



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112018016446-1 B1

(22) Data do Depósito: 10/02/2017

(45) Data de Concessão: 06/02/2024

(54) Título: COMPOSTO DE PIPERIDINA HALO-SUBSTITUÍDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITO COMPOSTO E USO TERAPÊUTICO DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 403/14; C07D 401/14; C07D 405/14; C07D 409/14; C07D 413/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 12/02/2016 US 62/294,940; 13/05/2016 US 62/336,102.

(73) Titular(es): EOLAS THERAPEUTICS, INC.; ASTRAZENECA AB.

(72) Inventor(es): THEODORE M. KAMENECKA; JÖRG HOLENZ; STEVEN WESOLOWSKI; YUANJUN HE; ROLAND BÜRLI.

(86) Pedido PCT: PCT US2017017408 de 10/02/2017

(87) Publicação PCT: WO 2017/139603 de 17/08/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/08/2018

(57) Resumo: O presente pedido se refere a certos compostos de piperidina halo-substituída, composições farmacêuticas contendo os mesmos e métodos para usar os mesmos, incluindo métodos para tratar dependência de substância, transtorno do pânico, ansiedade, transtorno do estresse pós-traumático, dor, depressão, transtorno afetivo sazonal, um transtorno alimentar ou hipertensão.

“COMPOSTO DE PIPERIDINA HALO-SUBSTITUÍDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITO COMPOSTO E USO TERAPÊUTICO DOS MESMOS”

PEDIDOS RELACIONADOS

[001]Este pedido reivindica o benefício de prioridade ao Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 62/294.940, depositado em 12 de Fevereiro de 2016, e Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 62/336.102, depositado em 13 de Maio de 2016, os quais são integralmente incorporados como referência.

DECLARAÇÃO DE APOIO GOVERNAMENTAL

[002]Esta invenção foi feita com o apoio do governo sob os Números de Concessão 1 P01DA033622 e 1 U01 NS083614 concedidos pelo National Institutes of Health. O governo tem certos direitos nesta invenção.

FUNDAMENTOS

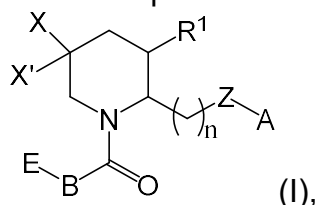
[003]As orexinas são uma família de peptídeos homólogos, incluindo as espécies orexina A ou OR-A e orexina B ou OR-B. A orexina A é um peptídeo de 33 aminoácidos e a orexina B é um peptídeo de 28 aminoácidos (Sakurai T. *et al.*, Cell (1998), 92, 573 a 585). As orexinas são produzidas em neurônios do hipotálamo lateral e se ligam a pelo menos dois receptores ligados à proteína G distintos, denominados receptores OX₁ e OX₂. O receptor OX₁ é seletivo para OR-A, enquanto o receptor OX₂ pode se ligar a OR-A e OR-B. Foi descoberto que as orexinas estimulam o consumo de alimentos, regulam os estados do sono e insônia e podem estar envolvidas em mecanismos neurais de abuso e dependência de drogas.

[004]Os receptores de orexina são alvos adequados para o desenvolvimento de candidatos a fármaco para o tratamento de uma variedade de patologias ou sintomas relacionados à orexina, tais como, mas não limitados a transtornos do sono/insônia, ansiedade e obesidade. Diversos moduladores de OX₁, OX₂ ou ambos, foram desenvolvidos até hoje [J. Med. Chem. 2016, 59(2), 504 a 530]. Entretanto,

muitos dos moduladores do receptor de orexina relatados, tais como ligantes do antagonista, apresentam estabilidades metabólicas subideais. Isto se traduz em meias-vidas curtas e alta depuração observada em experimentos farmacocinéticos *in vivo* (ChemMedChem, 2012, 7, 415 a 424; Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 3890 a 3894; Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25, 1884 a 1891; J. Med. Chem. 2015, 58, 5620 a 5636.). Permanece uma necessidade quanto aos moduladores de molécula pequena de receptores de orexina com propriedades farmacêuticas desejáveis.

SUMÁRIO DO PEDIDO

[005]Este pedido fornece um composto da fórmula (I),



ou seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

X é halogênio, tal como F;

X' é H ou halogênio, tal como F;

Z é NR² ou O;

A é arila, aroila, heteroarila ou heteroarila, em que A é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; -NR^aR^b; -N(R^a)C(O) alquila; -N(R^a)CO₂alquila; -N(R^a)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^aR^b; -SO₂alquila; e -SO₂NR^aR^b; em que R^a e R^b são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

B é arila ou heteroarila, em que B é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, isopropila, -CH₂CF₃, -CHF₂

ou $-\text{CF}_3$); cicloalquila; halo, tal como $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ ou $-\text{Br}$ (por exemplo, $-\text{F}$ ou $-\text{Cl}$); $-\text{OH}$; alcóxi, tal como metóxi ou isopropóxi (por exemplo, metóxi); $-\text{CN}$; $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$; $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})\text{C}(\text{O})$ alquila; $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})\text{CO}_2$ alquila; $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})\text{SO}_2$ alquila; $-\text{C}(\text{O})$ alquila; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2$ alquila; $-\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$; $-\text{SO}_2$ alquila; e $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$; em que R^{c} e R^{d} são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

E é arila ou heteroarila, em que E é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, $-\text{CHF}_2$ ou $-\text{CF}_3$); cicloalquila; halo, tal como $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ ou $-\text{Br}$ (por exemplo, $-\text{F}$ ou $-\text{Cl}$); $-\text{OH}$; alcóxi, tal como metóxi; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$; $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}})\text{C}(\text{O})$ alquila; $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}})\text{CO}_2$ alquila; $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}})\text{SO}_2$ alquila; $-\text{C}(\text{O})$ alquila; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2$ alquila; $-\text{CONR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$; $-\text{SO}_2$ alquila; e $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$; em que R^{e} e R^{f} são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

n é 1, 2 ou 3;

R^1 é alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila); e

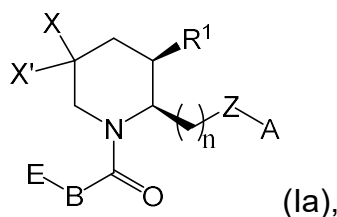
R^2 é H ou alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila).

[006]Em certas formas de realização, A é arila ou heteroarila, em que A é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, $-\text{CHF}_2$ ou $-\text{CF}_3$); cicloalquila; halo, tal como $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ ou $-\text{Br}$ (por exemplo, $-\text{Cl}$); $-\text{OH}$; alcóxi, tal como metóxi; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$; $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(\text{O})$ alquila; $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{CO}_2$ alquila; $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{SO}_2$ alquila; $-\text{C}(\text{O})$ alquila; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2$ alquila; $-\text{CONR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$; $-\text{SO}_2$ alquila; e $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$; em que R^{a} e R^{b} são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila.

[007]Em certas formas de realização, n é 1.

[008]Em certas formas de realização, X' é halogênio, tal como F.

[009]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (Ia),



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

X é halogênio, tal como F;

X' é H ou halogênio, tal como F;

Z é NR² ou O;

A é arila, aroila, heteroarila ou heteroarila, em que A é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; -NR^aR^b; -N(R^a)C(O) alquila; -N(R^a)CO₂alquila; -N(R^a)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^aR^b; -SO₂alquila; e -SO₂NR^aR^b; em que R^a e R^b são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

B é arila ou heteroarila, em que B é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, isopropila, -CH₂CF₃, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi ou isopropóxi (por exemplo, metóxi); -CN; -NR^cR^d; -N(R^c)C(O) alquila; -N(R^c)CO₂alquila; -N(R^c)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^cR^d; -SO₂alquila; e -SO₂NR^cR^d; em que R^c e R^d são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

E é arila ou heteroarila, em que E é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; -NR^eR^f; -N(R^e)C(O) alquila; -N(R^e)CO₂alquila; -N(R^e)SO₂alquila; -C(O)alquila; -

CO_2H ; $-\text{CO}_2\text{alquila}$; $-\text{CONR}^e\text{R}^f$; $-\text{SO}_2\text{alquila}$; e $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{R}^f$; em que R^e e R^f são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

n é 1, 2 ou 3;

R^1 é alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila); e

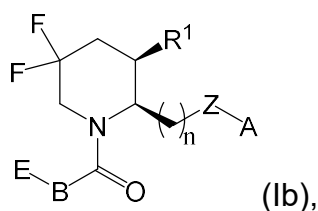
R^2 é H ou alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila).

[0010]Em certas formas de realização, A é arila ou heteroarila, em que A é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, $-\text{CHF}_2$ ou $-\text{CF}_3$); cicloalquila; halo, tal como $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ ou $-\text{Br}$ (por exemplo, $-\text{Cl}$); $-\text{OH}$; alcóxi, tal como metóxi; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^a\text{R}^b$; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})$ alquila; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{alquila}$; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{alquila}$; $-\text{C}(\text{O})\text{alquila}$; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{alquila}$; $-\text{CONR}^a\text{R}^b$; $-\text{SO}_2\text{alquila}$; e $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$; em que R^a e R^b são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila.

[0011]Em certas formas de realização, n é 1.

[0012]Em certas formas de realização, X' é halogênio, tal como F.

[0013]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (Ib),



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

Z é NR^2 ou O;

A é arila, aroila, heteroarila ou heteroarila, em que A é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, $-\text{CHF}_2$ ou $-\text{CF}_3$); cicloalquila; halo, tal como $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ ou $-\text{Br}$ (por exemplo, $-\text{Cl}$); $-\text{OH}$; alcóxi, tal como metóxi; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^a\text{R}^b$; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})$ alquila; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{alquila}$; $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{alquila}$; -

C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^aR^b; -SO₂alquila; e -SO₂NR^aR^b; em que R^a e R^b são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

B é arila ou heteroarila, em que B é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, isopropila, -CH₂CF₃, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi ou isopropóxi (por exemplo, metóxi); -CN; -NR^cR^d; -N(R^c)C(O) alquila; -N(R^c)CO₂alquila; -N(R^c)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^cR^d; -SO₂alquila; e -SO₂NR^cR^d; em que R^c e R^d são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

E é arila ou heteroarila, em que E é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; -NR^eR^f; -N(R^e)C(O) alquila; -N(R^e)CO₂alquila; -N(R^e)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^eR^f; -SO₂alquila; e -SO₂NR^eR^f; em que R^e e R^f são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

n é 1, 2 ou 3;

R¹ é alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila); e

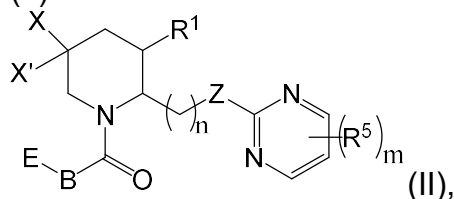
R² é H ou alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila).

[0014]Em certas formas de realização, A é arila ou heteroarila, em que A é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; -NR^aR^b; -N(R^a)C(O) alquila; -N(R^a)CO₂alquila; -N(R^a)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^aR^b; -SO₂alquila; e -SO₂NR^aR^b; em que R^a e R^b são, independentemente, para cada

ocorrência, H ou alquila.

[0015]Em certas formas de realização, n é 1.

[0016]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (II):



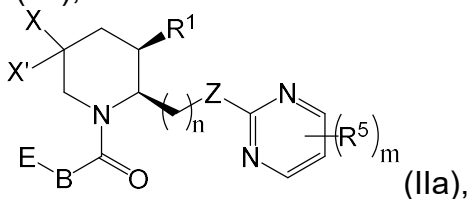
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

m = 1, 2 ou 3; e

R⁵ representa alquila, cicloalquila, halo, -OH, alcóxi, -CN, -NR^jR^k, -N(R^j)C(O)alquila, -N(R^j)CO₂alquila, -N(R^j)SO₂alquila, -C(O)alquila, -CO₂H, -CO₂alquila, -CONR^jR^k, -SO₂alquila ou -SO₂NR^jR^k; em que R^j e R^k são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila; e

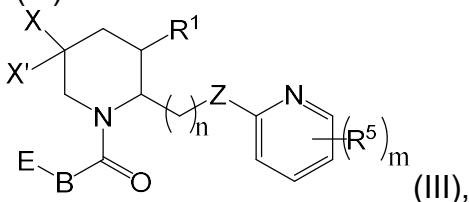
X, X', Z, B, E, n, R¹ e R² são definidos neste relatório.

[0017]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (II) pode ser representado pela fórmula (IIa),



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas formas de realização, X e X' são F.

[0018]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (III):



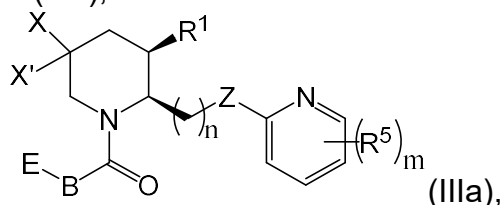
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que:

$m = 1, 2, 3$ ou 4 ; e

R^5 representa alquila, cicloalquila, halo, -OH, alcóxi, -CN, $-NR^jR^k$, $-N(R^j)C(O)$ alquila, $-N(R^j)CO_2$ alquila, $-N(R^j)SO_2$ alquila, $-C(O)$ alquila, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquila, $-CONR^jR^k$, $-SO_2$ alquila ou $-SO_2NR^jR^k$; em que R^j e R^k são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila; e

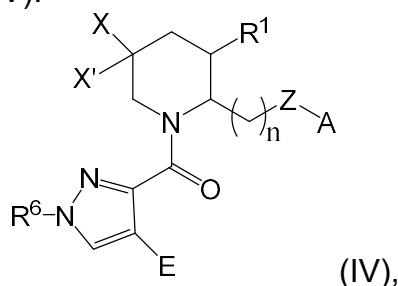
X, X', Z, B, E, n, R^1 e R^2 são definidos neste relatório.

[0019] Em certas formas de realização, o composto da fórmula (III) pode ser representado pela fórmula (IIIa),



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas formas de realização, X e X' são F.

[0020] Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (IV):

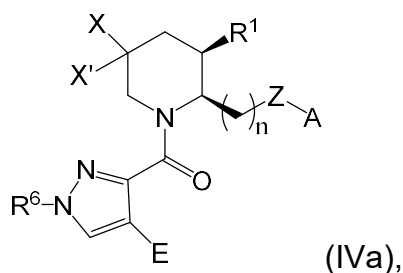


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que:

R^6 representa alquila, cicloalquila, halo, -OH, alcóxi, -CN, $-NR^oR^p$, $-N(R^o)C(O)$ alquila, $-N(R^p)CO_2$ alquila, $-N(R^o)SO_2$ alquila, $-C(O)$ alquila, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquila, $-CONR^oR^p$, $-SO_2$ alquila ou $-SO_2NR^oR^p$; em que R^o e R^p são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila; e

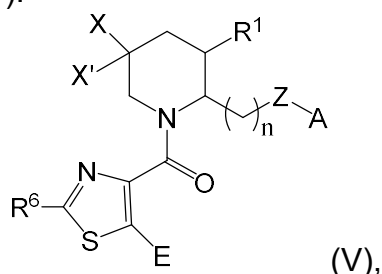
X, X', Z, A, E, n, R^1 e R^2 são definidos neste relatório.

[0021] Em certas formas de realização, o composto da fórmula (IV) pode ser representado pela fórmula (IVa),



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas formas de realização, X e X' são F.

[0022]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (V):

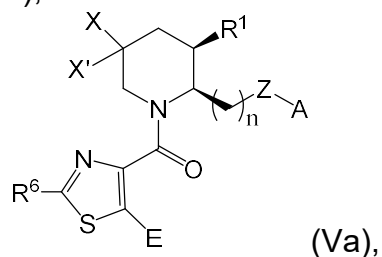


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que:

R⁶ representa alquila, cicloalquila, halo, -OH, alcóxi, -CN, -NR^oR^p, -N(R^o)C(O) alquila, -N(R^p)CO₂alquila, -N(R^o)SO₂alquila, -C(O)alquila, -CO₂H, -CO₂alquila, -CONR^oR^p, -SO₂alquila ou -SO₂NR^oR^p; em que R^o e R^p são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila; e

X, X', Z, A, E, n, R¹ e R² são definidos neste relatório.

[0023]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (V) pode ser representado pela fórmula (Va),



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas formas de realização, X e X' são F.

[0024]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I), (Ia), (Ib),

(II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) é um composto selecionado a partir daquelas espécies descritas ou exemplificadas na descrição detalhada abaixo.

