos está associada com doenças inflamatórias e fibróticas crônicas de diversos órgãos. Os inibidores da elastase de neutrófilos terão, assim, um importante papel para o tratamento de diferentes doenças, como COPD, fibrose pulmonar idiopática e outras doenças fibróticas, cancro, lesão pulmonar aguda, síndrome da insuficiência respiratória aguda, bronquiectasia, fibrose cística, deficiência em alfa1-antitripsina e outras.

Os compostos de acordo com a presente invenção, incluindo os seus fisiologicamente aceitáveis, são eficazes como inibidores da elastase de neutrófilos e apresentam potência inibidora favorável, como determinado pela metade da concentração inibidora máxima (IC_{50}), num ensaio de inibição enzimática.

Alguns compostos de acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, são ainda eficazes como inibidores da serina protease de neutrófilos proteinase 3 e apresentam potência inibidora favorável, como determinado pela metade da concentração inibidora máxima (IC_{50}), num ensaio de inibição enzimática. Esta atividade inibidora sobre uma segunda serina protease de neutrófilos pode ser benéfica para eficácia farmacológica.

Alguns compostos de acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam potência inibidora favorável, como determinado pela metade da concentração inibidora máxima (IC_{50}), num ensaio de sangue total

ou plasma, por exemplo como descrito em T. Stevens *et al.* (*J. Pharm. Exp. Ther.* **2011**, 339, 313-320).

Alguns compostos de acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam potência *in vivo* favorável, como determinado, por exemplo, pela metade da dose eficaz máxima (ED₅₀), em modelos de lesão pulmonar induzida por elastase de neutrófilos humana em murganhos, ratos ou hamsters, por exemplo, como descrito em Tremblay *et al.* (*Chest* **2002**, 121, 582-588) ou T. Stevens *et al.* (*J. Pharm. Exp. Ther.* **2011**, 339, 313-320).

Alguns compostos de acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam potência *in vivo* favorável, como determinado, por exemplo, pela metade da dose eficaz máxima (ED₅₀), num modelo de lesão pulmonar induzida por LPS/FMLP em hamsters, por exemplo como descrito em Mitsuhashi *et al.* (*Br. J. Pharmacol.* **1999**, 126, 1147-1152).

Alguns compostos de acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam estabilidade metabólica favorável num ensaio microssomal *in vitro* para estabilidade metabólica como descrito em E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, Structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1^a ed, **2008**), capítulo 29 e suas referências.

Alguns compostos de acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam estabilidade metabólica favorável num ensaio de hepatócitos *in vitro* para estabilidade metabólica como descrito em E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, Structure design and methods:*

from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1^a ed, **2008**), capítulo 29 e suas referências.

Espera-se que uma estabilidade metabólica melhorada num sistema de teste *in vitro* se traduza numa eliminação (CL) reduzida *in vivo*, uma vez que a conversão metabólica no fígado é reduzida. Com base na equação farmacocinética $CL/F_{oral} = Dose/AUC$ (F_{oral} : biodisponibilidade oral, AUC: área sob a curva), espera-se que uma eliminação *in vivo* reduzida conduza a maior exposição sistêmica normalizada à dose (AUC) do fármaco.

Alguns compostos acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam permeabilidade favorável num método de camada de células Caco-2 *in vitro* para permeabilidade, como descrito em E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, Structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1^a ed, **2008**), capítulo 26 e suas referências. Para um fármaco oral, espera-se que a permeabilidade melhorada se traduza numa fração superior de fármaco absorvida no trato intestinal resultando, assim, numa maior exposição sistêmica normalizada à dose (AUC).

Alguns compostos acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam uma favorável, ou seja, razão de efluxo reduzida (permeabilidade na direção do efluxo dividida pela permeabilidade na direção do influxo) num método de camada de células Caco-2 ou MDCK *in vitro* como descrito em E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, Structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1^a ed, **2008**), capítulo 26 e 27 e suas referências. Para um fármaco oral, espera-se que uma melhoria, ou seja, uma razão de efluxo reduzida se traduza numa maior fração do fármaco

absorvida no trato intestinal resultando, assim, em maior exposição sistêmica normalizada à dose (AUC).

Alguns compostos acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam solubilidade aquosa favorável num método de solubilidade cinético ou termodinâmico como descrito em E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, Structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1^a ed, **2008**), capítulo 25 e suas referências. Para um fármaco oral, espera-se que a solubilidade aquosa melhorada se traduza numa maior fração do fármaco absorvida no trato intestinal resultando em maior exposição sistêmica normalizada à dose (AUC).

A exposição sistêmica normalizada à dose comparativamente maior (AUC) pode ser vantajosa de diversos modos: (1) se for necessário obter uma determinada exposição sistêmica (AUC) para eficácia, o fármaco pode ser doseado numa quantidade menor. Dosagens menores têm as vantagens de menor carga de fármaco (fármaco parental e os seus metabolitos) para o doente, causando potencialmente menos efeitos secundários, e menores custos de produção para o produto farmacológico. (2) A exposição sistêmica normalizada à dose comparativamente maior (AUC), pode levar a eficácia aumentada ou duração prolongada da ação do fármaco quando é aplicada a mesma dose.

Alguns compostos acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam estabilidade metabólica favorável, permeabilidade favorável, razão de efluxo favorável e solubilidade aquosa favorável. Por conseguinte, espera-se que alguns compostos da presente invenção apresentem propriedades de farmacocinética (PK) favoráveis após dosagem

oral, em particular exposição sistêmica favorável (área sob a curva, AUC), assim, conduzindo a eficácia favorável *in vivo*.

Alguns compostos acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam propriedades de farmacocinética (PK) favoráveis. As propriedades de PK podem ser determinadas em espécies animais pré-clínicas, por exemplo, murganhos, ratos, hamsters, cães, cobaias, porquinhos, macacos cinomolgos, macacos rhesus. As propriedades de PK de um composto podem ser descritas, por exemplo, pelos parâmetros seguintes: Tempo de residência médio (MRT), semi-vida de eliminação ($t_{1/2}$), volume-de-distribuição (V_D), área sob a curva (AUC), eliminação (CL) e biodisponibilidade após administração oral (F_{oral}).

Os compostos da invenção e os seus metabolitos são desprovidos da subestrutura de hidrazina que provoca alertas estruturais para mutagenicidade e carcinogenicidade como descrito em Benigni *et al.* (*Chem. Rev.* **2011**, *11*, 2507-2536). Assim, os compostos da invenção podem comportar a vantagem de potencial genotóxico reduzido.

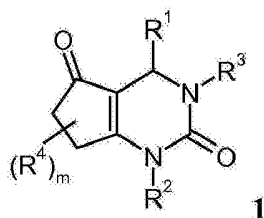
Alguns compostos acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam inibição favorável de isozimas do citocromo P450 (CYP) em ensaios *in vitro* correspondentes para inibição da isozima de CYP como descrito em E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, Structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1^a ed, **2008**), capítulo 32 e suas referências. Espera-se que a inibição reduzida de isozimas de CYP se traduza num risco reduzido para interações fármaco-fármaco indesejáveis, o qual é

a interferência de um fármaco com o comportamento farmacocinético ou metabólico normal de um fármaco coadministrado.

Alguns compostos acordo com a presente invenção, incluindo os sais fisiologicamente aceitáveis, apresentam inibição favorável, *i. e.*, baixa, do canal hERG num ensaio de retalho controlado como descrito em E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, Structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1^a ed, **2008**), capítulo 34 e suas referências citadas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Um composto de fórmula 1



em que

R¹ é fenilo ou um heteroarilo com cinco ou seis membros, em que um, dois ou três elementos são substituídos com um elemento independentemente selecionado do grupo consistindo de N, O e S; de um modo preferido, fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, O₂N-, NC-, H₂N-, HO-, R^{1.1}, R^{1.1}O-, R^{1.2}, R^{1.3}S-, R^{1.3}(O)S- e R^{1.3}(O)₂S-;

- R^{1.1} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, e halocicloalquilo C₃₋₆-;
- R^{1.2} é HO-alquilo C₁₋₆- ou R^{1.1}-O-alquilo C₁₋₆-;
- R^{1.3} é independentemente selecionado do grupo consistindo de H, HO-, R^{1.1} e R^{1.2}; de um modo preferido, R^{1.1};
- R² é fenilo ou um heteroarilo com cinco ou seis membros, em que um ou dois elementos são substituídos com um elemento independentemente selecionado do grupo consistindo de N, O e S; de um modo preferido, fenilo e piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₄- e alquil C₁₋₄-O-;
- R³ é um resíduo independentemente selecionado do grupo consistindo de
- R^{3.1}-;
 - R^{3.2}(O)C-;
 - R^{3.2}O(O)C-;
 - R^{3.2}O(O)C-A-; de um modo preferido R^{3.2}O(O)C-CH₂-;
 - R^{3.2}S-; R^{3.2}(O)S-; R^{3.2}(O)₂S-; de um modo preferido, R^{3.2}(O)₂S-;
 - (R^{3.2})₂N(O)C e
 - (R^{3.2})₂N(O)C-A-; de um modo preferido, (R^{3.2})₂N(O)C-CH₂-;
- R^{3.1} é independentemente selecionado do grupo consistindo de H, R^{3.3}, R^{3.4}, alquil C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆- e cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆-,

cada opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de $R^{3.1.1-}$;

$R^{3.1.1}$ é selecionado do grupo consistindo de HO-, halogénio, NC-, $R^{3.3}O-$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ e $R^{3.7}$ ou

$R^{3.1.1}$ denota um anel independentemente selecionado de fenilo e um anel heterocíclico com quatro membros contendo um elemento independentemente selecionado de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂ ou

$R^{3.1.1}$ denota um anel heterocíclico ou heteroarilo com cinco ou seis membros contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂;

cada dos anéis opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de entre HO-, O=, halogénio, NC-, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.3}-(O)C-$, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ e $R^{3.7}$ ou dois substituintes são, em conjunto, $R^{3.8}$;

$R^{3.2}$ é independentemente selecionado de $R^{3.1}$, fenilo ou um anel heterocíclico ou heteroarilo com cinco ou seis membros contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de N, O, S, S(O) e S(O)₂; cada anel opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente

selecionados de HO-, O=, NC-, halogênio, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

ou dois R^{3.2} são, em conjunto, um anel heterocíclico ou heteroarilo bicíclico com seis, sete, oito, nove ou dez membros ou monocíclico com três, quatro, cinco ou seis membros contendo, opcionalmente, além do azoto um ou dois elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; opcionalmente substituído com um ou dois substituintes, independentemente selecionados de entre HO-, F, O=, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6}, R^{3.7}, fenilo e um anel heterocíclico ou heteroarilo com cinco ou seis membros contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

R^{3.3} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆- e halocicloalquilo C₃₋₆;

R^{3.4} é HO-alquilo C₁₋₆- ou R^{3.3}-O-alquilo C₁₋₆-;

R^{3.5} é independentemente selecionado do grupo consistindo de H₂N-, R^{3.3}-HN-, (R^{3.3})₂N-, R^{3.3}-(O)C-HN- e R^{3.3}-(O)C-(R^{3.3})N-;

R^{3.6} é independentemente selecionado do grupo consistindo de R^{3.3}-(O)S-, R^{3.3}-(O)₂S-, R^{3.3}(HN)S-, R^{3.3}(HN)(O)S-, R^{3.3}(R^{3.3}N)S-, R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-, R^{3.3}(R^{3.4}N)S-, R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-; R^{3.3}(NC-N)S- e R^{3.3}(NC-N)(O)S-;

- R^{3.7} é independentemente selecionado do grupo consistindo de HO(O)C-, H₂N(O)C-, R^{3.3}-O-(O)C-, R^{3.3}-NH-(O)C- e (R^{3.3})₂N-(O)C-;
- R^{3.8} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilenos C₁₋₆ e haloalquilenos C₁₋₆, em que opcionalmente um ou dois grupos CH₂ são substituídos com -HN-, -(R^{3.3})N-, -(R^{3.4})N-, -(R^{3.3}(O)C-)N-, -(R^{3.4}(O)C-)N-, -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-;
- A é -CH₂-, -CH₂-CH₂- ou -CH₂-CH₂-CH₂-; de um modo preferido -CH₂-; opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogénio, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.4} ou dois substituintes, em conjunto, são R^{3.8};
- R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogénio, alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆- e halocicloalquilo C₃₋₆-; ou dois R⁴ são, em conjunto, alquilenos C₁₋₆ ou haloalquilenos C₁₋₆;
- M é 0, 1 ou 2; de um modo preferido, 0;

ou um seu sal.

TERMOS E DEFINIÇÕES UTILIZADOS

Aos termos não definidos especificamente aqui, devem ser dados os significados que lhes seriam dados por um especialista na técnica à luz da divulgação e do contexto. Como utilizado na

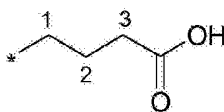
descrição, contudo, a menos que indicado em contrário, os termos e expressões seguintes têm o significado indicado e são respeitadas as convenções seguintes.

Nos grupos, radicais, ou unidades definidos abaixo, o número de átomos de carbono é muitas vezes especificado sucedendo ao grupo, por exemplo, alquilo C₁₋₆ significa um grupo ou radical alquilo possuindo 1 a 6 átomos de carbono.

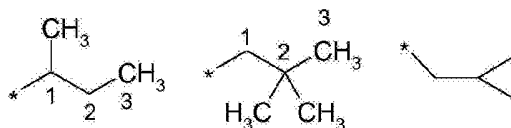
Em geral, em grupos simples como HO, H₂N, S(O), S(O)₂, NC (ciano), HOOC, F₃C ou semelhantes, o especialista pode observar o(s) ponto(s) de ligação ao radical na molécula a partir das valências livres do próprio grupo. Para grupos combinados compreendendo dois ou mais subgrupos, o último subgrupo nomeado é o ponto de ligação ao radical, por exemplo, o substituinte "aril-alquilo C₁₋₃-" significa um grupo arilo que está ligado a um grupo alquilo C₁₋₃, o último dos quais está ligado ao núcleo ou ao grupo ao qual o substituinte está ligado.

No caso de um composto da presente invenção ser representado na forma de um nome químico e como uma fórmula, no caso de qualquer discrepância, deve prevalecer a fórmula. Um asterisco pode ser utilizado em subfórmulas para indicar a ligação que está ligada à molécula nuclear como definido.

Por exemplo, a expressão "grupo 3-carboxipropilo" representa o seguinte substituinte:



em que o grupo carboxilo está ligado ao terceiro átomo de carbono do grupo propilo. Os termos grupo "1-metilpropil-", "2,2-dimetilpropil-" ou "ciclopropilmetil-" representam os seguintes grupos:



O asterisco pode ser utilizado em subfórmulas para indicar a ligação que está ligada à molécula nuclear como definida.

Muitos dos seguintes termos e expressões podem ser utilizados repetidamente na definição de uma fórmula ou grupo e, em cada caso, têm um dos significados dados acima, independentemente uns dos outros.

O termo "substituído", como aqui utilizado, significa que qualquer um ou mais hidrogénios no átomo designado é substituído com uma seleção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida, e que a substituição resulte num composto estável.

Os termos "prevenção", "profilaxia", e as expressões "tratamento profilático" ou "tratamento preventivo", aqui utilizados, devem ser entendidos como sinónimos e no sentido de que o risco de desenvolver um estado aqui mencionado anteriormente é reduzido, especialmente num doente possuindo risco elevado para os referidos estados ou uma anamnese correspondente, e. g., risco elevado de desenvolver distúrbio metabólico, tais como diabetes ou obesidade ou outro distúrbio aqui mencionado. Assim, a expressão "prevenção de uma doença",

como aqui utilizada, significa a gestão e cuidado de um indivíduo em risco de desenvolver a doença antes do início clínico da doença. O objetivo da prevenção é combater o desenvolvimento da doença, estado ou distúrbio, e inclui a administração dos compostos ativos para impedir ou retardar o início dos sintomas ou complicações e para impedir ou retardar o desenvolvimento de doenças, estados ou distúrbios relacionados. O sucesso do referido tratamento preventivo é refletido estatisticamente por incidência reduzida do referido estado dentro de uma população de doentes em risco para este estado em comparação com uma população de doentes equivalente sem tratamento preventivo.

Os termos "tratamento" ou "terapia" significa tratamento terapêutico de doentes tendo já desenvolvido um ou mais dos referidos estados na forma manifesta, aguda ou crónica, incluindo tratamento sintomático, de modo a aliviar os sintomas da indicação específica ou tratamento causal, de modo a reverter ou reverter parcialmente o estado ou retardar a progressão da indicação na medida do possível, dependendo do estado e da sua gravidade. Assim, a expressão "tratamento de uma doença", como aqui utilizada, significa a gestão e cuidado de um doente tendo desenvolvido a doença, estado ou distúrbio. O objetivo do tratamento é combater a doença, estado ou distúrbio. O tratamento inclui a administração dos compostos ativos para eliminar ou controlar a doença, estado ou distúrbio, bem como para aliviar os sintomas ou complicações associadas com a doença, estado ou distúrbio.

A menos que indicado especificamente, em toda a descrição e nas reivindicações anexas, uma dada fórmula ou nome químico deve abranger tautómeros e todos os isómeros estereo, óticos e

geométricos (e. g., enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) e os seus racematos, bem como misturas em diferentes proporções dos enantiómeros separados, misturas de diastereómeros, ou misturas de qualquer das formas apresentadas acima onde tais isómeros e enantiómeros existem, bem como sais, incluindo os seus sais farmacologicamente aceitáveis e os seus solvatos, tais como, por exemplo, hidratos, incluindo solvatos dos compostos livres ou solvatos de um sal do composto.

Todas as formas isoméricas (especialmente todas as formas estereoisoméricas, e. g., todas as formas quirais, enantioméricas, diastereoméricas e racémicas, todas as formas tautoméricas e todas as formas isoméricas geométricas) de um composto da presente invenção estão pretendidas com esta invenção, a menos que o isómero específico seja especificamente indicado. Obviamente, é preferido o isómero que seja farmacologicamente mais potente e/ou mais eficaz.

Será entendido que os compostos da presente invenção contêm, pelo menos, um átomo de carbono assimetricamente substituído e podem, assim, ser isolados como enantiómeros puros ou como uma mistura racémica ou não racémica de ambos os enantiómeros. Será entendido que alguns dos compostos da presente invenção contêm mais do que um centro estereogénico, i. e., mais do que um átomo de carbono ou enxofre assimetricamente substituído e podem, assim, ser isolados como diastereómeros puros ou como misturas diastereoméricas, nas formas opticamente ativa ou racémica.

A invenção contempla todos os estereoisómeros concebíveis, particularmente os diastereómeros e enantiómeros aqui mencionados, e. g., na forma substancialmente pura, na forma enriquecida (e. g., substancialmente livre de qualquer ou todos

os outros enantiómeros e/ou diastereómeros indesejados e/ou em qualquer razão de mistura, incluindo as formas racémicas, bem como os seus sais.

Em geral, os estereoisómeros substancialmente puros podem ser obtidos de acordo com princípios sintéticos conhecidos por um especialista no campo, *e. g.*, por separação das misturas correspondentes, utilizando materiais de partida estereoquimicamente puros e/ou por síntese estereosseletiva. É conhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas, tal como por resolução de formas racémicas ou por síntese, *e. g.*, partindo de materiais de partida opticamente ativos e/ou utilizando reagentes quirais.

Os compostos enantiomericamente puros desta invenção ou intermediários podem ser preparados por meio de síntese assimétrica, por exemplo, por preparação e subsequente separação de compostos diastereoméricos apropriados ou intermediários que podem ser separados por métodos conhecidos (*e. g.*, por separação cromatográfica ou cristalização) e/ou utilizando reagentes quirais, tais como materiais de partida quirais, catalisadores quirais ou auxiliares quirais.

Além disso, é conhecido pelo especialista na técnica como preparar compostos enantiomericamente puros a partir das misturas racémicas correspondentes, tal como por separação cromatográfica das misturas racémicas correspondentes em fases estacionárias quirais; ou por resolução de uma mistura racémica utilizando um agente de resolução apropriado, *e. g.*, por meio de formação de sal diastereomérico do composto racémico com ácidos ou bases opticamente ativos, subsequente resolução dos sais e libertação do composto desejado a partir do sal; ou por derivatização dos

compostos racêmicos correspondentes com reagentes auxiliares quirais opticamente ativos, subsequente separação de diastereómeros e remoção do grupo auxiliar quiral; ou por resolução cinética de um racemato (e. g., por resolução enzimática); por cristalização enantiosseletiva a partir de um conglomerado de cristais enantiomorfos sob condições adequadas; ou por cristalização (fracional) a partir de um solvente adequado na presença de um auxiliar quiral opticamente ativo.

O termo halogénio geralmente denota flúor, cloro, bromo e iodo.

Como aqui utilizado, o termo "profármaco" refere-se a (i) uma forma inativa de um fármaco que exerce os seus efeitos após processos metabólicos dentro do corpo, convertendo-o numa forma ativa ou utilizável, ou (ii) uma substância que dá origem a um metabolito farmacologicamente ativo, embora ele próprio não seja ativo (i. e., um precursor inativo).

O termo "profármaco" ou a expressão "derivado de profármaco" significam um derivado, veículo ou precursor ligado covalentemente do composto parental ou substância farmacológica ativa que sofre, pelo menos, alguma biotransformação antes de apresentar o ou os seus efeitos farmacológicos. Tais profármacos têm grupos cliváveis metabolicamente ou convertíveis de outro modo e são rapidamente transformados *in vivo* para se obter o composto parental, por exemplo, por hidrólise no sangue ou por ativação por meio de oxidação como no caso de grupos tioéter. Os profármacos mais comuns incluem ésteres e análogos de amida dos compostos parentais. O profármaco é formulado com os objetivos de estabilidade química melhorada, aceitação e adesão pelo doente melhoradas, biodisponibilidade melhorada, duração prolongada de

ação, seletividade de órgão melhorada, formulação melhorada (e. g., hidrossolubilidade aumentada), e/ou efeitos secundários diminuídos (e. g., toxicidade). Em geral, os próprios profármacos têm fraca ou nenhuma atividade biológica e são estáveis sob condições normais. Os profármacos podem ser facilmente preparados a partir dos compostos parentais utilizando métodos conhecidos na técnica, tal como aqueles descritos em *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen e H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente o Capítulo 5: "Design and Applications of Prodrugs"; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; *Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery*, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; *Methods in Enzymology*, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente as pp. 309-396; *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5ª Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente o Vol. 1 e pp. 172-178 e pp. 949-982; *Pro-Drugs as Novel Delivery Systems*, T. Higuchi e V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; *Bioreversible Carriers in Drug Design*, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987.

A expressão "profármaco farmacologicamente aceitável", como aqui utilizada, significa um profármaco de um composto da invenção o qual é, dentro do âmbito do médico julgamento sólido, adequado para a utilização em contacto com os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica indevidas e semelhantes, compatível com uma razão risco/benefício razoável, e eficaz para a sua utilização pretendida, bem como as formas zwitteriônicas, onde possível.

A frase "farmacologicamente aceitável" é aqui empregue para se referir àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, dentro do âmbito da avaliação clínica

sólida, adequados para utilização em contacto com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica excessivas, ou outro problema ou complicação, e compatível com uma razão risco/benefício razoável.

Como aqui utilizado, "sais farmacologicamente aceitáveis" referem-se a derivados dos compostos divulgados, em que o composto parental é modificado preparando os seus sais de ácido ou base. Os exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos, tal como aminas; sais orgânicos ou alcalinos de resíduos ácidos, tal como ácidos carboxílicos; e semelhantes. Por exemplo, tais sais incluem sais de amónia, L-arginina, betaína, benetamina, benzetina, hidróxido de cálcio, colina, deanol, dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, 2-aminoetanol, etilenodiamina, N-etil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazole, lisina, hidróxido de magnésio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potássio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, hidróxido de sódio, trietanolamina (2,2',2''-nitrilotris(etanol)), trometamina, hidróxido de zinco, ácido acético, ácido 2,2-dicloro-acético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benzenossulfónico, ácido benzoico, ácido 2,5-di-hidroxibenzoico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido decanóico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfónico, ácido etanossulfónico, ácido 2-hidroxietano-sulfónico, ácido etilenodiaminotetracético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucose, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido glutâmico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido

glicerofosfórico, glicina, ácido glicólico, ácido hexanóico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiônico, ácido láurico, lisina, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido galactárico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octanóico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido propiônico, ácido (-)-L-piroglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico e ácido undecilénico. Sais farmaceuticamente aceitáveis adicionais podem ser formados com catiões de metais como alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, zinco e semelhantes. (ver também Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto parental que contém uma unidade básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados fazendo reagir as formas de ácido ou base livre destes compostos com uma quantidade suficiente da base ou ácido apropriada em água ou num diluente orgânico, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, ou acetonitrilo, ou uma sua mistura.

Sais de outros ácidos além daqueles mencionados acima que são, por exemplo, úteis para purificar ou isolar os compostos da presente invenção (e. g., sais de trifluoroacetato) também compreendem uma parte da invenção.

A expressão "alquilo C_{1-n} ", em que n é um número inteiro desde 2 a n , por si só ou em combinação com outro radical denota um radical hidrocarboneto saturado, ramificado ou linear, acíclico, com 1 a n átomos de C. Por exemplo, o termo alquilo C_{1-5} abrange os radicais H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ e $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

A expressão "alquilenos C_{1-n} ", em que n é um número inteiro desde 2 a n , por si só ou em combinação com outro radical denota um radical alquilo divalente, de cadeia linear ou ramificada acíclico, contendo desde 1 a n átomos de carbono. Por exemplo, o termo alquilenos C_{1-4} inclui $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_3))_2-$ e $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$.

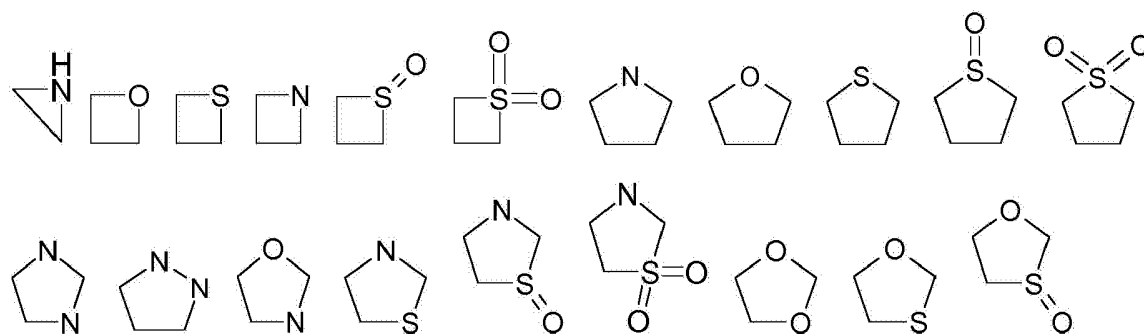
A expressão "cicloalquilo C_{3-n} ", em que n é um número inteiro desde 4 a n , por si só ou em combinação com outro radical denota um radical hidrocarboneto não ramificado, saturado, cíclico, com 3 a n átomos de C. Por exemplo, o termo cicloalquilo C_{3-7} inclui ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo.

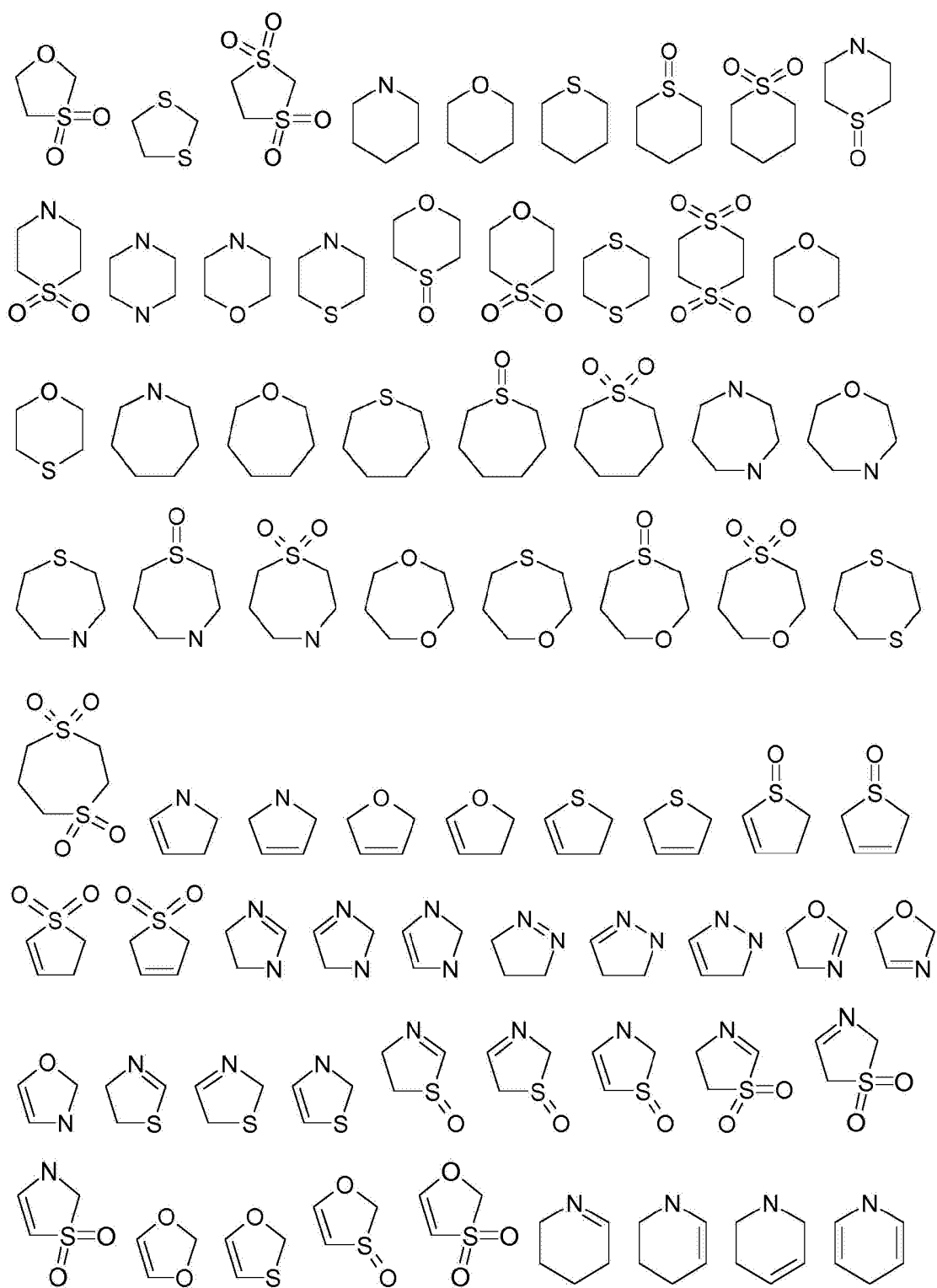
O termo "halo" adicionado a um grupo "alquilo", "alquilenos" ou "cicloalquilo" (saturado ou insaturado) é um tal grupo alquilo ou cicloalquilo em que um ou mais átomos de hidrogénio são substituídos com um átomo de halogénio selecionado de entre

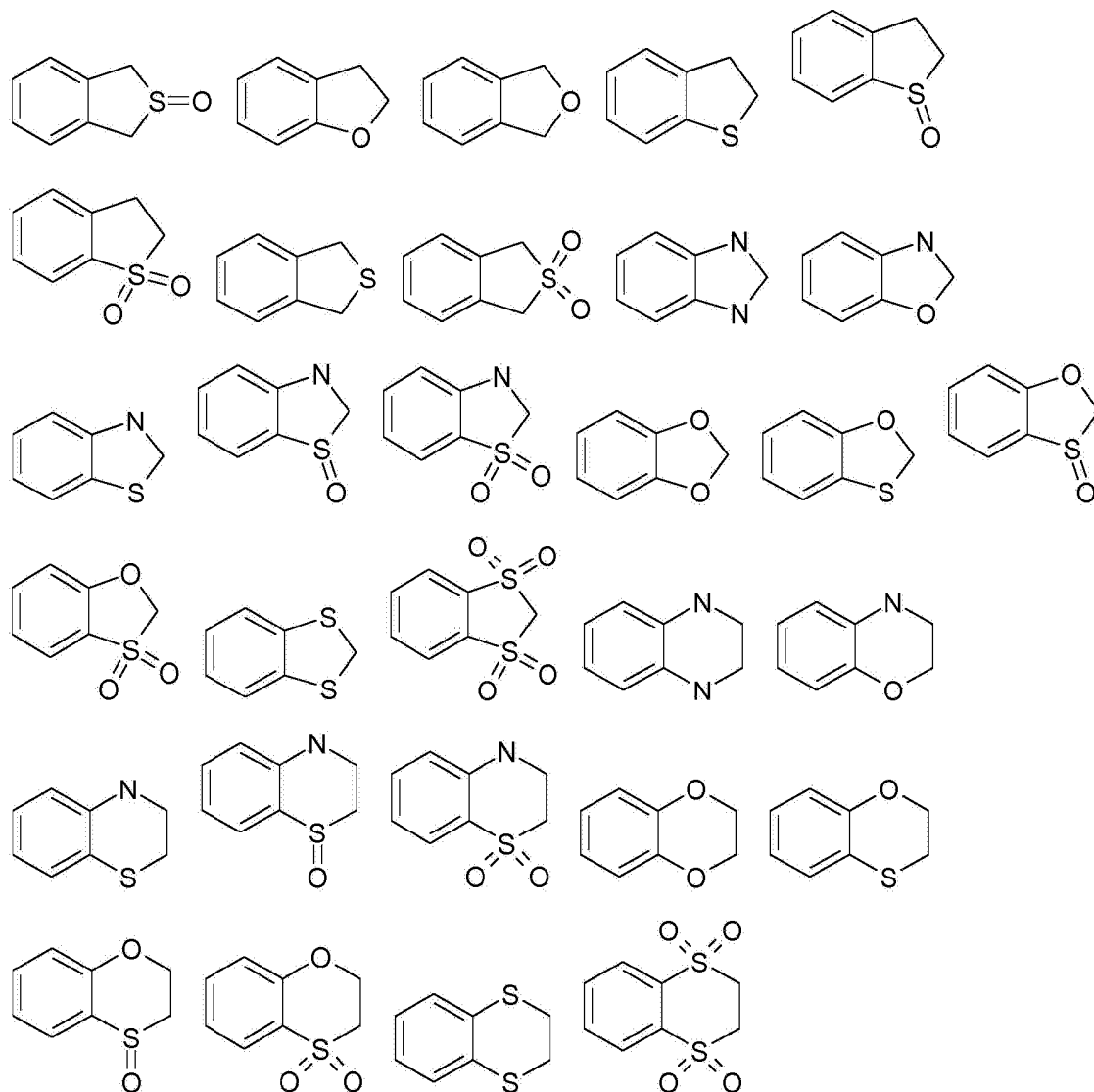
flúor, cloro ou bromo, de um modo preferido, flúor e cloro, particularmente preferido é flúor. Os exemplos incluem: $\text{H}_2\text{FC}-$, $\text{HF}_2\text{C}-$, $\text{F}_3\text{C}-$.

O termo "arilo", como aqui utilizado, por si só ou em combinação com outro radical, denota um grupo monocíclico aromático carbocíclico contendo 6 átomos de carbono, os quais podem ser fundidos adicionalmente com um segundo grupo carbocíclico com cinco ou seis membros, o qual pode ser aromático, saturado ou insaturado. Arilo inclui, mas não está limitado a fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, tetra-hidronaftilo e di-hidronaftilo.