[0025]Em certas formas de realização, este pedido fornece uma composição farmacêutica, compreendendo pelo menos um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. As composições farmacêuticas descritas neste relatório podem ainda compreender um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em certas formas de realização, este pedido também descreve um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição compreendendo qualquer um entre os precedentes para o uso como um medicamento.

[0026]Em um outro aspecto, este pedido fornece métodos para tratar uma doença, transtorno ou condição médica mediada pela atividade do receptor de orexina em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, tais como aqueles descritos neste relatório, compreendendo administrar ao indivíduo, tal como um paciente, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto descrito neste relatório ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma dose, em uma frequência e uma duração para fornecer um efeito benéfico ao indivíduo. O receptor de orexina pode ser OX₁ e/ou OX₂.

[0027]Em algumas formas de realização, este pedido fornece métodos para tratar uma doença, transtorno ou condição médica em um indivíduo em necessidade, tal como um paciente, compreendendo administrar ao indivíduo, tal como um paciente, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto descrito neste relatório ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma dose, em uma frequência e uma duração para fornecer um efeito benéfico ao indivíduo.

[0028]Em certas formas de realização, este pedido inclui o uso de um composto descrito neste relatório ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo

ou uma composição compreendendo qualquer um entre os precedentes na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, transtornos e condições médicas reguladas pela atividade do receptor de orexina e o uso de tais compostos e sais para o tratamento de tais doenças e condições médicas.

[0029]Em certas formas de realização, este pedido inclui o uso de um composto descrito neste relatório ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição compreendendo qualquer um entre os precedentes na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, transtornos e condições médicas e o uso de tais compostos e sais para o tratamento de tais doenças, transtorno e condições médicas.

[0030]Em certas formas de realização, este pedido inclui um método para tratar uma doença, transtorno ou condição médica em um indivíduo, tal como um paciente, compreendendo modular um receptor de orexina, em que a modulação de um receptor de orexina compreende administrar ao indivíduo pelo menos um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição compreendendo qualquer um entre os precedentes, em uma dose, em uma frequência e uma duração para fornecer um efeito benéfico ao paciente.

[0031]Em certas formas de realização, a doença, transtorno ou condição médica é um transtorno alimentar, obesidade, alcoolismo ou um transtorno relacionado ao álcool, abuso ou dependência de drogas, um transtorno do sono, uma disfunção cognitiva em um transtorno psiquiátrico ou neurológico, depressão, ansiedade, transtorno do pânico, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, dor de cabeça, enxaqueca, dor, doenças gastrointestinais, epilepsia, inflamações, doenças imunorrelacionadas, úlceras, síndrome do intestino irritável, diarreia, refluxo gastroesofágico, doenças endócrino-relacionadas, câncer, hipertensão, transtorno do comportamento, doença do humor,

depressão maníaca, demência, transtorno sexual, transtorno psicosssexual e doença renal. Em certas formas de realização, a doença, transtorno ou condição médica é selecionada a partir do grupo que consiste de abuso ou dependência de drogas, um transtorno do sono, uma disfunção cognitiva em um transtorno psiquiátrico ou neurológico, depressão, ansiedade, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno afetivo sazonal, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, dor, transtorno do comportamento, doença do humor, depressão maníaca, demência, transtorno sexual e transtorno psicosssexual. Em certas formas de realização, a doença, transtorno ou condição médica é selecionada a partir do grupo que consiste de um transtorno alimentar, obesidade, alcoolismo ou um transtorno relacionado ao álcool, dor de cabeça, enxaqueca, doenças gastrointestinais, inflamações, doenças imunorrelacionadas, úlceras, síndrome do intestino irritável, diarreia, refluxo gastroesofágico, doenças endócrino-relacionadas, câncer, hipertensão e doença renal.

[0032]Em certas formas de realização, abuso e dependência de drogas podem incluir abuso ou dependência de cocaína, opiatos, anfetaminas, etanol, maconha ou nicotina.

[0033]Em certas formas de realização, este pedido inclui um método para modular a atividade de um receptor de orexina, tal como OX₁ ou OX₂, compreendendo contatar uma célula compreendendo o receptor de orexina com uma quantidade eficaz de pelo menos um composto descrito neste relatório ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição compreendendo qualquer um entre os precedentes.

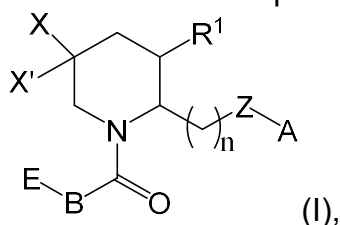
[0034]Em certas formas de realização, este pedido descreve um método para modular a atividade de um receptor de orexina, tal como OX₁ ou OX₂, compreendendo contatar uma célula compreendendo o receptor de orexina com uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa),

(V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e/ou com pelo menos um composto ou composição farmacêutica descrito neste relatório. Em certas formas de realização dos precedentes, o contato ocorre *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

[0035] Formas de realização, características e vantagens adicionais da invenção serão evidentes a partir da descrição detalhada seguinte e através da prática das formas de realização descritas neste pedido.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0036] O presente pedido fornece um composto da fórmula (I),



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é halogênio, tal como F;

X' é H ou halogênio, tal como F;

Z é NR² ou O;

A é arila, aroila, heteroarila ou heteroarila opcionalmente substituído;

B é arila ou heteroarila opcionalmente substituído;

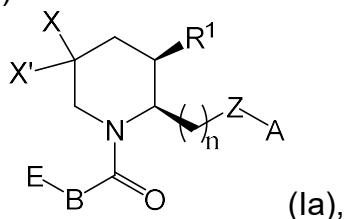
E é arila ou heteroarila opcionalmente substituído;

n é 1, 2 ou 3;

R¹ é alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila); e

R² é H ou alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila).

[0037] Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela Fórmula (Ia):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

X é halogênio, tal como F;

X' é H ou halogênio, tal como F;

Z é NR² ou O;

A é arila, aroila, heteroarila ou heteroarila opcionalmente substituído;

B é arila ou heteroarila opcionalmente substituído;

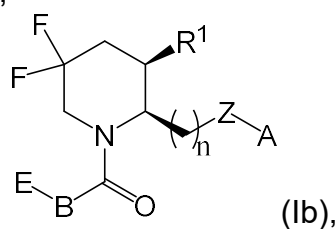
E é arila ou heteroarila opcionalmente substituído;

n = 1, 2 ou 3;

R¹ é alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila); e

R² é H ou alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila).

[0038]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (Ib),



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

Z é NR² ou O;

A é arila, aroila, heteroarila ou heteroarila opcionalmente substituído;

B é arila ou heteroarila opcionalmente substituído;

E é arila ou heteroarila opcionalmente substituído;

n é 1, 2 ou 3;

R¹ é alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila); e

R² é H ou alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila).

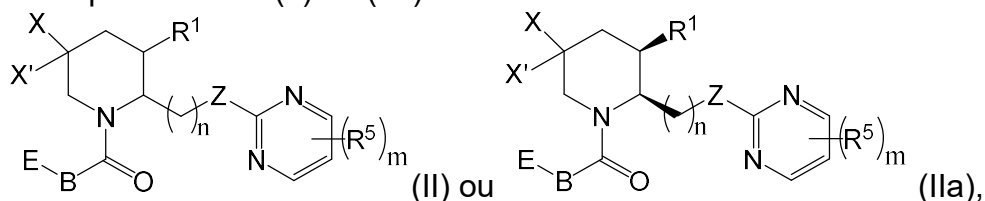
[0039]Em certas formas de realização do composto da fórmula (I), (Ia) ou (Ib), A é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, - Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; -NR^aR^b; -N(R^a)C(O) alquila; -

$N(R^a)CO_2$ alquila; $-N(R^a)SO_2$ alquila; $-C(O)$ alquila; $-CO_2H$; $-CO_2$ alquila; $-CONR^aR^b$; $-SO_2$ alquila; e $-SO_2NR^aR^b$; em que R^a e R^b são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila. Em certas formas de realização, A é arila ou heteroarila.

[0040]Em certas formas de realização do composto da fórmula (I), (Ia) ou (Ib), B é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4, (por exemplo, metila, etila, isopropila, $-CH_2CF_3$, $-CHF_2$ ou $-CF_3$); cicloalquila; halo, tal como $-F$, $-Cl$ ou $-Br$ (por exemplo, $-F$ ou $-Cl$); $-OH$; alcóxi, tal como metóxi ou isopropóxi (por exemplo, metóxi); $-CN$; $-NR^cR^d$; $-N(R^c)C(O)$ alquila; $-N(R^c)CO_2$ alquila; $-N(R^c)SO_2$ alquila; $-C(O)$ alquila; $-CO_2H$; $-CO_2$ alquila; $-CONR^cR^d$; $-SO_2$ alquila; e $-SO_2NR^cR^d$; em que R^c e R^d são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila.

[0041]Em certas formas de realização do composto da fórmula (I), (Ia) ou (Ib), E é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, $-CHF_2$ ou $-CF_3$); cicloalquila; halo, tal como $-F$, $-Cl$ ou $-Br$ (por exemplo, $-F$ ou $-Cl$); $-OH$; alcóxi, tal como metóxi; $-CN$; $-NR^eR^f$; $-N(R^e)C(O)$ alquila; $-N(R^e)CO_2$ alquila; $-N(R^e)SO_2$ alquila; $-C(O)$ alquila; $-CO_2H$; $-CO_2$ alquila; $-CONR^eR^f$; $-SO_2$ alquila; e $-SO_2NR^eR^f$; em que R^e e R^f são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila.

[0042]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (II) ou (IIa):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que:

X é halogênio, tal como F;

X' é H ou halogênio, tal como F;

Z é NR² ou O;

M é 1, 2 ou 3;

B é arila ou heteroarila, em que B é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, isopropila, -CH₂CF₃, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi ou isopropóxi (por exemplo, metóxi); -CN; -NR^cR^d; -N(R^c)C(O) alquila; -N(R^c)CO₂alquila; -N(R^c)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^cR^d; -SO₂alquila; e -SO₂NR^cR^d; em que R^c e R^d são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

E é arila ou heteroarila, em que E é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; -NR^eR^f; -N(R^e)C(O) alquila; -N(R^e)CO₂alquila; -N(R^e)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^eR^f; -SO₂alquila; e -SO₂NR^eR^f; em que R^e e R^f são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

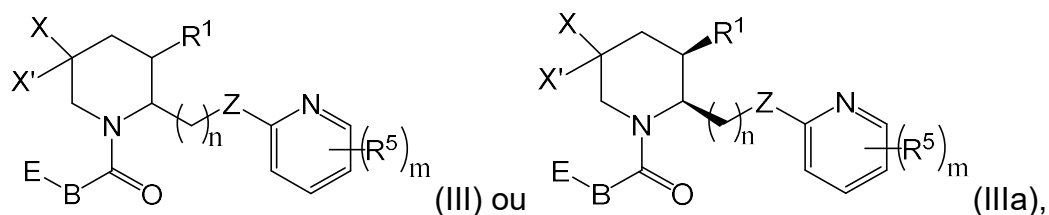
n é 1, 2 ou 3;

R¹ é alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila);

R² é H ou alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila); e

R⁵ representa alquila, cicloalquila, halo, -OH, alcóxi, -CN, -NR^jR^k, -N(R^j)C(O) alquila, -N(R^j)CO₂alquila, -N(R^j)SO₂alquila, -C(O)alquila, -CO₂H, -CO₂alquila, -CONR^jR^k, -SO₂alquila ou -SO₂NR^jR^k; em que R^j e R^k são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila.

[0043]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (III) ou (IIIa):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que:

X é halogênio, tal como F;

X' é H ou halogênio, tal como F;

Z é NR² ou O;

m é 1, 2, 3 ou 4;

B é arila ou heteroarila, em que B é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, isopropila, -CH₂CF₃, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi ou isopropóxi (por exemplo, metóxi); -CN; -NR^cR^d; -N(R^c)C(O) alquila; -N(R^c)CO₂alquila; -N(R^c)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^cR^d; -SO₂alquila; e -SO₂NR^cR^d; em que R^c e R^d são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

E é arila ou heteroarila, em que E é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; -NR^eR^f; -N(R^e)C(O) alquila; -N(R^e)CO₂alquila; -N(R^e)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^eR^f; -SO₂alquila; e -SO₂NR^eR^f; em que R^e e R^f são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

n é 1, 2 ou 3;

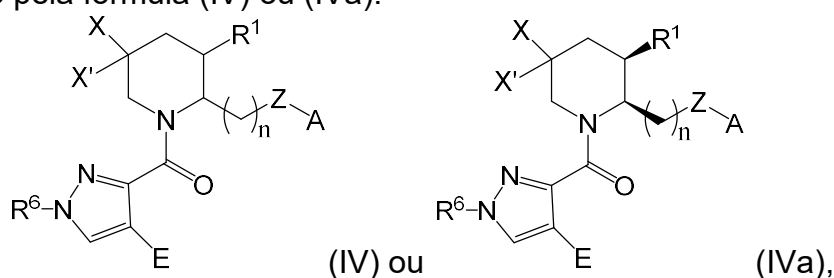
R¹ é alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila);

R² é H ou alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila); e

R⁵ representa alquila, cicloalquila, halo, -OH, alcóxi, -CN, -NR^jR^k, -N(R^j)C(O)

alquila, $-N(R^j)CO_2$ alquila, $-N(R^j)SO_2$ alquila, $-C(O)$ alquila, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquila, $-CONR^jR^k$, $-SO_2$ alquila ou $-SO_2NR^jR^k$; em que R^j e R^k são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila.

[0044]Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (IV) ou (IVa):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é halogênio, tal como F;

X' é H ou halogênio, tal como F;

Z é NR^2 ou O;

A é arila, aroila, heteroarila ou heteroarila, em que A é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, $-CHF_2$ ou $-CF_3$); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; $-NR^aR^b$; $-N(R^a)C(O)$ alquila; $-N(R^a)CO_2$ alquila; $-N(R^a)SO_2$ alquila; $-C(O)$ alquila; $-CO_2H$; $-CO_2$ alquila; $-CONR^aR^b$; $-SO_2$ alquila; e $-SO_2NR^aR^b$; em que R^a e R^b são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

E é arila ou heteroarila, em que E é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, $-CHF_2$ ou $-CF_3$); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; $-NR^eR^f$; $-N(R^e)C(O)$ alquila; $-N(R^e)CO_2$ alquila; $-N(R^e)SO_2$ alquila; $-C(O)$ alquila; $-CO_2H$; $-CO_2$ alquila; $-CONR^eR^f$; $-SO_2$ alquila; e $-SO_2NR^eR^f$; em que R^e e R^f são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

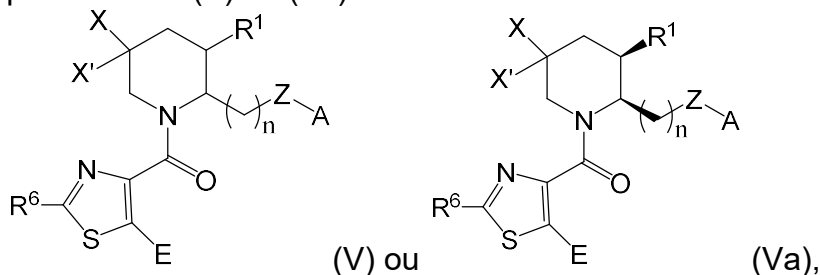
n é 1, 2 ou 3;

R^1 é alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila);

R^2 é H ou alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila);

R^6 representa alquila, cicloalquila, halo, -OH, alcóxi, -CN, -NR^oR^p, -N(R^o)C(O) alquila, -N(R^p)CO₂alquila, -N(R^o)SO₂alquila, -C(O)alquila, -CO₂H, -CO₂alquila, -CONR^oR^p, -SO₂alquila ou -SO₂NR^oR^p; em que R^o e R^p são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila.

[0045] Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (V) ou (Va):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que:

X é halogênio, tal como F;

X' é H ou halogênio, tal como F;

Z é NR² ou O;

A é arila, aroila, heteroarila ou heteroarila, em que A é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; -NR^aR^b; -N(R^a)C(O) alquila; -N(R^a)CO₂alquila; -N(R^a)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^aR^b; -SO₂alquila; e -SO₂NR^aR^b; em que R^a e R^b são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

E é arila ou heteroarila, em que E é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, -CHF₂ ou -CF₃); cicloalquila;

halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi; -CN; -NR^eR^f; -N(R^e)C(O) alquila; -N(R^e)CO₂alquila; -N(R^e)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^eR^f; -SO₂alquila; e -SO₂NR^eR^f; em que R^e e R^f são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila;

n é 1, 2 ou 3;

R¹ é alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila);

R² é H ou alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila); e

R⁶ representa alquila, cicloalquila, halo, -OH, alcóxi, -CN, -NR^oR^p, -N(R^o)C(O) alquila, -N(R^p)CO₂alquila, -N(R^o)SO₂alquila, -C(O)alquila, -CO₂H, -CO₂alquila, -CONR^oR^p, -SO₂alquila ou -SO₂NR^oR^p; em que R^o e R^p são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila.

[0046]Em certas formas de realização, compostos da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, são ainda caracterizados, como segue.

[0047]Em certas formas de realização, A é arila ou heteroarila.

[0048]Em certas formas de realização, n é 1.

[0049]Em certas formas de realização, X' é halogênio, tal como F.

[0050]Em certas formas de realização, Z é NR².

[0051]Em certas formas de realização, R² é hidrogênio.

[0052]Em outras formas de realização, R² é metila.

[0053]Em certas formas de realização, cada ocorrência de X é -F.

[0054]Em certas formas de realização, R¹ é alquila C1-4, tal como metila.

[0055]Em certas formas de realização, A é um heteroarila monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, A é selecionado a partir da lista que consiste em piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e benzoxazolila. Em certas formas de realização, A é piridinila. Em certas formas de realização, A é pirimidinila. Em certas formas de realização, A é pirazinila. Em certas

formas de realização, A é piridazinila.

[0056]Em certas formas de realização, A é não substituído. Em outras formas de realização, A é opcionalmente substituído por um ou mais alquila, tal como etila, -CHF₂ ou -CF₃; alcóxi, tal como metóxi; ou halo, tal como -Cl. Em certas formas de realização, A é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir da lista que consiste de -F, -Br, -Cl, -CHF₂, -CF₃, metila, etila e metóxi. Em outras formas de realização, A é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir da lista que consiste em -F, -Br, -Cl, -CF₃, metila, etila e metóxi.

[0057]Em certas formas de realização, A é monossustituído. Em certas formas de realização, A é substituído por -CHF₂ ou -CF₃, tal como -CF₃.

[0058]Em certas formas de realização, B é um arila opcionalmente substituído, tal como fenila.

[0059]Em certas formas de realização, B é um heteroarila monocíclico ou heteroarila bicíclico opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, B é selecionado a partir da lista que consiste em piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, triazolila, tiazolila, tiofenila, pirazolila e benzoimidazolila, tal como piridinila, tiofenila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, triazolila ou benzoimidazolila. Em certas formas de realização, B é piridinila. Em certas formas de realização, B é tiofenila. Em certas formas de realização, B é oxazolila. Em certas formas de realização, B é tiazolila. Em certas formas de realização, B é pirazolila. Em certas formas de realização, B é triazolila. Em certas formas de realização, B é benzoimidazolila.

[0060]Em certas formas de realização, B é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de um alquila, tal como metila, etila, isopropila, -CHF₂, -CF₃ ou -CH₂CF₃; halo, tal como -F ou -Cl; alcóxi, tal como metóxi; e -CN. Em certas formas de realização, B é

opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir da lista que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, metila, etila, isopropila, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, isopropóxi e metóxi. Em outras formas de realização, B é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir da lista que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, metila, etila, isopropila, -CF₃, -CH₂CF₃, isopropóxi e metóxi. Em certas formas de realização, B é opcionalmente substituído por um ou mais alquila, tal como metila.

[0061]Em certas formas de realização, B é monossubstituído. Em certas formas de realização, B é substituído por um alquila, tal como metila.

[0062]Em certas formas de realização, E é um fenila opcionalmente substituído.

[0063]Em certas formas de realização, E é um heteroarila monocíclico opcionalmente substituído, tal como triazola, tetrazola, pirazola, piridinila, oxadiazola, pirazinila ou pirimidinila. Em certas formas de realização, E é triazola. Em certas formas de realização, E é tetrazola. Em certas formas de realização, E é pirazola. Em certas formas de realização, E é piridinila. Em certas formas de realização, E é oxadiazola. Em certas formas de realização, E é pirimidinila. Em certas formas de realização, E é pirazinila.

[0064]Em certas formas de realização, E é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como metila, etila, -CHF₂ ou -CF₃, por exemplo, metila, halo, tal como -F, -Br ou -Cl, por exemplo, -F ou -Cl, e alcóxi, tal como metóxi. Em outras formas de realização, E é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, tal como metila, etila ou -CF₃, por exemplo, metila, halo, tal como -F, -Br ou -Cl, por exemplo, -F ou -Cl, e alcóxi, tal como metóxi. Em formas de realização adicionais, E é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente

selecionados a partir de metila ou -F.

[0065]Em certas formas de realização, E é monossustituído. Em outras formas de realização, E é não substituído.

[0066]Em certas formas de realização, o fragmento -B-E no composto da

fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III) ou (IIIa) pode ser representado por

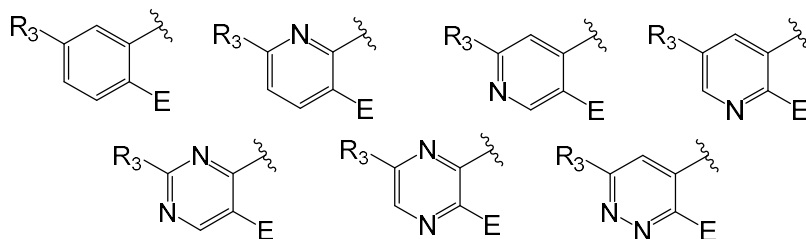
em que:

Y, independentemente, para cada ocorrência, representa CH ou N; e

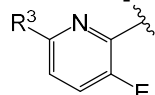
R³ representa alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, isopropila, -CH₂CF₃ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi ou isopropóxi (por exemplo, metóxi); -CN; -NR^gR^h; -N(R^g)C(O) alquila; -N(R^g)CO₂alquila; -N(R^g)SO₂alquila; -C(O)alquila; -CO₂H; -CO₂alquila; -CONR^gR^h; -SO₂alquila; ou -SO₂NR^gR^h; em que R^g e R^h são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila.

[0067]Em certas formas de realização, a estrutura

a partir do seguinte:



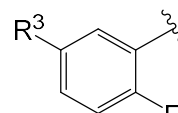
[0068]Por exemplo, em certas formas de realização, o fragmento -B-E é



. Em certas formas de realização, R³ é alquila, tal como -CH₃ ou -CF₃; ou alcóxi, tal como metóxi.

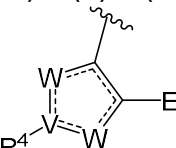
[0069]Em outras formas de realização, o fragmento -B-E é

certas formas de realização, R³ é halo, tal como -F ou -Cl; ou alquila, tal como metila;



ou -CN.

[0070] Em certas formas de realização, o fragmento -B-E no composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III) ou (IIIa) forma uma estrutura de anel

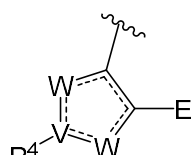
heteroaromático de , em que:

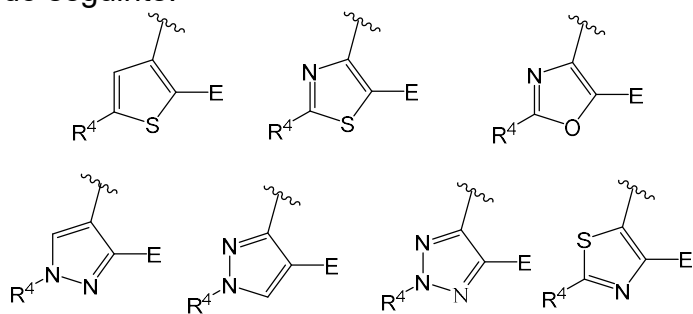
-----, independentemente, para cada ocorrência, representa uma ligação única ou dupla;

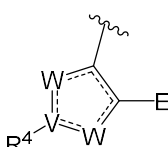
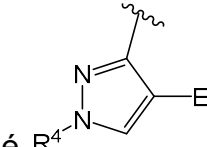
W, independentemente, para cada ocorrência, representa N, S, O ou CH;

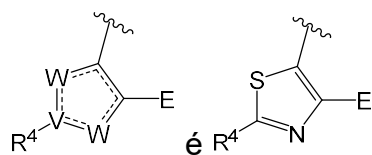
V representa N ou C; e

R⁴ representa alquila, tal como alquila C1-4 (por exemplo, metila, etila, isopropila, -CH₂CF₃ ou -CF₃); cicloalquila; halo, tal como -F, -Cl ou -Br (por exemplo, -F ou -Cl); -OH; alcóxi, tal como metóxi ou isopropóxi (por exemplo, metóxi); -CN; -NRⁱR^j, -N(Rⁱ)C(O) alquila, -N(Rⁱ)CO₂alquila, -N(Rⁱ)SO₂alquila, -C(O)alquila, -CO₂H, -CO₂alquila, -CONRⁱR^j, -SO₂alquila ou -SO₂NRⁱR^j; em que Rⁱ e R^j são, independentemente, para cada ocorrência, H ou alquila.

[0071] Em certas formas de realização, a estrutura  é selecionada a partir do seguinte:



. Em certas formas de realização, a estrutura  é . Em certas formas de realização, R⁴ é alquila C1-4, tal como metila. Em outras formas de realização, a estrutura



. Em certas formas de realização, R^4 é alquila C1-4, tal como metila.

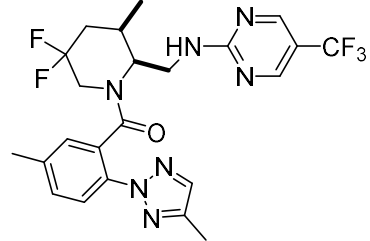
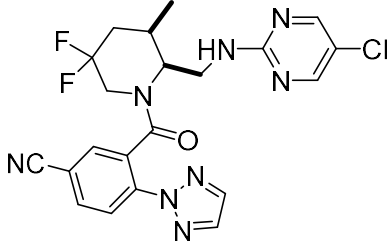
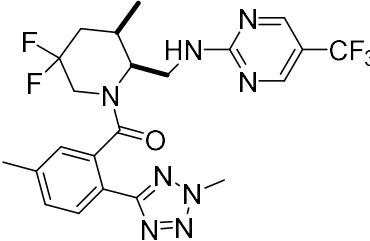
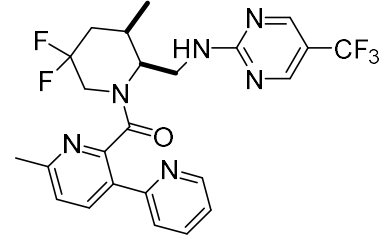
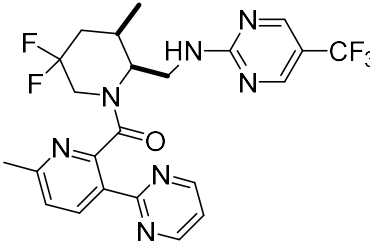
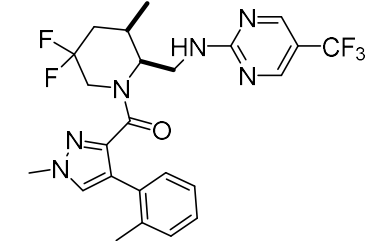
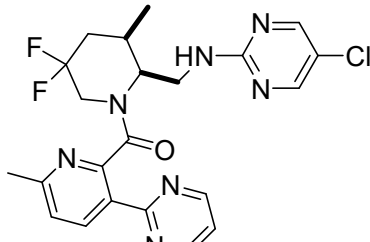
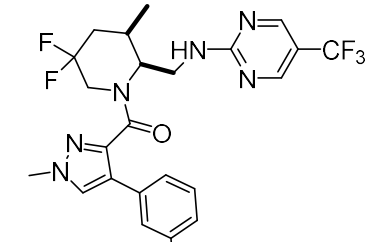
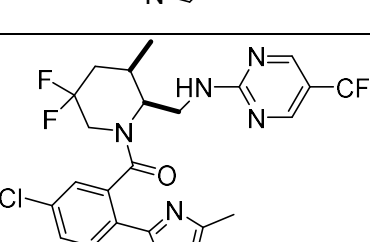
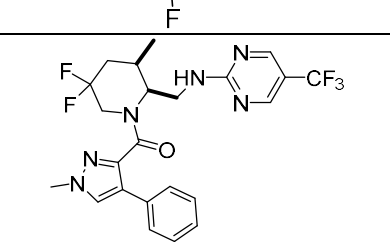
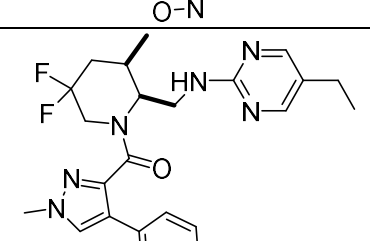
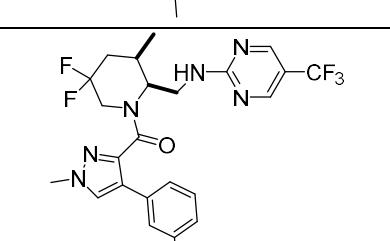
[0072] Em certas formas de realização, Z é O. Em outras formas de realização, Z é NR^2 .

[0073] Em certas formas de realização, $n = 1$.

[0074] Em certas formas de realização, o composto da fórmula (I) é selecionado a partir dos compostos fornecidos na Tabela 1, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Tabela 1. Derivados de Piperidina Halo-Substituída como Antagonistas de Orexina

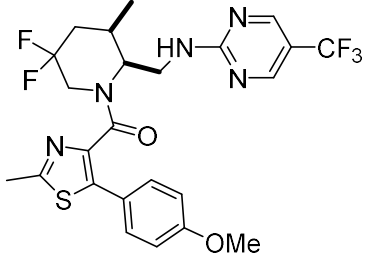
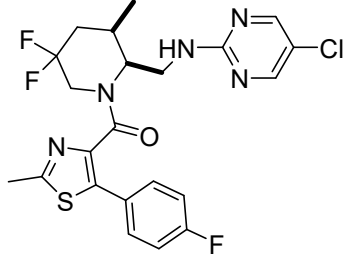
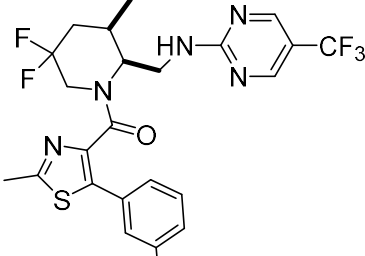
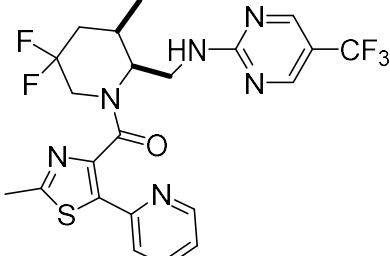
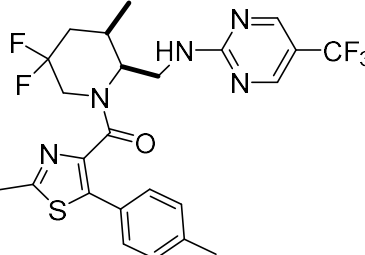
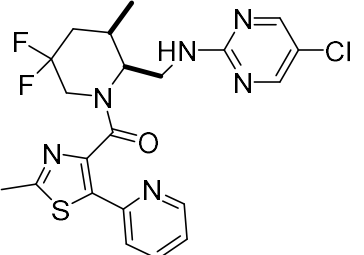
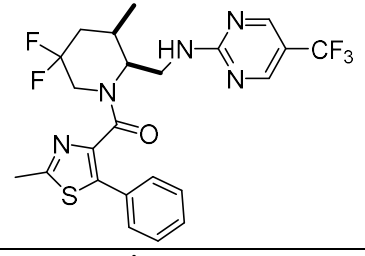
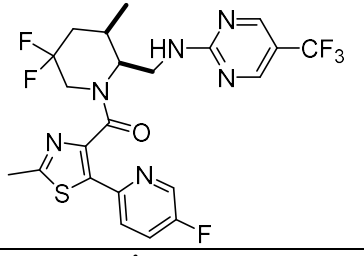
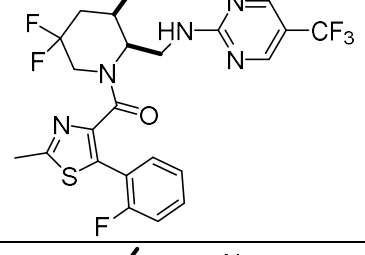
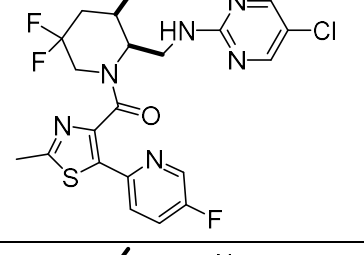
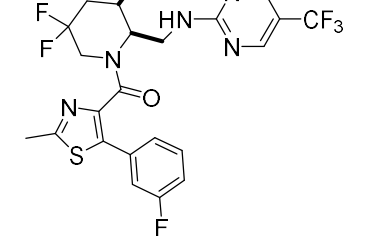
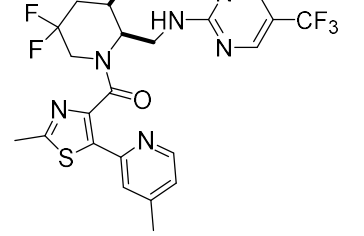
Número do Composto	Composto	Número do Composto	Composto
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	