O termo "heterociclilo" significa um sistema de anel mono ou policíclico saturado ou insaturado incluindo um sistema de anel aromático contendo um ou mais elementos selecionados de N, O, S, S(O) ou S(O)₂, consistindo de 3 a 14 átomos de anel, em que nenhum dos heteroátomos faz parte do anel aromático. O termo "heterociclilo" destina-se a incluir todas as formas isoméricas possíveis; assim, o termo "heterociclilo" inclui as seguintes estruturas exemplificativas, as quais não estão representadas como radicais, uma vez que cada forma pode estar ligada através de uma ligação covalente a qualquer átomo, desde que as valências apropriadas sejam mantidas:

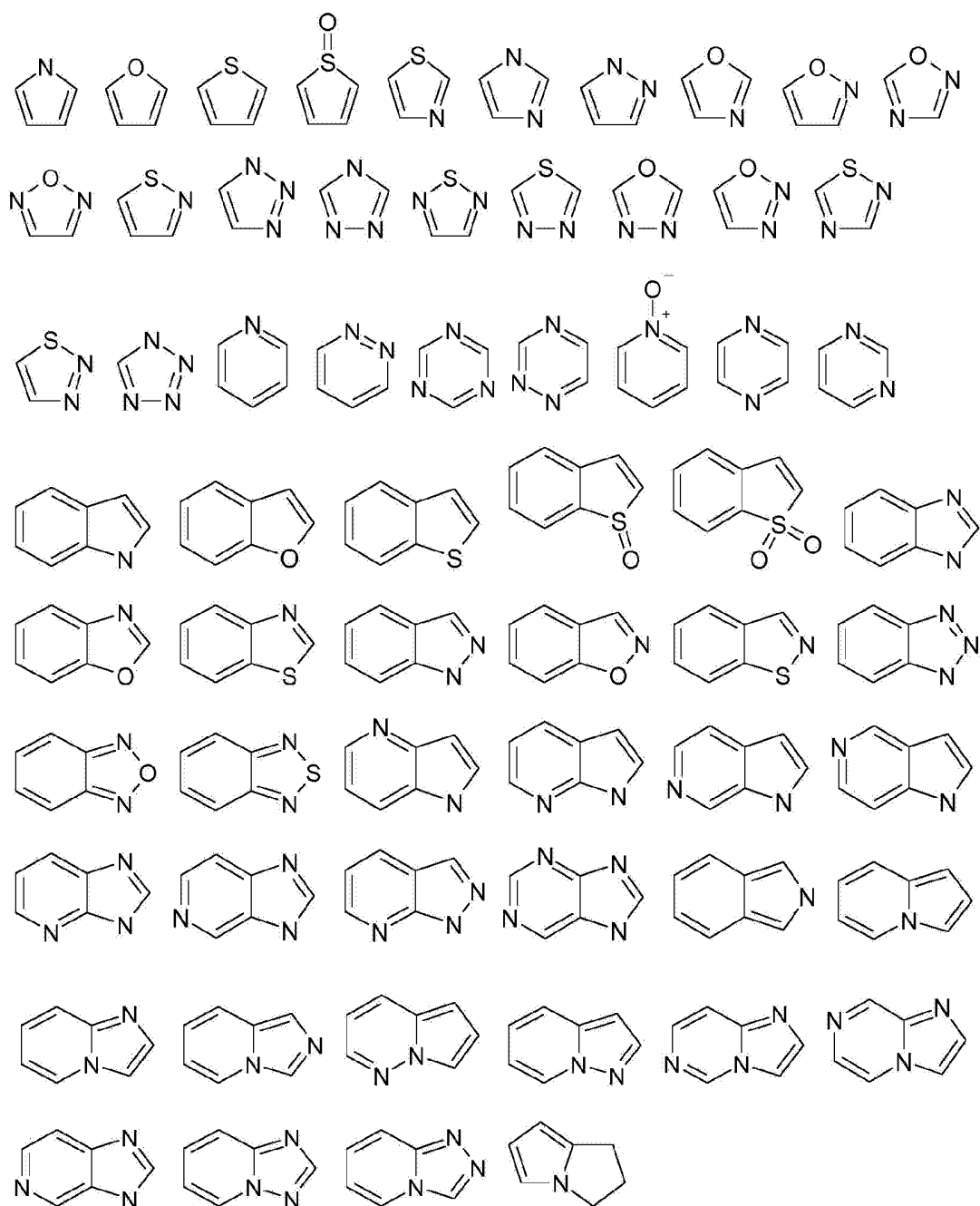






O termo "heteroarilo" significa um sistema de anel mono ou policíclico contendo um ou mais elementos selecionado de N, O, S, S(O) ou S(O)₂, consistindo de 5 a 14 átomos de anel, em que pelo menos, um dos heteroátomos faz parte do anel aromático. O termo "heteroarilo" destina-se a incluir todas as formas isoméricas possíveis; assim, o termo "heteroarilo" inclui as estruturas exemplificativas seguintes, as quais não estão representadas como radicais, uma vez que cada forma pode estar

ligada através de uma ligação covalente a qualquer átomo, desde que as valências apropriadas sejam mantidas:



FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^1 é $R^{1.a}$ e $R^{1.a}$ é fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, O_2N- , $NC-$, H_2N- , $HO-$, $R^{1.1}$, $R^{1.1}O-$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}S-$, $R^{1.3}(O)S-$ e $R^{1.3}(O)_2S-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^1 é $R^{1.b}$ e $R^{1.b}$ é fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, $NC-$, $R^{1.1}$, $R^{1.3}(O)S-$ e $R^{1.3}(O)_2S-$. São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^1 é $R^{1.c}$ e $R^{1.c}$ é fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com, dois ou três resíduos independentemente selecionado do grupo consistindo de F, Cl, Br-, $NC-$, $R^{1.1}$, $R^{1.3}(O)S-$ e $R^{1.3}(O)_2S-$, e

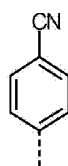
- $R^{1.1}$ é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilo $C_{1-6}-$, cicloalquilo $C_{3-6}-$, haloalquilo $C_{1-6}-$ e halocicloalquilo C_{3-6} ;
- $R^{1.2}$ é $HO-$ alquilo $C_{1-6}-$ ou $R^{1.1}O-$ alquilo $C_{1-6}-$;
- $R^{1.3}$ é independentemente selecionado do grupo consistindo de H, $HO-$, $R^{1.1}$ e $R^{1.2}$;

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^1 é $R^{1.d}$ e $R^{1.d}$ é fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos independentemente selecionados do grupo consistindo de F, Cl, Br-, $NC-$, Me, Et, i-Pr, t-Bu, ciclopropilo, $Me(O)S-$, $Me(O)_2S-$, $Et(O)_2S-$, i-Pr(O) $_2S-$, t-Bu(O) $_2S-$ e ciclopropil(O) $_2S-$. São particularmente preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^1 é $R^{1.d}$ e $R^{1.d}$ é fenilo ou

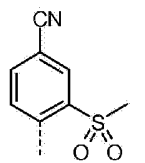
piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com, dois ou três resíduos independentemente selecionados do grupo consistindo de F, Cl, Br-, NC-, Me, Me(O)S-, Me(O)₂S- e Et(O)₂S-.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R¹ é R^{1.e} e R^{1.e} é fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um ou dois resíduos independentemente selecionados do grupo consistindo de NC-, Me(O)S-, Me(O)₂S e Et(O)₂S.

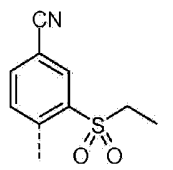
São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R¹ é R^{1.f} e R^{1.f} é



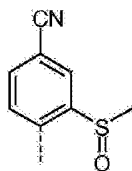
São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R¹ é R^{1.g} e R^{1.g} é



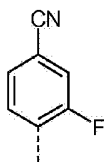
São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R¹ é R^{1.h} e R^{1.h} é



São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R¹ é R^{1.i} e R^{1.i} é



São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R¹ é R^{1.j} e R^{1.j} é



São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R² é R^{2.a} e R^{2.a} é fenilo ou um heteroarilo com seis membros; em que um ou dois elementos são substituídos com um elemento independentemente selecionado do grupo consistindo de N, O e S; cada anel opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de halogénio, alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₄- e alquil C₁₋₄-O-.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R² é R^{2.b} e R^{2.b} é fenilo ou um heteroarilo com seis membros; em que um ou dois elementos são substituídos com N; cada anel opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de halogénio, alquilo C₁₋₄- e haloalquilo C₁₋₄-.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R² é R^{2.c} e R^{2.c} é fenilo ou piridinilo; cada opcionalmente substituído

com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquilo C₁₋₄- e haloalquilo C₁₋₄-.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R² é R^{2.d} e R^{2.d} é fenilo ou piridinilo; cada opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado de entre F₃C-, F₂HC- e FH₂C-.

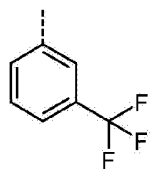
São particularmente preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R² é R^{2.d} e R^{2.d} é fenilo ou piridinilo; cada opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado de entre F₃C- e F₂HC-.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R² é R^{2.e} e R^{2.e} é fenilo, opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de F₃C- e F₂HC-.

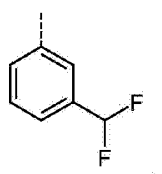
São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R² é R^{2.f} e R^{2.f} é piridinilo, opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de F₃C- e F₂HC-.

Numa forma de realização preferida da invenção R² é um dos anéis mencionados acima transportando o substituinte mencionado acima na posição meta em relação à ligação de R² com o composto de fórmula **1**.

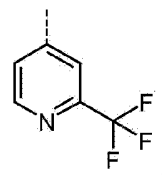
São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R² é R^{2.g} e R^{2.g} é



São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^2 é $R^{2.i}$ e $R^{2.h}$ é



São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^2 é $R^{2.i}$ e $R^{2.i}$ é



São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^3 é $R^{3.a}$ e $R^{3.a}$ é selecionado do grupo consistindo de

- $R^{3.1}-$;
- $R^{3.2}O(O)C-$;
- $R^{3.2}O(O)C-CH_2-$;
- $R^{3.2}(O)_2S-$;
- $(R^{3.2})_2N(O)C-$ e
- $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^3 é $R^{3.b}$ e $R^{3.b}$ é selecionado do grupo consistindo de

- $R^{3.1}-$;
- $R^{3.2}O(O)C-$;
- $R^{3.2}O(O)C-CH_2-$;
- $R^{3.2}(O)_2S-$;
- $(R^{3.2})_2N(O)C-$ e
- $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^3 é independentemente selecionado de entre $HO(O)C-H_2C-$, $MeO(O)C-H_2C-$, $H_2N(O)C-H_2C-$, $MeHN(O)C-H_2C-$, $Me_2N(O)C-H_2C-$, morfolinil- $(O)C-H_2C-$, azetidínil- $(O)C-H_2C-$, pirrolidínil- $(O)C-H_2C-$, $MeHN(O)C-$, $EtHN(O)C-$, $HO(CH_2)_2HN(O)C-$, $HO(CMe_2)(CH_2)HN(O)C-$, $HO(CH_2)_3HN(O)C-$, $Me(O)S(CH_2)_2HN(O)C-$, $Me(O)_2S(CH_2)_2HN(O)C-$, $Et(O)_2S-$ e $Me(O)_2S-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^3 é independentemente selecionado de entre $HO(O)C-H_2C-$, $MeO(O)C-H_2C-$, $H_2N(O)C-H_2C-$, $MeHN(O)C-H_2C-$, $Me_2N(O)C-H_2C-$, morfolinil- $(O)C-H_2C-$, azetidínil- $(O)C-H_2C-$ e pirrolidínil- $(O)C-H_2C-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^3 é independentemente selecionado de entre $MeHN(O)C-$, $EtHN(O)C-$, $HO(CH_2)_2HN(O)C-$, $HO(CMe_2)(CH_2)HN(O)C-$, $HO(CH_2)_3HN(O)C-$, $Me(O)S(CH_2)_2HN(O)C-$ e $Me(O)_2S(CH_2)_2HN(O)C-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^3 é selecionado de entre os exemplos (E N°) 1 a 59 da **Tabela 1** **R^3 - Formas de realização da invenção** para R^3 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$, $R^{3.7}$, $R^{3.8}$ (se presente):

TABELA 1 R³ - Formas de realização da invenção

E N°	R ³	R ^{3.2}	R ^{3.3}	R ^{3.4}	R ^{3.5}	R ^{3.6}	R ^{3.7}	R ^{3.8}
1.	R ^{3.1.a}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	
2.	R ^{3.1.b}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
3.	R ^{3.1.c}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
4.	R ^{3.1.d}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	
5.	H							
6.	Me							
7.	-CH ₂ -CN							
8.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
9.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
10.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.c}						
11.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
12.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.h}						
13.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -;	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
14.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -;	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
15.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -;	R ^{3.2.c}						
16.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -;	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
17.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -;	R ^{3.2.h}						
18.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
19.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
20.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	R ^{3.2.c}						
21.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
22.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	Me;						
23.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	R ^{3.2.h}						
24.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
25.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
26.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.c}						
27.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
28.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.h}						
29.	R ^{3.2} HN(O)C-	H						

(Continuação)

E Nº	R ³	R ^{3.2}	R ^{3.3}	R ^{3.4}	R ^{3.5}	R ^{3.6}	R ^{3.7}	R ^{3.8}
30.	R ^{3.2} HN(O)C-	Me						
31.	R ^{3.2} HN(O)C-	Et						
32.	R ^{3.2} HN(O)C-	<i>ciclo</i> -Pr						
33.	R ^{3.2} HN(O)C-	HO(CH ₂) ₂ -						
34.	R ^{3.2} HN(O)C-	HO(CMe ₂) CH ₂ -						
35.	R ^{3.2} HN(O)C-	HO(CH ₂) ₃ -						
36.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
37.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
38.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.c}						
39.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
40.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.h}						
41.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
42.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
43.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.e}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
44.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.f}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
45.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.g}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
46.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C- CH ₂ -	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
47.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C- CH ₂ -	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
48.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C- CH ₂ -	R ^{3.2.c}						
49.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C- CH ₂ -	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
50.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C- CH ₂ -	R ^{3.2.e}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
51.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C- CH ₂ -	R ^{3.2.f}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}

(Continuação)

E Nº	R ³	R ^{3.2}	R ^{3.3}	R ^{3.4}	R ^{3.5}	R ^{3.6}	R ^{3.7}	R ^{3.8}
52.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C- CH ₂ -	R ^{3.2.g}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
53.	Me(O) ₂ S-							
54.	MeHN(O)C-							
55.	EtHN(O)C-							
56.	<i>ciclo</i> - PrHN(O)C-							
57.	HO(CH ₂) ₂ HN(O)C-							
58.	HO(CMe ₂)(CH ₂)- HN(O)C-;							
59.	HO(CH ₂) ₃ HN(O)C-							

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^{3.1} é R^{3.1.a} e R^{3.1.a} é H, R^{3.3}, R^{3.4}, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆-, cada opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^{3.1.1}-; e R^{3.1.1} is selecionado de entre HO-, halogénio, NC-, R^{3.30}-, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7}.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^{3.1} é R^{3.1.b} e R^{3.1.b} é selecionado de entre H, R^{3.3}, R^{3.4}, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆- e cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆-.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^{3.1} é R^{3.1.c} e R^{3.1.c} é selecionado de entre H, R^{3.4} e alquilo C₁₋₆-, opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^{3.1.1}-; e R^{3.1.1} é um anel independentemente selecionado de entre fenilo e um anel

heterocíclico com quatro membros contendo um elemento independentemente selecionado de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; ou

R^{3.1.1} denota um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros ou contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; cada dos anéis opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de entre HO-, O=, halogénio, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8}.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^{3.1} é R^{3.1.d} e R^{3.1.d} é independentemente selecionado de entre H, R^{3.4} e alquilo C₁₋₆-, opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de entre R^{3.1.1}-; e

R^{3.1.1} é um anel independentemente selecionado de entre fenilo e um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros ou contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; cada dos anéis opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de HO-, O=, halogénio, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7}.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^{3.2} é R^{3.2.a} e R^{3.2.a} é R^{3.1.a}.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^{3.2} é R^{3.2.b} e R^{3.2.b} é R^{3.1b}.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^{3.2} é R^{3.2.c} e R^{3.2.c} é fenilo.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^{3.2} é R^{3.2.d} e R^{3.2.d} é um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; cada anel opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de entre HO-, O=, NC-, halogénio, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8}.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^{3.2} é R^{3.2.e} e dois R^{3.2.e} são, em conjunto, um anel heterocíclico ou heterocíclico bicíclico com seis, sete, oito, nove ou dez membros ou monocíclico com três, quatro, cinco ou seis membros ou opcionalmente contendo, além do azoto, um ou dois elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes, independentemente selecionado de entre HO-, F, O=, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.7} e R^{3.6} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8}.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^{3.2} é R^{3.2.f} e dois R^{3.2.f} são, em conjunto, um anel heteroarilo ou heterocíclico com três, quatro, cinco ou seis membros opcionalmente contendo, além do azoto, um ou dois elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes, independentemente selecionados do grupo consistindo de HO-, F, O=, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.7}, R^{3.6} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8}.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.2}$ é $R^{3.2.g}$ e dois $R^{3.2.g}$ são, em conjunto, um anel heteroarilo ou heterocíclico bicíclico com seis, sete, oito, nove ou dez membros ou opcionalmente contendo, além do azoto, um ou dois elementos independentemente selecionados do grupo consistindo de N, O, S, S(O) e S(O)₂; opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes, independentemente selecionado do grupo consistindo de HO-, F, O=, NC-, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O$ -, $R^{3.3}(O)C$ -, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.7}$ e $R^{3.6}$ ou dois substituintes são, em conjunto, $R^{3.8}$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.2}$ é $R^{3.2.h}$ e $R^{3.2.h}$ é selecionado do grupo consistindo de H, Me, Et, n-Pr, i-Pr e ciclopropilo.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.3}$ é $R^{3.3.a}$ e $R^{3.3.a}$ é selecionado do grupo consistindo de Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, t-Bu, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, F_3C -, F_2HC -, F_3C-CH_2 -, F_2HC-CH_2 - e FH_2C-CH_2 -.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.4}$ é $R^{3.4.a}$ e $R^{3.4.a}$ é selecionado do grupo consistindo de $HO-CH^2$ -, $HO-CH^2-CH^2$ -, $HO-CH^2-CH^2-CH^2$ -, $R^{3.3.a}O-CH^2$ -, $R^{3.3.a}O-CH^2-CH^2$ - e $R^{3.3.a}O-CH^2-CH^2-CH^2$ -.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.4}$ é $R^{3.4.b}$ e $R^{3.4.b}$ é selecionado do grupo consistindo de $HO-CH_2$ -, $HO-CH_2-CH_2$ -, $HO-CH_2-CH_2-CH_2$ -, $MeO-CH_2$ -, $MeO-CH_2-CH_2$ -, $MeO-CH_2-CH_2-CH_2$ -, $EtO-CH_2$ -, $EtO-CH_2-CH_2$ - e $EtO-CH_2-CH_2-CH_2$ -.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.5}$ é $R^{3.5.a}$ e $R^{3.5.a}$ é selecionado do grupo consistindo de H_2N- , $R^{3.3.a}HN-$, $(R^{3.3.a})_2N-$, $R^{3.3.a}(O)C-HN-$ e $R^{3.3.a}(O)C-(R^{3.3.a})N-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.5}$ é $R^{3.5.b}$ e $R^{3.5.b}$ é selecionado do grupo consistindo de H_2N- , $MeHN-$, $(Me)_2N-$, $EtHN-$, $(Et)_2N-$, $i-PrHN-$, $(i-Pr)(Me)N-$, $t-BuHN-$, $(t-Bu)(Me)N-$, $Me(O)C-HN-$, $Et(O)C-HN-$, $n-Pr(O)C-HN-$, $i-Pr(O)C-HN-$ e $t-Bu(O)C-HN-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.6}$ é $R^{3.6.a}$ e $R^{3.6.a}$ é selecionado do grupo consistindo de $R^{3.3.a}(O)S-$, $R^{3.3.a}(O)_2S-$, $R^{3.3.a}(HN)S-$, $R^{3.3.a}(HN)(O)S-$, $R^{3.3.a}(R^{3.3.a}N)S-$, $R^{3.3.a}(R^{3.3.a}N)(O)S-$, $R^{3.3.a}(R^{3.4.a}N)S-$, $R^{3.3.a}(R^{3.4.a}N)(O)S-$, $R^{3.3.a}(NC-N)S-$ e $R^{3.3.a}(NC-N)(O)S-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.6}$ é $R^{3.6.b}$ e $R^{3.6.b}$ é selecionado do grupo consistindo de $Me(O)S-$, $Et(O)S-$, $i-Pr(O)S-$, $Me(O)_2S-$, $Et(O)_2S-$, $i-Pr(O)_2S-$, $Me(HN)S-$, $Et(HN)S-$, $i-Pr(HN)S-$, $Me(HN)(O)S-$, $Et(HN)(O)S-$, $i-Pr(HN)(O)S-$, $Me(MeN)S-$, $Et(MeN)S-$, $i-Pr(MeN)S-$, $Me(MeN)(O)S-$, $Et(MeN)(O)S-$, $i-Pr(MeN)(O)S-$, $Me(HOCH_2CH_2N)S-$, $Et(HOCH_2CH_2N)S-$, $i-Pr(HOCH_2CH_2N)S-$, $Me(HOCH_2CH_2N)(O)S-$, $Et(HOCH_2CH_2N)(O)S-$, $i-Pr(HOCH_2CH_2N)(O)S-$, $Me(MeOCH_2CH_2N)S-$, $Et(MeOCH_2CH_2N)S-$, $i-Pr(MeOCH_2CH_2N)S-$, $Me(MeOCH_2CH_2N)(O)S-$, $Et(MeOCH_2CH_2N)(O)S-$ e $i-Pr(MeOCH_2CH_2N)(O)S-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.7}$ é $R^{3.7.a}$ e $R^{3.7.a}$ é selecionado do grupo consistindo de $HO(O)C-$, $H_2N(O)C-$, $R^{3.3.a}O(O)C-$, $R^{3.3.a}NH(O)C-$ e $(R^{3.3.a})_2N(O)C-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.7}$ é $R^{3.7.b}$ e $R^{3.7.b}$ é selecionado do grupo consistindo de $HO(O)C-$, $H_2N(O)C-$, $MeO(O)C-$, $EtO(O)C-$, $i-PrO(O)C-$, $t-BuO(O)C-$, $MeNH(O)C-$, $EtNH(O)C-$, $i-PrNH(O)C-$, $t-BuNH(O)C-$, $(Me)_2N(O)C-$, $(Et)_2N(O)C-$, $(i-Pr)(Me)N(O)C-$, $(t-Bu)(Me)N(O)C-$, $Et(Me)N(O)C-$, $i-Pr(Me)N(O)C-$ e $t-Bu(Me)N(O)C-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R^3 é $R^{3.8.a}$ e $R^{3.8.a}$ é independentemente selecionado do grupo consistindo de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ e $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, em que opcionalmente um ou dois grupos CH_2 são independentemente substituídos com um grupo selecionado de entre $-HN-$, $-MeN-$, $-EtN-$, $-(Me(O)C-)N-$, $-(Et(O)C-)N-$, $-(MeO(O)C-)N-$, $-(EtO(O)C-)N-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ e $-S(O)_2-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que $R^{3.8}$ é $R^{3.8.b}$ e $R^{3.8.b}$ é selecionado do grupo consistindo de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ e $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, em que opcionalmente um ou dois grupos CH_2 são independentemente substituídos com um grupo selecionado de entre $-HN-$, $-MeN-$, $-EtN-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ e $-S(O)_2-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que A é A^a e A^a é $-CH_2-$, opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogénio, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O-$ e $R^{3.4}$ ou dois substituintes, em conjunto, são $-CH_2CH_2-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que A é A^b e A^b é $-CH_2-$, opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de F , Me , Et , $i-Pr$, MeO , EtO , $HOCH_2O-$ e $MeOCH_2-$.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que A é A^c e A^c é -CH₂-ou -CHMe-.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que A é A^d e A^d é -CH₂-.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R⁴ é R^{4.a} e R^{4.a} é selecionado do grupo consistindo de halogénio, alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆- e halocicloalquilo C₃₋₆.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R⁴ é R^{4.b} e R^{4.b} é F, Me.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R⁴ é R^{4.c} e R^{4.c} é alquilo C₁₋₆-. Particularmente, são preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que R⁴ é R^{4.c} e R^{4.c} é Me.

São preferidos os compostos acima de fórmula **1**, em que m é 0.

É preferido um composto de fórmula **1**, em que

R¹ é R^{1.b} e R^{1.b} é fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos independentemente selecionados do grupo consistindo de halogénio, NC-, R^{1.1}, R^{1.3}(O)S- e R^{1.3}(O)₂S-;

R² é R^{2.b} e R^{2.b} é fenilo ou um heteroarilo com seis membros; em que um ou dois elementos são substituídos com N; cada anel opcionalmente substituído com um substituinte

independentemente selecionado do grupo consistindo de halogénio, alquilo C₁₋₄- e haloalquilo C₁₋₄-;

R³ é um resíduo independentemente selecionado do grupo consistindo de

- R^{3.1}-;
- R^{3.2}O(O)C- ou R^{3.2}O(O)C-CH₂-;
- R^{3.2}(O)₂S-;
- (R^{3.2})₂N(O)C- e
- (R^{3.2})₂N(O)C-CH₂-.

R^{3.1} é independentemente selecionado do grupo consistindo de H, R^{3.3}, R^{3.4}, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆- e cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆-, cada opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^{3.1.1}-;

R^{3.1.1} é selecionado do grupo consistindo de HO-, halogénio, NC-, R^{3.3}O-, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7} ou

R^{3.1.1} denota um anel independentemente selecionado de entre fenilo e um anel heterocíclico com quatro membros contendo um elemento independentemente selecionado de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂;
ou

R^{3.1.1} denota um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros ou contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionado de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂;

cada dos anéis como definido para R^{3.1.1} é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de entre HO-, O=, halogénio, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

R^{3.2} é independentemente selecionado de R^{3.1}, fenilo ou um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros ou contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; cada anel opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de entre HO-, O=, NC-, halogénio, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

ou dois R^{3.2} são, em conjunto, com anel heteroarilo ou heterocíclico bicíclico com oito, nove ou dez membros ou monocíclico com cinco ou seis membros ou opcionalmente contendo, além do azoto, um ou dois elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; opcionalmente substituído com um ou dois substituintes, independentemente selecionados de entre HO-, F, O=, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.7} e R^{3.6} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

R^{3.3} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆- e halocicloalquilo C₃₋₆-;

R^{3.4} é HO-alquilo C₁₋₆- ou R^{3.3}-O-alquilo C₁₋₆-;

R^{3.5} é independentemente selecionado do grupo consistindo de H₂N-, R^{3.3}-HN-, (R^{3.3})₂N- e R^{3.3}-(O)C-HN-;

- R^{3.6} é independentemente selecionado do grupo consistindo de R^{3.3}-(O)S-, R^{3.3}-(O)₂S-, R^{3.3}(HN)S-, R^{3.3}(HN)(O)S-R^{3.3}(R^{3.3}N)S-, R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-, R^{3.3}(R^{3.4}N)S- e R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-;
- R^{3.7} é independentemente selecionado do grupo consistindo de HO(O)C-, H₂N(O)C-, R^{3.3}-O-(O)C-, R^{3.3}-NH-(O)C- e (R^{3.3})₂N-(O)C-;
- R^{3.8} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilenos C₁₋₆ ou haloalquilenos C₁₋₆, em que opcionalmente um ou dois grupos CH₂ são substituídos com um selecionado de entre -HN-, -(R^{3.3})N-, -(R^{3.4})N-, -(R^{3.3}(O)C-)N-, -(R^{3.4}(O)C-)N-, -O-, -S-, -S(O)- e -S(O)₂-;
- R⁴ é independentemente selecionado de entre halogénio e alquilo C₁₋₆-.
- m é 0, 1 ou 2; de um modo preferido, 0;
- ou um seu sal.

É preferido um composto de fórmula 1, em que

- R¹ é R^{1.d} e R^{1.d} é fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos independentemente selecionados do grupo consistindo de F, Cl, Br-, NC-, Me, Me(O)₂S-, Et(O)₂S- e Me(O)S-.
- R² é R^{2.c} e R^{2.c} é fenilo ou piridinilo; cada opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de halogénio, alquilo C₁₋₄- e haloalquilo C₁₋₄-;

R³ é selecionado dos exemplos (E N°) 1 a 59 da Tabela 1 R³ - Formas de realização da invenção; ou

R³ é independentemente selecionado de entre HO(O)C-H₂C-, MeO(O)C-H₂C-, H₂N(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-H₂C-, Me₂N(O)C-H₂C-, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidiniil-(O)C-H₂C-, pirrolidinil-(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-, EtHN(O)C-, HO(CH₂)₂HN(O)C- e HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-;

R⁴ é alquilo C₁₋₆;

m é 0, 1 ou 2;

ou um seu sal.

É preferido um composto de formula 1, em que

R¹ é R^{1.e} e R^{1.e} é fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um ou dois resíduos independentemente selecionado de entre NC-, Me(O)S-, Me(O)₂S e Et(O)₂S;

R² é R^{2.d} e R^{2.d} é fenilo ou piridinilo; cada opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de F₃C- e F₂HC-;

R³ é selecionado de entre os exemplos (E N°) 1 a 59 da Tabela 1 R³ - Formas de realização da invenção; ou

R³ é independentemente selecionado de entre HO(O)C-H₂C-, MeO(O)C-H₂C-, H₂N(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-H₂C-, Me₂N(O)C-H₂C-, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidiniil-(O)C-H₂C-, pirrolidinil-(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-, EtHN(O)C-,

HO(CH₂)₂HN(O)C-, HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-, HO(CH₂)₃HN(O)C-,
 Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-, Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-, Et(O)₂S- e Me(O)₂S-
 .

m é 0;

ou um seu sal.

É preferido um composto de fórmula 1, em que

R¹ é R^{1.e} e R^{1.e} é fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um ou dois resíduos independentemente selecionado de entre NC-, Me(O)S-, Me(O)₂S e Et(O)₂S;

R² é R^{2.d} e R^{2.d} é fenilo ou piridinilo; cada opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado de entre F₃C- e F₂HC-;

R³ é um dos exemplos (E N°) 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 16, 17, 21, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 37, 43, 48 selecionados de entre os exemplos da Tabela 1 R³ - Formas de realização da invenção; ou

R³ é independentemente selecionado de entre HO(O)C-H₂C-, MeO(O)C-H₂C-, H₂N(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-H₂C-, Me₂N(O)C-H₂C-, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidinil-(O)C-H₂C-, pirrolidinil-(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-, EtHN(O)C-, HO(CH₂)₂HN(O)C-, HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-, HO(CH₂)₃HN(O)C-, Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-, Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-, Et(O)₂S- e Me(O)₂S-
 .

m é 0;

ou um seu sal.

É preferido um composto de fórmula 1, em que

R¹ é R^{1.e} e R^{1.e} é fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um ou dois resíduos independentemente selecionado de entre NC-, Me(O)S-, Me(O)₂S e Et(O)₂S;

R² é R^{2.d} e R^{2.d} é fenilo ou piridinilo; cada opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de F₃C- ou F₂HC-;

R³ é um dos exemplos (E N°) 2, 5, 6, 11, 16, 17, 21, 22, 23, 27, 33, 37, 43, 48 selecionados de entre os exemplos da Tabela 1 R³ - Formas de realização da invenção; ou

R³ é independentemente selecionado de entre HO(O)C-H₂C-, MeO(O)C-H₂C-, H₂N(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-H₂C-, Me₂N(O)C-H₂C-, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidínil-(O)C-H₂C-, pirrolidinil-(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-, EtHN(O)C-, HO(CH₂)₂HN(O)C-, HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-, HO(CH₂)₃HN(O)C-, Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-, Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-, Et(O)₂S- e Me(O)₂S-.

m é 0;

ou um seu sal.

É preferido um composto de fórmula 1, em que R³ é um resíduo independentemente selecionado do grupo consistindo de

- R^{3.1}-;

- $R^{3.2}O(O)C-$ ou $R^{3.2}O(O)C-CH_2-$;
- $R^{3.2}(O)_2S-$ e
- $(R^{3.2})_2N(O)C-$ ou $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$;

$R^{3.1}$ é independentemente selecionado do grupo consistindo de H, $R^{3.3}$, $R^{3.4}$, alquil C_{1-6} -cicloalquilo $C_{3-6}-$, cicloalquil C_{3-6} -alquilo $C_{1-6}-$, cada opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de $R^{3.1.1}-$;

$R^{3.1.1}$ é selecionado do grupo consistindo de $HO-$, halogénio, $NC-$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ e $R^{3.7}$ ou

$R^{3.1.1}$ denota um anel independentemente selecionado de entre fenilo e um anel heterocíclico com quatro membros contendo um elemento independentemente selecionados de N, O, S, $S(O)$ e $S(O)_2$;

$R^{3.1.1}$ denota um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros ou contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de N, O, S, $S(O)$ e $S(O)_2$; cada dos anéis opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de $HO-$, $O=$, halogénio, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.3}-(O)C-$, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ e $R^{3.7}$ ou dois substituintes são, em conjunto, $R^{3.8}$;

$R^{3.2}$ é independentemente selecionado de $R^{3.1}$, fenilo ou um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionado de entre N, O, S, $S(O)$ e

S(O)₂; cada anel opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de HO-, O=, NC-, halogénio, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

ou dois R^{3.2} são, em conjunto, um anel heteroarilo ou heterocíclico bicíclico com oito, nove ou dez membros ou monocíclico com cinco ou seis membros opcionalmente contendo, além do azoto, um ou dois elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; opcionalmente substituído com um ou dois substituintes, independentemente selecionados de HO-, F, O=, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.7} e R^{3.6} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

R^{3.3} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆- e halocicloalquilo C₃₋₆;

R^{3.4} é HO- alquilo C₁₋₆- ou R^{3.3}-O- alquilo C₁₋₆-;

R^{3.5} é independentemente selecionado do grupo consistindo de H₂N-, R^{3.3}-HN-, (R^{3.3})₂N- e R^{3.3}-(O)C-HN-;

R^{3.6} é independentemente selecionado do grupo consistindo de R^{3.3}-(O)S-, R^{3.3}-(O)₂S-, R^{3.3}(HN)S-, R^{3.3}(HN)(O)S-, R^{3.3}(R^{3.3}N)S-, R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-, R^{3.3}(R^{3.4}N)S- e R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-;

R^{3.7} é independentemente selecionado do grupo consistindo de HO(O)C-, H₂N(O)C-, R^{3.3}-O-(O)C-, R^{3.3}-NH-(O)C- e (R^{3.3})₂N-(O)C-;

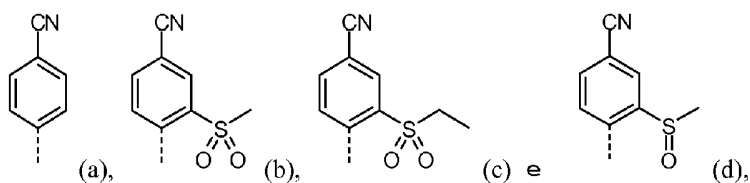
R^{3.8} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquileno C₁₋₆ ou haloalquileno C₁₋₆, em que opcionalmente um ou dois grupos CH₂ são substituídos

com -HN- , $\text{-(R}^{3.3}\text{)N-}$, $\text{-(R}^{3.4}\text{)N-}$, $\text{-(R}^{3.3}\text{(O)C-)N-}$,
 $\text{-(R}^{3.4}\text{(O)C-)N-}$, -O- , -S- , -S(O)- e $\text{-S(O)}_2\text{-}$;

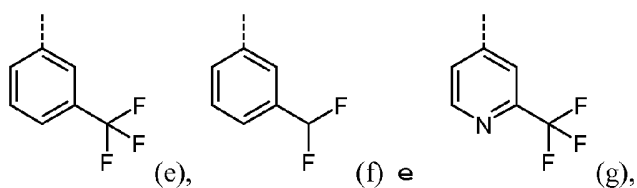
ou um seu sal.

É preferido um composto de fórmula 1, em que

R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo das fórmulas (a) a (d)



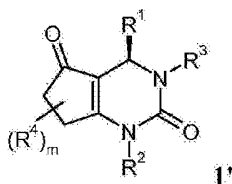
R^2 é independentemente selecionado do grupo consistindo de Fenil- CF_3 , Fenil- CHF_2 - e Piridinil- CF_3 -, de um modo preferido, selecionado do grupo consistindo das fórmulas (e) a (g)



e

R^3 é hidrogénio ou independentemente selecionado do grupo consistindo de Me, $\text{NC-CH}_2\text{-}$, $\text{Me(O)}_2\text{S-}$, MeHN(O)C- , EtHN(O)C- , ciclo-PrHN(O)C- , $\text{HO(CH}_2\text{)}_2\text{HN(O)C-}$, $\text{HO(CMe}_2\text{)(CH}_2\text{)HN(O)C-}$ e $\text{HO(CH}_2\text{)}_3\text{HN(O)C-}$.