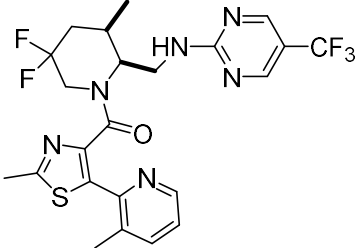
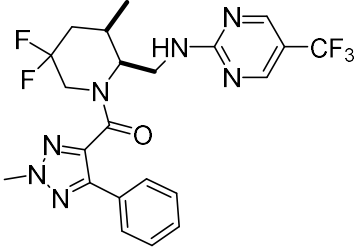
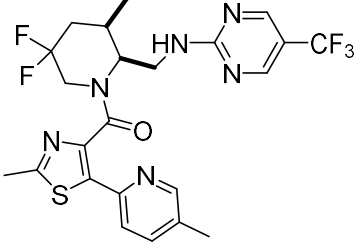
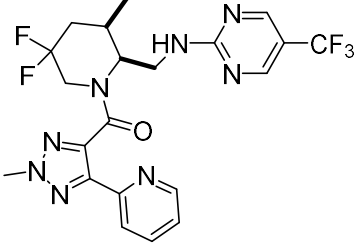
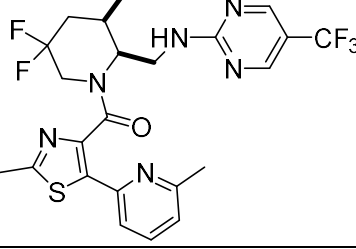
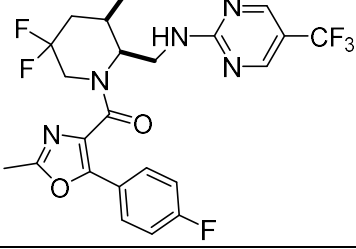
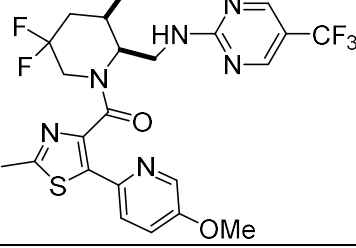
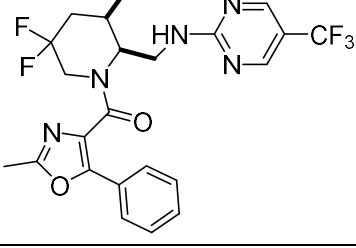
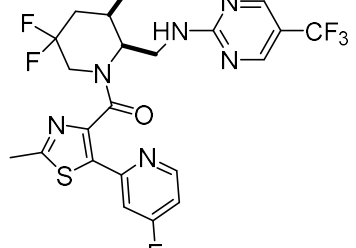
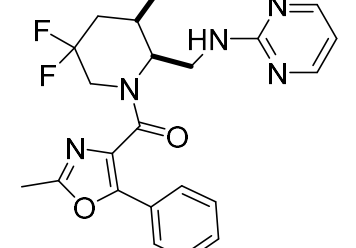
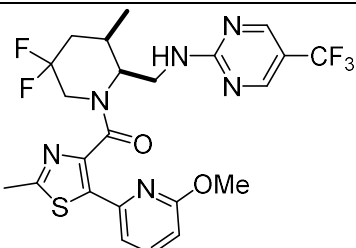
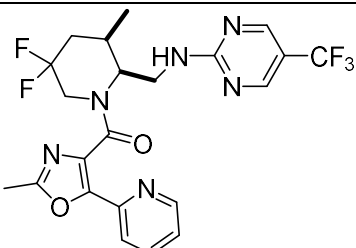
7		15	
8		16	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	

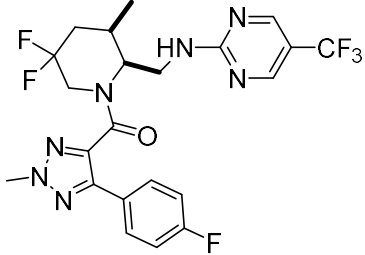
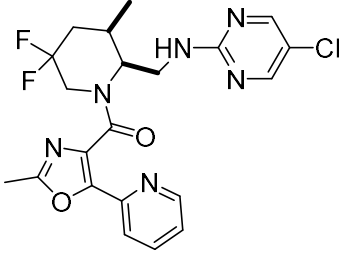
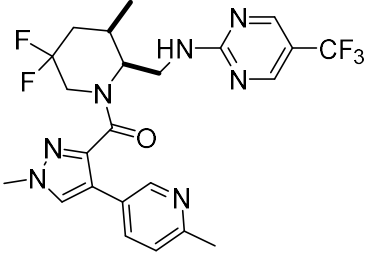
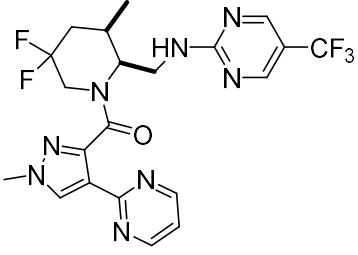
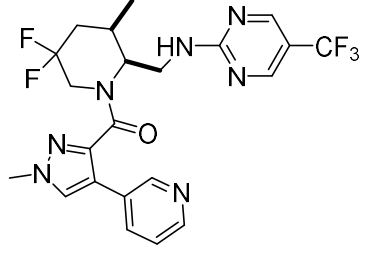
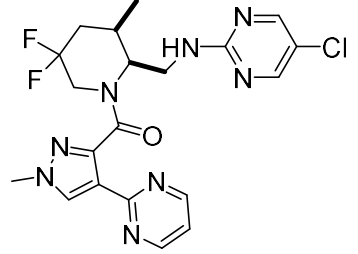
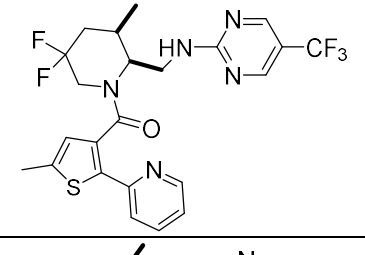
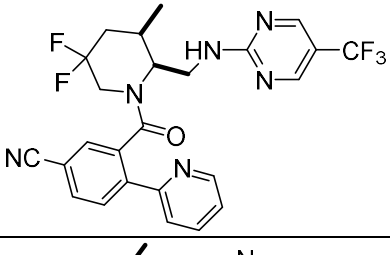
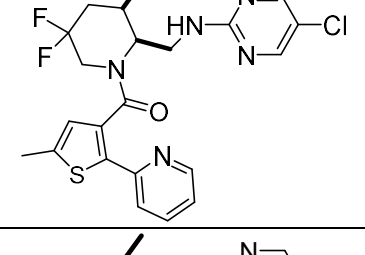
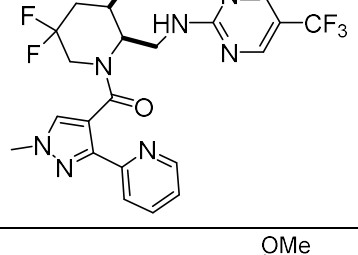
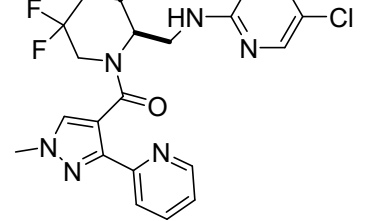
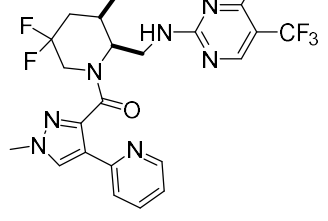
21		28	
22		29	
23		30	
31		38	
32		39	
33		40	

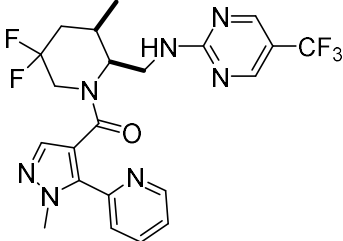
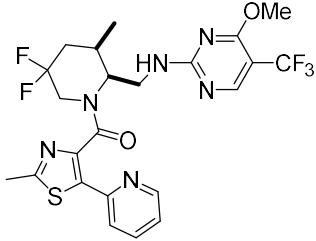
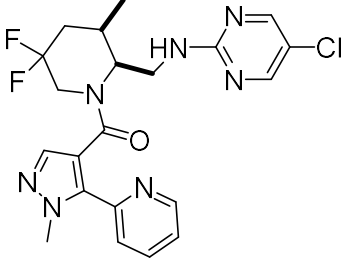
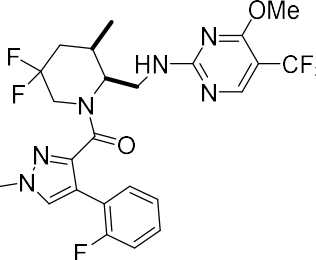
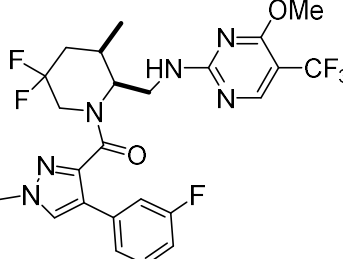
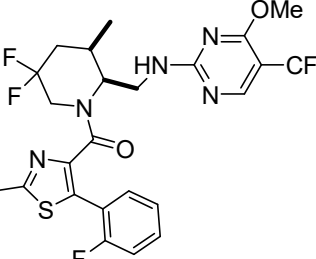
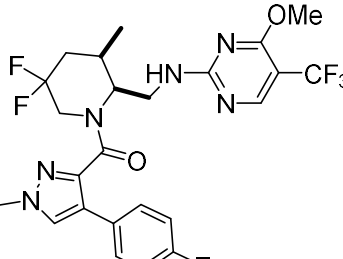
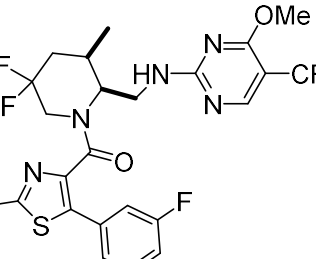
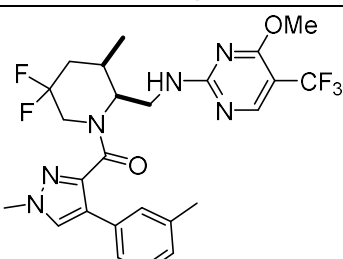
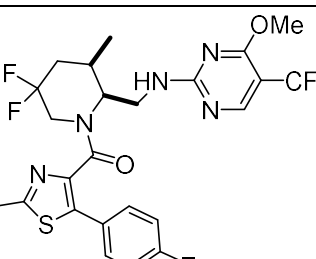
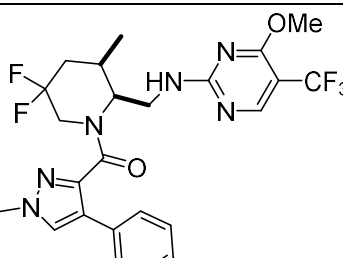
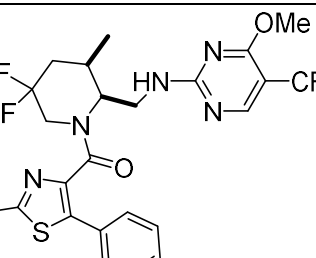
34		41	
35		42	
36		43	
37		44	
45		53	
46		54	
47		55	

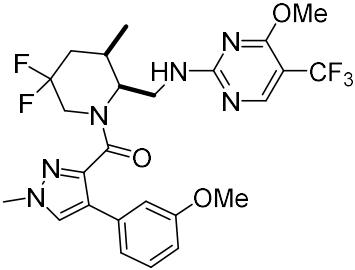
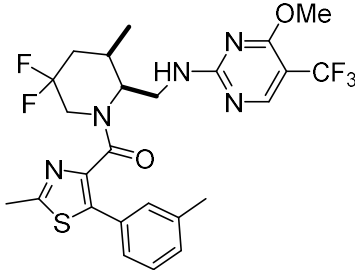
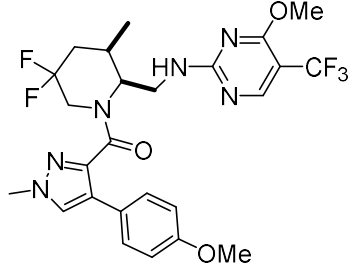
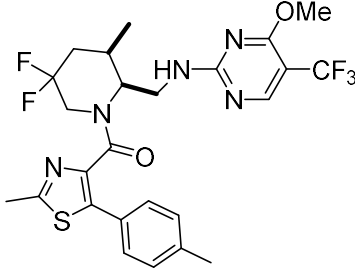
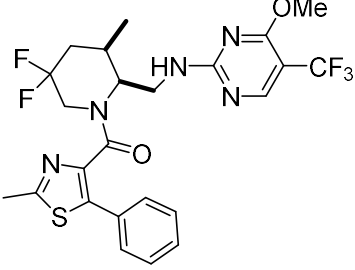
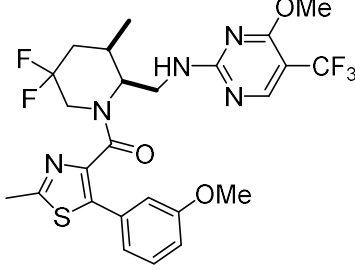
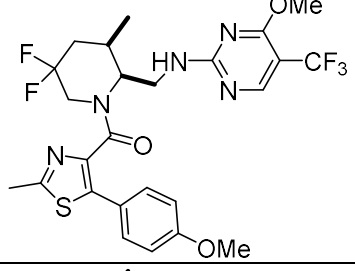
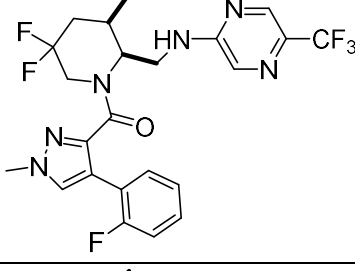
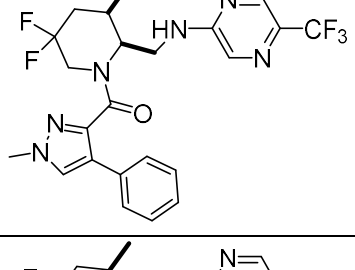
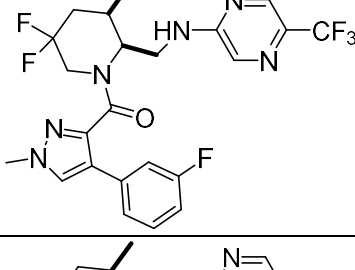
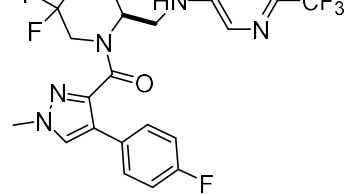
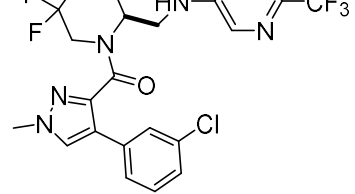
48		56	
49		57	
50		58	
51		59	
52		60	
61		68	

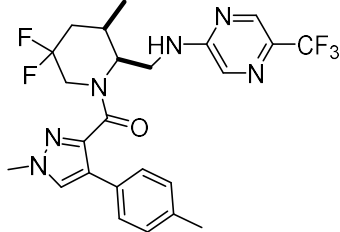
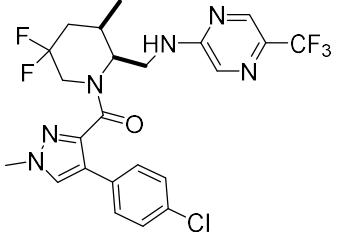
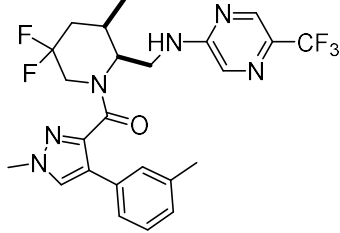
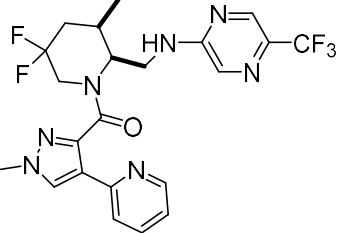
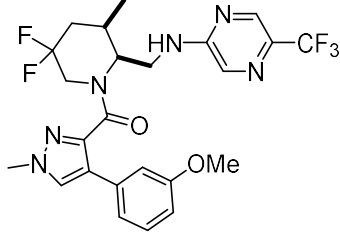
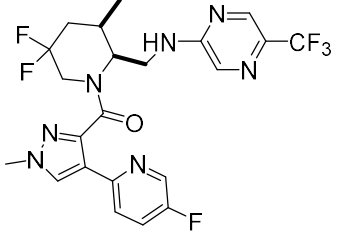
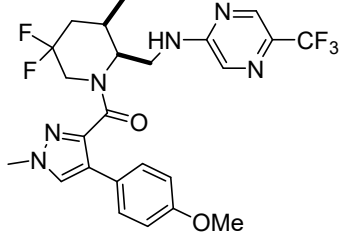
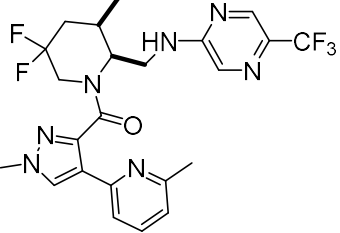
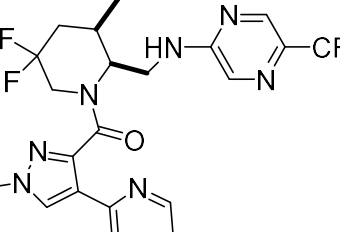
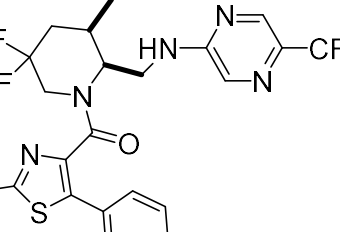
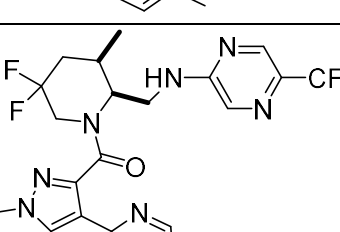
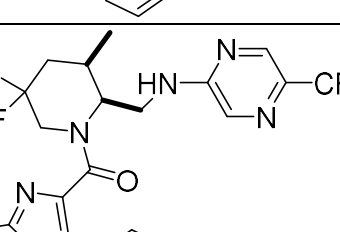
62		69	
63		70	
64		71	
65		72	
66		73	
67		74	

75		82	
76		83	
77		84	
78		85	
79		86	
80		87	

81		88	
89		97	
90		98	
91		99	
92		93	
94		102	

95		103	
96		104	
105		112	
106		113	
107		114	
108		115	

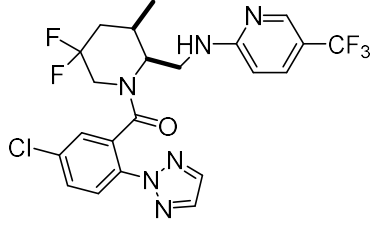
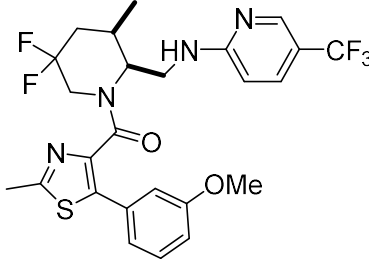
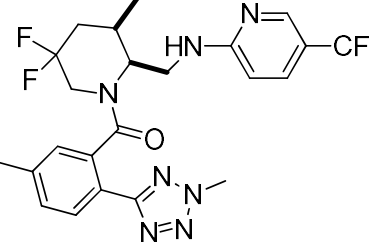
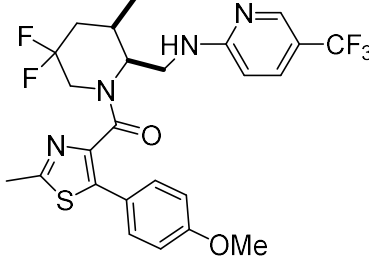
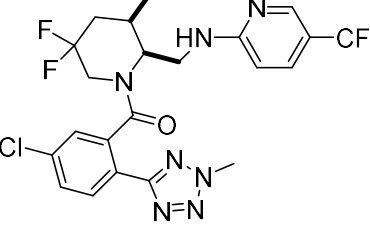
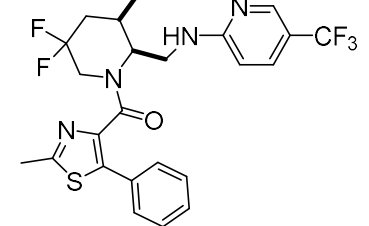
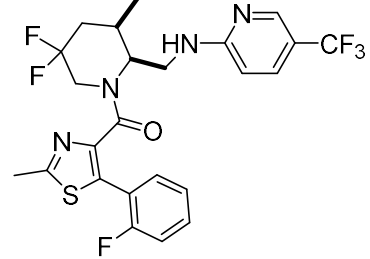
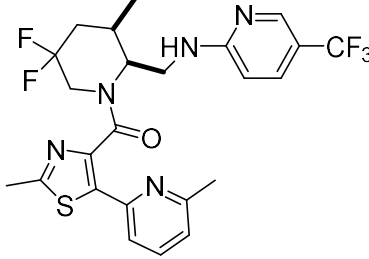
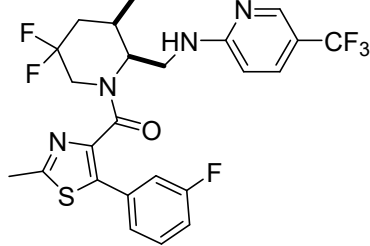
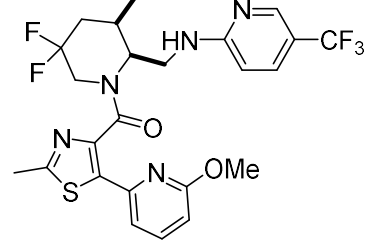
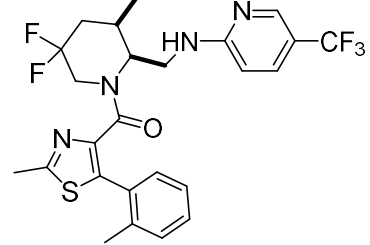
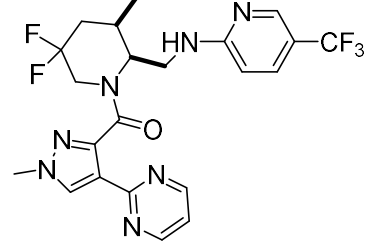
109		116	
110		117	
111		118	
119		126	
120		127	
121		128	

122		129	
123		130	
124		131	
125		132	
133		140	
134		141	

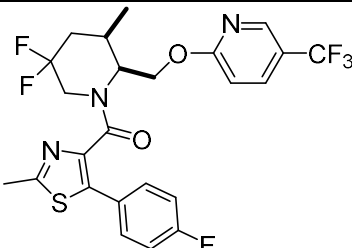
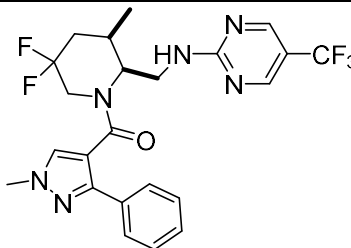
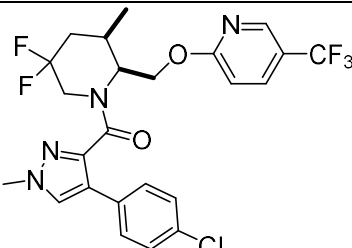
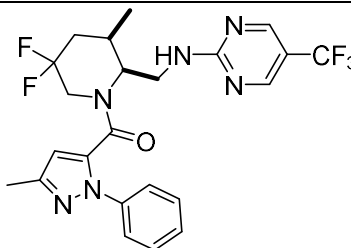
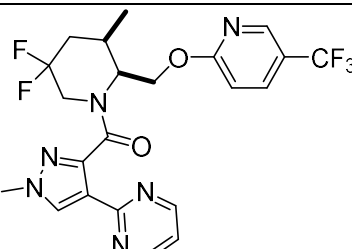
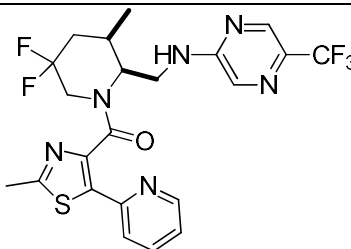
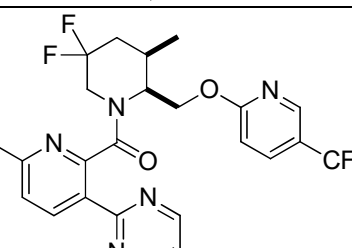
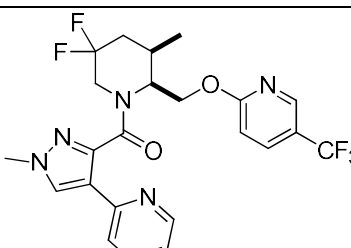
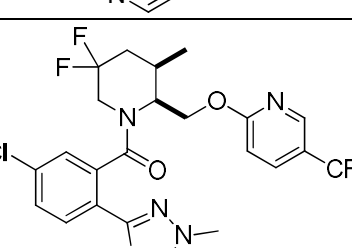
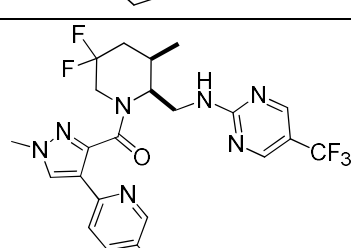
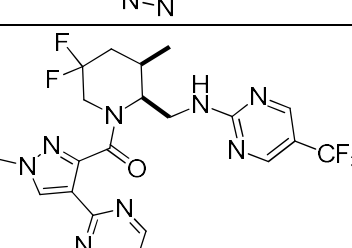
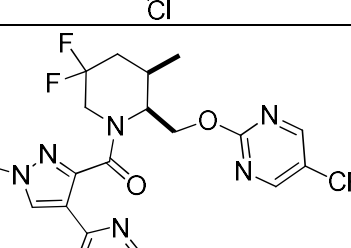
148		155	
149		156	
150		157	
151		158	
152		159	
153		160	

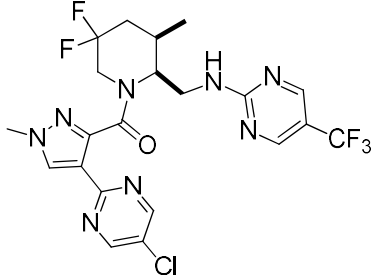
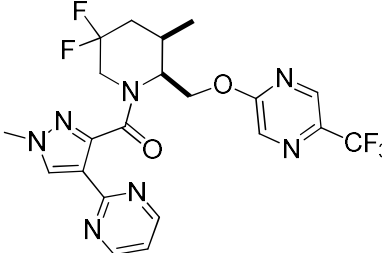
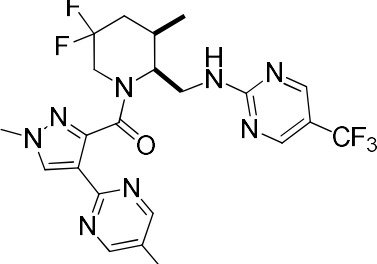
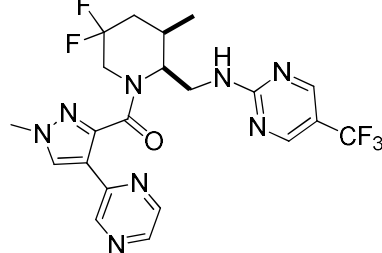
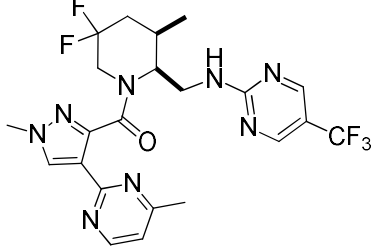
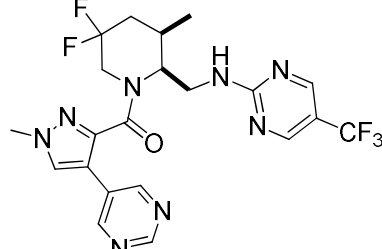
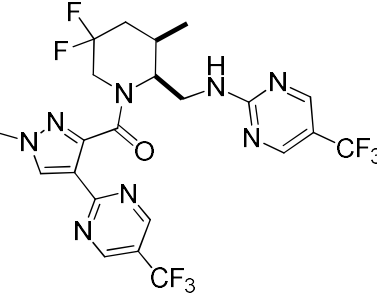
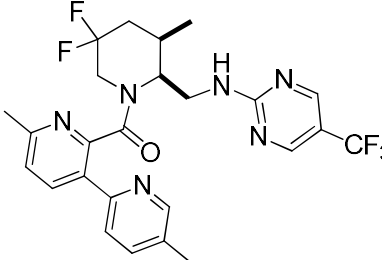
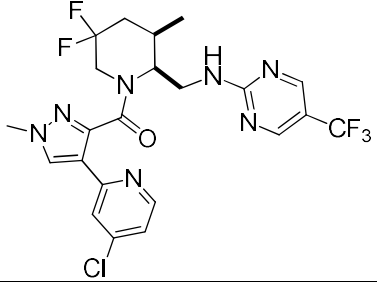
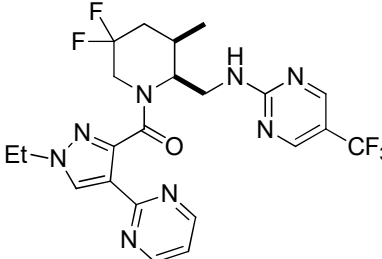
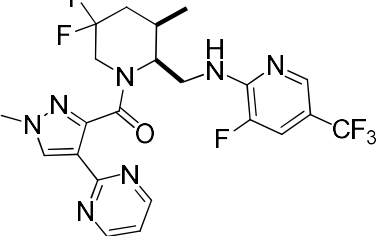
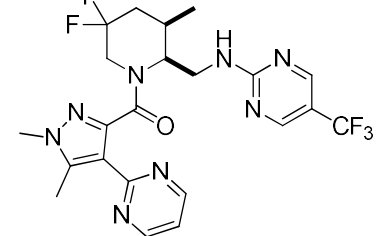
161		168	
162		169	
163		170	
164		171	
165		172	
166		173	