O preferido de todas as formas de realização da invenção mencionadas acima é um composto de formula **1**, em que a configuração de fórmula 1 é de acordo com a formula **1'**



ou um seu sal.

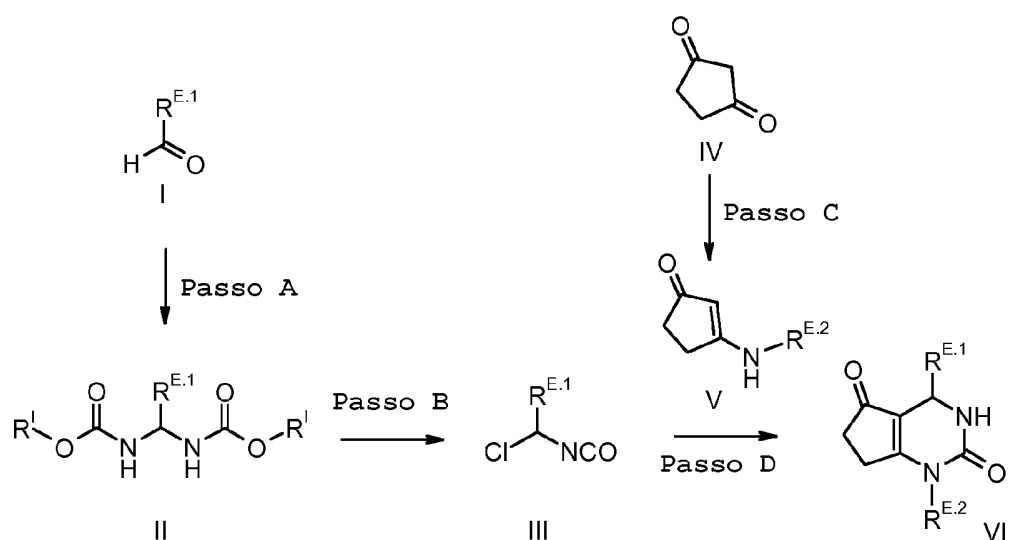
PREPARAÇÃO

Os compostos de acordo com a presente invenção e os seus intermediários podem ser obtidos utilizando métodos de síntese que são conhecidos por um especialista na técnica e descritos na literatura de síntese orgânica. De um modo preferido, os compostos são obtidos de modo análogo aos métodos de preparação explicados mais plenamente aqui a seguir, em particular, como descrito na secção experimental. Em alguns casos, a ordem na realização dos passos de reação pode ser variada. Também podem ser utilizados variantes dos métodos de reação que são conhecidos pelo especialista na técnica mas não aqui descritos em detalhe. Os processos gerais para preparar os compostos de acordo com a invenção tornar-se-ão evidentes para o especialista na técnica que estudo os esquemas seguintes. Os materiais de partida estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos que estão descritos na literatura ou aqui, ou podem ser preparados de modo análogo ou semelhante. Quaisquer grupos funcionais nos materiais de partida ou intermediários podem ser

protegidos utilizando grupos protetores convencionais. Estes grupos protetores podem ser clivados novamente numa etapa adequada dentro da sequência de reação utilizando métodos familiares para o especialista na técnica.

Os compostos da invenção **VI** são acessíveis utilizando a via sintética ilustrada no Esquema 1; R^I , $R^{E.1}$, $R^{E.2}$ têm os significados como aqui definidos anteriormente e aqui a seguir.

ESQUEMA 1



Os intermediários **II** (Passo A, intermediário **I** → intermediário **II**) podem ser preparados como descrito em Vovk *et al.* (*Synlett* **2006**, 3, 375-378) ou no documento PL2004/369318, aquecendo um aldeído alifático ou aromático **I** com um carbamato, por exemplo, carbamato de metilo, carbamato de etilo (uretano) ou carbamato de benzilo na presença de um forte de Brønsted ou Lewis, por exemplo, ácido sulfúrico, cloreto de hidrogénio, ácido p-toluenossulfónico, Amberlyst 15, ácido tetrafluorobórico,

ácido trifluoroacético ou trifloureto de boro, sem solvente como uma fusão ou num solvente adequado, tais como benzeno, tolueno, acetonitrilo, éter dietílico, clorofórmio, anidrido acético ou as suas. A reação ocorre em 1 a 24 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre a temperatura ambiente e 160 °C, ou o ponto de ebulição do solvente, respetivamente. De um modo preferido a reação é realizada com carbamato de etilo fundido como reagente e uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico concentrado a temperaturas de 140-160 °C sem qualquer solvente adicional.

A cloração (Passo B, intermediário **II** → intermediário **III**) pode ser realizada como descrito em Vovk *et al.* (*Synlett* **2006**, 3, 375-378) e Sinitza *et al.* (*J. Org. Chem. USSR* **1978**, 14, 1107) aquecendo o intermediário **II** em conjunto com um agente de cloração, por exemplo, pentacloreto de fósforo, cloreto de fosforilo ou cloreto de sulfurilo num solvente orgânico, por exemplo, benzeno ou tolueno. A reação ocorre em 1 a 24 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 50 °C e 150 °C.

Em alternativa, os intermediários **III** podem ser preparados como descrito em Jochims *et al.* (*Chem. Ber.* **1982**, 115, 860-870) por α -halogenação de isocianatos alifáticos, por exemplo, isocianato de benzilo, utilizando, por exemplo, um agente de bromação, por exemplo, N-bromossuccinimida. Os isocianatos podem ser sintetizados como descrito no documento US6207665 e em Charalambides *et al.* (*Synth. Commun.* **2007**, 37, 1037-1044), fazendo reagir um precursor de amina com fosgénio.

Os intermediários **V** (Passo C, intermediário **IV** → intermediários **V**) podem ser preparados como descrito em Chen *et al.* (*Synth. Commun.* **2010**, 40, 2506-2510) e Tietcheu *et al.*

(*J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 965-973) fazendo reagir ciclopentano-1,3-diona (IV) e uma amina alifática ou aromática na presença de um catalisador, por exemplo, triflato de itérbio [Yb(OTf)₃] ou um ácido, por exemplo, cloreto de hidrogénio ou ácido p-toluenossulfónico, opcionalmente num solvente, por exemplo, água, ácido acético, acetonitrilo, benzeno, tolueno. A reação ocorre em 1-24 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre a temperatura ambiente e 120 °C, mais preferido, a temperatura ambiente.

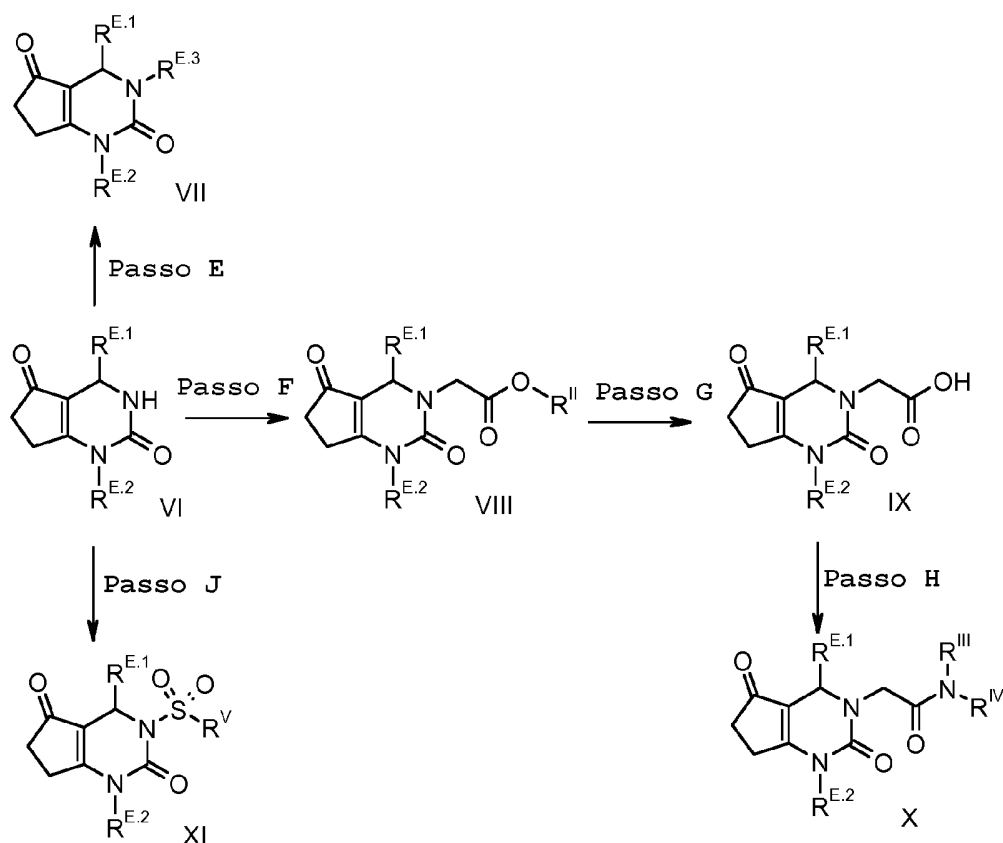
Em alternativa, os intermediários **V** podem ser preparados como descrito em Scott *et al.* (*J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1947-1955) por condensação direta do composto de 1,3-dicarbonilo com uma amina sob refluxo num solvente adequado, por exemplo, benzeno ou tolueno com remoção azeotrópica de água. Em alternativa, os intermediários **V** podem ser preparados como descrito em Mariano *et al.* (*J. Org. Chem.* **1984**, 49, 220-228) fazendo reagir uma amina com 3-cloro-2-ciclopenten-1-ona, a qual pode ser preparada a partir de ciclopentano-1,3-diona.

Os compostos de acordo com a presente invenção (Passo D, intermediários **III** → compostos da invenção **VI**) podem ser preparados como descrito em Vovk *et al.* (*Synlett* **2006**, 3, 375-378), Vovk *et al.* (*Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 709-715) e Kushnir *et al.* (*Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1727-1732) fazendo reagir os intermediários **III** com intermediários **V** num solvente orgânico, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, benzeno ou tolueno. A reação ocorre em 1-24 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e 100 °C.

Os compostos de acordo com a presente invenção **VII**, **VIII**, **IX**, **X** e **XI** são acessíveis por meio das vias sintéticas

representadas no esquema 2; R^{II}, R^{III}, R^{IV}, R^V, R^{E.1}, R^{E.2}, R^{E.3} têm os significados como definido aqui anteriormente e aqui a seguir.

ESQUEMA 2



Os compostos da invenção **VII** (Passo E, compostos da invenção **VI** → compostos da invenção **VII**, R^{E.3} = alquilo ou alquilo substituído) podem ser preparados como descrito no documento W004024700 fazendo reagir os compostos da invenção **VI** com um agente alquilante, por exemplo, um sulfato de dialquilo, por exemplo, sulfato de dimetilo, um halogeneto de alquilo, por exemplo, iodeto de metilo ou um sulfonilato de alquilo, por exemplo, tosilato de benzilo, na presença de uma base adequada, por exemplo, hidreto de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de cézio, diisopropilamida de lítio, hexametildisilazida de

potássio, hexametildisilazida de lítio, um reagente de organolítio, por exemplo, *terc*-butil-lítio ou um reagente de Grignard, por exemplo, cloreto de isopropilmagnésio, num solvente orgânico, por exemplo, tetra-hidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, diclorometano ou tolueno. A reação ocorre em 1-72 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e 100 °C.

Os compostos da invenção **VIII** (Passo F, compostos da invenção **VI** → compostos da invenção **VIII**) podem ser preparados em analogia com os compostos da invenção **VII** (Passo E, compostos da invenção **VI** → compostos da invenção **VII**), utilizando um haloacetato de alquilo apropriado como agente alquilante, por exemplo, bromoacetato de metilo.

Os compostos da invenção **IX** (Passo G, compostos da invenção **VIII** → compostos da invenção **IX**) podem ser preparados como descrito no documento WO04024700, fazendo reagir os compostos da invenção **VIII** com água na presença de uma base adequada, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cézio, hidróxido de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, metóxido de sódio ou etóxido de sódio num solvente adequado, por exemplo, água, metanol, etanol, propanol, N,N-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo ou as suas misturas. A reação ocorre em 1-72 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e 100 °C.

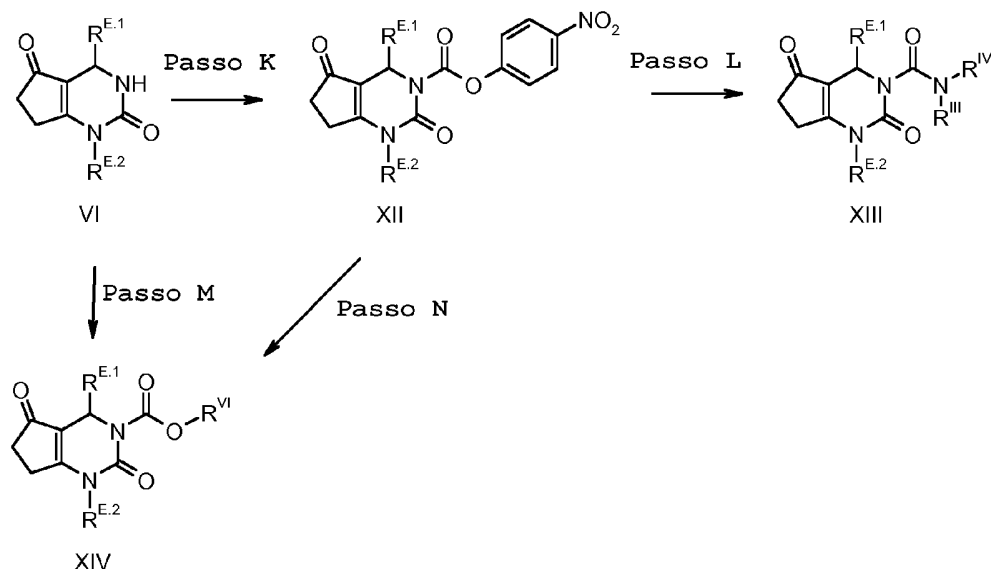
O acoplamento da amida (Passo H, compostos da invenção **IX** → compostos da invenção **X**) pode ser obtido fazendo reagir o ácido carboxílico intermediário **IX** com aminas $R^{III}NH_2$ ou $R^{III}R^{IV}NH$ na presença de um reagente de acoplamento de amida, por exemplo tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-

il)urônio (TBTU) ou hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)urônio (HBTU), na presença de uma base, por exemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina ou N-metilmorfolina num solvente orgânico, por exemplo, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida ou as suas misturas. A reação ocorre em 1-72 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e 50 °C, mais preferido, temperatura ambiente.

Os compostos da invenção XI (Passo J, compostos da invenção VI → compostos da invenção XI, R^V = alquilo ou arilo) podem ser preparados como descrito no documento WO07137874, fazendo reagir os compostos da invenção VI com um agente sulfonylante, por exemplo, cloreto de metanossulfonilo ou cloreto de para-toluenossulfonilo na presença de uma base, por exemplo, hidreto de sódio, diisopropilamida de lítio, hexametildisilazida de potássio, hexametildisilazida de lítio, um reagente de organolítio, por exemplo, *tert*-butilítio ou um reagente de Grignard, por exemplo, cloreto de isopropilmagnésio, num solvente orgânico, por exemplo, tetra-hidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano ou diclorometano. A reação ocorre em 1-72 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e temperatura ambiente.

Os compostos de acordo com a presente invenção XIII e XIV são acessíveis por meio das vias sintéticas representadas no esquema 3; R^{III}, R^{IV}, R^{VI}, R^{E.1}, R^{E.2} têm os significados como definido aqui anteriormente e aqui a seguir.

ESQUEMA 3



Os intermediários **XII** (Passo K, compostos da invenção **VI** → intermediários **XII**) podem ser preparados como descrito no documento W009080199, fazendo reagir os compostos da invenção **VI** com cloroformato de 4-nitrofenilo na presença de uma base, por exemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina ou *N*-metilmorfolina, opcionalmente na presença de um catalisador, por exemplo, 4-dimetilaminopiridina, num solvente orgânico, por exemplo, diclorometano, tetra-hidrofurano, acetonitrilo ou *N,N*-dimetilformamida. A reação ocorre em 1-24 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e 50 °C, mais preferido, temperatura ambiente.

Os compostos da invenção **XIII** (Passo L, intermediários **XII** → compostos da invenção **XIII**) podem ser preparados como descrito no documento W009080199, fazendo reagir os intermediários **XII** com uma amina $R^{III}NH_2$ ou $R^{III}R^{IV}NH_2$ num solvente orgânico, por exemplo, diclorometano, acetonitrilo, tetra-hidrofurano,

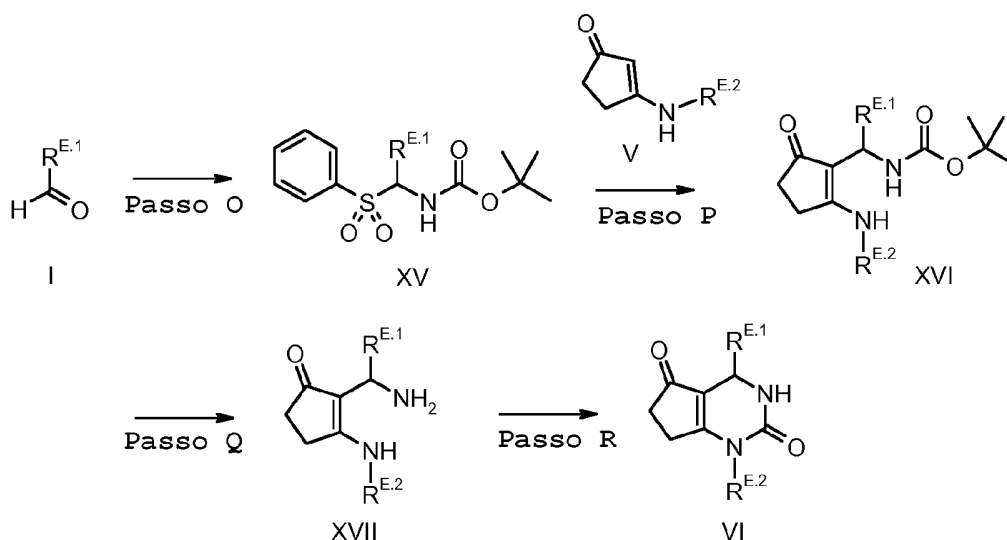
1,4-dioxano, tolueno ou *N,N*-dimetilformamida. A reação ocorre em 1-72 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e 50 °C, mais preferido, temperatura ambiente.

Os compostos da invenção **XIV** (Passo M, compostos da invenção **VI** → compostos da invenção **XIV**) podem ser preparados como descrito no documento WO07046513 ou JP2000273087, fazendo reagir os compostos da invenção **VI** com um cloroformato adequado $\text{ClCO}_2\text{R}^{\text{VI}}$, por exemplo, cloroformato de metilo ou cloroformato de benzilo, na presença de uma base adequada, por exemplo, carbonato de potássio, hidreto de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de cézio, diisopropilamida de lítio, hexametildisilazida de potássio, hexametildisilazida de lítio, um reagente de organolítio, por exemplo, *terc*-butil-lítio ou um reagente de Grignard, por exemplo, cloreto de isopropilmagnásio, num solvente orgânico, por exemplo, tetra-hidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, diclorometano ou tolueno. A reação ocorre em 1-72 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e 100 °C.

Em alternativa, os compostos da invenção **XIV** (Passo N, intermediários **XII** → compostos da invenção **XIV**) podem ser preparados como descrito nos documentos WO03101917 ou WO11085211, fazendo reagir os intermediários **XII** com um álcool adequado, por exemplo, metanol, iso-propanol, 2-metoxietanol ou álcool benzílico, na presença de uma base adequada, por exemplo, carbonato de potássio, *terc*-butóxido de potássio ou hexametildisilazida de sódio num solvente orgânico, por exemplo, tetra-hidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano ou dimetilsulfóxido. A reação ocorre em 1-72 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e 100 °C, mais preferida, a temperatura ambiente.

Além disso da via sintética representada no Esquema 1, os compostos da invenção **VI** são também acessíveis utilizando a via sintética representada no Esquema 4, $R^{E.1}$, $R^{E.2}$ têm os significados como definido aqui anteriormente e aqui a seguir.

ESQUEMA 4



Os intermediários **XV** (Passo O, intermediário **I** → intermediário **XV**) podem ser preparados como descrito em Best *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18193-18196) ou em Yang *et al.* (*Org. Synth.* **2009**, *86*, 11-17), fazendo reagir um aldeído aromático **I** com um sulfinato adequado, por exemplo, ácido benzenossulfínico de sódio e um carbamato adequado, por exemplo, carbamato de metilo ou carbamato de *terc*-butilo, na presença de um ácido adequado, por exemplo, ácido fórmico, num solvente adequado, por exemplo, tetra-hidrofurano, etanol, metanol ou uma mistura de solventes, por exemplo, tetra-hidrofurano e água. Em alternativa, como descrito em Reingruber *et al.* (*Adv. Synth.*

Catal. **2009**, 351, 1019-1024) ou no documento W006136305, um ácido de lewis adequado, por exemplo, cloreto de trimetilsililo, pode ser utilizado como ácido e acetonitrilo ou tolueno pode ser utilizado como solvente. A reação ocorre em 1-6 dias. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e 50 °C, mais preferida, a temperatura ambiente.

Os intermediários **XVI** (Passo P, intermediário **XV** → intermediário **XVI**) podem ser preparados em analogia com o método descrito para a preparação dos compostos da invenção **VI** (Esquema 1, Passo D, intermediário **III** → composto da invenção **VI**), fazendo reagir os intermediários **XV** com os intermediários **V** na presença de uma base adequada, por exemplo, hidreto de sódio ou *terc*-butóxido de sódio, num solvente orgânico adequado, por exemplo, tetra-hidrofurano ou 2-metiltetra-hidrofurano. A reação ocorre em 1-24 h. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e 50 °C, mais preferida, a temperatura ambiente.

Os intermediários **XVII** (Passo Q, intermediário **XVI** → intermediário **XVII**) podem ser preparados fazendo reagir os intermediários **XVI** com um ácido adequado, por exemplo, cloreto de hidrogénio, num solvente adequado, por exemplo, 1,4-dioxano. A reação ocorre entre 1-72 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e a temperatura ambiente, mais preferida, a temperatura ambiente.

Os compostos da invenção **VI** (Passo R, intermediário **XVII** → composto da invenção **VI**) podem ser preparados como descrito em Csütörtöki *et al.* (*Tetrahedron Lett.* **2011**, 67, 8564-8571) ou no documento W011042145, fazendo reagir os intermediários **XVII** com um reagente adequado, por exemplo, fosgénio, trifosgénio ou

diimidazole de carbonilo, na presença de uma base adequada, por exemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina ou carbonato de sódio, num solvente adequado, por exemplo, acetonitrilo, diclorometano ou tolueno. A reação ocorre entre 1-72 horas. As temperaturas de reação preferidas são entre 0 °C e 50 °C, mais preferido, temperatura ambiente.

OBSERVAÇÕES PRELIMINARES

A expressão temperatura ambiente denota uma temperatura de cerca de 20 °C. Como uma regra, foram obtidos espectros de RMN de ¹H e/ou espectros de massa dos compostos preparados. Os compostos dados com uma configuração específica num estereocentro são isolados como isómeros puros.

Os tempos de retenção dados são medidos sob as condições seguintes (TFA: ácido trifluoroacético, DEA: dietilamina, scCO₂: dióxido de carbono supercrítico):

Nome do Método:		V011_S01		
Coluna:		XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	97	3	5	60
0,2	97	3	5	60
1,6	0	100	5	60

1,7		0	100	5	60
Nome do Método:		V012_S01			
Coluna:		XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm			
Fornecedor da Coluna:		Waters			
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]	
0,0	97	3	5	60	
0,2	97	3	5	60	
1,6	0	100	5	60	
1,7	0	100	5	60	

Nome do Método:		W018_S01			
Coluna:		Sunfire C18, 4,6 x 30 mm, 2,5 µm			
Fornecedor da Coluna:		Waters			
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]	
0,0	97	3	4	60	
0,15	97	3	3	60	
2,15	0	100	3	60	
2,20	0	100	4,5	60	
2,40	0	100	4,5	60	

Nome do Método:		X012_S01		
Coluna:		Xbridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	99	1	1,6	60
0,02	99	1	1,6	60
1,00	0	100	1,6	60
1,10	0	100	1,6	60

Nome do Método:		Z003_004		
Coluna:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% de Solvente [metanol]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	95	5	1,9	60
0,20	95	5	1,9	60
1,55	0	100	1,9	60
1,60	0	100	2,4	60
1,80	0	100	2,4	60

Nome do Método:		Z011_S03		
Coluna:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Nome do Método:		Z017_S04		
Coluna:		ZORBAX™ SB-C18, 3 x 30 mm, 1,8 µm		
Fornecedor da Coluna:		Agilent		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Nome do Método:		Z018_S04		
Coluna:		Sunfire, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Nome do Método:		Z018_S04		
Coluna:		Sunfire, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Nome do Método:		001_CA03		
Coluna:		SunFire C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	98	2	2,5	60,0
1,5	0	100	2,5	60,0
1,8	0	100	2,5	60,0

Nome do Método:		I_IB_15_MeOH_DEA			
Coluna:		Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Fornecedor da Coluna:		Daicel			
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [MeOH, 0,2% DEA]	% de Solvente [scCO ₂]	Fluxo [mL/min]	Temperatura [°C]	Contra Pressão [bar]
10 min	15	85	4	40	150

Nome do Método:		I_IB_20_MeOH_DEA			
Coluna:		Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Fornecedor da Coluna:		Daicel			
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [MeOH, 0,2% DEA]	% de Solvente [scCO ₂]	Fluxo [mL/min]	Temperatura [°C]	Contra Pressão [bar]
10 min	20	80	4	40	150

Nome do Método:			I_IC_30_MeOH_DEA		
Coluna:			Chiralpak IC 4,6 x 250 mm, 5 µm		
Fornecedor da Coluna:			Daicel		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [MeOH, 0,2% DEA]	% de Solvente [scCO ₂]	Fluxo [mL/min]	Temperatur a [°C]	Contra Pressão [bar]
10 min	30	70	4	40	100

Nome do Método:		X011_S03		
Coluna:		Xbridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Nome do Método:		X018_S01		
Coluna:		Sunfire C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	99	1	1,5	60
0,02	99	1	1,5	60
1,00	0	100	1,5	60
1,10	0	100	1,5	60

Nome do Método:		Z006_U01		
Coluna:		XBridge Phenyl, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [metanol]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	50	50	1,9	60
0,20	50	50	1,9	60
1,55	0	100	1,9	60
1,60	0	100	2,4	60
1,80	0	100	2,4	60

Nome do Método:		001_CA07		
Coluna:		SunFire C18, 2,1 x 50 mm, 2,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	95	5	1,5	60,0
0,75	0	100	1,5	60,0
0,85	0	100	1,5	60,0

Nome do Método:		002_CA03		
Coluna:		SunFire C18, 3,0 x 30 mm, 2,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	99	1	2,0	60,0
0,90	0	100	2,0	60,0
1,1	0	100	2,0	60,0

Nome do Método:		002_CA07		
Coluna:		XBridge BEH C18, 3 x 30 mm, 1,7 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	95	5,0	1,5	60,0
0,7	0,1	99,9	1,5	60,0
0,8	0,1	99,9	1,5	60,0
0,81	95	5	1,5	
1,1	95	5	1,5	

Nome do Método:		003_CA04		
Coluna:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	98	2	2,0	60,0
1,2	0	100	2,0	60,0
1,4	0	100	2,0	60,0

Nome do Método:		005_CA01		
Coluna:		SunFire C18, 3,0 x 30 mm, 2,5 µm		
Fornecedor da Coluna:		Waters		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [H ₂ O, 0,1% de TFA]	% de Solvente [acetonitrilo]	Fluxo [mL/min]	Temp [°C]
0,0	98	2	2,0	60,0
1,2	0	100	2,0	60,0
1,4	0	100	2,0	60,0

Nome do Método:		I_IA_15_MeOH_DEA			
Coluna:		Chiralpak IA 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Fornecedor da Coluna:		Daicel			
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [MeOH, 0,2% DEA]	% de Solvente [scCO ₂]	Fluxo [mL/min]	Temperatura [°C]	Contra Pressão [bar]
10 min	15	85	4	40	150

Nome do Método:		I_IA_20_MeOH_NH3			
Coluna:		Chiralpak IA 4.6 x 250 mm, 5 µm			
Fornecedor da Coluna:		Daicel			
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [MeOH, 20 mM NH ₃]	% de Solvente [scCO ₂]	Fluxo [mL/min]	Temperatura [°C]	Contra Pressão [bar]
10 min	20	80	4	40	150

Nome do Método:			I_IA_30_MeOH_NH3		
Coluna:			Chiralpak IA 4,6 x 250 mm, 5 µm		
Fornecedor da Coluna:			Daicel		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [MeOH, 20 mM NH ₃]	% de Solvente [scCO ₂]	Fluxo [mL/min]	Temperatura [°C]	Contra Pressão [bar]
10 min	30	70	4	40	150

Nome do Método:			I_IB_25_MeOH_DEA		
Coluna:			Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm		
Fornecedor da Coluna:			Daicel		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [MeOH, 0,2% DEA]	% de Solvente [scCO ₂]	Fluxo [mL/min]	Temperatura [°C]	Contra Pressão [bar]
10 min	25	75	4	40	150

Nome do Método:			I_IB_25_MeOH_NH3		
Coluna:			Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm		
Fornecedor da Coluna:			Daicel		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [MeOH, 20 mM NH ₃]	% de Solvente [scCO ₂]	Fluxo [mL/min]	Temperatura [°C]	Contra Pressão [bar]
10 min	25	75	4	40	150

Nome do Método:			I_IB_30_MeOH_DEA		
Coluna:			Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm		
Fornecedor da Coluna:			Daicel		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [MeOH, 0,2% DEA]	% de Solvente [scCO ₂]	Fluxo [mL/min]	Temperatura [°C]	Contra Pressão [bar]
10 min	30	70	4	40	150

Nome do Método:			I_IB_40_MeOH_DEA		
Coluna:			Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm		
Fornecedor da Coluna:			Daicel		
Gradiente/ Solvente Tempo [min]	% de Solvente [MeOH, 0,2% DEA]	% de Solvente [scCO ₂]	Fluxo [mL/min]	Temperatura [°C]	Contra Pressão [bar]
10 min	40	60	4	40	150

ATRIBUIÇÃO DE CONFIGURAÇÕES ABSOLUTAS

A configuração absoluta do exemplo 1A foi atribuída inequivocamente por análise da estrutura de raios-X como sendo (*R*). Este enantiómero (*R*) (exemplo 1A) é significativamente mais potente em relação à inibição da elastase de neutrófilos do que o enantiómero (*S*) (exemplo 1B), como se pode ver a partir dos valores de IC₅₀ medidos de 11,5 nM (exemplo 1A) e 8040 nM (exemplo 1B), respetivamente. A configuração absoluta de todos os outros enantiómeros puros descritos, foi atribuída em

analogia com o exemplo 1A, ou seja, o enantiômero mais potente (o eutômero) em relação à inibição da elastase de neutrófilos, *i. e.*, o enantiômero com o menor valor de IC₅₀ foi atribuído para ter a mesma configuração absoluta que o exemplo 1A.

SÍNTESES DE MATERIAIS DE PARTIDA

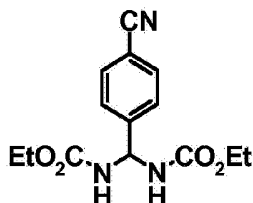
Os seguintes materiais de partida são preparados como descrito na literatura citada:

3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona: *Aust. J. Chem.* 2005, 58, 870-876; 1-bromo-4-(cloro(isocianato)metil)benzeno: Synlett 2006, 3, 375-378; (4-cianofenil)(fenilsulfonil)metilcarbamato de *terc*-butilo: *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 1248-1250.

A síntese dos seguintes materiais de partida foi descrita anteriormente na literatura citada:

(4-Bromofenil)(fenilsulfonil)metilcarbamato de *terc*-butilo: *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 8892-8895; 3-(benziloxi)ciclopent-2-enona: *Chin. Chem. Lett.* 2008, 19, 767-770.

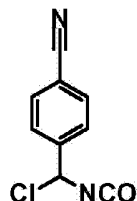
INTERMEDIÁRIO 1



(4-Cianofenil)metilenodicarbamato de Dietilo

Num balão de fundo redondo com três tubuladuras equipado com um tubo de secagem cheio com cloreto de cálcio e uma entrada para azoto, 4-formilbenzonitrilo (25,0 g, 191 mmol) e carbamato de etilo (37,4 g, 419 mmol) são aquecidos a 145 °C. O balão está a ser purgado com um fluxo de azoto, e é adicionado lentamente, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado (cerca de 200 µL, cerca de 3 mmol). Após 7 h, a mistura de reação solidificada é arrefecida para a temperatura ambiente, esmagada, misturada completamente com água e seca. Rendimento: 53,0 g; espectro de massa ESI: $[M+Na]^+ = 314$; Tempo de retenção HPLC: 0,88 min (V011_S01).

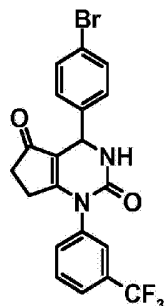
INTERMEDIÁRIO 2



4-(Cloro(isocianato)metil)benzonitrilo

Pentacloreto de fósforo (83,3 g, 400 mmol) é adicionado a uma suspensão de (4-cianofenil)metilenodicarbamato de dietilo (intermediário 1, 53,0 g, 182 mmol) em benzeno (200 mL) e a mistura é aquecida a refluxo durante 2 h. O benzeno é evaporado e a mistura é depois purificada por destilação sob pressão reduzida. A primeira fração (cerca de 40 °C, cerca de 0,01 mbar) é descartada. A segunda fração (cerca de 110 °C, cerca de 0,6 mbar) é recolhida. Rendimento: 28,4 g; espectro de massa ESI: $[M+MeOH-HCl+H]^+ = 189$; Tempo de retenção HPLC: 0,65 min (Z003_004).

INTERMEDIÁRIO 3



4-(4-Bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidina-2,5-diona

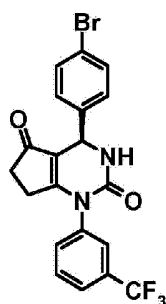
Uma solução de 1-bromo-4-(cloro(isocianato)metil)benzeno (14,7 g, 47,6 mmol) em diclorometano (100 mL) é adicionada a uma solução de 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-ciclopent-2-enona (11,0 g, 45,6 mmol) em diclorometano (100 mL) e a mistura é aquecida a refluxo durante 1,5 horas. É adicionada água, e as fases são extraídas duas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas são concentradas e o resíduo é purificado por cromatografia flash em sílica (gradiente ciclo-hexano/acetato de etilo 4:1 para acetato de etilo). Rendimento: 7,5 g; espectro de massa ESI: espectro de massa ESI: $[(^{79}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 451$, $[(^{81}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 453$; Tempo de retenção HPLC: 1,15 min (V012_S01).

INTERMEDIÁRIOS 3A E 3B: ENANTIÓMEROS DO INTERMEDIÁRIO 3

Os enantiómeros de 4-(4-bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona racêmicos (intermediário 3, 2,10 g, 4,66 mmol) são separados por cromatografia preparativa

com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 10 x 250 mm, 5 µm, 20% de MeOH + 0,2% de dietilamina em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 150 bar).

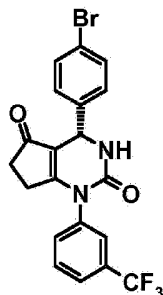
INTERMEDIÁRIO 3A:



(R)-4-(4-Bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona

Rendimento: 1,05 g; espectro de massa ESI: [(⁷⁹Br)-M+H]⁺ = 451, [(⁸¹Br)-M+H]⁺ = 453; Tempo de retenção: 3,76 min (enantiómero com eluição tardia) (I_IB_20_MeOH_DEA).