167		174	
175		183	
176		184	
177		185	
178		186	
179		187	

180		188	
181		189	
182		190	
191		198	
192		199	
193		200	

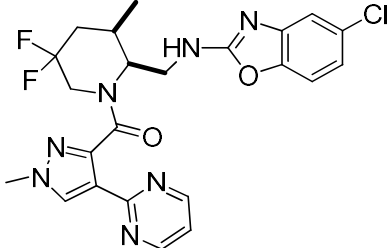
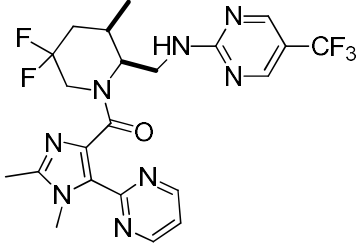
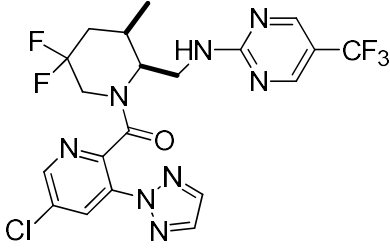
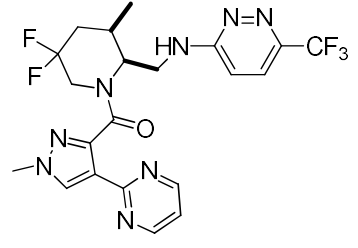
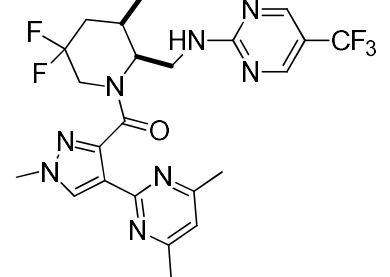
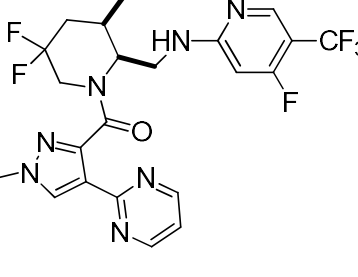
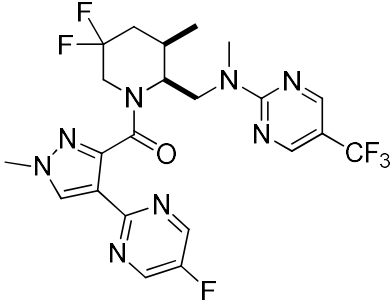
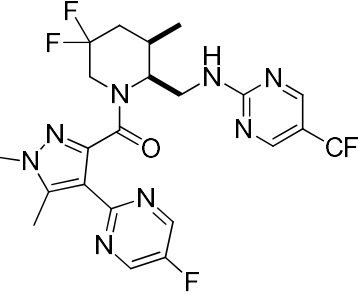
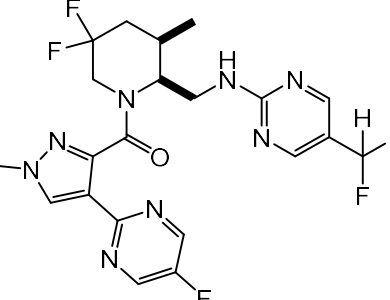
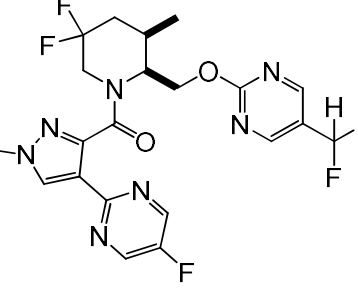
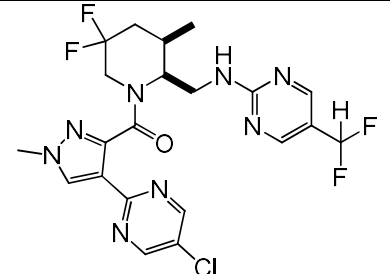
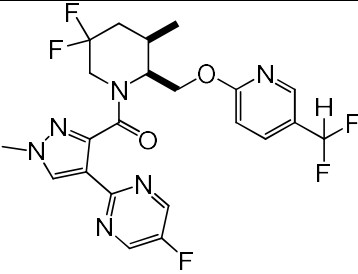
194		201	
195		202	
196		203	
197		204	
205		213	
206		214	

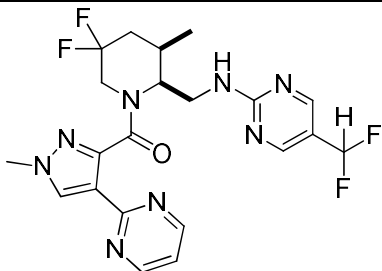
207		209	
208		210	
212		211	
215		220	
216		221	
217		222	

218		223	
219		224	
225		230	
226		231	
227		232	
228		233	

229		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	

245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

269			
-----	---	--	--

[0075] Em certas formas de realização, este pedido se refere a uma composição farmacêutica compreendendo (a) um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (b) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0076] Em certas formas de realização, este pedido se refere a um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica compreendendo qualquer um entre os precedentes, para o uso como um medicamento.

[0077] Em certas formas de realização, este pedido se refere a um método para tratar uma doença, transtorno ou condição médica mediada pela atividade do receptor de orexina em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto, de acordo com a fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica compreendendo qualquer um entre os precedentes.

[0078] Em certas formas de realização, este pedido se refere a um método para tratar uma doença, transtorno ou condição médica em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto, de acordo com a fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica compreendendo qualquer um entre os

precedentes. Em certas formas de realização, a doença, transtorno ou condição médica mediada pela atividade do receptor de orexina é transtorno alimentar, obesidade, alcoolismo ou um transtorno relacionado ao álcool, abuso ou dependência de drogas, um transtorno do sono, uma disfunção cognitiva em um transtorno psiquiátrico ou neurológico, depressão, ansiedade, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno afetivo sazonal, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, dor de cabeça, enxaqueca, dor, doenças gastrointestinais, epilepsia, inflamações, doenças imunorrelacionadas, úlceras, síndrome do intestino irritável, diarreia, refluxo gastroesofágico, doenças endócrino-relacionadas, câncer, hipertensão, transtorno do comportamento, doença do humor, depressão maníaca, demência, transtorno sexual, transtorno psicosssexual e doença renal. Em certas formas de realização, o abuso ou dependência de drogas é selecionado a partir de abuso ou dependência de cocaína, opiatos, anfetaminas, etanol, maconha ou nicotina.

[0079]Em certas formas de realização, este pedido se refere ao uso de um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica de qualquer um entre os precedentes, na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, transtornos e condições médicas regulada pela atividade do receptor de orexina e ao uso de tais compostos para o tratamento de tais doenças e condições médicas.

[0080]Em certas formas de realização, este pedido se refere ao uso de um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica de qualquer um entre os precedentes, na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, transtornos e condições médicas e ao uso de tais compostos para o tratamento de tais doenças, transtorno e condições médicas. Em certas formas

de realização, a doença, transtorno ou condição médica é um transtorno alimentar, obesidade, alcoolismo ou um transtorno relacionado ao álcool, abuso ou dependência de drogas, um transtorno do sono, uma disfunção cognitiva em um transtorno psiquiátrico ou neurológico, depressão, ansiedade, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno afetivo sazonal, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, dor de cabeça, enxaqueca, dor, doenças gastrointestinais, epilepsia, inflamações, doenças imunorrelacionadas, úlceras, síndrome do intestino irritável, diarreia, refluxo gastroesofágico, doenças endócrino-relacionadas, câncer, hipertensão, transtorno do comportamento, doença do humor, depressão maníaca, demência, transtorno sexual, transtorno psicosssexual e doença renal. Em certas formas de realização, o abuso ou dependência de drogas é selecionado a partir de abuso ou dependência de cocaína, opiatos, anfetaminas, etanol, maconha ou nicotina. Em certas formas de realização, a doença, transtorno ou condição médica é selecionada a partir do grupo que consiste de abuso ou dependência de drogas, um transtorno do sono, uma disfunção cognitiva em um transtorno psiquiátrico ou neurológico, depressão, ansiedade, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno afetivo sazonal, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, dor, transtorno do comportamento, doença do humor, depressão maníaca, demência, transtorno sexual e transtorno psicosssexual. Em certas formas de realização, a doença, transtorno ou condição médica é selecionada a partir do grupo que consiste de um transtorno alimentar, obesidade, alcoolismo ou um transtorno relacionado ao álcool, dor de cabeça, enxaqueca, doenças gastrointestinais, inflamações, doenças imunorrelacionadas, úlceras, síndrome do intestino irritável, diarreia, refluxo gastroesofágico, doenças endócrino-relacionadas, câncer, hipertensão e doença renal.

[0081]Conforme debatido acima, há uma necessidade no campo quanto a

compostos com estabilidade metabólica e meias vidas mais favoráveis. Certas formas de realização deste pedido fornecem compostos que apresentam tais vantagens.

[0082]Em certas formas de realização, este pedido se refere a um método para modular a atividade de um receptor de orexina OX₁ e/ou OX₂, compreendendo contatar uma célula compreendendo o receptor de orexina com uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica de qualquer um entre os precedentes. Em certas formas de realização, o contato ocorre *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

[0083]Em certas formas de realização, este pedido se refere a um método para tratar uma doença ou transtorno em um indivíduo, (por exemplo, um paciente) em necessidade do mesmo, compreendendo administrar um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica de qualquer um entre os precedentes, em que a doença ou transtorno é selecionada a partir do grupo que consiste de um transtorno alimentar, obesidade, alcoolismo ou um transtorno relacionado ao álcool, abuso ou dependência de drogas, um transtorno do sono, uma disfunção cognitiva em um transtorno psiquiátrico ou neurológico, depressão, ansiedade, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno afetivo sazonal, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, dor de cabeça, enxaqueca, dor, doenças gastrointestinais, epilepsia, inflamações, doenças imunorrelacionadas, úlceras, síndrome do intestino irritável, diarreia, refluxo gastroesofágico, doenças endócrino-relacionadas, câncer, hipertensão, transtorno do comportamento, doença do humor, depressão maníaca, demência, transtorno sexual, transtorno psicosssexual e doença renal. Em certas formas de realização, a doença, transtorno ou condição médica é selecionada a partir do grupo que consiste de abuso ou dependência de drogas, um transtorno do sono,

uma disfunção cognitiva em um transtorno psiquiátrico ou neurológico, depressão, ansiedade, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno afetivo sazonal, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, dor, transtorno do comportamento, doença do humor, depressão maníaca, demência, transtorno sexual e transtorno psicosssexual. Em certas formas de realização, a doença, transtorno ou condição médica é selecionada a partir do grupo que consiste de um transtorno alimentar, obesidade, alcoolismo ou um transtorno relacionado ao álcool, dor de cabeça, enxaqueca, doenças gastrointestinais, inflamações, doenças imunorrelacionadas, úlceras, síndrome do intestino irritável, diarreia, refluxo gastroesofágico, doenças endócrino-relacionadas, câncer, hipertensão e doença renal.

[0084]Em certas formas de realização, doença ou transtorno é selecionada a partir do grupo que consiste em abuso ou dependência de drogas, transtorno do pânico, ansiedade, transtorno do estresse pós-traumático, dor, depressão, transtorno afetivo sazonal, um transtorno alimentar e hipertensão. Em certas formas de realização, o abuso ou dependência de drogas é selecionado a partir de abuso ou dependência de cocaína, opiatos, anfetaminas, etanol, maconha ou nicotina.

[0085]Os técnicos no assunto reconhecerão que as espécies listadas ou ilustradas neste relatório não estão completas e que espécies adicionais dentro do escopo destes termos definidos também podem ser selecionadas.

[0086]O pedido também inclui pró-fármacos, sais, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, tais como hidratos, dos compostos representados pela Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va), preferivelmente, daqueles descritos acima e dos compostos específicos exemplificados neste relatório, e composições farmacêuticas compreendendo tais pró-fármacos, sais ou solvatos, tais como hidratos, e métodos para usar tais sais ou hidratos.

[0087]O presente pedido também se refere aos metabólitos

farmaceuticamente ativos dos compostos descritos neste relatório, e aos usos de tais metabólitos nos métodos do pedido.

DEFINIÇÕES

[0088]As definições apresentadas neste pedido são intencionadas a esclarecer os termos usados em todo este pedido.

[0089]A menos que de outro modo definido, todos os termos técnicos e científicos usados neste relatório apresentam o mesmo significado, conforme é comumente entendido pelos técnicos no assunto ao qual está invenção pertence. Todas as patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações referidos neste relatório são integralmente incorporados como referência para divulgar e descrever os métodos e/ou materiais em relação aos quais as publicações são citadas. Se uma definição apresentada nesta seção é contrária a, ou, de outro modo, inconsistente com uma definição apresentada em uma patente, pedido ou outra publicação que é, neste relatório, incorporada como referência, a definição apresentada nesta seção prevalece sobre a definição incorporada neste relatório como referência. Embora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos neste relatório também possam ser usados na prática ou teste das formas de realização no presente pedido, os métodos e materiais preferidos são agora descritos.

[0090]Para fornecer uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas neste relatório não são qualificadas com o termo “cerca de”. Deve ser entendido que, se o termo “cerca de” é usado explicitamente ou não, cada quantidade dada neste relatório se refere ao dado valor real e também se refere à aproximação a tal dado valor que, razoavelmente, seria inferido com base na técnica no assunto, incluindo equivalentes e aproximações, devido às condições experimentais e/ou de medição para tal dado valor. Sempre que um rendimento é dado como uma porcentagem, tal rendimento se refere a uma massa da entidade para a qual o rendimento é dado com respeito à quantidade máxima da mesma entidade

que pode ser obtida após as condições estequiométricas particulares. As concentrações que são dadas como porcentagens se referem às razões em massa, a menos que indicado de forma diferente.

[0091]Salvo de outro modo observado, os métodos e técnicas das presentes formas de realização são, em geral, realizados, de acordo com os métodos convencionais bem conhecidos na técnica e descritos em várias referências gerais e mais específicas que são citadas e debatidas em todo o presente relatório descritivo. Veja, por exemplo, Loudon, Organic Chemistry, Quarta Edição, Nova Iorque: Oxford University Press, 2002, páginas 360 a 361, 1084 a 1085; Smith e March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Quinta Edição, Wiley-Interscience, 2001.

[0092]A nomenclatura usada neste relatório para nomear os compostos individuais é ilustrada nos Exemplos neste relatório. Esta nomenclatura, em geral, foi derivada usando o software ChemBioDraw Ultra comercialmente disponível (Cambridgesoft/Perkin Elmer), Versão 12.0.

[0093]Deve ser entendido que a presente descrição não é limitada às formas de realização particulares descritas e, certamente, podem variar. Também deve ser entendido que a terminologia usada neste relatório é para o propósito de descrever apenas as formas de realização particulares, e não é intencionada a ser limitante, visto que o escopo do presente pedido será limitado apenas pelas reivindicações anexas.

[0094]Deve ser avaliado que certas características do pedido, que são, para esclarecimento, descritas no contexto das formas de realização separadas, também podem ser fornecidas em combinação em uma forma de realização única. Reciprocamente, várias características do pedido, que são, para brevidade, descritas no contexto de uma forma de realização única, também podem ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação adequada. Todas as combinações das formas de realização pertencentes aos grupos químicos representados pelas

variáveis são especificamente abrangidas pelo presente pedido e são divulgadas neste relatório como se cada combinação fosse individual e explicitamente divulgada, na medida em que tais combinações abrangem os compostos que são compostos estáveis (isto é, compostos que podem ser isolados, caracterizados e testados quanto à atividade biológica). Além disso, todas as subcombinações dos grupos químicos listados nas formas de realização que descrevem tais variáveis também são especificamente abrangidas pelo presente pedido e são divulgadas neste relatório como se cada subcombinação de grupos químicos fosse individual e explicitamente divulgada neste relatório.

[0095]Qualquer fórmula representada neste relatório é intencionada a representar um composto de tal fórmula estrutural, assim como certas variações ou formas. Por exemplo, uma fórmula dada neste relatório é intencionada a incluir uma forma racêmica ou uma ou mais formas enantioméricas, diastereoméricas ou isômeros geométricos ou tautoméricas ou uma mistura dos mesmos. Adicionalmente, qualquer fórmula dada neste relatório é intencionada a também se referir a um solvato, tal como um hidrato, solvato ou polimorfo de tal composto ou uma mistura dos mesmos. Qualquer fórmula dada neste relatório é intencionada a se referir às formas físicas amorfas e/ou cristalinas do composto. Os compostos descritos neste relatório podem ser analiticamente puros ou uma mistura em que o composto compreende pelo menos 50 %, pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90 %, pelo menos 95 % ou pelo menos 98 % em peso da mistura.

[0096]Além disso, onde as características ou aspectos das formas de realização deste pedido são descritos em termos dos grupos de Markush, os técnicos no assunto reconhecerão que as formas de realização descritas neste relatório também são descritas em termos de qualquer membro ou subgrupo individual de membros do grupo de Markush. Por exemplo, se X é descrito, conforme selecionado a partir do grupo que consiste em bromo, cloro, e iodo, reivindicações para X ser

bromo e reivindicações para X ser bromo e cloro são completamente descritas.

[0097]O termo “neste relatório” se refere ao pedido integral.

[0098]Conforme usado neste relatório, as formas no singular “um”, “uma” e “o”, “a” incluem os referentes no plural, a menos que o contexto indique claramente de outro modo. Ainda deve ser observado que as reivindicações podem ser elaboradas para excluir qualquer elemento opcional. Como tal, esta declaração é intencionada a servir como base antecedente para o uso de tal terminologia exclusiva como “somente”, “apenas” e semelhantes em relação à citação dos elementos da reivindicação ou uso de uma limitação “negativa”.

[0099]Conforme usado neste relatório, os termos “incluindo”, “contendo” e “compreendendo” são usados em seu sentido aberto e não limitante.