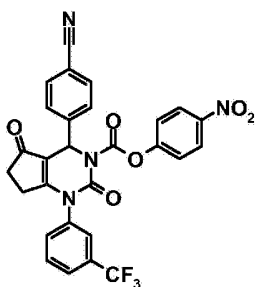
INTERMEDIÁRIO 3B:



(S)-4-(4-Bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona

Rendimento: 0,94 g; espectro de massa ESI: $[(^{79}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 451$, $[(^{81}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 453$; Tempo de retenção: 3,08 min (enantiômero com eluição precoce) (I_IB_20_MeOH_DEA).

INTERMEDIÁRIO 4

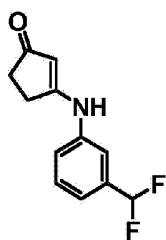


4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de 4-Nitrofenilo

Cloroformato de 4-nitrofenilo (1,11 g, 5,52 mmol) é adicionado a uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(3-

(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 1, 1,33 g, 3.35 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (2,28 mL, 13,4 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (409 mg, 3,35 mmol) em diclorometano (24 mL). Após 1 h a mistura é lavada com água e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia flash em sílica (gradiente ciclo-hexano para ciclo-hexano/acetato de etilo 3:7). Rendimento: 623 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 563$; Tempo de retenção HPLC: 0,99 min (Z018_S04).

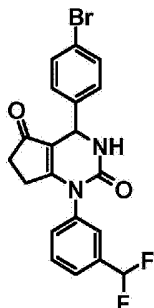
INTERMEDIÁRIO 5



3-(3-(Difluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona

Uma mistura de ciclopentano-1,3-diona (2,00 g, 20,4 mmol), 3-(difluorometil)anilina (2,92 g, 20,4 mmol) e trifluormetanossulfonato de Itérbio(III) (63 mg, 0,10 mmol, 0,5% em moles) é agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h. Metanol e água são adicionados e o precipitado resultante é filtrado e seco. Rendimento: 2,75 g; espectro de massa ESI: $[M+H]^+ = 224$; Tempo de retenção HPLC: 0,82 min (V012_S01).

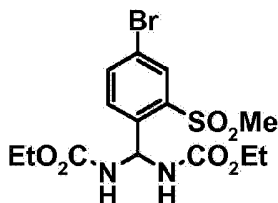
INTERMEDIÁRIO 6



4-(4-Bromofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidina-2,5-diona

Uma solução de 1-bromo-4-(cloro(isocianato)metil)benzeno (240 mg, 0,974 mmol) em diclorometano (2 mL) é adicionada, gota a gota, a uma solução de 3-(3-(difluorometil)fenil-amino)ciclopent-2-enona (intermediário 5, 217 mg, 0,974 mmol) em diclorometano (2 mL) e a mistura de reação é aquecida a refluxo durante 2 h. É adicionada água, e as fases são extraídas duas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas são concentradas e o resíduo é purificado por cromatografia flash em sílica (gradiente ciclo-hexano/acetato de etilo 4:1 para acetato de etilo). Rendimento: 159 mg; espectro de massa ESI: $[(^{79}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 433$, $[(^{81}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 435$; Tempo de retenção HPLC: 0,56 min (X012_S01).

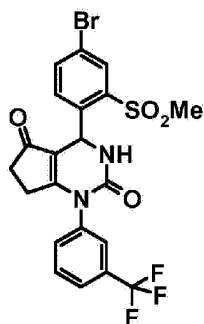
INTERMEDIÁRIO 7



(4-Bromo-2-metilsulfonil)fenil)metilenodicarbamato de Dietilo

O composto em epígrafe é preparado em analogia com o (4-cianofenil)metilenodi-carbamato de dietilo (intermediário 1), substituindo 4-formilbenzonitrilo com 4-bromo-2-(metilsulfonil)benzaldeído (4,50 g, 17,1 mmol) e purificando o produto em bruto por cromatografia flash em sílica (gradiente diclorometano para diclorometano/metanol 93:7). Rendimento: 5,05 g; espectro de massa ESI: $[(^{79}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 423$, $[(^{81}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 425$; Tempo de retenção HPLC: 0,77 min (Z011_S03).

INTERMEDIÁRIO 8



4-(4-Bromo-2-(metilsulfonyl) fenil) -1-(3-(trifluorometil) fenil) -3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona

Passo 1:

4-Bromo-1-(cloro(isocianato)metil)-2-(metilsulfonyl)benzeno

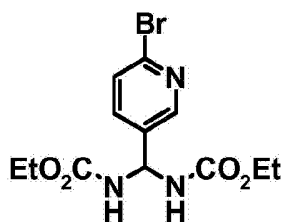
Pentacloreto de fósforo (5,47 g, 26,2 mmol) é adicionado a uma suspensão de 4-bromo-2-(metilsulfonyl)fenil)metilenodicarbamato de dietilo ((intermediário 7, 5,05 g, 11,9 mmol) em tolueno (30 mL) e a mistura é aquecida a refluxo durante 3 h. O tolueno é evaporado e a mistura é, depois, purificada por destilação sob pressão reduzida (cerca de 160 °C, 0,1 mbar). Rendimento: 945 mg.

Passo 2:

4-(4-Bromo-2-(metilsulfonil)fenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona

3-(3-(Trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (234 mg, 0,97 mmol) é adicionada a uma solução de 4-bromo-1-(cloro(isocianato)metil)-2-(metilsulfonil)benzeno (Passo 1, 945 mg, 2,91 mmol) em diclorometano (10 mL). A mistura é aquecida a refluxo de um dia para o outro e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Agilent ZORBAX™ SB-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% ácido fórmico). Rendimento: 110 mg; espectro de massa ESI: espectro de massa ESI: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 529$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 531$; Tempo de retenção HPLC: 1,21 min (Z017_S04).

INTERMEDIÁRIO 9

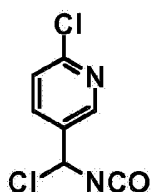


(6-Bromopiridin-3-il)metilenodicarbamato de Dietilo

O composto em epígrafe é preparado em analogia com o (4-cianofenil)metilenodi-carbamato de dietilo (intermediário 1), substituindo 4-formilbenzonitrilo com 6-bromonicotinaldeído

(7,00 g, 37,6 mmol) e reduzindo o tempo de reação de 7 h para 1 h. Rendimento: 7,82 g; espectro de massa ESI: $[(^{79}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 346$, $[(^{81}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 348$; Tempo de retenção HPLC: 0,87 min (V011_S01).

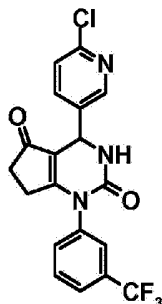
INTERMEDIÁRIO 10



2-Cloro-5-(cloro(isocianato)metil)piridina

O composto em epígrafe é preparado em analogia com o 4-(cloro(isocianato)metil)benzonitrilo (intermediário 2), substituindo (4-cianofenil)metilenodicarbamato de dietilo (intermediário 1) com (6-bromopiridin-3-il)metilenodicarbamato de dietilo (intermediário 9, 7,82 g, 22,6 mmol) e recolhendo a fração apropriada (cerca de 85-90 °C, cerca de 0,3 mbar). Rendimento: 1,07 g. Espectro de massa ESI: $[\text{M}-\text{HCl}+2\text{MeOH}+\text{H}]^+ = 231$; Tempo de retenção HPLC: 0,73 min (V011_S01).

INTERMEDIÁRIO 11

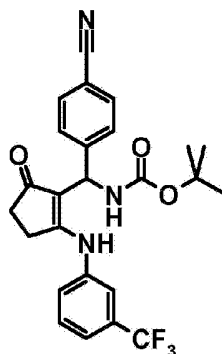


**4-(6-Cloropiridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-
3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona**

Uma solução de 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (900 mg, 3,73 mmol) em diclorometano (8 mL) é adicionada, gota a gota, a uma solução de 2-cloro-5-(cloro(isocianato)metil)piridina (intermediário 10, 757 mg, 3,73 mmol) em diclorometano (7 mL).

A mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h e concentrada, e o resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, NH₃ 0,1%). Rendimento: 160 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 408; Tempo de retenção HPLC: 0,98 min (V011_S01).

INTERMEDIÁRIO 12

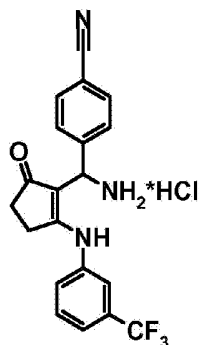


(4-Cianofenil) (5-oxo-2-(3-(trifluorometil) fenilamino) ciclopent-1-enil) metilcarbamato de terc-Butilo

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 1,06 g, 26,5 mmol) é adicionado à temperatura ambiente em partes a uma mistura de 3-(3-(trifluorometil) fenilamino) ciclopent-2-enona (4,31 g, 17,9 mmol) e 2-metiltetra-hidrofurano. Após 20 min é adicionado (4-cianofenil) (fenilsulfonil) metilcarbamato de terc-butilo (10,0 g, 24,2 mmol com base em pureza de 90%), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h. É adicionada água e as fases são separadas.

A camada orgânica é lavada com água e concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo é recristalizado a partir de éter terc-butil-metílico. Rendimento: 6,92 g. Espectro de massa ESI: $[M+H]^+ = 472$; Tempo de retenção HPLC: 0,76 min (X012_S01).

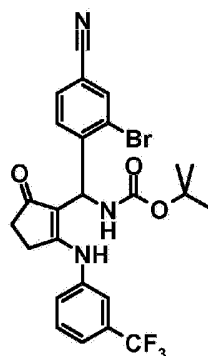
INTERMEDIÁRIO 13



Cloridrato de 4-(Amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil) fenilamino) ciclopent-1-enil)metil)benzonitrilo

Uma solução de cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (4 M, 29,3 mL, 117 mmol) é adicionada a uma mistura de (4-cianofenil) (5-oxo-2-(3-(trifluorometil) fenilamino) ciclopent-1-enil) metilcarbamato de *terc*-butilo (intermediário 12, 6,92 g, 14,7 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h. Todos os voláteis são removidos sob pressão reduzida, e o resíduo é tratado com éter *terc*-butil-metílico (50 mL). O precipitado é filtrado, lavado com éter *terc*-butil-metílico e seco. Rendimento: 6,10 g. Espectro de massa ESI: $[M+H]^+ = 372$; Tempo de retenção HPLC: 0,62 min (X011_S02).

INTERMEDIÁRIO 14



(2-Bromo-4-cianofenil) (5-oxo-2-(3-(trifluorometil) fenilamino) ciclo-pent-1-enil) metilcarbamato de *terc*-Butilo

Passo 1:

(2-Bromo-4-cianofenil) (fenilsulfonil) metilcarbamato de *terc*-Butilo

Ácido fórmico (3,9 mL, 104 mmol) é adicionado a uma solução de carbamato de *terc*-butilo (1,90 g, 16,2 mmol), 2-bromo-4-cianobenzaldeído (3,41 g, 16,2 mmol) e benzenossulfinato de sódio (2,67 g, 16,2 mmol) numa mistura de tetra-hidrofurano (7,0 mL) e água (60 mL), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 6 dias. É adicionada água (180 mL), e o precipitado é filtrado e lavado com água. O precipitado é tratado com éter *terc*-butil-metílico (30 mL), e a mistura é agitada durante 30 min. O precipitado é filtrado, lavado com éter *terc*-butil-metílico, e seco. Rendimento: 3,35 g. Espetro de massa ESI: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 451$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 453$; Tempo de retenção HPLC: 0,66 min (X012_S01).

Passo 2:

(2-Bromo-4-cianofenil) (5-oxo-2-(3-(trifluorometil) fenilamino) ciclopent-1-enil) metilcarbamato de terc-Butilo

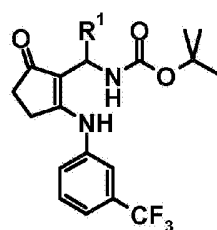
É adicionado hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 360 mg, 9,00 mmol) em partes a uma mistura de 3-(3-(trifluorometil) fenilamino) ciclopent-2-enona (2,16 g, 8,96 mmol) e 2-metiltetra-hidrofurano (30 mL). Após 30 min é adicionado (2-bromo-4-cianofenil) (fenilsulfonil) metilcarbamato de terc-butilo (Passo 1, 3,35 g, 7,43 mmol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h. É adicionada água e as fases são separadas. A fase aquosa é extraída duas vezes com acetato de etilo, e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secas sobre MgSO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é tratado com éter terc-butil-metílico, e a mistura é agitada durante 15 min. O precipitado é filtrado, lavado com éter terc-butil-metílico, e seco. Rendimento: 3,18 g. Espectro de massa ESI: $[(^{79}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 550$, $[(^{81}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 552$; Tempo de retenção HPLC: 0,73 min (X012_S01).

INTERMEDIÁRIOS 14.1 - 14.6

Os intermediários seguintes são preparados em analogia com (2-bromo-4-ciano-fenil) (5-oxo-2-(3-(trifluorometil) fenilamino) ciclopent-1-enil) metilcarbamato de terc-butilo (intermediário 14), substituindo (2-bromo-4-ciano-fenil) (fenilsulfonil) metilcarbamato de 2-bromo-4-

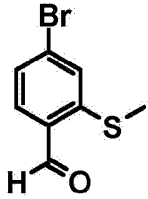
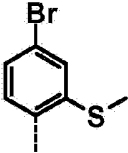
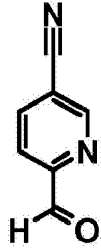
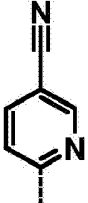
cianobenzaldeído-*terc*-butilo com o material de partida apropriado como indicado na Tabela 2.

TABELA 2

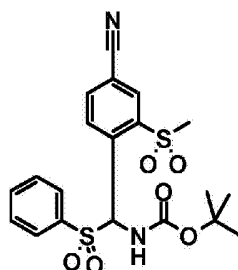


Intermediário	Material de Partida	R ¹	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
14.1			506	0,76	X012_S01
14.2			564	0,77	X012_S01
14.3			502	0,76	X012_S01
14.4			486	0,75	X012_S01

(Continuação)

Intermediário	Material de Partida	R ¹	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
14.5			571, 573	0,80	X012_S01
14.6			473	1,13	Z018_S04

INTERMEDIÁRIO 15

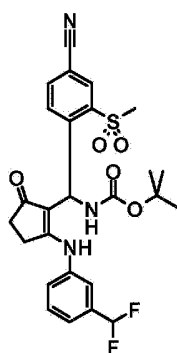


(4-Ciano-2- (metilsulfonyl) fenil) (fenilsulfonyl)metil-carbamato de *terc*-Butilo

Ácido fórmico (6,2 mL, 164 mmol) é adicionado a uma solução de carbamato de *terc*-butilo (3,05 g, 26,0 mmol), 4-formil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (5,44 g, 26,0 mmol) e benzenossulfonato de sódio (4,27 g, 26,0 mmol) numa mistura de tetra-hidrofurano (10 mL) e água (25 mL), e a mistura é agitada,

à temperatura ambiente, durante 4 dias. É adicionada água (30 mL), e o precipitado é filtrado, lavado com água e acetonitrilo e seco. Rendimento: 5,10 g. Espectro de massa ESI: $[M+H]^+ = 451$; Tempo de retenção HPLC: 0,59 min (X012_S01).

INTERMEDIÁRIO 16

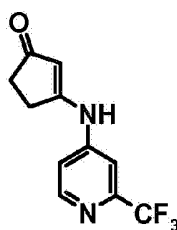


(4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil) (2-(3-(difluorometil)fenilamino)-5-oxociclopent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-Butilo

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 106 mg, 2,67 mmol) é adicionado em partes a uma mistura de 3-(3-(difluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (intermediário 5, 595 mg, 2,66 mmol) e 2-metiltetra-hidrofurano (20 mL). Após 2 h é adicionado (4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)(fenilsulfonyl)metilcarbamato de *terc*-butilo (intermediário 15, 1,00 g, 2,20 mmol), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h. É adicionada água e a mistura é extraída com 2-metiltetra-hidrofurano. A camada orgânica é seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% ácido fórmico).

Rendimento: 665 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 532$; Tempo de retenção HPLC: 1,13 min (Z018_S04).

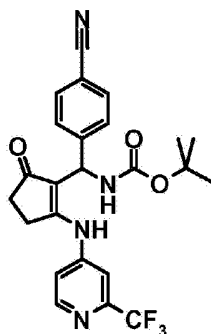
INTERMEDIÁRIO 17



3-(2-(Trifluorometil)piridin-4-ilamino)ciclopent-2-enona

Uma mistura de ciclopentano-1,3-diona (1,51 g, 15,4 mmol), 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (2,50 g, 15,4 mmol) e ácido acético (7,5 mL) é aquecida a 130 °C durante 5 h, arrefecida à temperatura ambiente, diluída com água e metanol, e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de ácido fórmico). Rendimento: 2,26 g; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 243$; Tempo de retenção HPLC: 0,77 min (Z018_S04).

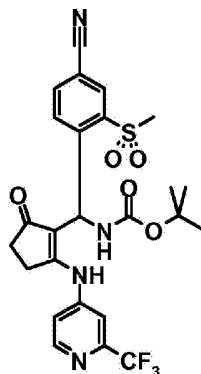
INTERMEDIÁRIO 18



(4-Cianofenil) (5-oxo-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)ciclopent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-Butilo

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 895 mg, 22,4 mmol) é adicionado em partes a uma mistura de 3-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)ciclopent-2-enona (intermediário 17, 4,52 g, 18,7 mmol) e 2-metiltetra-hidrofurano (30 mL). Após 30 min é adicionado (4-ciano-fenil)(fenilsulfonil) metilcarbamato de *terc*-butilo (6,90 g, 18,5 mmol), e mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 30 min. É adicionada água, e as fases são separadas. A fase orgânica é seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. Rendimento: 9,20 g; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 473; Tempo de retenção HPLC: 1,09 min (Z018_S04).

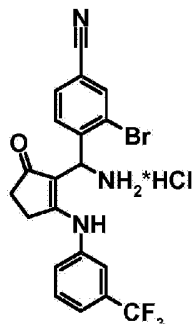
INTERMEDIÁRIO 19



**(4-Ciano-2- (metilsulfonyl) fenil) (5-oxo-2- (2-
(trifluorometil)piridin-4-ilamino)ciclopent-1-
enil)metilcarbamato de *terc*-Butilo**

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 515 mg, 12,9 mmol) é adicionado em partes a uma mistura de 3-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)ciclopent-2-enona (intermediário 17, 2,60 g, 10,7 mmol) e 2-metiltetra-hidrofurano (40 mL). Após 10 min é adicionado (4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)(fenilsulfonyl)metilcarbamato de *terc*-butilo (intermediário 15, 4,83 g, 10,7 mmol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 30 min. Água e acetato de etilo são adicionados e as fases são separadas. As fases orgânicas são lavadas duas vezes com água e concentradas sob pressão reduzida. Rendimento: 6,20 g; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 551$; Tempo de retenção HPLC: 1,12 min (Z018_S04).

INTERMEDIÁRIO 20



Cloridrato de 4-(Amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metil)-3-bromobenzonitrilo

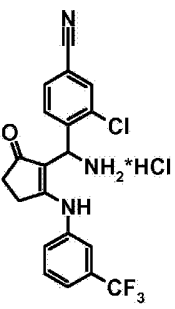
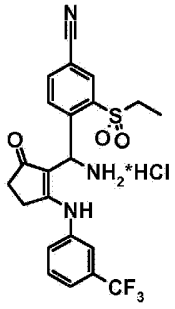
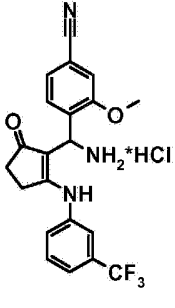
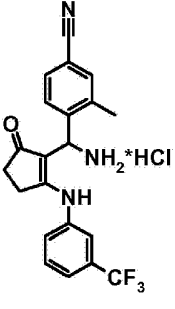
Uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M, 15,2 mL, 61 mmol) é adicionada a uma mistura de (2-bromo-4-cianofenil) (5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)-ciclopent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-butilo (intermediário 14, 6,71 g, 12,2 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h e, depois, arrefecida num banho de gelo. O precipitado é filtrado, lavado com acetonitrilo frio e éter dietílico e seco. Rendimento: 5,90 g. Espectro de massa ESI: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 450$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 452$; Tempo de retenção HPLC: 1,17 min (V011_S01).

INTERMEDIÁRIOS 20.1 - 20.9

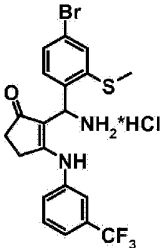
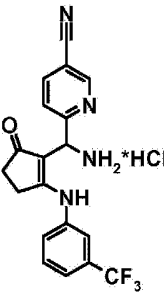
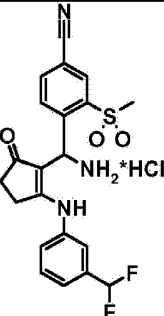
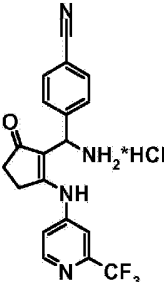
Os intermediários seguintes são preparados em analogia com cloridrato de 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metil)-3-bromobenzonitrilo (intermediário 20), utilizando o material de partida apropriado

como indicado na Tabela 3.

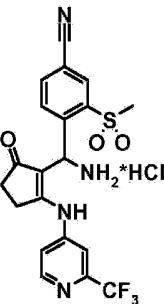
TABELA 3

Intermediário	Material de Partida	Estrutura	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
20.1	intermediário 14.1		406	0,51	X012_S01
20.2	intermediário 14.2		464	0,50	X012_S01
20.3	intermediário 14.3		402	0,50	X012_S01
20.4	intermediário 14.4		386	0,51	X012_S01

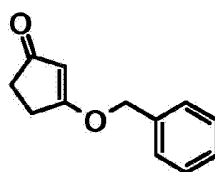
(Continuação)

Intermediário	Material de Partida	Estrutura	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
20.5	intermediário 14.5		471, 473	0,74	X011_S03
20.6	intermediário 14.6		373	0,82	Z011_S03
20.7	intermediário 16		432	0,80	Z018_S04
20.8	intermediário 18		373	0,76	Z011_S03

(Continuação)

Intermediário	Material de Partida	Estrutura	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
20.9	intermediário 19		451	0,76	Z018_S04

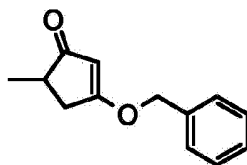
INTERMEDIÁRIO 21



3-(Benziloxi)ciclopent-2-enona

Uma mistura de ciclopentano-1,3-diona (2,00 g, 20,4 mmol), álcool benzílico (2,11 mL, 20,4 mmol) e ácido para-toluenossulfônico (35 mg, 0.20 mmol) em tolueno (10,0 mL) é aquecida a refluxo de um dia para o outro. É adicionada água, e a mistura é extraída com diclorometano. A camada orgânica é concentrada e o resíduo é purificado por cromatografia flash em sílica (gradiente ciclo-hexano/acetato de etilo 9:1 para ciclo-hexano/acetato de etilo 1:4). Rendimento: 1,66 g; espectro de massa ESI: [M+H]⁺ = 189; Tempo de retenção HPLC: 0,51 min (X012_S01).

INTERMEDIÁRIO 22

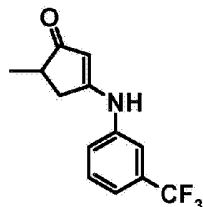


3-(Benziloxi)-5-metilciclopent-2-enona

Uma solução de 3-(benziloxi)ciclopent-2-enona (intermediário 21, 300 mg, 1,59 mmol) em tetra-hidrofurano seco (4,0 mL) é arrefecida a -50 °C com um banho de acetona/gelo seco e tratada com diisopropilamida de lítio (2,0 M em tetra-hidrofurano, 890 mL, 1,78 mmol). Após 15 min é adicionado iodeto de metilo (100 µL, 1,59 mmol) e a mistura é aquecida para a temperatura ambiente de um dia para o outro. Água e diclorometano são adicionados e as fases são separadas.

A camada orgânica é concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 210 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 203$; Tempo de retenção HPLC: 0,57 min (X012_S01).

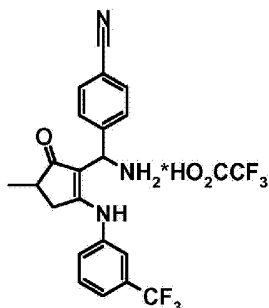
INTERMEDIÁRIO 23



5-Metil-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona

Uma mistura de 3-(benziloxi)-5-metilciclopent-2-enona (intermediário 22, 210 mg, 1,04 mmol) e Paládio sobre carbono (10%, 127 mg) em tolueno (3,0 mL) é tratada com hidrogénio (3,4 bar) durante 9 h. A mistura é filtrada, e o filtrado é tratado com 3-(trifluormetil)anilina (130 µL, 1,04 mmol) e trifluorometanossulfonato de Itérbio(III) (3 mg, 5 µmol) e agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. É adicionada outra parte de 3-(trifluormetil)anilina (65 µL, 0,52 mmol), e a mistura é agitada de um dia para o outro. Água e diclorometano são adicionados e as fases são separadas. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 136 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 256$; Tempo de retenção HPLC: 0,55 min (X012_S01).

INTERMEDIÁRIO 24



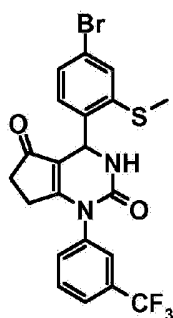
Trifluoroacetato de 4-(Amino(4-metil-5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)-metil)benzonitrilo

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 6 mg, 150 μ mol) é adicionado a uma mistura de 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (intermediário 23, 38 mg, 150 μ mol) e 2-metiltetra-hidrofurano (2 mL). Após 20 min é adicionado (4-cianofenil)(fenilsulfonil)metilcarbamato de *terc*-butilo (60 mg, 150 μ mol com base em pureza de 90%), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. É adicionada outra parte de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 6 mg, 150 μ mol) e a mistura é agitada durante 20 min. É adicionada outra parte de (4-cianofenil)(fenilsulfonil)metilcarbamato de *terc*-butilo (60 mg, 150 μ mol com base em pureza de 90%) e a mistura é agitada de um dia para o outro. É adicionada água, e a mistura é extraída duas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas são concentradas sob pressão reduzida e o resíduo é tratado com 1,4-dioxano e cloreto de hidrogénio e (4 M em 1,4-dioxano, 290 μ L, 1,1 mmol). A mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro e tratada com outra parte de cloreto de hidrogénio (4 M em

1,4-dioxano, 290 μ L, 1,1 mmol). A mistura é agitada de um dia para o outro e tratada com água.

A mistura é extraída com diclorometano, e a camada orgânica é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 24 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 386$; Tempo de retenção HPLC: 0,49 min (X012_S01).

INTERMEDIÁRIO 25

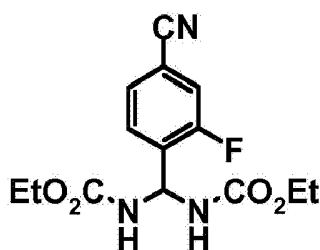


4-(4-Bromo-2-(metiltio)fenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona

Trietilamina (250 μ L, 1,81 mmol) é adicionada a uma mistura de cloridrato de 2-(amino(4-bromo-2-(metil-tio)fenil)metil)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (intermediário 20.5, 4,08 g, 7,23 mmol com base em pureza de 90%) e 1,1'-carbonildiimidazole (1,46 g, 9,04 mmol) em acetonitrilo (54 mL), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h. Todos os voláteis são removidos sob pressão reduzida, e o resíduo é tratado com água. O precipitado é filtrado e

purificado por cromatografia flash em sílica (gradiente diclorometano para diclorometano/metanol 95:5). Rendimento: 3,04 g; espectro de massa ESI: $[(^{79}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 497$, $[(^{81}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 499$; Tempo de retenção HPLC: 0,65 min (X011_S03).

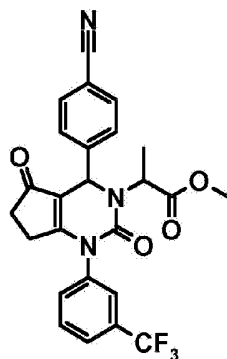
INTERMEDIÁRIO 26



(4-Ciano-2-fluorofenil)metilenodicarbamato de Dietilo

Num balão de fundo redondo com três tubuladuras equipado com um tubo de secagem cheio com cloreto de cálcio e uma entrada para azoto, 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo (5,00 g, 33,5 mmol) e carbamato de etilo (6,57 g, 73,7 mmol) são aquecidos a 150 °C. O balão está a ser purgado com um fluxo de azoto e é adicionado, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado (200 µL) em 10 min. A mistura é aquecida a 150 °C durante 6 h e, depois, arrefecida à temperatura ambiente. A mistura é moída, tratada com água (400 mL) e depois agitada durante 3 h. O precipitado é filtrado e seco. Rendimento: 6,50 g; espectro de massa ESI: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 332$; Tempo de retenção HPLC: 0,58 min (Z011_S03).

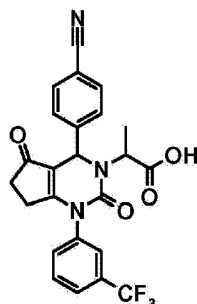
INTERMEDIÁRIO 27



2-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)propanoato de Metilo

Carbonato de céσιο (737 mg, 2,26 mmol) é adicionado a uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(tri-fluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 1, 300 mg, 0,76 mmol) e 2-bromopropionato de metilo (252 mg, 1,51 mmol) em N,N-dimetilformamida (10,0 mL) e a mistura é agitada, a 50 °C, de um dia para o outro. É adicionada água, e a mistura é extraída com diclorometano. A camada orgânica é lavada duas vezes com água, seca sobre MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 160 mg; espectro de massa ESI: [M+H]⁺ = 484; Tempo de retenção HPLC: 0,85 min (Z018_S04).

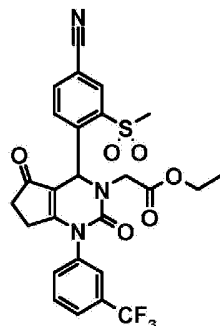
INTERMEDIÁRIO 28



Ácido 2-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)propanóico

Uma solução de 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)propanoato de metilo (intermediário 27, 125 mg, 0,26 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) é tratada com hidróxido de lítio aquoso (2,0 M, 390 µL, 0,78 mmol), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente,, de um dia para o outro. É adicionada água, e a mistura é extraída com diclorometano. A fase aquosa é acidificada com cloreto de hidrogénio aquoso 1 M e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. Rendimento: 91 mg; espectro de massa ESI: [M+H]⁺ = 470; Tempo de retenção HPLC: 0,85 min (Z018_S04).

INTERMEDIÁRIO 29



2-(4-(4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acetato de Etilo

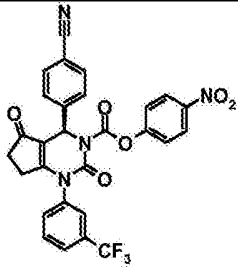
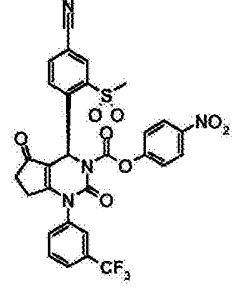
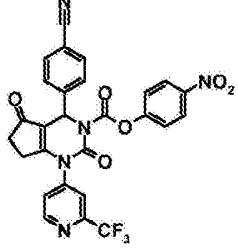
Uma mistura de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (exemplo 10, 1,78 g, 3,74 mmol) e carbonato de cézio (1,83 g, 5,62 mmol) em N,N-dimetilformamida (25,0 mL) é tratada com bromoacetato de etilo (0,50 mL, 4,50 mmol), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. É adicionada água (30 mL), e o precipitado é filtrado e seco. Rendimento: 1,80 g; espectro de massa ESI: $[M+H]^+ = 562$; Tempo de retenção HPLC: 1,05 min (Z018_S04).

INTERMEDIÁRIOS 30.1 - 30.3

Os intermediários seguintes são preparados em analogia com 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H-carboxilato de 4-nitrofenilo (intermediário 4), utilizando o material de partida

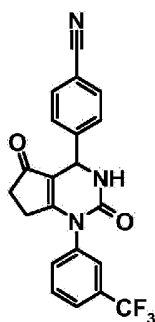
apropriado como indicado na Tabela 4, e substituindo diclorometano com acetonitrilo como solvente.

TABELA 4

Intermediário	Material de Partida	Estrutura	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
30.1	exemplo 1A		563	1,12	Z018_S04
30.2	exemplo 10A		641	1,10	Z018_S04
30.3	exemplo 15.5		564	1,09	Z018_S04

SÍNTESE DE EXEMPLOS

EXEMPLO 1



4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-cIclopenta[d]-pirimidin-4-Il)benzonitrilo

Método A:

Uma solução de 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (1,00 g, 4,15 mmol) em diclorometano (10 mL) é adicionada, gota a gota, durante o período de 1 h a uma solução de 4-(cloro(isocianato)metil)benzonitrilo (intermediário 2, 1,04 g, 5,39 mmol) em diclorometano (15 mL) a 30 °C. A mistura de reação é aquecida a refluxo durante 4 h e, depois, agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação é purificada por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de NH₃). Rendimento: 472 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 398; Tempo de retenção HPLC: 1,00 min (V011_S01).

Método B:

Sob uma atmosfera de árgon, uma mistura de 4-(4-bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona (intermediário 3, 500 mg, 1,11 mmol), cianida de zinco (200 mg, 1,70 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0) (130 mg, 112 µmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) é aquecida, de um dia para o outro, a 110 °C. A mistura de reação é arrefecida para a temperatura ambiente, e é adicionada água. A mistura é extraída duas vezes com diclorometano e as camadas orgânicas combinadas são concentradas. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna flash em sílica (gradiente diclorometano para diclorometano/metanol 99:1). Rendimento: 190 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 398$; Tempo de retenção HPLC: 1,00 min (V011_S01).

Método C:

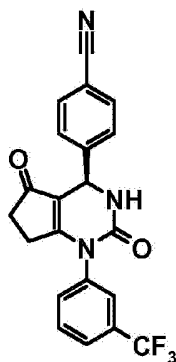
Uma mistura de cloridrato de 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)-metil)benzonitrilo (intermediário 13, 11,8 g, 26,1 mmol com base em pureza de 90%) em acetonitrilo (100 mL) e 1,1'-carbonildiimidazole (5,28 g, 32,6 mmol) é tratada com trietilamina (0,9 mL, 6,5 mmol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h. Todos os voláteis são removidos sob pressão reduzida, e o resíduo é tratado com água.

O precipitado é filtrado, lavado com água e seco. O resíduo é purificado por recristalização a partir de tolueno quente (130 mL). Rendimento: 8,6 g; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 398$; Tempo de retenção HPLC: 1,06 min (V011_S01). LH4BRM00213

EXEMPLOS 1A E 1B: ENANTIÓMEROS DO EXEMPLO 1

Os enantiómeros de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo racémico (exemplo 1, 190 mg, 1,11 mmol) são separados por cromatografia preparativa com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IC, 10 x 250 mm, 5 µm, 30% de MeOH + 0,2% de dietilamina em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 100 bar).

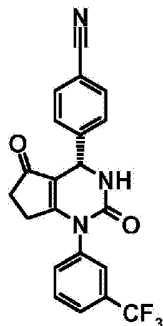
EXEMPLO 1A



(*R*)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclo-penta[*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Rendimento 67 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 398; Tempo de retenção: 9,28 min (enantiómero com eluição tardia) (I_IC_30_MeOH_DEA).

EXEMPLO 1B



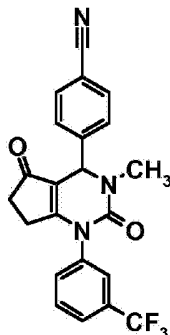
(S)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Rendimento 74 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 398$; Tempo de retenção: 2,86 min (enantiômero com eluição precoce) (I_IC_30_MeOH_DEA).

Em alternativa, o exemplo 1A pode ser preparado como se segue:

Sob uma atmosfera de árgon, uma mistura de (R)-4-(4-bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona (intermediário 3A, 1,00 g, 2,22 mmol), cianida de zinco (442 mg, 3,76 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0) (256 mg, 222 μ mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) é aquecida a 110 °C durante 1 h. A mistura de reação é arrefecida para a temperatura ambiente e depois purificada por HPLC preparativa de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de metanol em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 247 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 398$; Tempo de retenção HPLC: 0,53 min (X012_S01).

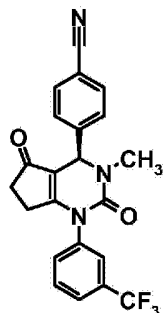
EXEMPLO 2



**4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil) -
2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-
il)benzonitrilo**

Sob uma atmosfera de árgon, 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 1, 200 mg, 0,50 mmol) é adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 24 mg, 0,60 mmol) em tetra-hidrofurano seco. Após 20 min, é adicionado iodeto de metilo (41 µL, 0,66 mmol). Após 20 min é adicionada e a mistura é concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia flash em sílica (gradiente ciclo-hexano/acetato de etilo 1:1 para acetato de etilo). Rendimento: 49 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 412$; Tempo de retenção HPLC: 0,59 min (X012_S01).

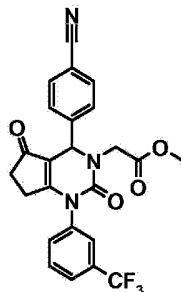
EXEMPLO 2A



**(R)-4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-
2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-
il)benzonitrilo**

O composto em epígrafe é preparado em analogia com o 4-(3-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 2), utilizando (R)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 1A, 40 mg, 0,10 mmol) como material de partida. Rendimento: 20 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 412$; Tempo de retenção HPLC: 0,59 min (X012_S01).

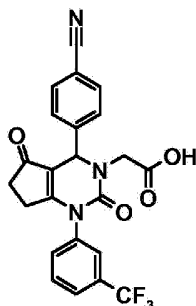
EXEMPLO 3



2-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acetato de Metilo

Uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 1, 3,00 g, 7,55 mmol) em acetonitrilo seco (45 mL) é arrefecida num banho de gelo e tratada, gota a gota, com diisopropilamida de lítio (2 M em THF, 7,55 mL, 15,1 mmol), enquanto a temperatura é mantida abaixo de 5 °C. É adicionado 2-bromo-acetato de metilo (2,31 g, 15,1 mmol) e a mistura é agitada durante 1,5 h. A mistura é depois aquecida para a temperatura ambiente e agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. É adicionada água (0,5 mL), a mistura é concentrada, e o resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 2,64 g; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 470; Tempo de retenção HPLC: 1,65 min (W018_S01).

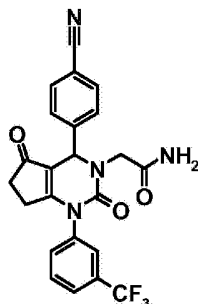
EXEMPLO 4



Ácido 2-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acético

Solução aquosa de hidróxido de sódio (1 M, 15,0 mL, 15,0 mmol) é adicionada a uma solução de 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acetato de metilo (exemplo 3, 2,64 g, 5,62 mmol) em tetra-hidrofurano (40 mL) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 4 h. É adicionada água e a mistura é extraída três vezes com acetato de etilo. A camada aquosa é acidificada com cloreto de hidrogênio e extraída duas vezes com diclorometano. Estas camadas orgânicas são combinadas e concentradas. Rendimento: 1,84 g; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 456$; Tempo de retenção HPLC: 0,84 min (Z018_S04).

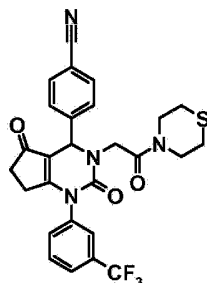
EXEMPLO 5



**2-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-
6,7-di-hidro-1H-ciclo-penta[d]-pirimidin-3(2H,4H,5H)-
il)acetamida**

Tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-Tetrametil-*O*-(benzotriazol-1-il)urônio (43 mg, 0,13 mmol) é adicionado a uma solução de ácido 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluoro-metil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acético (exemplo 4, 60 mg, 0,13 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (50 µL, 0,29 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL). Após 20 min é adicionada amônia aquosa (32%, 8 µL, 0,13 mmol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h. A mistura é purificada por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 36 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 455$; Tempo de retenção HPLC: 0,50 min (X012_S01).

EXEMPLO 6



4-(2,5-Dioxo-3-(2-oxo-2-tiomorfolinoetil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

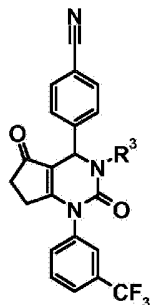
Uma solução de ácido 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acético (exemplo 4, 30 mg, 66 µmol) e trietilamina (30 µL, 0,22 mmol) em N,N-dimetilformamida (1,25 mL) é tratada com tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)urônio (21 mg, 66 µmol) e agitada, à temperatura ambiente, durante 15 min. Esta mistura é, depois, adicionada a uma solução de tiomorfolina (13 mg, 0,13 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,25 mL) e agitada durante 72 h.

A mistura é filtrada e o filtrado é purificado por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de metanol em água, 0,1% de NH₃). Rendimento: 20 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 541; Tempo de retenção HPLC: 1,17 min (001_CA03).

EXEMPLOS 6.1 - 6.46

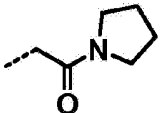
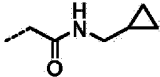
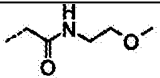
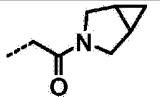
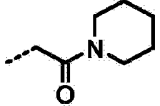
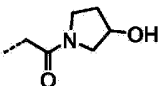
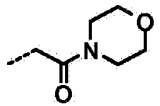
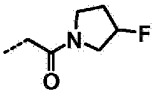
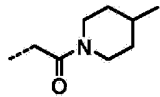
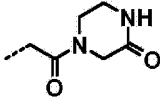
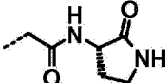
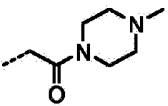
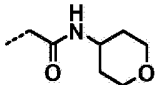
Os exemplos seguintes da Tabela 5 são preparados em analogia com o exemplo 6, substituindo tiomorfolina com a amina apropriada como material de partida.

TABELA 5

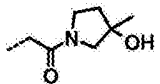
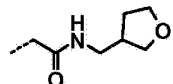
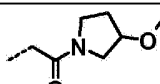
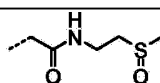
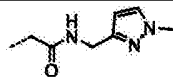
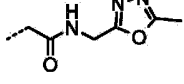
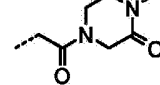
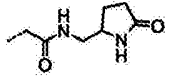
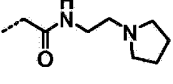
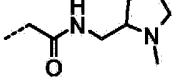
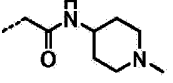
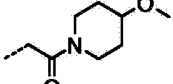
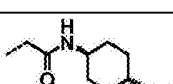
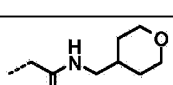


Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
6.1		469	1,14	001_CA03
6.2		483	1,16	001_CA03
6.3		495	0,83	Z018_S04
6.4		495	1,18	001_CA03
6.5		509	1,23	001_CA03

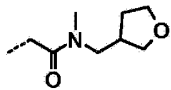
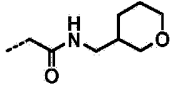
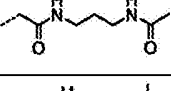
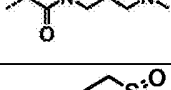
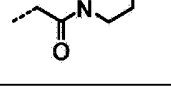
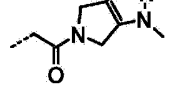
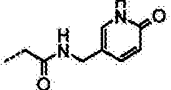
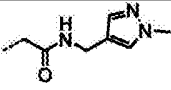
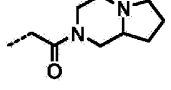
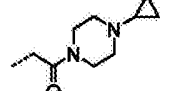
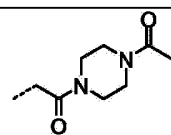
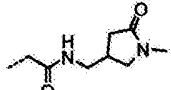
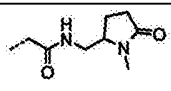
(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
6.6		509	1,22	001_CA03
6.7		509	1,24	001_CA03
6.8		513	1,15	001_CA03
6.9		521	0,88	Z011_S03
6.10		523	1,29	001_CA03
6.11		525	1,01	001_CA03
6.12		525	1,17	001_CA03
6.13		527	1,19	001_CA03
6.14		537	1,36	001_CA03
6.15		538	0,97	001_CA03
6.16		538	1,02	001_CA03
6.17		538	0,90	001_CA03
6.18		539	1,11	001_CA03

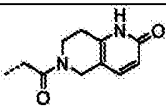
(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
6.19		539	1,09	001_CA03
6.20		539	1,11	001_CA03
6.21		539	1,18	001_CA03
6.22		545	1,01	001_CA03
6.23		549	1,08	001_CA03
6.24		551	1,07	001_CA03
6.25		552	1,03	001_CA03
6.26		552	1,04	001_CA03
6.27		552	0,91	001_CA03
6.28		552	0,90	001_CA03
6.29		552	0,91	001_CA03
6.30		553	1,14	001_CA03
6.31		553	1,05	001_CA03
6.32		553	1,08	001_CA03

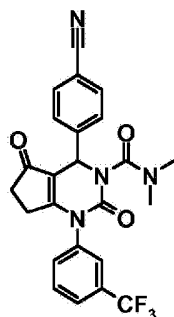
(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
6.33		553	1,15	001_CA03
6.34		553	1,15	001_CA03
6.35		554	1,02	001_CA03
6.36		554	0,91	001_CA03
6.37		557	0,98	001_CA03
6.38		561	1,10	001_CA03
6.39		562	0,99	001_CA03
6.40		563	1,07	001_CA03
6.41		564	0,83	001_CA03
6.42		564	0,90	001_CA03
6.43		566	1,10	001_CA03
6.44		566	1,06	001_CA03
6.45		566	1,06	001_CA03

(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
6.46		588	1,02	001_CA03

EXEMPLO 7



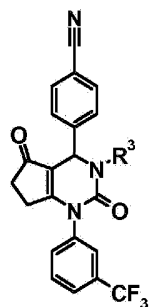
4-(4-Cianofenil)-N,N-dimetil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

Uma solução de 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (intermediário 4, 60 mg, 0,11 mmol) em acetonitrilo (1,5 mL) é tratada com dimetilamina (2,0 M em tetra-hidrofurano, 270 µL, 0,53 mmol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 30 min. Água e N,N-dimetilformamida são adicionadas e a mistura é purificada por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% NH₃). Rendimento 28 mg, espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 469; Tempo de retenção HPLC: 0,87 min (Z018_S04).

EXEMPLOS 7.1-7.11

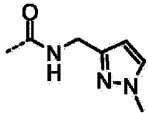
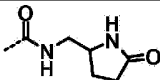
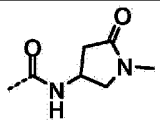
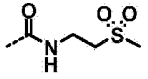
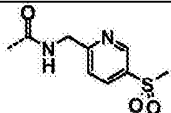
Os exemplos seguintes da Tabela 6 são preparados em analogia com o exemplo 7, substituindo dimetilamina com a amina apropriada como reagente.

TABELA 6



Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
7.1		455	0,88	Z011_S03
7.2		485	0,85	Z018_S04
7.3		499	0,86	Z018_S04
7.4		499	0,93	Z018_S04
7.5		512	0,72	Z018_S04
7.6		531	0,83	Z018_S04

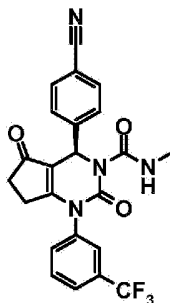
(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
7.7		535	0,91	Z018_S04
7.8		538	0,84	Z018_S04
7.9		538	0,85	Z018_S04
7.10		547	0,87	Z018_S04
7.11		610	0,9	Z018_S04

EXEMPLOS 7.1A E 7.1B: ENANTIÓMEROS DO EXEMPLO 7.1

Os enantiômeros de 4-(4-cianofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluoro-metil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida racêmica (exemplo 7.1, 124 mg, 0,27 mmol) são separados por cromatografia preparativa com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm, 5 µm, 20% de *iso*-PrOH + 0,2% de dietilamina em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 150 bar).

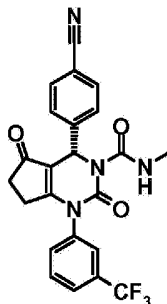
EXEMPLO 7.1A



(R)-4-(4-Cianofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

Rendimento: 48 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 455$; Tempo de retenção: 1,26 min (enantiómero com eluição precoce) (I_IB_30 MeOH DEA).

EXEMPLO 7.1B



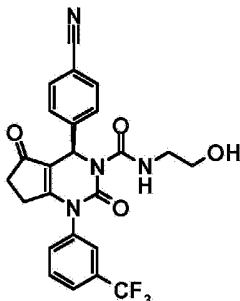
(S)-4-(4-Cianofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

Rendimento: 40 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 455$; Tempo de retenção: 5,24 min (enantiômero com eluição tardia) (I_IB_30_MeOH_DEA).

EXEMPLOS 7.2A E 7.2B: ENANTIÔMEROS DO EXEMPLO 7.2

Os enantiômeros de 4-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxietil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida racêmica (exemplo 7.2, 223 mg, 0,46 mmol) são separados por cromatografia preparativa com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 μ m, 30% de MeOH + 0,2% de dietilamina em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 120 bar).

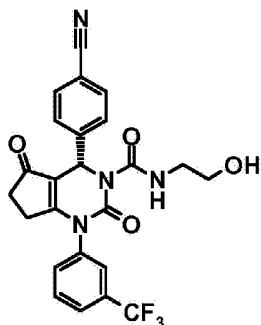
EXEMPLO 7.2A



(*R*)-4-(4-Cianofenil)-*N*-(2-hidroxietil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina-3(2*H*)-carboxamida

Rendimento: 78 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 485$; Tempo de retenção: 1,36 min (enantiómero com eluição precoce) (I_IB_30_MeOH_DEA).

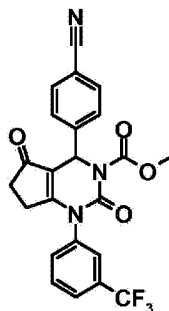
EXEMPLO 7.2B



(S)-4-(4-Cianofenil)-N-(2-hidroxietil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

Rendimento: 99 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 485$; Tempo de retenção: 3,38 min (enantiómero com eluição tardia) (I_IB_30_MeOH_DEA).

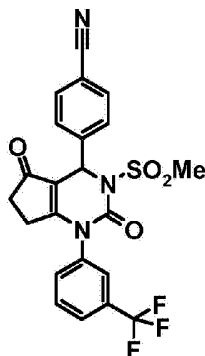
EXEMPLO 8



4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de Metilo

Uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 1, 30 mg, 0,076 mmol) em tetra-hidrofurano (0,5 mL) é adicionada a uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 4 mg, 0,1 mmol) em tetra-hidrofurano seco. Após 20 min é adicionado cloroformato de metilo (6 µL, 0,078 mmol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h. É adicionada água e a mistura é extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas são concentradas, e o resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de NH₃). Rendimento: 2 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 456; Tempo de retenção HPLC: 1,10 min (V011_S01).

EXEMPLO 9



4-(3-(Metilsulfonil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

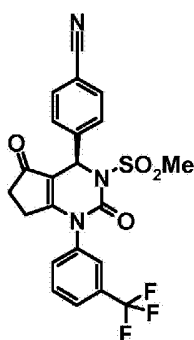
4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 1, 255 mg, 0,64 mmol) é adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 72 mg, 1,8 mmol) em tetra-hidrofurano seco (15 mL) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 10 min. É adicionado cloreto de metanossulfonilo (104 µL, 1,35 mmol) e a mistura é agitada a 50 °C durante 2 h. É adicionada água (1 mL) e a mistura é purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 230 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 476; Tempo de retenção HPLC: 0,91 min (Z018-S04).

EXEMPLOS 9A E 9B: ENANTIÓMEROS DO EXEMPLO 9

Os enantiómeros do 4-(3-(metilsulfonil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo racémico (exemplo 9,

230 mg, 0,48 mmol) são separados por cromatografia preparativa com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 µm, 15% de MeOH + 0,2% de dietilamina em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 150 bar).

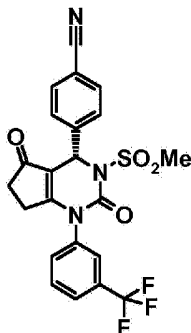
EXEMPLO 9A



(R)-4-(3-(Metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Rendimento 65 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 476; Tempo de retenção: 2,25 min (enantiómero com eluição precoce) (I_IB_15_MeOH_DEA).

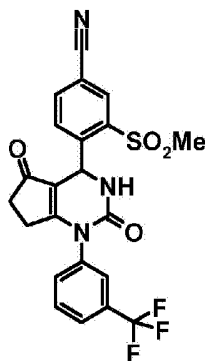
EXEMPLO 9B



(S)-4-(3-(Metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Rendimento 71 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 476$; Tempo de retenção: 3,04 min (enantiômero com eluição tardia) (I_IB_15_MeOH_DEA).

EXEMPLO 10



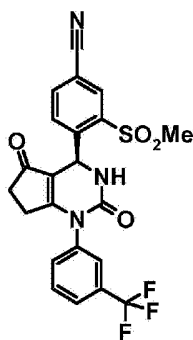
**4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-
hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-
(metilsulfonil)benzonitrilo**

Sob uma atmosfera de árgon, uma mistura de 4-(4-bromo-2-(metilsulfonil)fenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona (intermediário 8, 110 mg, 0,21 mmol), cianida de zinco (32 mg, 0,27 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (24 mg, 21 µmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) é aquecida a 110 °C, de um dia para o outro, e depois arrefecida para a temperatura ambiente. É adicionada água e a mistura é filtrada. O precipitado é purificado por cromatografia flash em sílica (gradiente ciclo-hexano/acetato de etilo 8:2 para 3:7). Rendimento: 40 mg; espectro de massa ESI: $[M+H]^+ = 476$; Tempo de retenção HPLC: 0,94 min (Z017_S04).

EXEMPLOS 10A E 10B: ENANTIÓMEROS DO EXEMPLO 10

Os enantiómeros de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo racémico (exemplo 10, 1,82 g, 3,83 mmol) são separados por cromatografia preparativa com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 µm, 15% de MeOH + 0,2% de dietilamina em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 120 bar).

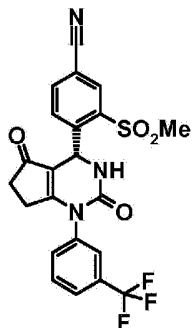
EXEMPLO 10A



(*S*)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

Rendimento 620 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 476; Tempo de retenção: 2,52 min (enantiómero com eluição precoce) (I_IB_20_MeOH_DEA).

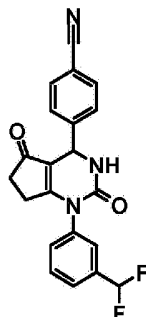
EXEMPLO 10B



(R)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

Rendimento 554 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 476$; Tempo de retenção: 2,78 min (enantiômero com eluição tardia) (I_IB_20_MeOH_DEA).

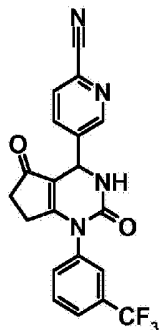
EXEMPLO 11



4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo

Sob uma atmosfera de árgon, uma mistura de 4-(4-bromofenil)-1-(3-(difluorometil)-fenil)-3,4,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona (intermediário 6, 159 mg, 367 μmol), cianida de zinco (73 mg, 620 μmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (42 mg, 37 μmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) é aquecida a 110 °C durante 3 h e, depois, arrefecida para a temperatura ambiente. É adicionada água e a mistura é extraída duas vezes com diclorometano. O resíduo é purificado por cromatografia flash em sílica (gradiente ciclo-hexano/acetato de etilo 7:3 para acetato de etilo). Rendimento: 82 mg; espectro de massa ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380$; Tempo de retenção HPLC: 0,49 min (X012_S01).

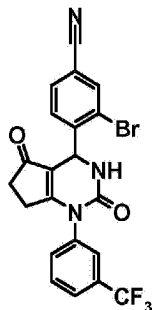
EXEMPLO 12



5-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)picolinonitrilo

Sob uma atmosfera de árgon, uma mistura de 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil) fenil)-3,4,6,7-tetra-hidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona (intermediário 11, 120 mg, 294 μmol), cianida de zinco (59 mg, 0,50 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0) (34 mg, 29 μmol) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) é aquecida a 110 °C durante 24 h. A mistura de reação é arrefecida para a temperatura ambiente e, depois, purificada por HPLC preparativa de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 10 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 399$; Tempo de retenção HPLC: 0,50 min (V012_S01).

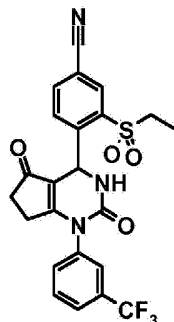
EXEMPLO 13



**3-Bromo-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-
2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-
il)benzonitrilo**

Trietilamina (0,43 mL, 3,0 mmol) é adicionada a uma mistura de cloridrato de 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metil)-3-bromobenzonitrilo (intermediário 20, 5,90 g, 12,1 mmol) e 1,1'-carbonildiimidazole (2,46 g, 15,2 mmol) em acetonitrilo (60 mL) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. É adicionada água (700 mL) e o precipitado é filtrado, lavado com água e seco. Rendimento: 5,45 g. Espetro de massa ESI: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 476$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 478$; Tempo de retenção HPLC: 1,10 min (X011_S01).

EXEMPLO 14



**4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-
hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-
(etilsulfonil)benzonitrilo**

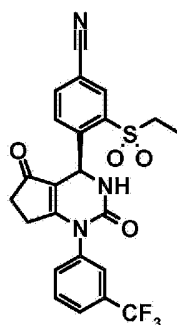
Trietilamina (125 µL, 0,89 mmol) é adicionada a uma mistura de cloridrato de 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metil)-3-(etilsulfonil)benzonitrilo (intermediário 20.2, 1,78 g, 3,56 mmol) e 1,1'-carbonildiimidazole (720 mg, 4,45 mmol) em acetonitrilo (20 mL) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h. A mistura é concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo é tratado com água (20 mL). O precipitado é filtrado e seco. Rendimento: 1,61 g. Espectro de massa ESI: [M+H]⁺ = 490; Tempo de retenção HPLC: 0,56 min (X012_S01).

EXEMPLOS 14A E 14B: ENANTIÓMEROS DO EXEMPLO 14

Os enantiômeros do 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(etilsulfonil)benzonitrilo racêmico (exemplo 14, 48 mg, 98 µmol) são separados por cromatografia preparativa com fluido

supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 µm, 20% de MeOH + 0,2% de dietilamina em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 150 bar).

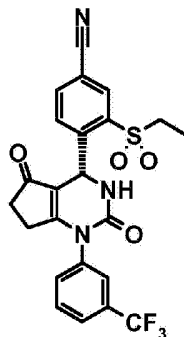
EXEMPLO 14A



(S)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-(etilsulfonil)benzonitrilo

Rendimento: 16 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 490; Tempo de retenção: 2,28 min (enantiómero com eluição precoce) (I_IB_20_MeOH_DEA).

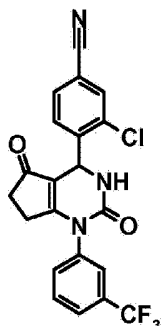
EXEMPLO 14B



(R)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclo-penta[*d*]pirimidin-4-il)-3-(etilsulfonil)benzonitrilo

Rendimento: 16 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 490; Tempo de retenção: 2,82 min (enantiômero com eluição tardia) (I_IB_20_MeOH_DEA).

EXEMPLO 15



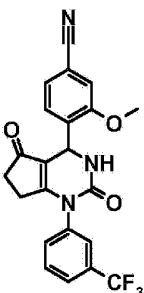
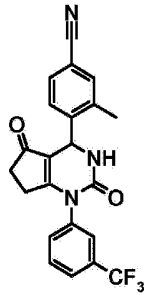
3-Cloro-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Trietilamina (0,38 mL, 2,70 mmol) é adicionada a uma mistura de cloridrato 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metil)-3-clorobenzonitrilo (intermediário 20,1, 660 mg, 1,34 mmol com base em pureza de 90%) e 1,1'-carbonildiimidazole (270 mg, 1,68 mmol) em acetonitrilo (5 mL) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Água e diclorometano são adicionados, e as fases são separadas. A camada orgânica é concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 290 mg. Espectro de massa ESI: [M+H]⁺ = 432; Tempo de retenção HPLC: 0,61 min (X012_S01).

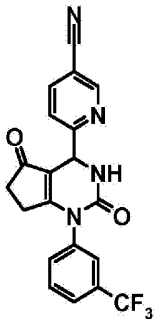
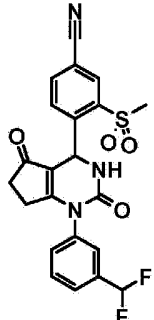
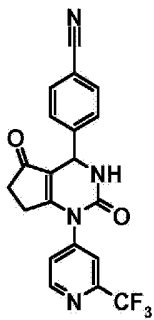
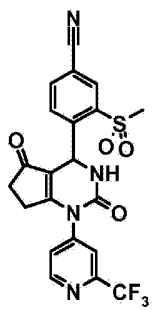
EXEMPLOS 15.1 - 15.7

Os exemplos seguintes da Tabela 7 são preparados em analogia com 3-cloro-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 15), utilizando o material de partida apropriado e o método de purificação como indicado na tabela (Método A: Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA; Método B: Waters SunFire™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA; Método C: Waters SunFire™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de ácido fórmico).

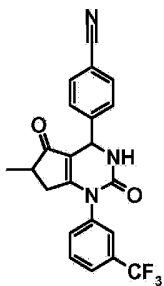
TABELA 7

Exemplo	Material de Partida	Estrutura	Método de Purificação	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
15.1	intermediário 20.3		A	428	0,59	X012_S01
15.2	intermediário 20.4		A	412	0,60	X012_S01

(Continuação)

Exemplo	Material de Partida	Estrutura	Método de Purificação	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
15.3	intermediário 20.6		B	399	0,51	X011_S03
15.4	intermediário 20.7		B	458	0,91	Z018_S04
15.5	intermediário 20.8		C	399	0,91	Z018_S04
15.6	intermediário 20.9		B	477	0,90	Z018_S04

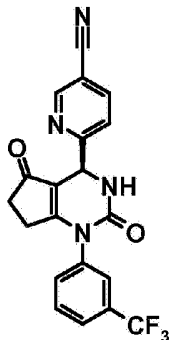
(Continuação)

Exemplo	Material de Partida	Estrutura	Método de Purificação	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
15.7	intermediário 24		A	412	0,63	X012_S01

EXEMPLOS 15.3A E 15.3B: ENANTIÓMEROS DO EXEMPLO 15.3

Os enantiómeros de 6-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)nicotinonitrilo racémico (exemplo 15.3, 650 mg, 1,63 mmol) são separados por cromatografia preparativa com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 µm, 25% de MeOH + 0,2% de dietilamina em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 150 bar).

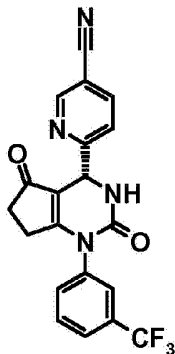
EXEMPLO 15.3A



(S)-6-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)nicotinonitrilo

Rendimento: 140 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 399$; Tempo de retenção: 3,24 min (enantiômero com eluição tardia) (I_IB_25_MeOH_NH3).

EXEMPLO 15.3B



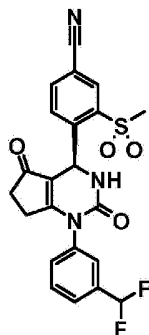
(R)-6-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)nicotinonitrilo

Rendimento: 130 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 399$; Tempo de retenção: 2,66 min (enantiômero com eluição tardia) (I_IB_25_MeOH_NH3).

EXEMPLOS 15.4A E 15.4B: ENANTIÓMEROS DO EXEMPLO 15.4

Os enantiômeros do 4-(1-(3-(difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo racêmico (exemplo 15,4, 27 mg, 59 μmol) são separados por cromatografia preparativa com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IA, 20 x 250 mm, 5 μm , 30% de MeOH + 0,2% de dietilamina em CO_2 supercrítico, 40 °C, contra pressão de 120 bar).

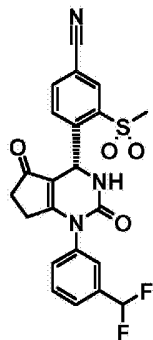
EXEMPLO 15.4A



(S)-4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

Rendimento: 10 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 458$; Tempo de retenção: 2,37 min (enantiómero com eluição precoce) (I_IA_30_MeOH_NH3).

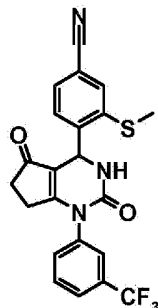
EXEMPLO 15.4B



(R)-4-(1-(3-(Difluorometil) fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

Rendimento: 10 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 458$; Tempo de retenção: 3,00 min (enantiômero com eluição tardia) (I_IA_30_MeOH_NH3).

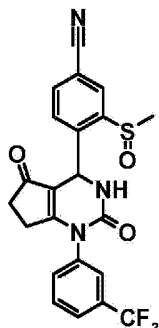
EXEMPLO 16



4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-3-(metiltio)benzonitrilo

Sob uma atmosfera de árgon, uma mistura de 4-(4-bromo-2-(metiltio)fenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,5-diona (intermediário 25, 1,74 g, 2,8 mmol com base em pureza de 80%), cianida de zinco (430 mg, 3,64 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (323 mg, 0,28 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (12 mL) é aquecida a 110 °C, de um dia para o outro e depois arrefecida para a temperatura ambiente. É adicionada água e a mistura é extraída com diclorometano. A camada orgânica é concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de NH₃). Rendimento: 1,09 g. Espetro de massa ESI: [M+H]⁺ = 444; Tempo de retenção HPLC: 0,58 min (X011_S03).

EXEMPLO 17



4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-3-(metilsulfinil)benzonitrilo

Ácido *meta*-cloroperoxibenzóico (77%, 390 mg, 1,74 mmol) é adicionado à temperatura ambiente a uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metiltio)benzonitrilo (exemplo 16, 776 mg, 1,75 mmol) em diclorometano e a mistura é agitada durante 30 min. É adicionada solução aquosa saturada de NaHCO₃, e a mistura é extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas são concentradas sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia flash em sílica (gradiente ciclo-hexano/acetato de etilo 1:1 para acetato de etilo. Rendimento: 527 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 460; Tempo de retenção HPLC: 0,48 min (diastereómero com eluição precoce), 0,49 (diastereómero com eluição tardia) (X012_S01).

EXEMPLOS 17A E 17B: DIASTEREÓMEROS DO EXEMPLO 17

Os diastereómeros de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfinil)benzonitrilo (exemplo 17, 35 mg) são separados por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA).

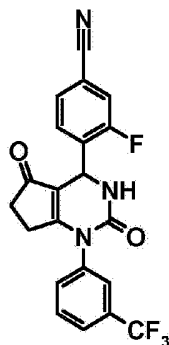
Exemplo 17A:

Rendimento: 11 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 460$; Tempo de retenção HPLC: 0,48 min (diastereómero com eluição precoce) (X012_S01).

Exemplo 17B:

Rendimento: 7 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 460$; Tempo de retenção HPLC: 0,50 min (diastereómero com eluição tardia) (X012_S01).

EXEMPLO 18



**4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-
hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo**

Passo 1:

4-(Cloro(isocianato)metil)-3-fluorobenzonitrilo

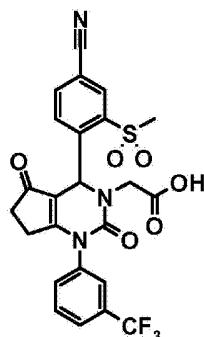
Pentacloreto de fósforo (9,63 g, 46,2 mmol) é adicionado a uma mistura de (4-ciano-2-fluorofenil)metilenodicarbamato de dietilo (intermediário 26, 6,50 g, 21,0 mmol) em tolueno (25,0 mL) e a mistura é aquecida a refluxo durante 3 h. O tolueno é evaporado e a mistura é, depois, purificada por destilação sob pressão reduzida. A primeira fração (cerca de 35 °C, cerca de 0,2 mbar) é descartada. A segunda fração (cerca de 112 °C, cerca de 0,1 mbar) é recolhida. Rendimento: 1.90 g.

Passo 2:

4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo

Uma solução de 4-(cloro(isocianato)metil)-3-fluorobenzonitrilo (Passo 1, 3,05 g, 14,5 mmol) em diclorometano (10 mL) é adicionada a uma solução de 3-(3-(trifluorometil)-fenilamino)ciclopent-2-enona (3,50 g, 14,5 mmol) em diclorometano (10 mL), e a mistura é aquecida a refluxo, de um dia para o outro. Todos os voláteis são removidos sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Agilent ZORBAX™ SB-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de ácido fórmico). Rendimento: 474 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 416; Tempo de retenção HPLC: 0,94 min (Z017_S04). LB5FAI00917

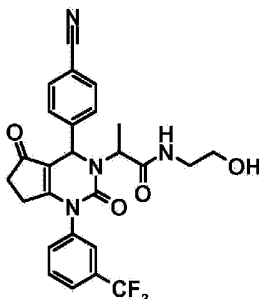
EXEMPLO 19



Ácido 2-(4-(4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acético

Solução aquosa de hidróxido de sódio (1,0 M, 10,0 mL, 10,0 mmol) é adicionada a uma solução de 2-(4-(4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acetato de etilo (intermediário 29, 1,80 g, 3,20 mmol) em tetra-hidrofurano (40 mL), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Outra parte da solução aquosa de hidróxido de sódio (4,0 M, 2,0 mL, 8,0 mmol) e metanol (5,0 mL) é adicionada, e a mistura é agitada, de um dia para o outro. É adicionado cloreto de hidrogénio aquoso (1,0 M, 10 mL), e a mistura é extraída com acetato de etilo. A camada orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 229 mg; espectro de massa ESI: [M+H]⁺ = 534; Tempo de retenção HPLC: 0,96 min (Z018_S04).

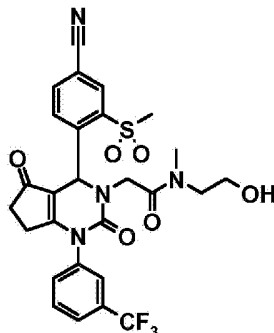
EXEMPLO 20



2-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)-N-(2-hidroxietil)propanamida

Uma solução de ácido 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)propanóico (intermediário 28, 40 mg, 85 µmol) e trietilamina (45 µL, 0,32 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) é tratada com tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)urônio (27 mg, 85 µmol) e agitada, à temperatura ambiente, durante 15 min. É adicionada etanolamina (12 µL, 0,21 mmol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h. A mistura é diluída com *N,N*-dimetilformamida e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 37 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 513; Tempo de retenção HPLC: 0,81 min (Z018_S04).

EXEMPLO 21



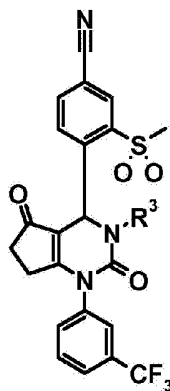
2-(4-(4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-acetamida

Uma solução de ácido 2-(4-(4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acético (exemplo 19, 23 mg, 43 µmol) e trietilamina (18 µL, 0,13 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) é agitada, à temperatura ambiente, durante 5 min e tratada com tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)urônio (13 mg, 43 µmol). Após 5 min, é adicionado 2-(metil-amino)etanol (10 µL, 0,13 mmol). A mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 3 h e purificada por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% NH₃). Rendimento: 15 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 591; Tempo de retenção HPLC: 0,89 min (Z011_S03).

EXEMPLOS 22.1 - 22.9

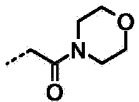
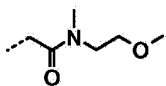
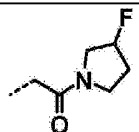
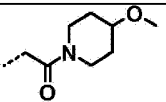
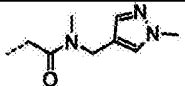
Os exemplos seguintes da Tabela 8 são preparados em analogia com 2-(4-(4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1*H*-ciclopenta[d]-pirimidin-3(2*H*,4*H*,5*H*)-il)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilacetamida (exemplo 21), utilizando a amina apropriada como reagente.