[00100]Conforme usado neste relatório, “indivíduo” (como no indivíduo do tratamento) se refere a mamíferos e não mamíferos. Os mamíferos incluem, por exemplo, seres humanos; primatas não humanos, por exemplo, símios e macacos; e não primatas, por exemplo, camundongos, ratos, coelhos, cachorros, gatos, gado, cavalos, ovelhas e cabras. Não mamíferos incluem, por exemplo, vermes, peixes e aves. Em algumas formas de realização, o indivíduo é um ser humano.

[00101]“Substancialmente” como o termo é usado neste relatório se refere a ser completamente ou quase completamente; por exemplo, uma composição que é “substancialmente livre” de um componente não apresenta componentes ou contém tal quantidade traço tal que qualquer propriedade funcional relevante da composição não é afetada pela presença da quantidade traço ou um composto é “substancialmente puro” há apenas traços insignificantes de impurezas presentes.

[00102]O termo “acila” é reconhecido na técnica e se refere a um grupo representado pela fórmula geral hidrocarbílC(O)-, preferivelmente, alquilC(O)-.

[00103]O termo “acilamino” é reconhecido na técnica e se refere a um grupo amino substituído por um grupo acila e pode ser representado, por exemplo, pela

fórmula hidrocarbílC(O)NH-.

[00104]O termo “acilóxi” é reconhecido na técnica e se refere a um grupo representado pela fórmula geral hidrocarbílC(O)O-, preferivelmente, alquilC(O)O-.

[00105]O termo “alcóxi” se refere a um grupo alquila, preferivelmente, um grupo alquila inferior, que apresenta um oxigênio ligado ao mesmo. Grupos alcóxi representativos incluem metóxi, etóxi, propóxi, terc-butóxi e semelhantes.

[00106]O termo “alcoxialquila” se refere a um grupo alquila substituído por um grupo alcóxi e pode ser representado pela fórmula geral alquil-O-alquila.

[00107]O termo “alquenila”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo alifático contendo pelo menos uma ligação dupla e é intencionado a incluir “alquenilas não substituídos” e “alquenilas substituídos”, o último dos quais se refere às porções alquenila que apresentam substituintes que substituem um hidrogênio em um ou mais carbonos do grupo alquenila. Tais substituintes podem ocorrer em um ou mais carbonos que são incluídos ou não incluídos em uma ou mais ligações duplas. Além disso, tais substituintes incluem todos aqueles considerado para grupos alquila, conforme debatido abaixo, exceto onde a estabilidade é proibitiva. Por exemplo, a substituição de grupos alquenila por um ou mais grupos alquila, carbociclila, arila, heterociclila ou heteroarila é considerada.

[00108]O termo “alquinila”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo alifático contendo pelo menos uma ligação tripla e é intencionado a incluir “alquinilas não substituídos” e “alquinilas substituídos”, o último dos quais se refere às porções alquinila que apresentam substituintes que substituem um ou mais hidrogênios em um ou mais carbonos do grupo alquinila. Tais substituintes podem ocorrer em um ou mais carbonos que são incluídos ou não incluídos em um ou mais ligações triplas. Além disso, tais substituintes incluem todos aqueles considerados para grupos alquila, conforme debatido acima, exceto onde a estabilidade é proibitiva. Por exemplo, a substituição de grupos alquinila por um ou mais grupos alquila,

carbocíclica, arila, heterocíclica ou heteroarila é considerada.

[00109]Um grupo “alquila” ou “alcano” é um hidrocarboneto não aromático de cadeia reta ou ramificada que é completamente saturado. Tipicamente, um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada apresenta de cerca de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, tal como de 1 a 12 átomos de carbono, preferivelmente, de 1 a cerca de 10, mais preferivelmente, de 1 a 4, a menos que de outro modo definido. Exemplos de grupos alquila de cadeia reta e ramificada incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, terc-pentila, hexila, isohexila, pentila e octila. Um grupo alquila C₁-C₆ de cadeia reta ou ramificada também é referido como um grupo “alquila inferior”.

[00110]Além disso, o termo “alquila” (ou “alquila inferior”), conforme usado em todo o relatório descritivo, exemplos e reivindicações, é intencionado a incluir “alquilas não substituídos” e “alquilas substituídos”, o último dos quais se refere às porções alquila que apresentam substituintes que substituem um hidrogênio ou mais hidrogênios em um ou mais carbonos da cadeia principal de hidrocarboneto. Tais substituintes, se não especificado de outro modo, podem incluir, por exemplo, um halogênio (tal como F, Cl, Br ou I), um hidroxila, um carbonila (tal como um carboxila, um alcóxicarbonila, um formila ou um acila), um tiocarbonila (tal como um tioéster, um tioacetato ou um tioformiato), um alcóxila, um fosforila, um sulfato, um fosfonato, um fosfinato, um amino, um amido, uma amidina, uma imina, um ciano, um nitro, um azido, um sulfidríla, um alquiltio, um sulfato, um sulfonato, um sulfamoila, um sulfonamido, um sulfonila, um heterocíclica, um aralquila ou uma porção aromática ou heteroaromática. Será entendido pelos técnicos no assunto que as porções substituídas na cadeia de hidrocarboneto podem, por si só, ser substituídas, se apropriado. Por exemplo, os substituintes de um alquila substituído podem incluir formas substituídas e não substituídas de grupos amino, azido, imino, amido, fosforila (incluindo fosfonato e fosfinato), sulfonila (incluindo sulfato, sulfonamido, sulfamoila e

sulfonato) e silila, assim como éteres, alquiltios, carbonilas (incluindo cetonas, aldeídos, carboxilatos e ésteres), haloalquilas (tais como $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$), $-\text{CN}$ e semelhantes. Alquilas substituídos exemplares são descritos abaixo. Cicloalquilas podem ser ainda substituídos por alquilas, alquenilas, alcóxis, alquiltios, aminoalquilas, alquilas carbonil-substituídos, haloalquilas (tais como $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$), $-\text{CN}$ e semelhantes.

[00111]O termo “(ÁTOMO)_{i-j}” com $j > i$, quando usado em combinação com uma porção química, tal como, acila, acilóxi, alquila, alquenila, alquinila ou alcóxi, inclui grupos que contêm a partir de i a j (incluindo i e j) átomos. Por exemplo, o termo “alquila C_{x-y} ” se refere a grupos hidrocarboneto substituídos ou não substituídos saturados, incluindo grupos alquila de cadeia reta e ramificada que contêm de x a y carbonos na cadeia, incluindo grupos haloalquila, tais como $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$ ou 2,2,2-trifluoroetila, etc. alquil C_0 se refere a um átomo de hidrogênio onde o grupo é em uma posição terminal, uma ligação, se interna. Similarmente, por exemplo, cicloalquila $\text{C}_3 - 6$ se refere a um cicloalquila, conforme definido neste relatório, que apresenta 3 a 6 átomos no anel de carbono. O termos “alquenila C_{2-y} ” e “alquinila C_{2-y} ” se referem aos grupo alifáticos substituídos ou não substituídos insaturados análogos no comprimento e substituição possível aos alquilas descritos acima, mas que contêm pelo menos uma ligação dupla ou tripla, respectivamente.

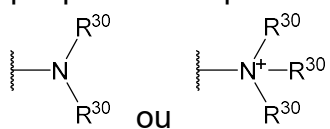
[00112]O termo “alquilamino”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo amino substituído por pelo menos um grupo alquila.

[00113]O termo “alquiltio”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo tiol substituído por um grupo alquila e pode ser representado pela fórmula geral alquilS-.

[00114]O termo “hidrocarbila”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo que é ligado através de um átomo de carbono que não apresenta um substituinte $=\text{O}$ ou $=\text{S}$ e, tipicamente, apresenta pelo menos uma ligação carbono-

hidrogênio e uma cadeia carbônica principal, mas, opcionalmente, pode incluir heteroátomos. Assim, grupos, tais como metila, etoxietila, 2-piridila e trifluorometila são considerados hidrocarbila para os propósitos deste pedido, mas substituintes, tais como acetila (que apresenta um substituinte =O na ligação carbono) e etóxi (que é ligado através de oxigênio, não carbono) não são considerados. Grupos hidrocarbila incluem, mas não são limitados a arila, heteroarila, carbociclo, heterociclila, alquila, alquenila, alquinila e combinações dos mesmos.

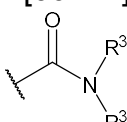
[00115]Os termos “amina” e “amino” são reconhecidos na técnica e se referem às aminas não substituídas e substituídas e sais das mesmas, por exemplo, uma porção que pode ser representada por



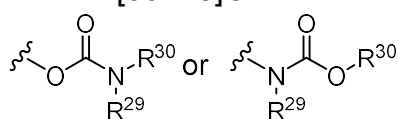
, em que R^{30} , independentemente, representa um hidrogênio ou um grupo hidrocarbila ou dois R^{30} são tomados juntamente com o átomo de N ao qual os mesmos são ligados completando um heterociclo que apresenta de 4 a 8 átomos na estrutura do anel.

[00116]O termo “aminoalquila”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo alquila substituído por um grupo amino.

[00117]O termo “amida”, conforme usado neste relatório, se refere a um

grupo: , em que R^{30} , independentemente, representa um hidrogênio ou grupo hidrocarbila ou dois R^{30} são tomados juntamente com o átomo de N ao qual eles são ligados completando um heterociclo que apresenta de 4 a 8 átomos na estrutura do anel.

[00118]O termo “carbamato” é reconhecido na técnica e se refere a um grupo



em que R^{29} e R^{30} , independentemente, representam hidrogênio ou um grupo hidrocarbila, tal como um grupo alquila ou R^{29} e R^{30} tomados

juntamente com os átomos de intervenção completando um heterociclo que apresenta de 4 a 8 átomos na estrutura do anel.

[00119]O termo “halogênio”, ou “haleto” representa cloro, flúor, bromo ou iodo. O termo “halo” representa flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00120]O termo “haloalquila”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo alquila com um ou mais substituintes halo ou um, dois ou três substituintes halo. Exemplos de grupos haloalquila incluem $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2Br$, $-CH_2CF_3$ e $-CH_2CH_2F$.

[00121]O termo “heteroátomo”, conforme usado neste relatório, se refere a um átomo de qualquer elemento, exceto carbono ou hidrogênio. Heteroátomos exemplares incluem, mas não são limitados a nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[00122]O termo “heteroalquila”, conforme usado neste relatório, se refere a uma cadeia saturada ou insaturada de átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo, em que os dois heteroátomos não são adjacentes.

[00123]O termo “arila”, conforme usado neste relatório, inclui anéis aromáticos monocíclicos substituídos ou não substituídos em que cada átomo do anel é carbono. Preferivelmente, o anel é um anel de 5 a 7 membros, mais preferivelmente, um anel de 6 membros. O termo “arila” também inclui sistemas de anel policíclicos que apresentam dois ou mais anéis cíclicos em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes em que pelo menos um dos anéis é aromático, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas, heteroarilas e/ou heterociclilas. Grupos arila incluem benzeno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina e semelhantes.

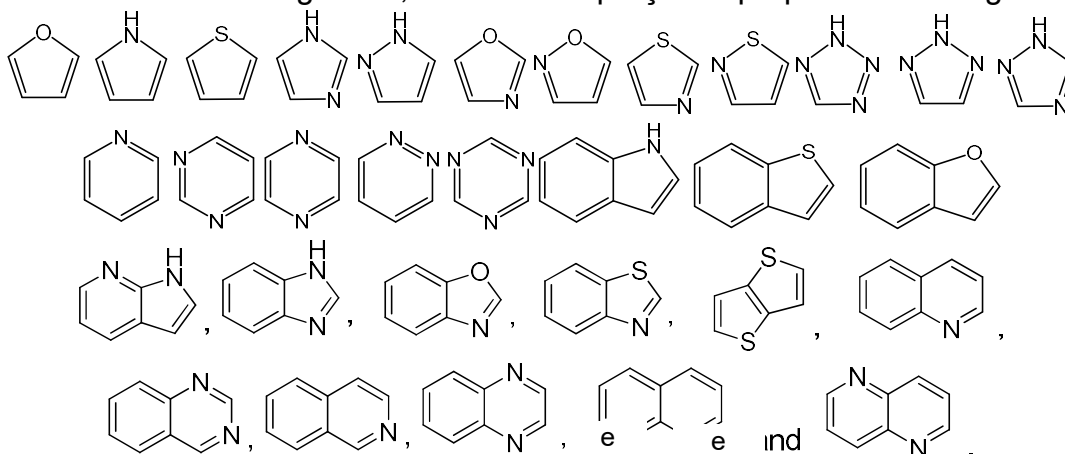
[00124]O termo “aralquila”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo alquila substituído por um grupo arila.

[00125]Um grupo “aroila”, conforme o termo é usado neste relatório, se refere a um grupo arila ligado por intermédio de um grupo carbonila exocíclico, tal como um

grupo benzoila.

[00126]O termo “heteroarila”, conforme usado neste relatório, inclui sistema de anel aromático monocíclico substituído ou não substituído, preferivelmente, anéis aromáticos de 5 a 7 membros, mais preferivelmente, anéis de 5 a 6 membros, cujas estruturas dos anel incluem pelo menos um heteroátomo, preferivelmente, um a quatro heteroátomos, mais preferivelmente, um a dois heteroátomos. Por exemplo, um heteroarila de 5 membros é furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, imidazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol ou tetrazol. Em um outro exemplo, um heteroarila de 6 membros é piridina, pirazina, pirimidina, piridazina ou triazina. O termo “heteroarila” também inclui sistemas de anel “policíclicos” substituídos ou não substituídos que apresentam dois ou mais anéis cíclicos em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes em que pelo menos um dos anéis é heteroaromático, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas, heteroarilas e/ou heterociclilas.

[00127]Exemplos ilustrativos de grupos heteroarila incluem, mas não são limitados às entidades seguintes, na forma de porções apropriadamente ligadas:



[00128]O termo “heteroaralquila” ou “hetaralquila”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo alquila substituído por um grupo heteroarila.

[00129]Um grupo “heteroarila”, conforme o termo é usado neste relatório, se refere a um grupo heteroarila ligado por intermédio de um grupo carbonila exocíclico,

análogo a um grupo benzoila, mas em que o anel fenila do grupo benzoila é substituído por um grupo heteroarila.

[00130]Os termos “heterociclila”, “heterociclo” e “heterocíclico”, conforme usado neste relatório, se referem às estruturas do anel não aromático substituídas ou não substituídas, preferivelmente, anéis de 3 a 10 membros, mais preferivelmente, anéis de 3 a 7 membros, cujas estruturas do anel incluem pelo menos um heteroátomo, preferivelmente, um a quatro heteroátomos, mais preferivelmente, um ou dois heteroátomos. Os termos “heterociclila” e “heterocíclico” também incluem sistemas de anel policíclicos substituídos ou não substituídos que apresentam dois ou mais anéis cíclicos em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes em que pelo menos um dos anéis é heterocíclico, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas, heteroarilas, e/ou heterociclilas. Grupos heterociclila incluem, por exemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas e semelhantes.

[00131]O termo “heterociclilalquila”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo alquila substituído por um grupo heterociclo que é opcionalmente substituído.

[00132]Os termos “carbociclo” e “carbocíclico” usados neste relatório se referem a um anel saturado ou insaturado em que cada átomo do anel é carbono. O termo carbociclo inclui carbociclos aromáticos e carbociclos não aromáticos. Carbociclos não aromáticos incluem anéis cicloalcano, em que todos os átomos de carbono são saturados e anéis cicloalceno, que contêm pelo menos uma ligação dupla. “Carbociclo” inclui anéis monocíclicos de 5 a 7 membros e bicíclicos de 8 a 12 membros. Cada anel de um carbociclo bicíclico pode ser selecionado a partir de anéis saturados, insaturados e aromáticos. Carbociclo inclui moléculas bicíclicas em que um, dois ou três ou mais átomos são compartilhados entre os dois anéis. O termo “carbociclo fundido” se refere a um carbociclo bicíclico em que cada um dos anéis

compartilha dois átomos adjacentes com o outro anel. Cada anel de um carbociclo fundido pode ser selecionado a partir de anéis saturados, insaturados e aromáticos. Em uma forma de realização exemplar, um anel aromático, por exemplo, fenila, pode ser fundido a um anel saturado ou insaturado, por exemplo, cicloexano, ciclopentano ou cicloexeno. Qualquer combinação de anéis bicíclicos saturados, insaturados e aromáticos, conforme a valência permite, é incluída na definição de carbocíclico. “Carbociclos” exemplares incluem ciclopentano, cicloexano, biciclo[2,2,1]heptano, 1,5-ciclo-octadieno, 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno, biciclo[4,2,0]oct-3-eno, naftaleno e adamantano. Carbociclos fundidos exemplares incluem decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno, biciclo[4,2,0]octano, 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indeno e biciclo[4,1,0]hept-3-eno. “Carbociclos” podem ser substituídos em qualquer uma ou mais posições capazes de conduzir um átomo de hidrogênio.