TABELA 8

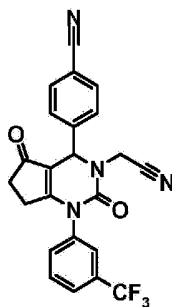


Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
22.1		561	0,81	005_CA01
22.2		573	0,81	005_CA01
22.3		587	0,84	005_CA01
22.4		599	0,87	005_CA01

(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
22.5		603	0,80	005_CA01
22.6		605	0,83	005_CA01
22.7		605	0,82	005_CA01
22.8		631	0,85	005_CA01
22.9		641	0,79	005_CA01

EXEMPLO 22

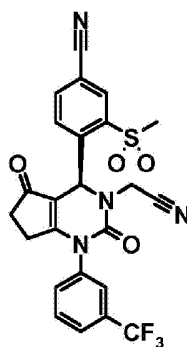


4-(3-(Cianometil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 11 mg, 0,29 mmol) é adicionado a uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-

4-il)benzonitrilo (exemplo 1, 40 mg, 96 μ mol) em acetonitrilo (3,0 mL). Após 20 min, é adicionado 2-iodoacetonitrilo (7 μ L, 0,1 mmol). A mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro e purificada por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 11 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 437$; Tempo de retenção HPLC: 0,63 min (X012_S01).

EXEMPLO 23



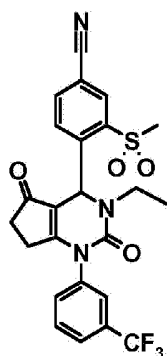
(S)-4-(3-(Cianometil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 12 mg, 0,30 mmol) é adicionado a uma solução de (S)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (exemplo 10A, 50 mg, 105 μ mol) em tetra-hidrofurano (3,0 mL). Após 20 min, é adicionado 2-iodoacetonitrilo (8 μ L, 0,11 mmol).

Após 2 h, uma segunda parte de 2-iodoacetonitrilo (8 μ L, 0,11 mmol) é adicionada. Após 2 h, uma terceira parte de

2-iodoacetoneitrilo (8 μ L, 0,11 mmol) é adicionada. A mistura é agitada, de um dia para o outro, tratada com acetoneitrilo e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetoneitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 8 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 515$; Tempo de retenção HPLC: 1,01 min (Z018_S04).

EXEMPLO 24



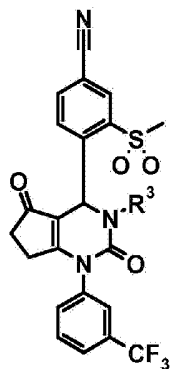
**4-(3-Etil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-
2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-
(metilsulfonil)benzonitrilo**

Bromoetano (20 μ L, 0,27 mmol) é adicionado a uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (exemplo 10, 60 mg, 0,11 mmol com base em pureza de 90%) e carbonato de césio (74 mg, 0,23 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL). A mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetoneitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 23 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 504$; Tempo de retenção HPLC: 0,86 min (005_CA01).

EXEMPLOS 24.1 - 24.6

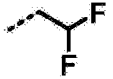
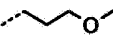
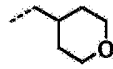
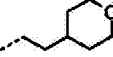
Os exemplos seguintes da Tabela 9 são preparados em analogia com 4-(3-etil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (exemplo 24), substituindo bromoetano com o reagente de alquilação apropriado e utilizando o método de purificação indicado na tabela (Método A: Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA; Método B: Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de NH₃; Método C: Waters Xbridge™-Phenyl, gradiente de metanol em água, 0,1% de TFA).

TABELA 9

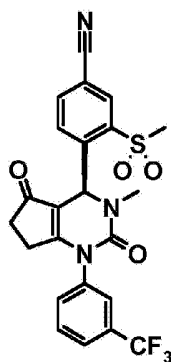


Exemplo	R ³	Método de Purificação	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
24.1		C	534	0,97	Z018_S04
24.2		A	534	0,84	005_CA01

(Continuação)

Exemplo	R ³	Método de Purificação	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
24.3		A	540	1,07	Z018_S04
24.4		A	548	0,86	005_CA01
24.5		A	574	1,05	Z018_S04
24.6		B	588	0,87	003_CA04

EXEMPLO 25

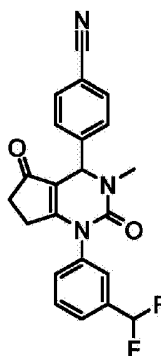


(S)-4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

Uma solução de (S)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (exemplo 10A, 50 mg, 0,11 mmol) em N,N-dimetilformamida (1,0 mL) é tratada com diisopropilamida de lítio (1,8 M em tetra-hidrofurano/heptano/etilbenzeno, 63 µL,

0,12 mmol) e iodeto de metilo (9 μ L, 0,14 mmol). Após 20 min, a mistura é diluída com acetonitrilo e purificada por HPLC de fase inversa (Agilent ZORBAX™ SB-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de ácido fórmico).Rendimento: 15 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 490$; Tempo de retenção HPLC: 1,00 min (Z017_S04).

EXEMPLO 26



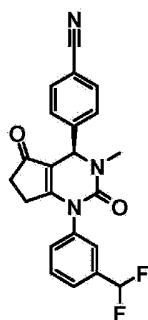
4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 13 mg, 0,32 mmol) é adicionado a uma solução de 4-(1-(3-(difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 11, 100 mg, 0,26 mmol) em tetra-hidrofurano. Após 20 min, é adicionado iodeto de metilo (22 μ L, 0,35 mmol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. É adicionada água e a mistura é purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 55 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 394$; Tempo de retenção HPLC: 0,74 min (005_CA01).

EXEMPLOS 26A E 26B: ENANTIÓMEROS DO EXEMPLO 26

Os enantiómeros do 4-(1-(3-(difluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo racémico (exemplo 26, 50 mg, 0,13 mmol) são separados por cromatografia preparativa com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IA, 20 x 250 mm, 5 µm, 20% de MeOH + 20 mM de NH₃ em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 150 bar).

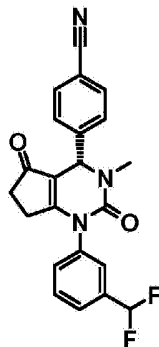
EXEMPLO 26A



(R)-4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Rendimento 23 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 394; Tempo de retenção: 2,03 min (enantiómero com eluição precoce) (I_IA_20_MeOH_NH3).

EXEMPLO 26B



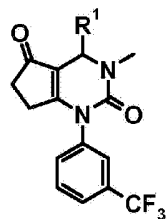
(S)-4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Rendimento 23 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 394; Tempo de retenção: 2,62 min (enantiômero com eluição tardia) (I_IA_20_MeOH_NH3).

EXEMPLOS 26.1 - 26.4

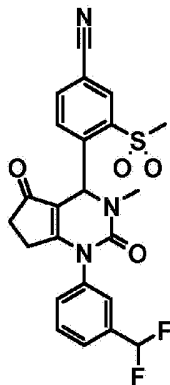
Os exemplos seguintes da Tabela 10 são preparados em analogia com 4-(1-(3-(difluorometil)-fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo (exemplo 26), utilizando o material de partida apropriado como indicado na tabela e substituindo tetra-hidrofurano com acetonitrilo como solvente.

TABELA 10



Exemplo	Material de Partida	R ¹	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
26.1	exemplo 15.3		413	0,58	X011_S03
26.2	exemplo 15.2		426	0,61	X012_S01
26.3	exemplo 15.1		442	0,64	X012_S01
26.4	exemplo 15		446	0,61	X012_S01

EXEMPLO 27



4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

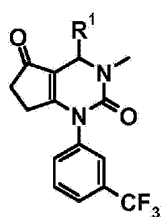
Iodeto de metilo (15 µL, 0,24 mmol) é adicionado a uma solução de 4-(1-(3-(difluorometil)-fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (exemplo 15,4, 69 mg, 0,15 mmol) e carbonato de cério (98 mg, 0,30 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL). A mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 19 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 472; Tempo de retenção HPLC: 0,97 min (Z018_S04).

EXEMPLOS 27.1 - 27.3

Os exemplos seguintes da Tabela 11 são preparados em analogia com 4-(1-(3-(difluorometil)-fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-

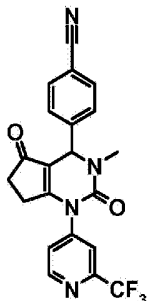
(metilsulfonil)benzonitrilo (exemplo 27), utilizando o material de partida apropriado como indicado na tabela.

TABELA 11



Exemplo	Material de Partida	R ¹	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
27.1	exemplo 16		458	1,04	Z017_S04
27.2	exemplo 13		490, 492	1,18	V011_S01
27.3	exemplo 14		504	0,62	X012_S01

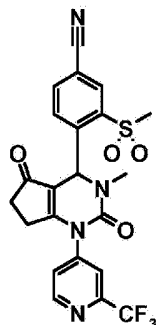
EXEMPLO 28



**4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-
2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-
il)benzonitrilo**

Carbonato de césio (82 mg, 0,25 mmol) é adicionado a uma solução de 4-(2,5-Dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 15.5, 50 mg, 0,13 mmol) em *N,N* dimetilformamida (1,0 mL). É adicionado iodeto de metilo (28 mg, 0,20 mmol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 43 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 413; Tempo de retenção HPLC: 0,78 min (005_CA01).

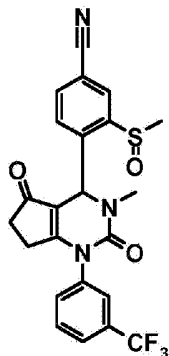
EXEMPLO 29



4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

Iodeto de metilo (2 M em éter *terc*-butil-metílico, 63 µL, 0,13 mmol) é adicionado a uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (exemplo 15.6, 50 mg, 0,11 mmol) e carbonato de césio (68 mg, 0,21 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. É adicionada água e a mistura é purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 39 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 491; Tempo de retenção HPLC: 0,97 min (Z018_S04).

EXEMPLOS 30A E 30B: DIASTEREÓMEROS DO EXEMPLO 30



**4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-
2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-
(metilsulfinil)benzonitrilo**

Uma solução de 4-(3-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metiltio)benzonitrilo (exemplo 27,1, 20 mg, 0,04 mmol) em diclorometano (3,0 mL) é tratada com ácido *meta*-cloroperoxibenzóico (77%, 10 mg, 0,04 mmol), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 20 min. Todos os voláteis são removidos sob pressão reduzida, e o resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA), após o qual os dois diastereómeros de 4-(3-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfinil)benzonitrilo são separados.

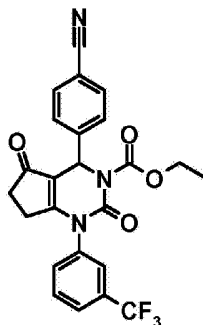
Exemplo 30A:

Rendimento: 9 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 474$; Tempo de retenção HPLC: 0,94 min (diastereómero com eluição precoce) (Z018_S04).

Exemplo 30B:

Rendimento: 8 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 474$; Tempo de retenção HPLC: 0,96 min (diastereómero com eluição tardia) (Z018_S04).

EXEMPLO 31



4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de Etilo

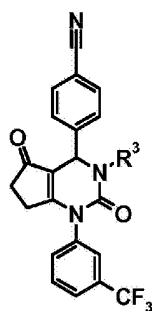
Uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 1,40 mg, 0,10 mmol) em diclorometano (1,0 mL) é tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (70 μ L, 0,4 mmol)

e 4-dimetilaminopiridina (13 mg, 0,11 mmol). É adicionado cloroformato de etilo (11 µL, 0,11 mmol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h. Todos os voláteis são evaporados e o resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de NH₃). Rendimento: 46 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 470; Tempo de retenção HPLC: 0,90 min (Z011_S03).

EXEMPLOS 31.1 - 31.3

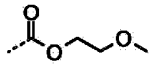
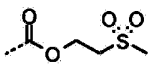
Os compostos seguintes da Tabela 12 são preparados em analogia com 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de etilo (exemplo 31), substituindo cloroformato de etilo com o cloroformato apropriado.

TABELA 12



Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
31.1		484	0,94	Z011_S03

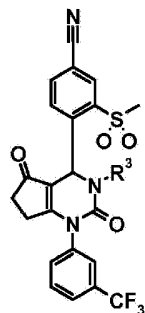
(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
31.2		500	0,88	Z011_S03
31.3		548	0,87	Z018_S04

EXEMPLOS 32.1 - 32.4

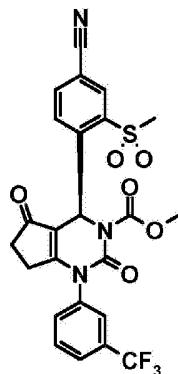
Os compostos seguintes da Tabela 13 são preparados em analogia com 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de metilo (exemplo 8), substituindo cloroformato de metilo com o cloroformato apropriado como reagente.

TABELA 13



Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
32.1		534	0,59	X011_S03
32.2		548	0,62	X011_S03
32.3		578	0,60	X011_S03
32.4		532	0,70	X012_S01

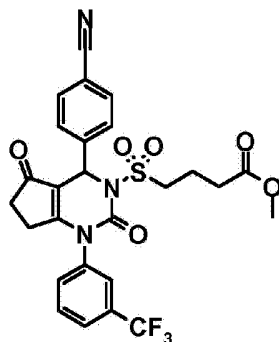
EXEMPLO 33



4-(4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de (S)-Metilo

O composto em epígrafe é preparado em analogia com o 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de etilo (exemplo 31, 110 mg, 0,23 mmol), utilizando (S)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (exemplo 10A) como material de partida e substituindo cloroformato de etilo com cloroformato de metilo. Rendimento: 76 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 534$; Tempo de retenção HPLC: 1,01 min (Z018_S04).

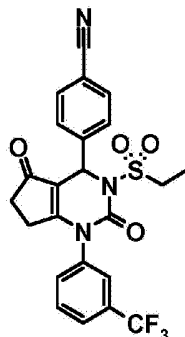
EXEMPLO 34



4-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-ilsulfonil)butanoato de Metilo

Uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 1, 70 mg, 0,18 mmol) numa mistura de tetra-hidrofurano (1,5 mL) e *N,N*-dimetilformamida (150 µL) é tratada com hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 28 mg, 0,7 mmol) e agitada, à temperatura ambiente, durante 5 min. É adicionado 4-(clorossulfonil)butanoato de metilo (106 mg, 0,53 mmol), e a mistura é agitada, a 50 °C, de um dia para o outro. A mistura é diluída com água e *N,N*-dimetilformamida e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 48 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 562; Tempo de retenção HPLC: 0,95 min (Z018_S04).

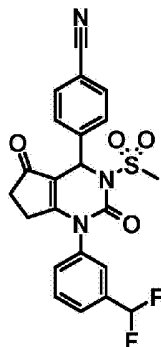
EXEMPLO 35



4-(3-(Etilsulfonil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

O composto em epígrafe é preparado em analogia com o 4-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il-sulfonil)butanoato de metilo (exemplo 34), substituindo 4-(clorossulfonil)butanoato com cloreto de etanossulfonilo. Rendimento: 11 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 490$; Tempo de retenção HPLC: 0,94 min (Z018_S04).

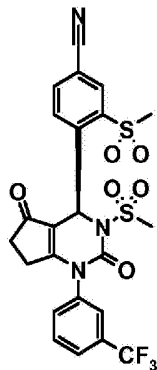
EXEMPLO 36



4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-3-(metilsulfonil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 11, 100 mg, 0,26 mmol) é adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 30 mg, 0,74 mmol) em tetra-hidrofurano (3,0 mL). Após 10 min é adicionado cloreto de metanossulfonilo (42 µL, 0,55 mmol) e a mistura é aquecida, a 50 °C, de um dia para o outro. A mistura é arrefecida à temperatura ambiente, diluída com água (0.5 mL) e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 74 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 458; Tempo de retenção HPLC: 0,76 min (005_CA01).

EXEMPLO 37



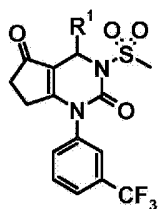
3-(Metilsulfonil)-4-(3-(metilsulfonil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 20 mg, 0,50 mmol) é adicionado a uma solução de (S)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (exemplo 10A, 100 mg, 0,18 mmol com base em pureza de 85%) em tetra-hidrofurano (4,0 mL), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 20 min. É adicionado cloreto de metanossulfonilo (29 µL, 0,38 mmol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h. É adicionada água e a mistura é extraída com diclorometano. As fases são separadas e a camada orgânica é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 76 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 554; Tempo de retenção HPLC: 0,57 min (X012_S01).

EXEMPLOS 37.1 - 37.4

Os exemplos seguintes da Tabela 14 são preparados em analogia com 3-(metilsulfonil)-4-(3-(metilsulfonil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclo-penta[*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 37), utilizando o material de partida apropriado como indicado na tabela.

TABELA 14

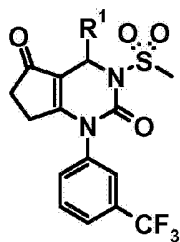


Exemplo	Material de Partida	R ¹	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
37.1	exemplo 15.2		490	0,67	X012_S01
37.2	exemplo 15		510	0,66	X012_S01
37.3	exemplo 10		554	0,57	X012_S01
37.4	exemplo 14		568	0,59	X012_S01

EXEMPLOS 38.1 - 38.2

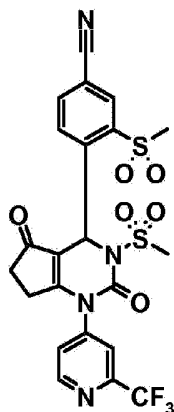
Os exemplos seguintes da Tabela 15 são preparados em analogia com 3-(metilsulfonil)-4-(3-(metilsulfonil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclo-penta[*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 37), utilizando o material de partida apropriado como indicado na tabela e substituindo tetra-hidrofurano com acetonitrilo como solvente.

TABELA 15



Exemplo	Material de Partida	R ¹	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
38.1	exemplo 15.3		477	0,61	X011_S03
38.2	exemplo 15.1		506	0,65	X012_S03

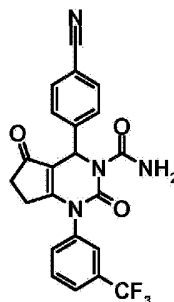
EXEMPLO 39



3-(Metilsulfonil)-4-(3-(metilsulfonil)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

É adicionado 4-(2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (exemplo 15,6, 150 mg, 0,32 mmol) a uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 35 mg, 0,88 mmol) em tetra-hidrofurano (8,0 mL). Após 10 min é adicionado cloreto de metanossulfonilo (49 µL, 0,63 mmol) e a mistura é aquecida a 50 °C durante 1,5 h. A mistura é arrefecida à temperatura ambiente e tratada com água (1 mL). A mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 30 min e purificada por HPLC de fase inversa (primeira purificação: Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA; segunda purificação: Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de NH₃). Rendimento: 20 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 555; Tempo de retenção HPLC: 0,90 min (Z011_S03).

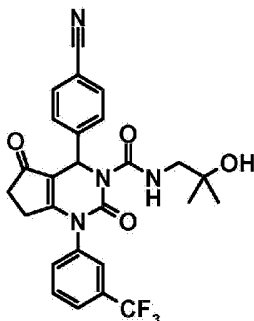
EXEMPLO 40



**4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-
4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida**

Uma solução de 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (intermediário 4, 25 mg, 45 μ mol) em acetonitrilo (1,0 mL) é tratada com carbonato de amónio (9 mg, 90 μ mol) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 30 min e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 3 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 441$; Tempo de retenção HPLC: 0,65 min (X018_S01).

EXEMPLO 41



4-(4-Cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

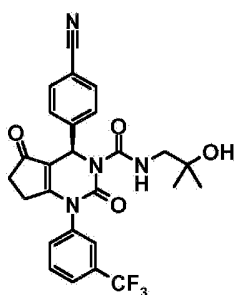
Uma solução de 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (intermediário 4, 250 mg, 0,44 mmol) em acetonitrilo (5,0 mL) é tratada com 1-amino-2-metilpropan-2-ol (80 mg, 0,90 mmol), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h e purificada por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C18, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de NH₃). Rendimento: 179 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 513; Tempo de retenção HPLC: 0,86 min (Z011_S03).

EXEMPLOS 41A E 41B: ENANTIÓMEROS DO EXEMPLO 41

Os enantiómeros de 4-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida racémica (exemplo 41, 179 mg, 0,35 mmol) são separados por

cromatografia preparativa com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IA, 20 x 250 mm, 5 µm, 20% de MeOH + 0,2% de dietilamina em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 150 bar).

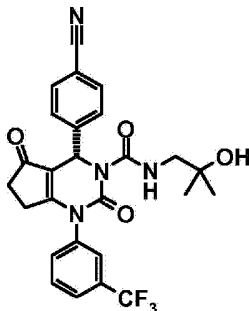
EXEMPLO 41A



(R)-4-(4-Cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

Rendimento: 50 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 513; Tempo de retenção: 2,3 min (enantiómero com eluição precoce) (I_IA-20-MeOH_DEA).

EXEMPLO 41B



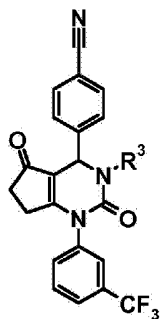
(S)-4-(4-Cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

Rendimento: 47 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 513$; Tempo de retenção: 4,1 min (enantiômero com eluição tardia) (I_IA_20_MeOH_DEA).

EXEMPLOS 41.1 - 41.31

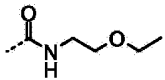
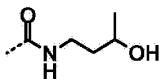
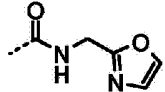
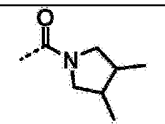
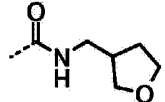
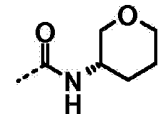
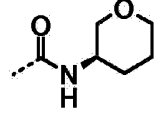
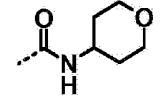
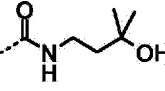
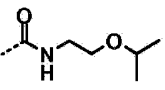
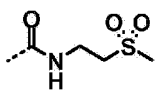
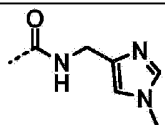
Os exemplos seguintes da Tabela 16 são preparados em analogia com 4-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 41), utilizando a amina apropriada como reagente.

TABELA 16



Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
41.1		499	0,52	002_CA07
41.2		499	0,52	002_CA07
41.3		499	0,53	002_CA07
41.4		499	0,53	002_CA07
41.5		511	0,53	002_CA07
41.6		511	0,56	002_CA07
41.7		511	0,89	Z11S_03
41.8		511	0,86	Z11S_03

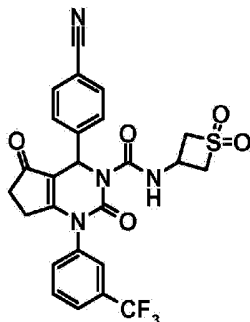
(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
41.9		513	0,60	002_CA07
41.10		513	0,54	002_CA07
41.11		522	0,55	002_CA07
41.12		523	0,59	002_CA07
41.13		525	0,90	Z11S_03
41.14		525	0,59	002_CA07
41.15		525	0,59	002_CA07
41.16		525	0,57	002_CA07
41.17		527	0,88	Z011_S03
41.18		527	0,62	002_CA07
41.19		529	0,65	002_CA03
41.20		535	0,52	002_CA07

(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
41.21		535	0,51	002_CA07
41.22		535	0,54	002_CA07
41.23		539	0,58	002_CA07
41.24		539	0,89	005_CA01
41.25		541	0,56	002_CA07
41.26		541	0,89	Z011_S03
41.27		559	0,89	Z018_S04
41.28		561	0,54	002_CA07
41.29		573	0,85	Z011_S03
41.30		573	0,57	001_CA07
41.31		575	0,56	002_CA07

EXEMPLO 42



4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-N-(1,1-dioxo-1λ⁶-tietan-3-il)-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

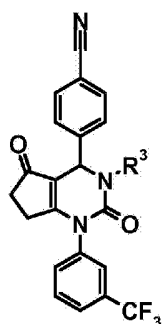
N,N-diisopropiletilamina (170 µL, 1,00 mmol), 4-dimetilaminopiridina (34 mg, 0,28 mmol) e cloroformato de 4-nitrofenilo (56 mg, 0,28 mmol) é adicionado a uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 1, 100 mg, 0,25 mmol) em acetonitrilo (2,0 mL), e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. É adicionado cloridrato de 1,1-dioxo-1λ⁶-tietan-3-amina (59 mg, 0,38 mmol), e a mistura é agitada durante 1 h e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 73 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 545; Tempo de retenção HPLC: 0,81 min (005_CA01).

EXEMPLOS 42.1 - 42.8

Os exemplos seguintes da Tabela 17 são preparados em analogia com 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-N-(1,1-dioxo-1λ⁶-tietan-

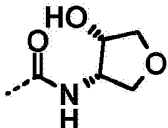
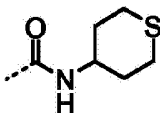
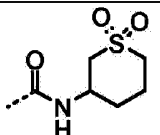
3-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 42), utilizando a amina apropriada como reagente.

TABELA 17

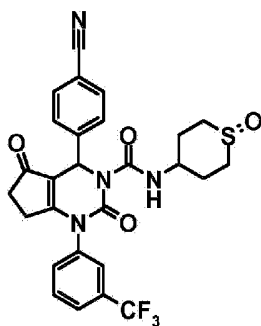


Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
42.1		525	0,85	005_CA01
42.2		525	0,86	005_CA01
42.3		525	0,86	005_CA01
42.4		525	0,85	005_CA01
42.5		527	0,53	Z006_U01

(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
42.6		527	0,98	Z018_S04
42.7		541	1,14	Z018_S04
42.8		573	1,02	Z018_S04

EXEMPLO 43

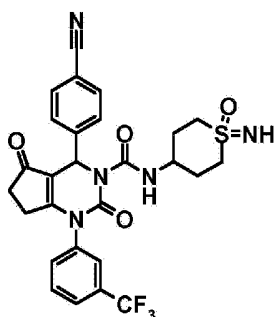


4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-*N*-(1-oxo-hexa-hidro-1λ⁴-tiopiran-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina-3(2*H*)-carboxamida

Uma solução de 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-*N*-(tetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina-3(2*H*)-carboxamida (exemplo 42,7, 94 mg, 0,18 mmol) em etanol (1,0 mL) é arrefecida a -78 °C com um banho de acetona/gelo seco. É adicionado peróxido de hidrogénio

aquoso (36%, 87 µL, 1,0 mmol), e a mistura é agitada a -78 °C durante 30 min. É adicionado metiltrioxorênio(VII) (1 mg, 4 µmol) e a mistura é agitada, a -78 °C, durante 30 min. É adicionada outra parte de metiltrioxorênio(VII) (1 mg, 4 µmol), e a mistura é agitada, a -78 °C, durante 1 h. São adicionados solução aquosa de hidrogenossulfato de potássio (10%, 0,5 mL) e água (10 mL) e a mistura é filtrada. O precipitado é dissolvido em *N,N*-dimetilformamida e a mistura é purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 40 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 557; Tempo de retenção HPLC: 0,96 min (Z018_S04).

EXEMPLO 44



4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-N-(1-imino-1-oxo-hexa-hidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

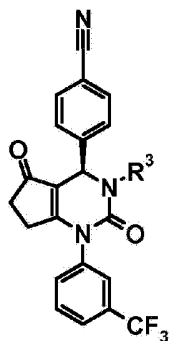
4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-N-(1-oxo-hexa-hidro-1λ⁴-tiopiran-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 43, 40 mg, 72 µmol) é adicionada a uma solução de O-mesitilenossulfonil-hidroxil-amina (66 mg, 0,31 mmol) em diclorometano (1,0 mL), e a

mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Todos os voláteis são removidos sob pressão reduzida, e o resíduo é purificado por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 9 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 572; Tempo de retenção HPLC: 0,90 min (Z018_S04).

EXEMPLOS 45.1 - 45.6

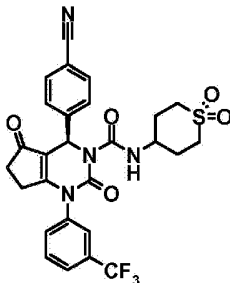
Os exemplos seguintes da Tabela 18 são preparados em analogia com 4-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 41), utilizando 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de (R)-4-nitrofenilo (intermediário 30.1) como material de partida e a amina apropriada como reagente.

TABELA 18



Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
45.1		480	0,82	005_CA01
45.2		481	0,90	005_CA01
45.3		505	0,88	005_CA01
45.4		525	1,06	Z018_S04
45.5		527	0,99	Z018_S04
45.6		545	1,01	Z018_S04

EXEMPLO 46



(R)-4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-N-(1,1-dioxo-hexa-hidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

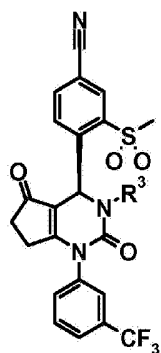
N,N-Diisopropiletilamina (137 µL, 0,81 mmol), 4-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,22 mmol) e cloroformato de 4-nitrofenilo (45 mg, 0,22 mmol) são adicionados a uma solução de (R)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 1A, 80 mg, 0,20 mmol) em acetonitrilo (2,0 mL) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. É adicionada 1,1-dioxotetra-hidro-2H-tiopiran-4-amina (74 mg, 0,40 mmol), e a mistura é agitada durante 1 h e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 72 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 573; Tempo de retenção HPLC: 1,01 min (Z018_S04).

EXEMPLOS 47.1 - 47.21

Os exemplos seguintes da Tabela 19 são preparados em analogia com 4-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-

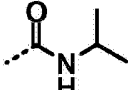
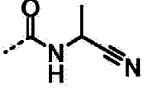
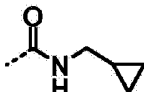
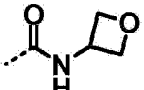
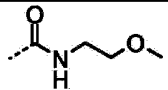
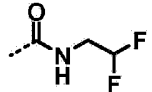
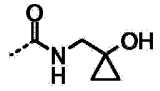
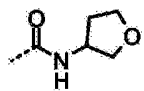
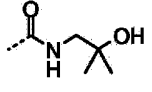
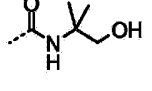
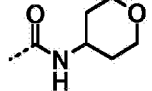
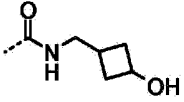
ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 41.0),
 utilizando 4-(4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-
 ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de (S)-4-nitrofenilo
 (intermediário 20.2) como material de partida e a amina
 apropriada como reagente.

TABELA 19

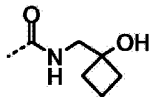
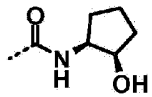
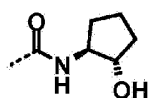
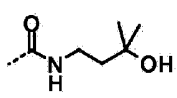
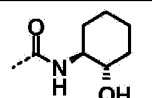


Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
47.1		533	0,72	002_CA03
47.2		547	0,76	002_CA03
47.3		558	1,00	Z018_S04
47.4		559	1,06	Z018_S04

(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
47.5		561	0,67	X012_S01
47.6		572	1,05	Z018_S04
47.7		573	1,10	Z018_S04
47.8		575	0,99	Z018_S04
47.9		577	1,03	Z018_S04
47.10		583	1,05	Z018_S04
47.11		589	1,00	Z018_S04
47.12		589	1,02	Z018_S04
47.13		591	1,00	Z018_S04
47.14		591	1,02	Z018_S04
47.15		603	1,03	Z018_S04
47.16		603	0,98	Z018_S04

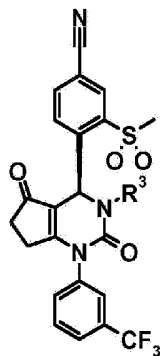
(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
47.17		603	1,02	Z018_S04
47.18		603	1,03	Z018_S04
47.19		603	1,02	Z018_S04
47.20		605	1,01	Z018_S04
47.21		617	1,05	Z018_S04

EXEMPLOS 48.1 - 48.4

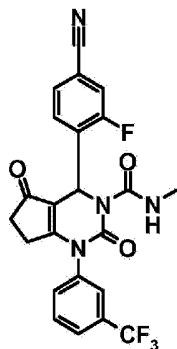
Os exemplos seguintes da Tabela 20 são preparados em analogia com 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-N-(1,1-dioxo-1λ⁶-tietan-3-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 42), utilizando 4-(4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de (S)-4-nitrofenilo (intermediário 30.2) como material de partida e a amina apropriada como reagente.

TABELA 20



Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
48.1		584	1,09	Z018_S04
48.2		585	1,15	Z018_S04
48.3		589	0,97	Z018_S04
48.4		603	0,99	Z018_S04

EXEMPLO 49



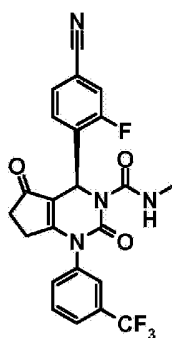
4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

Cloroformato de 4-Nitrofenilo (23 mg, 0,11 mmol) é adicionado a uma solução de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo (exemplo 18, 43 mg, 0,10 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (70 µL, 0,41 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (14 mg, 0,11 mmol) em acetonitrilo (3,0 mL) e a mistura é agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Outra parte de cloroformato de 4-Nitrofenilo (50 mg, 0,24 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (30 mg, 0,24 mmol) é adicionada e a mistura é agitada de um dia para o outro. É adicionada metilamina (2,0 M em tetra-hidrofurano, 155 µL, 0,31 mmol) e a mistura é agitada durante 20 min, à temperatura ambiente, e purificada por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo em água, 0,1% de TFA). Rendimento: 27 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 473; Tempo de retenção HPLC: 0,59 min (001_CA07).

EXEMPLOS 49A E 49B: ENANTIÓMEROS DO EXEMPLO 49

Os enantiómeros da 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-*N*-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina-3(2*H*)-carboxamida racêmica (exemplo 49, 24 mg, 0,05 mmol) são separados por cromatografia preparativa com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IA, 2 x 20 x 250 mm, 5 µm, 15% de MeOH + 0,2% de dietilamina em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 120 bar).

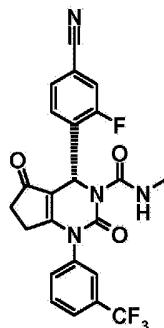
EXEMPLO 49A



(*S*)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-*N*-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina-3(2*H*)-carboxamida

Rendimento: 10 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 473; Tempo de retenção: 2,85 min (enantiómero com eluição precoce) (I_IA-15_MeOH_DEA).

EXEMPLO 49B



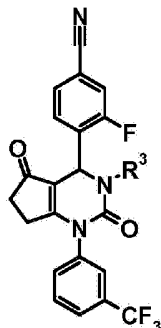
(R)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

Rendimento: 10 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 473$; Tempo de retenção: 3,72 min (enantiômero com eluição tardia) (I_IA_15_MeOH_DEA).

EXEMPLOS 49.1 - 49.3

Os exemplos seguintes da Tabela 21 são preparados em analogia com 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 49), substituindo metilamina com a amina apropriada como reagente.

TABELA 21

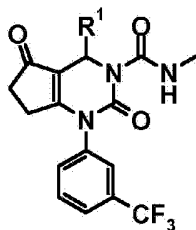


Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
49.1		487	0,80	002_CA03
49.2		517	1,06	Z018_S04
49.3		565	0,71	002_CA03

EXEMPLOS 50.1 - 50.7

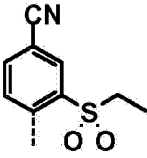
Os exemplos seguintes da Tabela 22 são preparados em analogia com 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 49), utilizando o material de partida apropriado como indicado na tabela.

TABELA 22



Exemplo	Material de Partida	R ¹	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
50.1	exemplo 15.3		456	0,61	X011_S03
50.2	exemplo 15.2		469	0,87	005_CA01
50.3	exemplo 15.1		485	0,71	X012_S01
50.4	exemplo 15		489	0,76	X012_S01
50.5	exemplo 17		517	0,97	Z017_S04
50.6	exemplo 13		533, 535	0,64	X012_S01

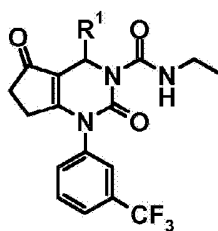
(Continuação)

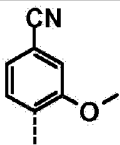
Exemplo	Material de Partida	R ¹	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
50.7	exemplo 14		547	0,69	X012_S01

EXEMPLOS 51.1 - 51.4

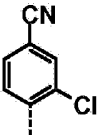
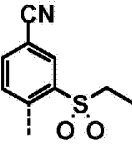
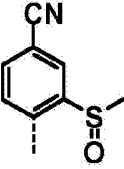
Os exemplos seguintes da Tabela 23 são preparados em analogia com 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 49), utilizando o material de partida apropriado como indicado na tabela e a amina apropriada como reagente.

TABELA 23

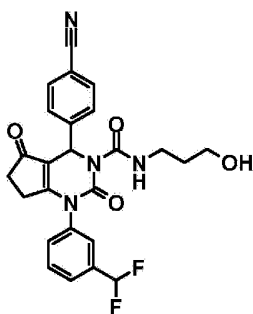


Exemplo	Material de Partida	R ¹	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
51.1	exemplo 15.1		485	0,71	X012_S01

(Continuação)

Exemplo	Material de Partida	R ¹	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
51.2	exemplo 15		503	0,68	X012_S01
51.3	exemplo 14		561	0,65	X012_S01
51.4	exemplo 17		531	1,04	Z018_S04

EXEMPLO 52



4-(4-Cianofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-N-(3-hidroxipropil)-2,5-dioxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

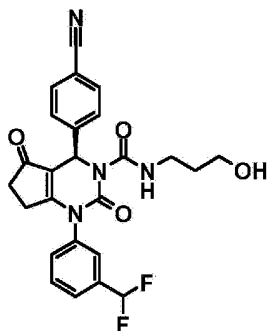
O composto em epígrafe é preparado em analogia com o 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 49),

utilizando 4-(1-(3-(difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 11, 100 mg, 0,26 mmol) como material de partida e substituindo metilamina com 3-aminopropanol. Rendimento: 70 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 481$; Tempo de retenção HPLC: 0,71 min (005_CA01).

EXEMPLOS 52A E 52B: ENANTIÓMEROS DO EXEMPLO 52

Os enantiómeros da 4-(4-cianofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-*N*-(3-hidroxipropil)-2,5-dioxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina-3(2*H*)-carboxamida racémica (exemplo 52, 67 mg, 0,14 mmol) são separados por cromatografia preparativa com fluido supercrítico numa fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 μ m, 50% de MeOH + 0,2% de dietilamina em CO₂ supercrítico, 40 °C, contra pressão de 120 bar).

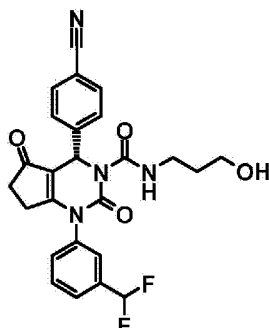
EXEMPLO 52A



(R)-4-(4-Cianofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-N-(3-hidroxipropil)-2,5-dioxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

Rendimento: 29 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 481; Tempo de retenção: 1,28 min (enantiómero com eluição precoce) (I_IB_40_MeOH_DEA).

EXEMPLE 52B



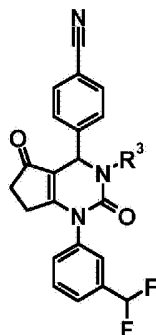
(S)-4-(4-Cianofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-N-(3-hidroxipropil)-2,5-dioxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

Rendimento: 28 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 481$; Tempo de retenção: 4,31 min (enantiómero com eluição tardia) (I IB 40 MeOH DEA).

EXEMPLOS 52.1 - 52.5

Os exemplos seguintes da Tabela 24 são preparados em analogia com 4-(4-cianofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-N-(3-hidroxipropil)-2,5-dioxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 52), substituindo 3-aminopropanol com a amina apropriada como reagente.

TABELA 24



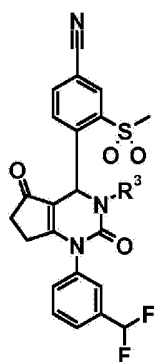
Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
52.1		437	0,97	Z017_S04
52.2		451	0,73	002_CA03
52.3		467	0,63	002_CA03
52.4		481	0,71	002_CA03
52.5		495	0,79	005_CA01

EXEMPLOS 53.1 - 53.5

Os exemplos seguintes da Tabela 25 são preparados em analogia com 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 49),

utilizando 4-(1-(3-(difluorometil)-fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)-3-(metil-sulfonil)benzonitrilo (exemplo 15.4) como material de partida e empregando uma amina apropriada como reagente.

TABELA 25

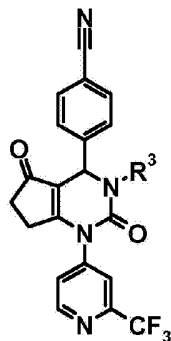


Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
53.1		515	0,97	Z018_S04
53.2		529	0,69	002_CA03
53.3		541	1,01	Z018_S04
53.4		543	0,73	002_CA03
53.5		573	0,95	Z018_S04

EXEMPLOS 54.1 - 54.4

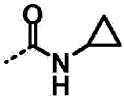
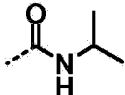
Os exemplos seguintes da Tabela 26 são preparados em analogia com 4-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 41), utilizando 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (intermediário 30.3) como material de partida e empregando uma amina apropriada como reagente.

TABELA 26

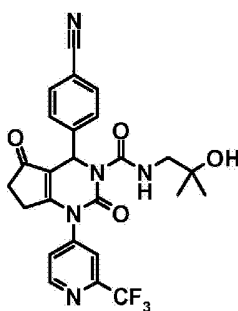


Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
54.1		456	1,00	Z018_S04
54.2		470	1,04	Z018_S04

(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
54.3		482	1,05	Z018_S04
54.4		484	1,09	Z018_S04

EXEMPLO 55



4-(4-Cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)-piridin-4-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida

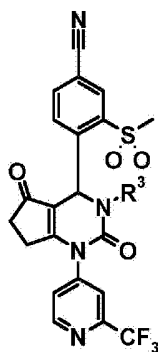
O composto em epígrafe é preparado em analogia com o 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxamida (exemplo 49), utilizando 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-3(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (intermediário 30.3, 100 mg, 0,25 mmol) como material de partida e empregando 1-amino-2-metilpropan-2-ol como reagente.

Rendimento: 60 mg; espectro de massa ESI $[M+H]^+ = 514$; Tempo de retenção HPLC: 0,97 min (Z018_S04).

EXEMPLOS 56.1 - 56.2

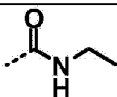
Os exemplos seguintes da Tabela 27 são preparados em analogia com 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-*N*-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina-3(2*H*)-carboxamida (exemplo 49), utilizando 4-(2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (exemplo 15.6) como material de partida e empregando uma amina apropriada como reagente.

TABELA 27

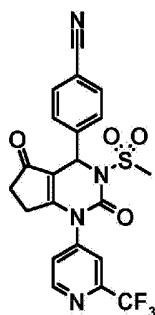


Exemplo	R ³	MS $[M+H]^+$	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
56.1		534	0,96	Z018_S04

(Continuação)

Exemplo	R ³	MS [M+H] ⁺	Tempo de retenção [min]	Método de HPLC
56.2		548	1,00	Z018_S04

EXEMPLO 57



4-(3-(Metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

O composto em epígrafe é preparado em analogia com o 3-(metilsulfonyl)-4-(3-(metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 39), utilizando 4-(2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (exemplo 15.5, 60 mg, 0,15 mmol) como material de partida. Rendimento: 30 mg; espectro de massa ESI [M+H]⁺ = 477; Tempo de retenção HPLC: 0,99 min (Z018_S04).

EXEMPLOS

Outras características e vantagens da presente invenção tornar-se-ão evidentes a partir dos exemplos mais detalhados seguintes, os quais ilustram, a título exemplificativo, os princípios da invenção.

ENSAIO DE ELASTASE DE NEUTRÓFILOS HUMANA

Materiais: A elastase de neutrófilos humana foi adquirida a Calbiochem (Cat. N°: 324681) e o substrato da elastase MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC a Bachem (Cat. N°: I-1270). Todos os outros materiais foram do grau mais elevado disponível comercialmente.

Foram utilizados os tampões seguintes: Tampão de Composto: 100 mM de Tris, 500 mM de NaCl, ajustado para pH 7,5; Tampão de Ensaio: 100 mM de Tris, 500 mM de NaCl, ajustado para pH 7,5, contendo 0,01% de BSA.

Condições do ensaio: Os compostos de teste foram pré-diluídos em DMSO e subsequentemente em tampão de composto (5% de DMSO final). 5 µL destas diluições do composto foram misturadas com 10 µL de Elastase de neutrófilos (9 ng/mL em tampão de ensaio) numa OptiPlate negra com 384 poços (Perkin Elmer, Cat N°: 6007270) e incubadas durante 15 min à temperatura ambiente. Subsequentemente foram adicionados 10 µL de solução de substrato em tampão de ensaio (250 µM de concentração final) e as placas foram incubadas durante 60 min à temperatura ambiente. Após a inativação da enzima, as intensidades da fluorescência

foram medidas a comprimentos de onda de excitação de 380 nm e de emissão de 460 nm.

Cada placa contém poços com um controlo de valor elevado (DMSO + enzima + substrato) e poços com um controlo de valor baixo (DMSO + enzima inativada + substrato). Os valores de IC₅₀ foram estimados utilizando uma curva de concentração - resposta sigmoide com declive variável. As médias dos valores baixos foram consideradas como 0%, as médias dos valores elevados como 100%. Os valores de IC₅₀ do composto selecionado no ensaio da Elastase de Neutrófilos são listados na Tabela 28.

TABELA 28

Exemplo	IC ₅₀ [Nm]
1	33,3
1A	11,5
1B	8040
2	6,4
2A	2,4
3	17,0
4	10,9
5	11,2
6	3,0
6.1	15,7
6.2	5,8
6.3	3,7
6.4	10,9
6.5	1,1
6.6	2,2
6.7	13,8
6.8	15,8
6.9	3,5

Exemplo	IC ₅₀ [Nm]
6.10	3,8
6.11	3,9
6.12	3,8
6.13	3,6
6.14	6,0
6.15	3,3
6.16	11,6
6.17	6,3
6.18	18,7
6.19	2,7
6.20	9,1
6.21	3,4
6.22	11,8
6.23	15,7
6.24	9,5
6.25	6,0
6.26	10,0
6.27	18,6

(Continuação)

Exemplo	IC ₅₀ [Nm]
6.28	23,1
6.29	22,6
6.30	3,4
6.31	21,2
6.32	9,7
6.33	6,5
6.34	17,3
6.35	17,0
6.36	13,3
6.37	3,9
6.38	1,7
6.39	20,7
6.40	6,8
6.41	8,3
6.42	8,7
6.43	2,9
6.44	9,7
6.45	14,3
6.46	2,9
7	123,7
7.1	<1
7.1A	<1
7.1B	621,5
7.2	<1
7.2A	<1
7.2B	550,0
7.3	<1
7.4	<1
7.5	1,4
7.6	<1
7.7	1,2
7.8	<1
7.9	<1
7.10	<1

(Continuação)

Exemplo	IC ₅₀ [Nm]
7.11	<1
8	4,0
9	5,1
9A	3,0
9B	3180
10	5,8
10A	2,6
10B	98,4
11	37,4
12	201,0
13	17,9
14	4,7
14A	1,2
14B	33
15	30,1
15.1	42,1
15.2	28,6
15.3	106,3
15.3A	31,5
15.3B	1720
15.4	9,7
15.4A	2,9
15.4B	57,7
15.5	109,5
15.6	43,6
15.7	66,0
16	14,9
17A	8,1
17B	9,4
18	44,2
19	1,3
20	9,1
21	<1
22	25,6

(Continuação)

Exemplo	IC ₅₀ [Nm]
22.1	1,1
22.2	<1
22.3	<1
22.4	<1
22.5	1,0
22.6	1,2
22.7	<1
22.8	<1
22.9	2,0
23	3,4
24	1,6
24.1	<1
24.2	1,1
24.3	2,7
24.4	1,0
24.5	1,7
24.6	<1
25	<1
26	9,4
26A	2,4
26B	3410
26.1	26,8
26.2	6,4
26.3	9,5
26.4	26,2
27	1,9
27.1	4,6
27.2	7,1
27.3	1,2
28	36,7
29	4,2
30A	1,3
30B	2,0
31	4,2

(Continuação)

Exemplo	IC ₅₀ [Nm]
31.1	2,6
31.2	6,7
31.3	2,6
32.1	<1
32.2	<1
32.3	<1
32.4	14,7
33	<1
34	3,2
35	2,7
36	7,2
37	<1
37.1	3,7
37.2	9,3
37.3	1,9
37.4	1,7
38.1	37,7
38.2	34,1
39	7,0
40	2,2
41	1,4
41A	<1
41B	40,4
41.1	<1
41.2	1,0
41.3	<1
41.4	<1
41.5	<1
41.6	<1
41.7	<1
41.8	1,4
41.9	<1
41.10	<1
41.11	1,1

(Continuação)

Exemplo	IC ₅₀ [Nm]
41.12	89,5
41.13	<1
41.14	<1
41.15	<1
41.16	<1
41.17	<1
41.18	1,1
41.19	<1
41.20	1,7
41.21	1,5
41.22	<1
41.23	<1
41.24	<1
41.25	1,5
41.26	<1
41.27	<1
41.28	<1
41.29	<1
41.30	<1
41.31	<1
42	<1
42.1	<1
42.2	2,9
42.3	<1
42.4	<1
42.5	<1
42.6	<1
42.7	<1
42.8	<1
43	<1
44	<1
45.1	<1
45.2	<1
45.3	<1

(Continuação)

Exemplo	IC ₅₀ [Nm]
45.4	<1
45.5	<1
45.6	<1
46	<1
47.1	<1
47.2	<1
47.3	<1
47.4	<1
47.5	<1
47.6	<1
47.7	<1
47.8	<1
47.9	<1
47.10	<1
47.11	<1
47.12	<1
47.13	<1
47.14	<1
47.15	<1
47.16	<1
47.17	<1
47.18	<1
47.19	<1
47.20	<1
47.21	<1
48.1	<1
48.2	<1
48.3	<1
48.4	<1
49	1,8
49A	<1
49B	173,3
49.1	1,2
49.2	1,3

(Continuação)

Exemplo	IC ₅₀ [Nm]
49.3	1,0
50.1	4,0
50.2	<1
50.3	1,7
50.4	1,2
50.5	<1
50.6	1,2
50.7	<1
51.1	1,0
51.2	<1
51.3	<1
51.4	<1
52	<1
52A	<1
52B	618,6
52.1	1,1
52.2	<1

(Continuação)

Exemplo	IC ₅₀ [Nm]
52.3	<1
52.4	<1
52.5	<1
53.1	<1
53.2	<1
53.3	<1
53.4	<1
53.5	<1
54.1	4,9
54.2	3,3
54.3	1,5
54.4	2,4
55	6,1
56.1	<1
56.2	<1
57	34,9

ENSAIO PARA DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE INIBIDORA DA ELASTASE DE NEUTRÓFILOS EM PLASMA HUMANO

Sangue citratado de doadores saudáveis humanos é misturado com suspensão de zimosano e incubado à temperatura ambiente. Isto leva à estimulação de neutrófilos e à libertação da elastase de neutrófilos para o plasma. O sangue estimulado é centrifugado para produzir o plasma enriquecido em elastase de neutrófilos.

Preparação de solução de trabalho de zimosano:

O zimosano (100 mg) é misturado com solução salina (0,9%, 10 mL) e armazenado a 4 °C durante até uma semana (nota: o zimosano não se dissolve na solução salina e é utilizado como uma suspensão).

Estimulação do sangue total:

- Uma amostra de sangue única de 45 mL é recuperada para um tubo de 50 mL contendo citrato (3,13%, 5 mL) e o tubo é invertido de modo suave 4 vezes.
- Imediatamente após a amostragem do sangue, é adicionada solução de trabalho de zimosano (5 mL).
- Após a adição da solução de trabalho de zimosano, os tubos são tapados, misturados de modo suave e incubados a 22 °C durante 15 min num agitador a 20 rpm.
- Preparar alíquotas de 10 mL após o tempo de incubação.
- Centrifugar os tubos de 15 mL a 800 g durante 15 min a 4 °C numa centrífuga Jouan.
- Recolher o plasma e preparar alíquotas de 1-5 mL.
- Armazenar o plasma a -80 °C.

Várias concentrações do inibidor da elastase de neutrófilos são incubadas com plasma. Subsequentemente, a atividade da enzima é medida utilizando o substrato fluorogénico MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (Bachem Cat. N° I-1270, concentração do substrato: 250 µM, pH 7,5, 25 mM de tampão TRIS, 250 mM de NaCl) de modo igual ao descrito para o ensaio de neutrófilos humanos. É produzida uma curva de dose - resposta para calcular o EC₅₀ do

inibidor. A análise dos dados é realizada pelo cálculo da percentagem de fluorescência na presença do composto de teste em comparação com a fluorescência do controlo de veículo após subtrair a fluorescência de base: Um inibidor da enzima elastase de neutrófilos dará valores entre 100% de controlo (sem inibição) e 0% de controlo (inibição completa). O desvio do plasma humano de compostos selecionados pode ser calculado utilizando a equação seguinte:

$$\text{Desvio do plasma humano} = (\text{EC}_{50} \text{ no ensaio de plasma humano}) / (\text{IC}_{50} \text{ no ensaio de elastase de neutrófilos humana})$$

Os valores de EC₅₀ dos compostos selecionados no ensaio de plasma humano descrito anteriormente são listados na Tabela 29.

TABELA 29

Exemplo	EC ₅₀ [μM]
1A	0,022
6.2	0,004
6.3	0,004
7.3	0,002
7.5	0,001
7.6	0,001
7.9	0,001
35	0,007
9A	0,002
72.A	0,001
31	0,014
52.1	<0,001
52.3	<0,001
41.17	0,006
41.1	0,001

Exemplo	EC ₅₀ [μM]
41.5	0,002
41.1	0,003
41.16	0,002
52.2	0,001
41.4	0,002
10A	0,001
25	0,001
47.2	<0,001
7.1A	0,002
47.1	<0,001
49.3	0,007
41A	<0,001
46	0,001
52A	<0,001
42.3	0,005

(Continuação)

Exemplo	EC50 [μ M]
42.4	0,012
42.6	0,001
37.2	0,017
47.5	0,001
47.4	<0,001
50.3	0,013
22	0,023
45.4	0,002
26.1	0,013
50.1	0,016
23	<0,001
53.3	<0,001
53.4	<0,001
45.5	<0,001
33	<0,001
54.2	<0,001
52.5	0,001

(Continuação)

Exemplo	EC50 [μ M]
29	0,001
49A	0,004
24.1	0,002
14A	0,001
24	0,002
30B	0,002
30A	0,001
15.4A	0,002
26A	0,002
19	0,002
21	0,001
55	0,003
2A	0,003
22.4	<0,001
exemplo 8A divulgado no documento WO2005/082563	0,079

Em comparação com o derivado de metilcetona acíclica (exemplo 8A divulgado no documento WO 2005/082863), a cetona cíclica do exemplo 1A apresenta um valor de EC₅₀ significativamente menor, *i. e.*, potência significativamente melhorada, no ensaio de plasma humano descrito anteriormente. Além disso, o exemplo 1A apresenta um desvio de plasma humano inferior a 2, o qual é significativamente inferior ao desvio de plasma humano para o exemplo 8A no documento WO 2005/082863 e é atribuível provavelmente à ligação reduzida a proteínas do plasma humano. Esta observação é surpreendente, uma vez que o exemplo 1A difere do exemplo 8A no documento WO 2005/082863 apenas por uma ligação única carbono-carbono.

ENSAIO PARA DETERMINAÇÃO DE ESTABILIDADE METABÓLICA COM MICROSSOMAS DE FÍGADO HUMANO

A degradação metabólica do composto de teste é ensaiada a 37 °C com microssomas de fígado humano agrupados. O volume de incubação final de 100 µL por ponto temporal contém tampão TRIS pH 7,6 (0,1 M), cloreto de magnésio (5 mM), proteína microssomal (1 mg/mL) e o composto de teste a uma concentração final de 1 µM. Após um curto período de pre-incubação, a 37 °C, as reações são iniciadas pela adição de beta-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reduzida (NADPH, 1 mM) e terminadas por transferência de uma alíquota para acetonitrilo após diferentes pontos temporais. Além disso, a degradação independente de NADPH é monitorizada em incubações sem NADPH, terminadas no último ponto temporal. A [%] de composto de teste restante após incubação independente de NADPH é refletida pelo parâmetro c (controle) (estabilidade metabólica). As incubações mitigadas são peletizadas por centrifugação (10'000 g, 5 min). Uma alíquota do sobrenadante é ensaiada por LC-MS/MS para a quantidade de composto parental.

A semi-vida ($t_{1/2}$ *IN VITRO*) é determinada pelo declive da representação gráfica semilogarítmica do perfil concentração - tempo. A eliminação intrínseca (CL_INTRÍNSECA) é calculada por consideração da quantidade de proteína na incubação:

$$\text{CL_INTRÍNSECA } [\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg de proteína}] = (\ln 2 / (\text{semi-vida } [\text{min}] \\ * \text{ teor de proteína } [\text{mg}/\text{mL}] * 1'000$$

Os valores da semi-vida ($t_{1/2}$ *IN VITRO*) de compostos selecionados no ensaio de estabilidade metabólica descrito anteriormente são listados na Tabela 30.

TABELA 30

Exemplo	EC50 [μ M]
1A	>130
6.3	>130
7.3	>130
7.6	>130
35	>130
9A	>130
72.A	>130
31	>130
52.1	>130
52.3	>130
41.17	>130
41.1	>130
41.1	>130
41.16	>130
52.2	>130
41.4	>130
10A	>130
25	>130
47.2	>130
7.1A	>130
47.1	>130
49.3	>130
41A	>130
46	>130
52A	>130
22.4	>130
42.3	>130
42.4	>130
14	>130
47.5	>130

Exemplo	EC50 [μ M]
37,4	>130
47.4	>130
50.3	>130
22	>130
45.4	>130
26.1	>130
23	>130
15.4	>130
53.3	>130
53.4	>130
45.5	>130
33	>130
54.2	>130
52.5	>130
29	>130
49A	>130
24.1	100
14A	>130
24	>130
30B	>130
30A	>130
15.4A	>130
26A	>130
19	>130
21	>130
55	>130
exemplo 8A divulgado no documento WO2005/082563	74

Em comparação com o derivado de metilcetona acíclica (exemplo 8A divulgado no documento WO 2005/082863), a cetona cíclica do exemplo 1A apresenta semi-vida melhorada, i. e., estabilidade melhorada, no ensaio de estabilidade metabólica descrito anteriormente. Esta observação é surpreendente, uma vez que o exemplo 1A difere do exemplo 8A no documento WO 2005/082863 apenas por uma única ligação carbono-carbono.

ENSAIO PARA DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE METABÓLICA COM HEPATÓCITOS HUMANOS

A degradação metabólica do composto de teste é ensaiada numa suspensão de hepatócito humano. Os hepatócitos humanos (tipicamente crioconservadas) são incubados num sistema de tampão apropriado (e. g., meio de Eagle modificado por Dulbecco mais 3,5 µg de glucagon/500 mL, 2,5 mg de insulina/500 mL e 3,75 mg/500 mL de hidrocortisona) contendo 5% de espécies de soro. Após uma pré-incubação (tipicamente) de 30 min num incubador (37 °C, 10% de CO₂), 5 µL da solução de composto de teste (80 µM; a partir de 2 mM de solução stock em DMSO diluída 1:25 com meio) são adicionados em 395 µL de suspensão de hepatócitos (densidade celular na gama de 0,25-5*10⁶ células/mL, tipicamente 1*10⁶ células/mL; concentração final do composto de teste 1 µM, concentração final de DMSO 0,05%). As células são incubadas durante seis horas (incubador, agitador orbital) e as amostras (25 µL) são recolhidas às 0, 0,5, 1, 2, 4 e 6 horas. As amostras são transferidas para acetonitrilo e peletizadas por centrifugação (5 min). O sobrenadante é transferido para uma

placa nova de 96 poços fundos, evaporado sob azoto e ressuspensão. O declínio do composto parental é analisado por LC-MS/MS.

A eliminação intrínseca CL_INTRÍNSECA é calculada como se segue:

$$CL_INTRÍNSECA = Dose / AUC = (C_0/CD) / (AUD + C_{última}/k) * 1'000/60$$

(C₀: concentração inicial na incubação [μM], CD: densidade celular das células vitais

[10⁶ células/mL], AUD: área sob os dados [μM * h], C_{última}: concentração do último ponto de dados

[μM], k: declive da linha de regressão para o declínio parental [h⁻¹])

A eliminação intrínseca hepática *in vitro* calculada pode ser aumentada em escala para eliminação intrínseca hepática *in vivo* e utilizada para prever a eliminação no sangue hepática *in vivo* (CL) pela utilização de um modelo de fígado (modelo bem agitado):

$$CL_INTRÍNSECA_IN\ VIVO\ [mL/min/kg] = CL_INTRÍNSECA\ [μL/min/10^6\ células] * hepatocelularidade\ [10^6\ células/g\ de\ fígado] * fator\ hepático\ [g/kg\ de\ peso\ corporal]) / 1'000$$

$$CL\ [mL/min/kg] = CL_INTRÍNSECA_IN\ VIVO\ [mL/min/kg] * fluxo\ sanguíneo\ hepático\ [mL/min/kg] / CL_INTRÍNSECA_IN\ VIVO\ [mL/min/kg] + fluxo\ sanguíneo\ hepático\ [mL/min/kg]$$

$$Q_h\ [\%] = CL[mL/min/kg] / fluxo\ sanguíneo\ hepático\ [mL/min/kg]$$

(Hepatocelularidade, humana: 120×10^6 células / g de fígado; fator hepático, humano: 25,7 g / kg de peso corporal; fluxo sanguíneo, humano: 21 mL/(min * kg))

A eliminação (CL) sanguínea *in vivo* hepática humana prevista dos compostos selecionados no ensaio de estabilidade metabólica descrito anteriormente é listada na Tabela 31.

TABELA 31

Exemplo	CL [mL/min/kg]
1A	6
6.2	6
6.3	4
7.3	7
9A	0
7.2A	0
41.17	3
41.1	2
52.2	3
41.4	5
10A	0
25	2
47.2	1
7.1A	3
47.1	0

49.3	0
41A	0
52A	8
42.4	0
42.6	5
14	4
50.1	1
23	0
15.4	0
53.3	0
53.4	0
45.5	0
exemplo 8A divulgado no documento WO2005/082563	10

Em comparação com o derivado de metilcetona acíclica (exemplo 8A divulgado no documento WO 2005/082863), a cetona cíclica do exemplo 1A apresenta eliminação reduzida, *i. e.*, estabilidade melhorada, no ensaio de estabilidade metabólica descrito anteriormente. Esta observação é surpreendente, uma vez

que o exemplo 1A difere do exemplo 8A no documento WO 2005/082863 apenas por uma única ligação carbono-carbono.

ENSAIO PARA DETERMINAÇÃO DO TRANSPORTE DE FÁRMACO ATRAVÉS DE CÉLULAS CACO-2 HUMANAS

O ensaio proporciona informação sobre o potencial de um composto para passar a membrana celular, na medida da absorção oral, bem como se o composto é transportado ativamente por transportadores de absorção e/ou efluxo. Para a medição da permeabilidade através de células 2 de carcinoma do cólon (Caco-2) de cancro humano confluentes, polarizadas são utilizadas monocamadas celulares cultivadas em suportes de filtro permeáveis como o modelo de absorção *in vitro*.

Os coeficientes de permeabilidade aparentes (PE) dos compostos através das monocamadas de Caco-2 são medidos (pH 7,2, 37 °C) na direção de transporte apical-para-basal (AB) (absortivo) e basal-para-apical (BA) (secretora). A permeabilidade AB (PEAB) representa absorção de fármaco a partir do intestino para o sangue e permeabilidade a BA (PEBA) secreção do fármaco do sangue de volta ao intestino por meio de permeabilidade passiva e mecanismos de transporte ativo mediados por transportadores de absorção e efluxo que são expressos nas células Caco-2. Os compostos são atribuídos a classes de permeabilidade/absorção por comparação das permeabilidades AB com as permeabilidades AB de compostos de referência com permeabilidade *in vitro* conhecida e absorção oral nos humanos. Permeabilidades idênticas ou semelhantes em ambas as direções de transporte indicam permeação passiva, pontos de permeabilidade vetorial para mecanismos de transporte ativo adicional. PEBA

superiores a PEAB sugerem o envolvimento de um transportador de efluxo apical (como P-gp) e/ou transportador de absorção basolateral; permeabilidade PEAB superior a PEBA surge o envolvimento de um transportador de absorção apical (como PepT1) e/ou transportador de efluxo basolateral (como MRP3). O transporte ativo é saturável dependentemente da concentração.

As células Caco-2 ($1-2 \times 10^5$ células/cm² de área) são cultivadas em inserções de filtro (policarbonato em transwell Costar ou filtros PET, 0,4 µm de tamanho de poro) e cultivadas (DMEM) durante 10 a 25 dias. Os compostos são dissolvidos em solvente apropriado (como DMSO, 1-20 mM de soluções stock). As soluções stock são diluídas com tampão HTP-4 (128,13 mM de NaCl, 5,36 mM de KCl, 1 mM de MgSO₄, 1,8 mM de CaCl₂, 4,17 mM de NaHCO₃, 1,19 mM de Na₂HPO₄·7H₂O, 0,41 mM de NaH₂PO₄·H₂O, 15 mM de HEPES, 20 mM de glicose, pH 7,2) para preparar as soluções de transporte (tipicamente 10 µM de composto, DMSO final ≤ 0,5%). A solução de transporte (TL) é aplicada ao lado do dador apical ou basolateral para medir a permeabilidade A-B ou B-A (3 replicados de filtro), respetivamente. O lado recetor contém tampão HTP-4 suplementado com 2% de BSA. As amostras são recolhidas no início e final da experiência a partir do dador e em vários intervalos de tempo durante até 2 horas também a partir do lado recetor para medição da concentração por LC-MS/MS ou contagem de cintilação. Os volumes de recetor amostrados são substituídos com solução de recetor fresca.

Os coeficientes de permeabilidade aparente (PEAB e PEBA) e as razões de efluxo (PEBA/PEAB) de compostos selecionados no ensaio de transporte de fármaco de Caco-2 descrito anteriormente são listados na Tabela 32.

TABELA 32

Exemplo	PEAB [cm/s]	PEBA [cm/s]	Razão de efluxo
1A	0,000051	0,0000764	1,5
7.3	0,00000949	0,0000671	7,1
35	0,0000569	0,0000738	1,3
9A	0,0000439	0,000073	1,7
7.2A	0,00000403	0,0000633	15,7
31	0,0000809	0,0000695	0,9
52.1	0,0000571	0,0000583	1,0
41.17	0,0000234	0,0000807	3,5
41.1	0,00000816	0,0000729	8,9
41.5	0,00000885	0,000077	8,7
41.1	0,0000188	0,0000903	4,8
41.16	0,0000589	0,0000577	1,0
52.2	0,0000708	0,0000803	1,1
41.4	0,00000941	0,0000815	8,7
10A	0,000004925	0,0000574	14,5
25	0,0000567	0,000074	1,3
47.2	0,0000128	0,0000845	6,6
7.1A	0,0000727	0,0000681	0,9
47.1	0,00000813	0,0000651	8,0
41A	0,0000111	0,0000751	6,8
42.3	0,0000362	0,000086	2,4
42.4	0,0000397	0,000078	2,0
37.2	0,0000849	0,0000998	1,2
47.5	0,0000192	0,0000867	4,5
47.4	0,00000774	0,0000855	11,1
50.3	0,0000724	0,0000681	0,9
22	0,0000365	0,0000545	1,5
45.4	0,0000381	0,0000772	2,0
26.1	0,0000677	0,0000642	0,9
50.1	0,0000667	0,0000661	1,0
23	0,0000103	0,0000935	9,1

(Continuação)

Exemplo	PEAB [cm/s]	PEBA [cm/s]	Razão de efluxo
53.4	0,00000985	0,0000944	9,6
33	0,00000908	0,0000712	7,8
52.5	0,00000445	0,0000627	14,1
29	0,0000118	0,0000662	5,6
49A	0,0000831	0,0000648	0,8
14A	0,0000103	0,0000948	9,2
24	0,0000625	0,0000856	1,4
30B	0,000012	0,0000714	5,9
30A	0,00000352	0,000039	11,1
15.4A	0,000003	0,000046	15,0
26A	0,000072	0,000076	1,1
2A	0,000087	0,000069	0,8
exemplo 4 divulgado no documento WO 2007/129060	0,0000060	0,000035	5,8
exemplo 44 divulgado no documento US 2011/0034433	0,0000009	0,000014	15,5
exemplo 38 divulgado no documento US 2011/0034433	0,0000002	0,0000028	17,1

Em comparação com o derivado de amida cíclica (exemplo 4 divulgado no documento WO 2007/129060), a cetona cíclica do exemplo 1A apresenta permeabilidade AB melhorada e uma razão de efluxo reduzida. A permeabilidade AB e razão de efluxo do exemplo 1A são na gama favorável para um fármaco administrado oralmente.

Em comparação com o derivado de amida cíclica (exemplo 44 divulgado no documento US 2011/0034433), a cetona cíclica do exemplo 10A apresenta permeabilidade AB melhorada.

Em comparação com o derivado de amida cíclica do exemplo 38 divulgado no documento US 2011/0034433 que comporta um substituinte de carbamoílo (R-NH-C(=O)-) no azoto da di-hidropirimidinona, numerosos exemplos da invenção comportam um substituinte de carbamoílo (R-NH-C(=O)-) no azoto da di-hidropirimidinona apresentam permeabilidade AB melhorada e/ou uma razão de efluxo reduzida.

ENSAIO PARA DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE AQUOSA

A solubilidade aquosa de um composto é determinada por comparação da quantidade dissolvida no tampão aquoso (contendo 2,5% de DMSO) com a quantidade dissolvida numa solução de acetonitrilo/água (1/1). Partindo de uma solução stock de 10 mM de DMSO, as alíquotas são diluídas com acetonitrilo/água (1/1) e tampão McIlvaine pH 6,8, respetivamente. Após 24 h de agitação, as soluções ou suspensões são filtradas e analisadas por LC-UV. A quantidade dissolvida no tampão é comparada com a quantidade dissolvida na solução de acetonitrilo/água (1/1).

A solubilidade é medida a partir de 0,001 a 0,125 mg/mL a uma concentração de DMSO de 2,5%. Se for dissolvido mais do que 90% do composto no tampão, o valor é marcado com ">".

A solubilidade aquosa de compostos selecionados no ensaio de solubilidade descrito anteriormente é listada na Tabela 33.

TABELA 33

Exemplo	EC50 [μM]
1A	0,074
6.2	0,077
6.3	0,121
7.3	0,072
7.5	0,104
7.6	0,094
7.9	0,106
7.2A	0,072
52.1	0,041
52.3	0,091
41.17	0,054
41.1	0,097
41.5	0,082
41.1	0,073
52.2	0,016
41.4	0,092
10A	0,0845
25	0,062
47.2	0,045
7.1A	0,023
47.1	0,083
49.3	0,032
41A	0,079
46	0,01
52A	0,088
42.3	0,02
42.4	0,021
42.6	0,067

Exemplo	EC50 [μM]
14	0,045
47.5	0,016
37.4	0,021
47.4	0,019
22	0,013
45.4	0,028
26.1	0,041
50.1	0,041
23	0,015
15.4	0,069
53.3	0,034
53.4	0,014
45.5	0,056
33	0,043
15.6	0,076
54.2	0,044
52.5	0,07
29	0,079
24.1	0,064
14A	0,062
30B	0,065
30A	0,051
15.4A	0,069
26A	0,041
19	0,089
21	0,087
2A	0,07

ENSAIO PARA DETERMINAÇÃO DA INIBIÇÃO DO CITOCROMO P450 2C9

A inibição do citocromo P450 2C9 - hidroxilação catalisada por isoenzima de Diclofenac pelo composto de teste é ensaiada a 37 °C com microsomas do fígado humanos. Todos os ensaios são realizados num sistema robótico em placas de 96 poços. O volume de incubação final contém tampão TRIS (0,1 M), MgCl₂ (5 mM), microsomas do fígado humanos (0,1 mg/mL), Diclofenac (10 µM) e o composto de teste em cinco concentrações diferentes ou no composto (controlo elevado) em duplicado (e. g., concentração mais elevada 10-50 µM com subsequentes diluições 1:4 em série). Após um curto período de pré-incubação, as reações são iniciadas com o cofator (NADPH, 1 mM) e paradas por arrefecimento da incubação para 8 °C e, subsequentemente, por adição de um volume de acetonitrilo. Uma solução de padrão interno - normalmente o isótopo estável do metabolito formado - é adicionada após a mitigação das incubações. O analito da área do pico (= metabolito formado) e padrão interno são determinados por LC-MS/MS. O analito da razão de área do pico resultante para o padrão interno nestas incubações é comparado com uma atividade de controlo não contendo composto de teste. Em cada das corridas de ensaio, o IC₅₀ de um inibidor de controlo positivo (sulfafenazole) é determinado. Os valores de IC₅₀ experimentais são calculados por regressão de mínimos quadrados de acordo com a equação seguinte:

$$\% \text{ de atividade de controlo} = (100\% \text{ de atividade de controlo} / (1 + I/IC_{50}) * S)) - B$$

(I = concentração de inibidor, S = fator de declive, B = atividade de base)

Se a inibição da reação for já >50% na menor concentração do composto de teste, é atribuído ao IC₅₀ "< menor concentração testada" (normalmente <0,4 µM). Se a inibição da reação ainda for <50% na maior concentração do composto de teste, é atribuído ao IC₅₀ "> maior concentração testada" (normalmente >50 µM).

Os valores de IC₅₀ de compostos selecionados no ensaio de inibição de CYP2C9 descrito anteriormente são listados na Tabela 34.

TABELA 34

Exemplo	CYP2C9 IC ₅₀ [µM]
1A	> 50
10A	> 50
9A	> 50
7.2A	> 50
41A	> 50
47.1	> 50
47.2	> 50
exemplo 8A divulgado no documento WO 2005/082863	12

Em comparação com o derivado de metilcetona acíclica (exemplo 8A divulgado no documento WO 2005/082863), a cetona cíclica do exemplo 1A apresenta inibição de CYP2C9 reduzida no ensaio descrito anteriormente. Esta observação é surpreendente, uma vez que o exemplo 1A difere do Exemplo 8A no documento WO 2005/082863 apenas por uma única ligação carbono-carbono.

ENSAIO PARA DETERMINAÇÃO DA INIBIÇÃO DO CITOCROMO P450 2C19

A inibição do citocromo P450 2C19 - hidroxilação catalisada pela isoenzima de Mefenitoína pelo composto de teste é ensaiada a 37 °C com microsomas de fígado humanos. Todos os ensaios são realizados num sistema robótico em placas de 96 poços. O volume de incubação final contém tampão TRIS (0,1 M), MgCl₂ (5 mM), microsomas do fígado humanos (0,5 mg/mL), (S)-Mefenitoína (70 µM) e o composto de teste em cinco concentrações diferentes ou no composto (controle elevado) em duplicado (e. g., concentração mais elevada 10-50 µM com subsequentes diluições 1:4 em série). Após um curto período de pré-incubação, as reações são iniciadas com o cofator (NADPH, 1 mM) e paradas por arrefecimento da incubação para 8 °C e, subsequentemente, por adição de um volume de acetonitrilo. Uma solução de padrão interno - normalmente o isótopo estável do metabolito formado - é adicionada após a mitigação das incubações. O analito da área do pico (= metabolito formado) e padrão interno são determinados por LC-MS/MS. O analito da razão de área do pico resultante para o padrão interno nestas incubações é comparado com uma atividade de controle não contendo composto de teste. Em cada das corridas de ensaio, o IC₅₀ de um inibidor de controle positivo (tranilcipromina) é determinado. Os valores de IC₅₀ experimentais são calculados por regressão de mínimos quadrados de acordo com a equação seguinte:

$$\% \text{ de atividade de controle} = (100\% \text{ de atividade de controle} / (1 + I/IC_{50}) * S)) - B$$

(I = concentração de inibidor, S = fator de declive, B = atividade de base)

Se a inibição da reação for já >50% na menor concentração do composto de teste, é atribuído ao IC₅₀ "< menor concentração testada" (normalmente <0,4 µM). Se a inibição da reação ainda for <50% na maior concentração do composto de teste, é atribuído ao IC₅₀ "> maior concentração testada" (normalmente >50 µM).

Os valores de IC₅₀ de compostos selecionados no ensaio de inibição de CYP2C19 descrito anteriormente são listados na Tabela 35.

TABELA 35

Exemplo	CYP2C19 IC ₅₀ [µM]
1A	> 50
10A	39
9A	> 50
7.2A	> 50
41A	> 50
47.1	> 50
47.2	> 50
exemplo 8A divulgado no documento WO 2005/082863	7,3

Em comparação com o derivado de metilcetona acícila (exemplo 8A no documento WO 2005/082863), a cetona cíclica do exemplo 1A apresenta inibição de CYP2C19 reduzida no ensaio descrito anteriormente. Esta observação é surpreendente, uma vez que o exemplo 1A difere do exemplo 8A no documento WO 2005/082863 apenas por uma única ligação carbono-carbono.

ENSAIO PARA DETERMINAÇÃO DA INIBIÇÃO DO CITOCROMO P450 2C8

A inibição do citocromo P450 2C8 - deetilação catalisada por isoenzima de Amodiaquina pelo composto de teste é ensaiada a 37 °C com microsomas de fígado humanos. Todos os ensaios são realizados num sistema robótico em placas de 96 poços. O volume de incubação final contém tampão TRIS (0,1 M), MgCl₂ (5 mM), microsomas do fígado humanos (0,5 mg/mL), Amodiaquina (1 µM) e o composto de teste em cinco concentrações diferentes ou no composto (controlo elevado) em duplicado (e. g., concentração mais elevada 10-50 µM com subsequentes diluições 1:4 em série). Após um curto período de pré-incubação, as reações são iniciadas com o cofator (NADPH, 1 mM) e paradas por arrefecimento da incubação para 8 °C e subsequentemente por adição de um volume de acetonitrilo. Uma solução de padrão interno - normalmente o isótopo estável do metabolito formado - é adicionada após a mitigação das incubações. O analito da área do pico (= metabolito formado) e padrão interno são determinados por LC-MS/MS. O analito da razão de área do pico resultante para o padrão interno nestas incubações é comparado com uma atividade de controlo não contendo composto de teste. Em cada das corridas de ensaio, o IC₅₀ de um inibidor de controlo positivo (Montelucaste) é determinado. Os valores de IC₅₀ experimentais são calculados por regressão de mínimos quadrados de acordo com a equação seguinte:

$$\% \text{ de atividade de controlo} = (100\% \text{ de atividade de controlo} / (1 + I/IC_{50}) * S)) - B$$

(I = concentração de inibidor, S = fator de declive, B = atividade de base)

Se a inibição da reação for já >50% na menor concentração do composto de teste, é atribuído ao IC₅₀ "< menor concentração testada" (normalmente <0,4 µM). Se a inibição da reação ainda for <50% na maior concentração do composto de teste, é atribuído ao IC₅₀ "> maior concentração testada" (normalmente >50 µM).

Os valores de IC₅₀ de compostos selecionados no ensaio de inibição de CYP2C8 descrito anteriormente são listados na Tabela 36.

TABELA 36

Exemplo	CYP2C8 IC ₅₀ [µM]
1A	> 50
10A	> 50
9A	> 50
7.2A	> 50
41A	> 50
47.1	> 50
47.2	> 50
exemplo 8A divulgado no documento WO 2005/082863	10,9

Em comparação com o derivado de metilcetona acíclica (exemplo 8A divulgado no documento WO 2005/082863), a cetona cíclica do exemplo 1A apresenta inibição de CYP2C8 reduzida no ensaio descrito anteriormente. Esta observação é surpreendente, uma vez que o exemplo 1A difere do exemplo 8A no documento WO 2005/082863 apenas por uma única ligação carbono-carbono.

COMBINAÇÕES

Os compostos de fórmula 1 geral podem ser utilizados por si só ou combinados com outras substâncias ativas de fórmula 1 de acordo com a invenção. Os compostos de fórmula 1 geral podem opcionalmente ser também combinados com outras substâncias farmacologicamente ativas. Estes incluem, agonistas do adrenorreceptor $\beta 2$ (de curta e longa ação), anticolinérgicos (de curta e longa ação), esteroides anti-inflamatórios (corticosteroides orais e tópicos), cromoglicato, metilxantina, glucocorticoidmiméticos dissociados, inibidores de PDE3, inibidores de PDE4, inibidores de PDE7, antagonistas de LTD4, inibidores de EGFR, agonistas de Dopamina, antagonistas de PAF, derivados de Lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas do recetor de LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas do recetor H1 de Histamina, antagonistas do recetor H4 de Histamina, antagonistas duplos do recetor H1/H3 de Histamina, inibidores da cinase PI3, inibidores de tirosina cinases não recetoras, como, por exemplo, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK ou ITK, inibidores de MAP cinases como, por exemplo, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 ou SAP, inibidores da via de sinalização de NF- κ B como, por exemplo, inibidores de IKK2 cinase, inibidores de iNOS, inibidores de MRP4, inibidores da biossíntese de leucotrienos como, por exemplo, inibidores de 5-Lipoxigenase (5-LO), inibidores de cPLA2, inibidores da Hidrolase de Leucotrienos A4 ou inibidores de FLAP, inibidores da MMP9, inibidores da MMP12, agentes anti-inflamatórios não esteroides (NSAID), inibidores da Catepsina C (ou DPPI/Dipeptidilaminopeptidase I), antagonistas de CRTH2, moduladores do recetor DP1, antagonistas do recetor de Tromboxano, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR4, antagonistas de CCR1, antagonistas de CCR5, antagonistas de CCR6, antagonistas de CCR7, antagonistas de CCR8, antagonistas de CCR9,

antagonistas de CCR30, antagonistas de CXCR3, antagonistas de CXCR4, antagonistas de CXCR2, antagonistas de CXCR1, antagonistas de CXCR5, antagonistas de CXCR6, antagonistas de CX3CR3, antagonistas de Neurocinina (NK1, NK2), moduladores do recetor de Esfingosina 1-Fosfato, inibidores da Esfingosina 1-Fosfato liase, moduladores do recetor de Adenosina como, por exemplo, agonistas de A2a, moduladores de recetores purinérgicos como, por exemplo, inibidores de P2X7, ativadores de Histona Desacetilase (HDAC), antagonistas de Bradicinina (BK1, BK2), inibidores de TACE, moduladores de PPAR gama, inibidores de Rho-cinase, inibidores de enzima conversora de interleucina 1-beta (ICE), moduladores do recetor tipo Toll (TLR), inibidores da HMG-CoA redutase, antagonistas de VLA-4, inibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonista do recetor de GABAa, inibidores de ENaC, inibidores de Prostasina, moduladores do recetor de Melanocortina (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), antagonistas de CGRP, antagonistas de Endotelina, antagonistas de TNF α , anticorpos anti-TNF, anticorpos anti-GM-CSF, anticorpos anti-CD46, anticorpos anti-IL-1, anticorpos anti-IL-2, anticorpos anti-IL-4, anticorpos anti-IL-5, anticorpos anti-IL-13, anticorpos anti-IL-4/IL-13, anticorpos anti-TSLP, anticorpos anti-OX40, mucorreguladores, agentes imunoterapêuticos, compostos contra o inchaço das vias aéreas, compostos contra a tosse, inibidores de VEGF, mas também combinações de duas ou três substâncias ativas.

São preferidos os betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inibidores de EGFR, inibidores de Catepsina C, inibidores de CRTH2, inibidores de 5-LO, antagonistas do recetor de Histamina e inibidores de SYK, especialmente inibidores de Catepsina C, mas também combinações de duas ou três substâncias ativas, *i. e.:*

- Betamiméticos com corticosteroides, inibidores de PDE4, inibidores de CRTH2 ou antagonistas de LTD4,
- Anticolinérgicos com betamiméticos, corticosteroides, inibidores de PDE4, inibidores de CRTH2 ou antagonistas de LTD4,
- Corticosteroides com inibidores de PDE4, inibidores de CRTH2 ou antagonistas de LTD4,
- Inibidores de PDE4 com inibidores de CRTH2 ou antagonistas de LTD4,
- Inibidores de CRTH2 com antagonistas de LTD4.

INDICAÇÕES

Os compostos da invenção e os seus sais farmacologicamente aceitáveis têm atividade como farmacêuticos, em particular, como inibidores da elastase de neutrófilos e, assim, podem ser utilizados no tratamento de:

1. trato respiratório: doenças obstrutivas das vias aéreas, incluindo: asma, incluindo asma brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca, induzida por exercício, induzida por fármacos (incluindo induzida por aspirina e NSAID) e induzida por pó, intermitente e persistente e de todas as gravidades, e outras causas de hiperresponsividade das vias aéreas; doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); bronquite, incluindo bronquite infecciosa e eosinofílica; enfisema; deficiência em alfa-1-antitripsina; bronquiectasia; fibrose cística; sarcoidose; pulmão de agricultor e doenças relacionadas; pneumonite de hipersensibilidade; fibrose pulmonar, incluindo alveolite

fibrosante criptogénica, pneumonias intersticiais idiopáticas, terapia antineoplásica por complicação de fibrose e infeção crónica, incluindo tuberculose e aspergilose e outras infeções fúngicas; complicações de transplante de pulmão; distúrbios vasculíticos e trombóticos da vasculatura pulmonar, e hipertensão pulmonar; atividade antitussiva, incluindo tratamento de tosse crónica associada com estados inflamatórios e secretores das vias aéreas, e tosse iatrogénica; rinite aguda e crónica incluindo rinite medicamentosa, e rinite vasomotora; rinite alergia perene e sazonal, incluindo rinite nervosa (febre dos fenos); polipose nasal; infeção viral aguda, incluindo a gripe comum, e infeção devido ao vírus sincitial respiratório, influenza, coronavírus (incluindo SARS) e adenovírus; lesão pulmonar aguda; síndrome da insuficiência respiratória aguda;

2. pele: psoríase, dermatite atópica, dermatite de contacto ou outras dermatoses eczematosas, e reações de hipersensibilidade do tipo retardado; fito- e fotodermatite; dermatite seborreica, dermatite herpetiforme, líquen plano, líquen escleroso e atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide da pele, lúpus eritematoso discoide, pênfigo, penfigoide, epidermólise bolhosa, urticária, angioedema, vasculites, eritema tóxico, eosinofilia cutânea, alopecia areata, calvície masculina, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulite, infecciosa e não infecciosa; paniculite; linfomas cutâneos, cancro da pele não-melanoma e outras lesões displásicas; distúrbios induzidos por fármacos incluindo erupções por fármacos fixos;

3. olhos: blefarite; conjuntivite, incluindo conjuntivite alérgica perene e conjuntivite vernal; irite; uveíte anterior e posterior; coroidite; distúrbios autoimunes, degenerativos ou

inflamatórios que afetam a retina; oftalmite, incluindo oftalmite simpática; sarcoidose; infecções, incluindo virais, fúngicas, e bacterianas;

4. geniturinário: nefrite, incluindo intersticial e glomerulonefrite; síndrome necrótica; cistite, incluindo cistite aguda e crônica (intersticial) e úlcera de Hunner; uretrite aguda e crônica, prostatite, epididimite, ooforite e salpingite; vulvovaginite; doença de Peyronie; disfunção erétil (masculina e fêmea);

5. rejeição de aloenxertos: aguda e crônica após, por exemplo, transplante de rim, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele ou córnea ou após transfusão sanguínea; ou doença crônica do enxerto *versus* hospedeiro;

6. outros distúrbios autoimunes e alérgicos incluindo artrite reumatoide, síndrome do intestino irritável, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, tiroidite de Hashimoto, doença de Graves, doença de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopênica idiopática, fasciite eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolipídico e síndrome de Sazary;

7. oncologia: tratamento de cânceros comuns, incluindo tumores da próstata, mama, pulmão, ovariano, pancreático, intestino e cólon, estômago, pele e cérebro e malignidades que afetam a medula óssea (incluindo as leucemias) e sistemas linfoproliferativos, tais como linfomas de Hodgkin e não Hodgkin; incluindo a prevenção e tratamento de doença metastática e recorrências de tumores e síndromes paraneoplásicas; e,

8. doenças infecciosas: doenças virais, tais como verrugas genitais, verrugas comuns, verrugas plantares, hepatite B, hepatite C, vírus do herpes simplex, molusco contagioso, varíola, vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus do papiloma humano (HPV), citomegalovírus (CMV), vírus da varicella zoster (VZV), rinovírus, adenovírus, coronavírus, influenza, para-influenza; doenças bacterianas, tais como tuberculose e *mycobacterium avium*, lepra; outras doenças infecciosas, tais como doenças fúngicas, clamídia, Cândida, *aspergillus*, meningite criptocócica, *Pneumocystis carinii*, criptosporidiose, histoplasmose, toxoplasmose, infecção por tripanossoma e leishmaniose.

Para o tratamento das doenças e estados descritos acima, uma dose terapêuticamente eficaz irá geralmente estar na gama de desde cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dosagem de um composto da invenção; de um modo preferido, desde cerca de 0,1 mg a cerca de 20 mg/kg de peso corporal por dosagem. Por exemplo, para administração a uma pessoa com 70 kg, a gama de dosagem seria desde cerca de 0,7 mg a cerca de 7000 mg por dosagem de um composto da invenção, de um modo preferido, desde cerca de 7,0 mg a cerca de 1400 mg por dosagem. Pode ser necessário algum grau de otimização da dosagem de rotina para determinar um nível e padrão de dosagem ótimo. O ingrediente ativo pode ser administrado desde 1 a 6 vezes por dia.

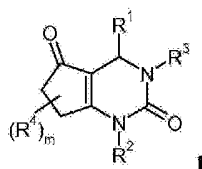
A verdadeira quantidade farmacêuticamente eficaz ou dosagem terapêutica irá depender naturalmente de fatores conhecidos pelos especialistas na técnica, tais como idade e peso do doente, via de administração e gravidade da doença. Em qualquer caso, o ingrediente ativo será administrado em dosagens e de um modo

que permita que uma quantidade farmacologicamente eficaz seja distribuída com base no estado único do doente.

Lisboa, 11 de julho de 2017

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula 1



em que

R¹ é fenilo ou um heteroarilo com cinco ou seis membros, em que um, dois ou três elementos são substituídos com um elemento independentemente selecionado do grupo consistindo de N, O ou S; cada anel opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogénio, O₂N-, NC-, H₂N-, HO-, R^{1.1}, R^{1.1}O-, R^{1.2}, R^{1.3}S-, R^{1.3}(O)S- e R^{1.3}(O)₂S-;

R^{1.1} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆- e halocicloalquilo C₃₋₆-;

R^{1.2} é HO-alquilo C₁₋₆- ou R^{1.1}O-alquilo C₁₋₆-;

R^{1.3} é independentemente selecionado do grupo consistindo de H, HO-, R^{1.1} e R^{1.2};

R² é fenilo ou um heteroarilo com cinco ou seis membros, em que um ou dois elementos são substituídos com um elemento independentemente selecionado do grupo consistindo de N, O ou S; cada anel opcionalmente

substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de halogénio, alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₄- e alquil C₁₋₄-O-;

R³ é um resíduo independentemente selecionado do grupo consistindo de

- R^{3.1}-;
- R^{3.2} (O) C-;
- R^{3.2}O (O) C-;
- R^{3.2}O (O) C-A-;
- R^{3.2}S-; R^{3.2} (O) S-; R^{3.2} (O)₂S-;
- (R^{3.2})₂N(O)C e
- (R^{3.2})₂N(O)C-A-;

R^{3.1} é independentemente selecionado do grupo consistindo de H, R^{3.3}, R^{3.4}, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆- e cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆-, cada opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^{3.1.1}-;

R^{3.1.1} é selecionado do grupo consistindo de HO-, halogénio, NC-, R^{3.3}O-, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7} ou

R^{3.1.1} denota um anel independentemente selecionado de fenilo e um anel heterocíclico com quatro membros contendo um elemento independentemente selecionado de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂;

R^{3.1.1} denota um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂;

cada dos anéis opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de entre HO-, O=, halogénio, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

R^{3.2} é independentemente selecionado de entre R^{3.1}, fenilo ou um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de N, O, S, S(O) e S(O)₂; cada anel opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de entre HO-, O=, NC-, halogénio, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

ou dois R^{3.2} são, em conjunto, um anel heteroarilo ou heterocíclico bicíclico com seis, sete, oito, nove ou dez membros ou monocíclico com três, quatro, cinco ou seis membros contendo opcionalmente além do azoto um ou dois elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂;

opcionalmente substituído com um ou dois substituintes, independentemente selecionados de entre HO-, F, O=, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6}, R^{3.7}, fenilo e um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

- R^{3.3} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆- e halocicloalquilo C₃₋₆;
- R^{3.4} é HO-alquilo C₁₋₆- ou R^{3.3}-O-alquilo C₁₋₆-;
- R^{3.5} é independentemente selecionado do grupo consistindo de H₂N-, R^{3.3}-HN-, (R^{3.3})₂N-, R^{3.3}-(O)C-HN- e R^{3.3}-(O)C-(R^{3.3})N-;
- R^{3.6} é independentemente selecionado do grupo consistindo de R^{3.3}-(O)S-, R^{3.3}-(O)₂S-, R^{3.3}(HN)S-, R^{3.3}(HN)(O)S-, R^{3.3}(R^{3.3}N)S-, R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-, R^{3.3}(R^{3.4}N)S-, R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-; R^{3.3}(NC-N)S- e R^{3.3}(NC-N)(O)S-;
- R^{3.7} é independentemente selecionado do grupo consistindo de HO(O)C-, H₂N(O)C-, R^{3.3}-O-(O)C-, R^{3.3}-NH-(O)C- e (R^{3.3})₂N-(O)C-;
- R^{3.8} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquileno C₁₋₆ e haloalquileno C₁₋₆, em que opcionalmente um ou dois grupos CH₂ são substituídos com -HN-, -(R^{3.3})N-, -(R^{3.4})N-, -(R^{3.3}(O)C-)N-, -(R^{3.4}(O)C-)N-, -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-;

A é -CH₂-, -CH₂-CH₂- ou -CH₂-CH₂-CH₂-; opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogénio, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.4} ou dois substituintes em conjunto são R^{3.8};

R⁴ é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogénio, alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆- e halocicloalquilo C₃₋₆-; ou dois R⁴ são, em conjunto, alquilenos C₁₋₆ ou haloalquilenos C₁₋₆;

M é 0, 1 ou 2;

ou um seu sal.

2. Composto de fórmula 1, de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ é R^{1.c} e R^{1.c} é fenilo ou piridinilo; cada anel opcionalmente substituído com um, dois ou três resíduos independentemente selecionados do grupo consistindo de F, Cl, Br⁻, NC⁻, R^{1.1}, R^{1.3}(O)S- e R^{1.3}(O)₂S-;

R^{1.1} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆- e halocicloalquilo C₃₋₆;

R^{1.2} é HO-alquilo C₁₋₆- ou R^{1.1}-O-alquilo C₁₋₆-;

R^{1.3} é independentemente selecionado do grupo consistindo de H, HO-, R^{1.1} e R^{1.2};

ou um seu sal.

3. Composto de fórmula 1, de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ é R^{1.e} e R^{1.e} é fenilo ou piridinilo; cada anel

opcionalmente substituído com um ou dois resíduos independentemente selecionados do grupo consistindo de NC-, Me(O)S-, Me(O)₂S e Et(O)₂S; ou um seu sal.

4. Composto de fórmula 1, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, em que R² é R^{2.b} e R^{2.b} é fenilo ou um heteroarilo com seis membros; em que um ou dois elementos são substituídos com N; cada anel opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de halogénio, alquilo C₁₋₄- e haloalquilo C₁₋₄-; ou um seu sal.
5. Composto de fórmula 1, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, em que R² é R^{2.f} e R^{2.f} é piridinilo, opcionalmente substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo de F₃C- e F₂HC-, ou um seu sal.
6. Composto de fórmula 1, de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, em que A é A^b e A^b é -CH₂-, opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de F, Me, Et, i-Pr, MeO, EtO, HOCH₂O- e MeOCH₂-; ou um seu sal.
7. Composto de fórmula 1, de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, em que R⁴ é R^{4.a} e R^{4.a} é selecionado do grupo consistindo de halogénio, alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆- e halocicloalquilo C₃₋₆-; ou um seu sal.
8. Composto de fórmula 1, de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, em que R³ é um resíduo independentemente selecionado do grupo consistindo de

- $R^{3.1}-$;
- $R^{3.2}O(O)C-$ ou $R^{3.2}O(O)C-CH_2-$;
- $R^{3.2}(O)_2S-$ e
- $R^{3.2})_2N(O)C-$ ou $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$;

$R^{3.1}$ é independentemente selecionado do grupo consistindo de H, $R^{3.3}$, $R^{3.4}$, alquil C_{1-6} -cicloalquilo $C_{3-6}-$, cicloalquil C_{3-6} -alquilo $C_{1-6}-$, cada opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de $R^{3.1.1}-$;

$R^{3.1.1}$ é selecionado do grupo consistindo de $HO-$, halogénio, $NC-$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ e $R^{3.7}$ ou

$R^{3.1.1}$ é selecionado do grupo consistindo de um anel independentemente selecionado de fenilo e um anel heterocíclico com quatro membros contendo um elemento independentemente selecionado de N, O, S, $S(O)$ e $S(O)_2$; ou

$R^{3.1.1}$ denota um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros ou contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionados de N, O, S, $S(O)$ e $S(O)_2$; cada dos anéis opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de $HO-$, $O=$, halogénio, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.3}-(O)C-$, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ e $R^{3.7}$ ou dois substituintes são, em conjunto, $R^{3.8}$;

R^{3.2} é independentemente selecionado de R^{3.1}, fenilo ou um anel heteroarilo ou heterocíclico com cinco ou seis membros contendo um, dois ou três elementos independentemente selecionado de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; cada anel opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de HO-, O=, NC-, halogénio, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} e R^{3.7} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

ou dois R^{3.2} são, em conjunto, um anel heteroarilo ou heterocíclico bicíclico com oito, nove ou dez membros ou monocíclico com cinco ou seis membros opcionalmente contendo, além do azoto, um ou dois elementos independentemente selecionados de entre N, O, S, S(O) e S(O)₂; opcionalmente substituído com um ou dois substituintes, independentemente selecionados de HO-, F, O=, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.7} e R^{3.6} ou dois substituintes são, em conjunto, R^{3.8};

R^{3.3} é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, haloalquilo C₁₋₆- e halocicloalquilo C₃₋₆;

R^{3.4} é HO-alquilo C₁₋₆- ou R^{3.3}-O-alquilo C₁₋₆-;

R^{3.5} é independentemente selecionado do grupo consistindo de H₂N-, R^{3.3}-HN-, (R^{3.3})₂N- e R^{3.3}-(O)C-HN-;

R^{3.6} é independentemente selecionado do grupo consistindo de R^{3.3}-(O)S-, R^{3.3}-(O)₂S-, R^{3.3}(HN)S-, R^{3.3}(HN)(O)S-R^{3.3}(R^{3.3}N)S-, R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-, R^{3.3}(R^{3.4}N)S- e R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-;

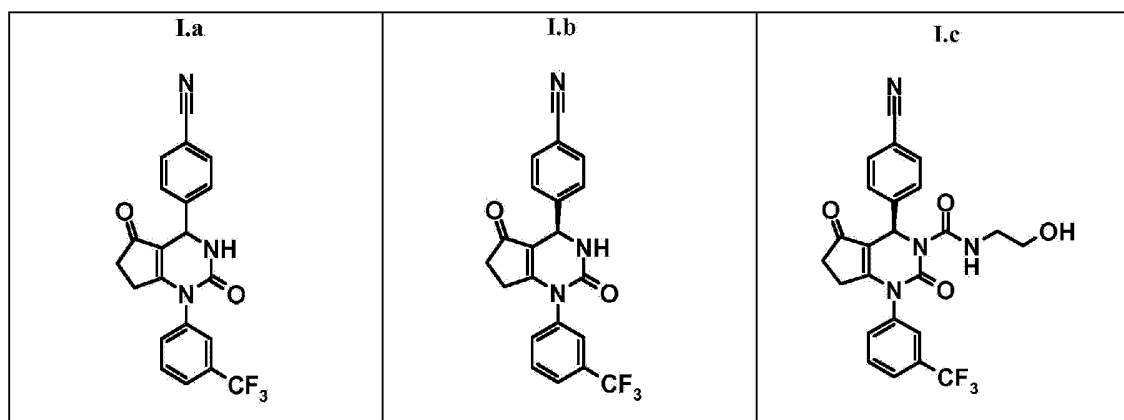
$R^{3.7}$ é independentemente selecionado do grupo consistindo de $HO(O)C-$, $H_2N(O)C-$, $R^{3.3}-O-(O)C-$, $R^{3.3}-NH-(O)C-$ e $(R^{3.3})_2N-(O)C-$;

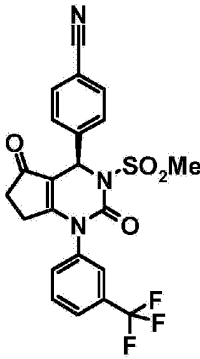
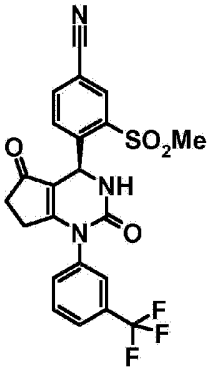
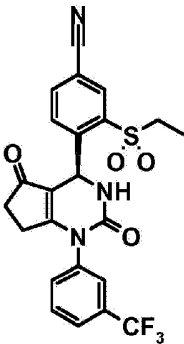
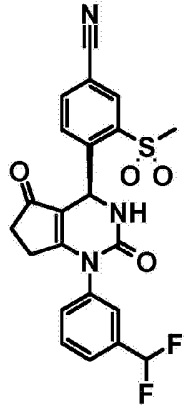
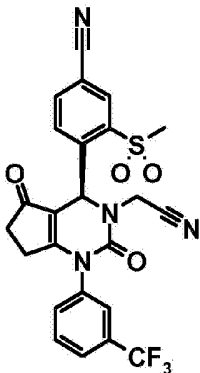
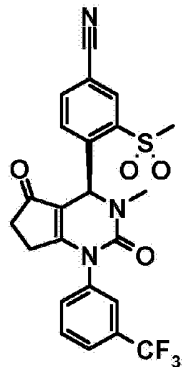
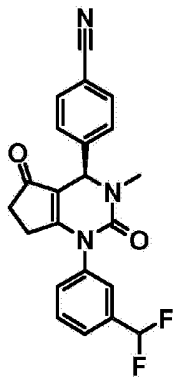
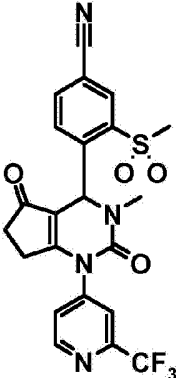
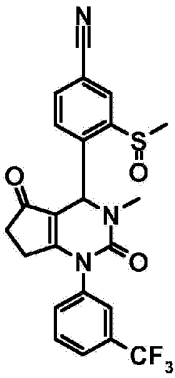
$R^{3.8}$ é independentemente selecionado do grupo consistindo de alquilenos C_{1-6} ou haloalquilenos C_{1-6} , em que opcionalmente um ou dois grupos CH_2 são substituídos com $-HN-$, $-(R^{3.3})N-$, $-(R^{3.4})N-$, $-(R^{3.3}(O)C-)N-$, $-(R^{3.4}(O)C-)N-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ e $-S(O)_2-$;

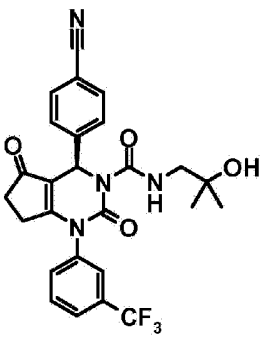
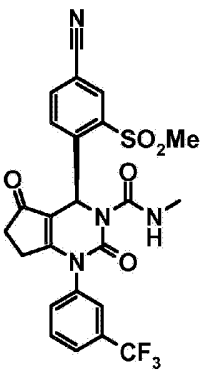
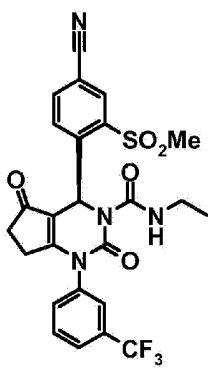
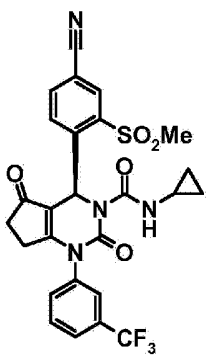
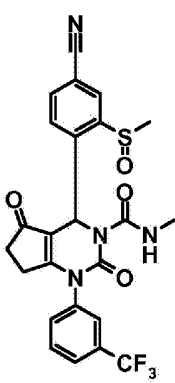
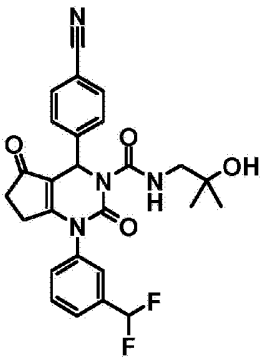
ou um seu sal.

9. Composto de fórmula 1, de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, em que R^3 é independentemente selecionado do grupo consistindo de $HO(O)C-H_2C-$, $MeO(O)C-H_2C-$, $H_2N(O)C-H_2C-$, $MeHN(O)C-H_2C-$, $Me_2N(O)C-H_2C-$, morfolinil- $(O)C-H_2C-$, azetidínil- $(O)C-H_2C-$, pirrolidínil- $(O)C-H_2C-$, $MeHN(O)C-$, $EtHN(O)C-$, $HO(CH_2)_2HN(O)C-$, $HO(CMe_2)(CH_2)HN(O)C-$, $HO(CH_2)_3HN(O)C-$, $Me(O)S(CH_2)_2HN(O)C-$, $Me(O)_2S(CH_2)_2HN(O)C-$, $Et(O)_2S-$ e $Me(O)_2S-$; ou um seu sal.

10. Composto de fórmula I.a a I.s, de acordo com a reivindicação 1

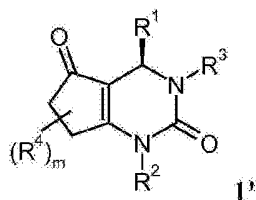


I.d 	I.e 	I.f 
I.g 	I.h 	I.i 
I.j 	I.k 	I.m 

Ln 	Lo 	Lp 
Lq 	Lr 	Ls 

ou um seu sal.

11. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, em que a configuração de fórmula 1 é fórmula 1'



ou um seu sal.

12. Composto de fórmula 1 de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para utilização como um medicamento.

13. Composto de fórmula 1 de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para utilização como um medicamento para o tratamento de asma e doenças alérgicas, doenças inflamatórias gastrointestinais, doenças eosinofílicas, doença pulmonar obstrutiva crónica, deficiência em alfa 1-antitripsina, infeção por micróbios patogénicos e artrite reumatoide.
14. Composição farmacêutica, caracterizada por conter um ou mais compostos de fórmula 1 de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou um seu sal farmaceuticamente ativo.
15. Composição farmacêutica compreendendo além de um composto de fórmula 1, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, um composto farmaceuticamente ativo selecionado do grupo consistindo de betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inibidores de EGFR, inibidores de Catepsina C, inibidores de CRTH2, inibidores de 5-LO, antagonistas do recetor de Histamina e inibidores de SYK, mas também combinações de dois ou três substâncias ativas.

Lisboa, 11 de julho de 2017