[00133]Um grupo “cicloalquila”, conforme usado neste relatório, se refere a um hidrocarboneto cíclico que é completamente saturado. “Cicloalquila” inclui anéis monocíclicos e bicíclicos. Tipicamente, um grupo cicloalquila monocíclico apresenta de cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, mais tipicamente, 3 a 8 átomos de carbono, a menos que de outro modo definido. O segundo anel de um cicloalquila bicíclico pode ser selecionado a partir de anéis saturados, insaturados e aromáticos. Cicloalquila inclui moléculas bicíclicas em que um, dois ou três ou mais átomos são compartilhados entre os dois anéis. O termo “cicloalquila fundido” se refere a um cicloalquila bicíclico em que cada um dos anéis compartilha dois átomos adjacentes com o outro anel. O segundo anel de um cicloalquila bicíclico fundido pode ser selecionado a partir de anéis saturados, insaturados e aromáticos.

[00134]O termo “carbociclilalquila”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo alquila substituído por um grupo carbociclo.

[00135]Um grupo “cicloalquenila”, conforme usado neste relatório, se refere a um hidrocarboneto cíclico contendo uma ou mais ligações duplas. Um grupo

“cicloalquinila” é um hidrocarboneto cíclico contendo uma ou mais ligações triplas.

[00136]Os termos “policíclicila”, “policiclo” e “policíclico” usados neste relatório se referem a dois ou mais anéis (por exemplo, cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas, heteroarilas e/ou heterociclicilas) em que dois ou mais átomos são comuns a dois anéis adjacentes, por exemplo, os anéis são “anéis fundidos”. Cada um dos anéis do policiclo pode ser substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, cada anel do policiclo contém de 3 a 10 átomos no anel, preferivelmente, de 5 a 7.

[00137]O termo “carbonato” é reconhecido na técnica e se refere a um grupo $-\text{OCO}_2\text{-R}^{30}$, em que R^{30} representa um grupo hidrocarbila.

[00138]O termo “carbóxi”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo representado pela fórmula $-\text{CO}_2\text{H}$.

[00139]O termo “éster”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, em que R^{30} representa um grupo hidrocarbila.

[00140]O termo “éter”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo hidrocarbila ligado através de um oxigênio a um outro grupo hidrocarbila. Consequentemente, um substituinte éter de um grupo hidrocarbila pode ser hidrocarbíl-O-. Os éteres podem ser simétricos ou assimétricos. Exemplos de éteres incluem, mas não são limitados a heterociclo-O-heterociclo e aril-O-heterociclo. Éteres incluem grupos “alcoxialquila”, que podem ser representados pela fórmula geral alquil-O-alquila.

[00141]O termo “sulfato” é reconhecido na técnica e se refere ao grupo $-\text{OSO}_3\text{H}$ ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00142]O termo “sulfonamida” é reconhecido na técnica e se refere ao grupo

representado pelo fórmula geral $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \xi - \text{S} - \text{N} \\ \parallel \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{R}^{30} \quad \text{R}^{29} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}^{30} \\ \diagup \\ \text{O} = \text{S} \\ \diagdown \quad \parallel \\ \xi - \text{N} \quad \text{O} \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{R}^{29} \end{array}$, em que R^{29} e R^{30} , independentemente, representa hidrogênio ou hidrocarbila, tal como alquila ou R^{29} e

R³⁰ tomados juntamente com os átomos de intervenção completando um heterociclo que apresenta de 4 a 8 átomos na estrutura do anel.

[00143]O termo “sulfóxido” é reconhecido na técnica e se refere ao grupo -S(O)-R³⁰, em que R³⁰ representa um hidrocarbila.

[00144]O termo “sulfonato” é reconhecido na técnica e se refere ao grupo SO₃H ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

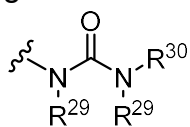
[00145]O termo “sulfona” é reconhecido na técnica e se refere ao grupo -S(O)₂-R³⁰, em que R³⁰ representa um hidrocarbila.

[00146]O termo “tioalquila”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo alquila substituído por um grupo tiol.

[00147]O termo “tioéster”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo -C(O)SR³⁰ ou -SC(O)R³⁰, em que R³⁰ representa um hidrocarbila.

[00148]O termo “tioéter”, conforme usado neste relatório, é equivalente a um éter, em que o oxigênio é substituído por um enxofre.

[00149]O termo “ureia” é reconhecido na técnica e pode ser representado pela fórmula geral



, em que R²⁹ e R³⁰, independentemente, representam hidrogênio ou um hidrocarbila, tal como alquila ou qualquer ocorrência de R²⁹ tomado juntamente com R³⁰ e os átomos de intervenção completando um heterociclo que apresenta de 4 a 8 átomos na estrutura do anel.

[00150]O termo “substituído”, conforme usado neste relatório, se refere às porções que apresentam substituintes que substituem um ou mais hidrogênios em um ou mais carbonos da cadeia principal. Será entendido que “substituição” ou “substituído por” inclui o implícito, contanto que tal substituição esteja de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do substituinte, e que a substituição resulte em um composto estável, por exemplo, que não sofre espontaneamente

transformação, tal como por reagrupamento, ciclização, eliminação, etc. Conforme usado neste relatório, o termo “substituído” inclui todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Em um amplo aspecto, os substituintes permissíveis incluem substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos de compostos orgânicos. Os substituintes permissíveis podem ser um ou mais e os mesmos ou diferentes para compostos orgânicos apropriados. Para propósitos deste pedido, os heteroátomos, tais como nitrogênio, podem apresentar substituintes hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permissíveis de compostos orgânicos descritos neste relatório que satisfazem as valências dos heteroátomos. Em algumas formas de realização, “substituído” significa que o grupo ou porção especificado conduz um, dois ou três substituintes. Em outras formas de realização, “substituído” significa que o grupo ou porção especificado conduz um ou dois substituintes. Ainda em outras formas de realização, “substituído” se refere ao grupo ou porção especificado que conduz um substituinte.

[00151]Os substituintes podem incluir quaisquer substituintes descritos neste relatório, por exemplo, um halogênio, um hidroxila, um carbonila (tal como um carboxila, um alcóxicarbonila, um formila ou um acila), um tiocarbonila (tal como um tioéster, um tioacetato ou um tioformiato), um alcóxila, um fosforila, um fosfato, um fosfonato, um fosfinato, um amino, um amido, uma amidina, uma imina, um ciano, um nitro, um azido, um sulfidríla, um alquiltio, um sulfato, um sulfonato, um sulfamóila, um sulfonamido, um sulfonila, um heterociclila, um araquila ou uma porção aromática ou heteroaromática. Será entendido pelos técnicos no assunto que os substituintes, por si só, podem ser substituídos, se apropriado.

[00152]A menos que especificamente estabelecido como “não substituído”, referências às porções químicas neste relatório incluem variantes substituídas. Por exemplo, referência a um grupo ou porção “aril” implicitamente inclui variantes substituídas e não substituídas. O termo “não substituído” se refere a tal grupo

especificado que não conduz substituintes.

[00153]O termo “opcionalmente substituído”, conforme usado neste relatório, significa que a substituição é opcional e, portanto, é possível que o átomo ou porção designado não seja substituído.

[00154]Qualquer dissubstituinte referido neste relatório abrange as várias possibilidades de ligação quando mais do que uma de tais possibilidades são permitidas. Por exemplo, referência ao dissubstituinte -A-B-, onde $A \neq B$, se refere, neste relatório, a tal dissubstituinte com A ligado a um primeiro membro substituído e B ligado a um segundo membro substituído, e também se refere a tal dissubstituinte com A ligado ao segundo membro substituído e B ligado ao primeiro membro substituído.

[00155]“Grupo de proteção”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo de átomos que, quando ligados a um grupo funcional reativo em uma molécula, mascaram, reduzem ou previnem a reatividade do grupo funcional. Tipicamente, um grupo de proteção pode ser seletivamente removido, conforme desejado, durante o curso de uma síntese. Exemplos de grupos de proteção podem ser encontrados em Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3ª Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY e Harrison *et al.*, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1 a 8, 1971 a 1996, John Wiley & Sons, NY. Grupos de proteção de nitrogênio representativos incluem, mas não são limitados a grupos formila, acetila, trifluoroacetila, benzila, benziloxycarbonila (“CBZ”), terc-butoxycarbonila (“Boc”), trimetilsilila (“TMS”), 2-trimetilsilil-etanossulfonila (“TES”), tritila e tritila substituído, aliloxycarbonila, 9-fluorenilmetiloxycarbonila (“Fmoc”), nitro-veratriloxy-carbonila (“NVOC”) e semelhantes. Grupos de proteção de hidroxila representativos incluem, mas não são limitados àqueles onde o grupo hidroxila é acilado (esterificado) ou alquilado, tal como éteres benzílicos e tritílicos, assim como éteres alquílicos, éteres tetra-hidropiranílicos, éteres trialkilsilílicos (por exemplo, grupos TMS ou TIPS),

ésteres glicólicos, tais como derivados de etileno glicol e propileno glicol e éteres alílicos.

[00156]O termo “farmaceuticamente aceitável” é utilizado neste relatório para se referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo da avaliação médica, adequados para o uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação excessivos, proporcionais a uma razão benefício/risco razoável.

[00157]Um “sal farmaceuticamente aceitável” significa um sal de um ácido ou base livre de um composto representado neste relatório que não é tóxico, biologicamente tolerável ou, de outro modo, biologicamente adequado para a administração ao indivíduo. Veja, em geral, S.M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1 a 19. Sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos são aqueles que são farmacologicamente eficazes e adequados para o contato com os tecidos de indivíduos sem toxicidade, irritação ou resposta alérgica indevidas. Um composto descrito neste relatório pode possuir um grupo suficientemente ácido, um grupo suficientemente básico, os dois tipos de grupos funcionais ou mais do que um de cada tipo e, conseqüentemente, reagir com algumas bases inorgânicas ou orgânicas e ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmaceuticamente aceitável.

[00158]Para um composto descrito neste relatório que contém um grupo básico, tal como uma amina, um sal farmaceuticamente aceitável pode ser preparado por qualquer método adequado disponível na técnica, por exemplo, tratamento da base livre com um ácido inorgânico, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico e semelhantes ou com um ácido orgânico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiônico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico,

ácido isetiônico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, um ácido piranosidila, tal como ácido glicurônico ou ácido galacturônico, um ácido alfa-hidróxi, tal como ácido mandélico, ácido cítrico ou ácido tartárico, um aminoácido, tal como ácido aspártico ou ácido glutâmico, um ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico ou ácido cinâmico, um ácido sulfônico, tal como ácido laurilsulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico ou ácido etanossulfônico ou qualquer mistura compatível de ácidos, tais como aqueles dados como exemplos neste relatório, e qualquer outro ácido e mistura dos mesmos são considerados como equivalentes ou substitutos aceitáveis na luz do nível habitual da prática desta tecnologia.

[00159]Para um composto descrito neste relatório que contém um grupo ácido, tal como um grupo ácido carboxílico, sais de adição de base podem ser preparados por qualquer método adequado disponível na técnica, por exemplo, tratamento de tal composto com uma quantidade suficiente da base desejada, pura ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados aos sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, amônio, zinco ou magnésio ou outros sais metálicos; sais de amino orgânicos, tais como, sais de alquil, dialquil, trialquil ou tetra-alquil amônio.

[00160]Outros exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a cansilatos, sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, mono-hidrogenofosfatos, di-hidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos,

propilsulfonatos, besilatos, xilenossulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, acetatos de fenila, propionatos de fenila, butiratos de fenila, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos e mandelatos. A lista de outros sais farmaceuticamente aceitáveis adequados é encontrada em Remington's Pharmacautical Sciences, 17ª Edição, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

[00161]As formas neutras dos compostos são, preferivelmente, regeneradas pelo contato do sal com uma base ou ácido e isolamento do composto precursor na maneira convencional. A forma precursora do composto difere das várias formas de sal em determinadas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas, de outro modo, os sais são equivalentes à forma precursora do composto para os propósitos do presente pedido.

[00162]O termo "pró-fármaco" abrange os compostos que, sob condições fisiológicas, são convertidos nos agentes terapeuticamente ativos do presente pedido, por exemplo, um composto descrito neste relatório. Um método comum para fabricar um pró-fármaco é incluir uma ou mais porções selecionadas que são hidrolisadas sob condições fisiológicas para produzir a molécula desejada. Em certas formas de realização, o pró-fármaco é convertido por uma atividade enzimática do animal hospedeiro. Por exemplo, um pró-fármaco com um grupo nitro em um anel aromático pode ser reduzido por redutase para gerar o grupo amino desejado do composto ativo correspondente *in vivo*. Em um outro exemplo, grupos funcionais, tais como um hidroxila, carbonato ou ácido carboxílico no composto precursor são apresentados como um éster, que pode ser clivado por esterases. Adicionalmente, grupos amina nos compostos precursores são apresentados nas formas N-alquiladas ou N-aciladas, mas não limitados ao carbamato (Simplicio *et al*, "Prodrugs for Amines", *Molecules*, (2008), 13:519 a 547). Em certas formas de realização, alguns ou todos os compostos descritos neste relatório em uma formulação representada acima podem ser substituídos pelo pró-fármaco adequado correspondente.

[00163]Um “pró-fármaco farmaceuticamente aceitável” é um pró-fármaco que não é tóxico, biologicamente tolerável e, de outro modo, biologicamente adequado para a administração ao indivíduo. Procedimentos ilustrativos para a seleção e preparação de derivados de pró-fármacos adequados são descritos, por exemplo, em “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[00164]Um “metabólito farmaceuticamente ativo” ou “metabólito” se refere a um produto farmacologicamente ativo de metabolismo/modificação bioquímica de um composto descrito neste relatório, por exemplo, um composto da fórmula (I), (Ia) ou (Ib) ou sal do mesmo, sob condições fisiológicas, por exemplo, através de determinada via enzimática. Por exemplo, um metabólito oxidativo é formado por oxidação do composto precursor durante o metabolismo, tal como a oxidação de um anel piridina em piridina-N-óxido. Em um outro exemplo, um metabólito oxidativo é formado por desmetilação de um grupo metóxi para resultar em um grupo hidroxila.

[00165]Os pró-fármacos e metabólitos ativos de um composto podem ser determinados usando técnicas de rotina conhecidas ou disponíveis no ramo. Veja, por exemplo, Bertolini *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011 a 2016; Shan *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765 a 767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220 a 230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255 a 331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); e Larsen, *Design and Application of Prodrugs*, *Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

[00166]Os compostos da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) e (Va), conforme divulgado neste relatório, também podem existir como vários “solvatos” ou “hidratos”. Um “hidrato” é um composto que existe em uma composição com moléculas de água. A composição pode incluir água em quantidades estequiométricas, tais como um mono-hidrato ou um di-hidrato ou pode incluir água em quantidades aleatórias. Um “solvato” é uma composição similar, exceto que um solvente que não água, tal como com metanol, etanol, dimetilformamida, éter dietílico

e semelhantes substitui a água. Por exemplo, metanol ou etanol pode formar um “alcoolato”, “ que pode ser novamente estequiométrico ou não estequiométrico. As misturas de tais solvatos ou hidratos também podem ser preparadas. A fonte de tal solvato ou hidrato pode ocorrer a partir do solvente de cristalização, inerente no solvente de preparação ou cristalização ou adventícia a tal solvente.

[00167]Os compostos do pedido, incluindo seus sais farmaceuticamente aceitáveis e pró-fármacos, podem existir como vários polimorfos, pseudopolimorfos ou no estado amorfo. O termo “polimorfo”, conforme usado neste relatório, se refere às formas cristalinas diferentes do mesmo composto e outras formas moleculares no estado sólido, incluindo pseudo-polimorfos, tais como hidratos, solvatos ou sais do mesmo composto. Polimorfos cristalinos diferentes apresentam estruturas cristalinas diferentes, devido a um empacotamento diferente de moléculas na rede cristalina, como um resultado de mudanças na temperatura, pressão ou variações no processo de cristalização. Os polimorfos diferem um do outro em suas propriedades físicas, tais como características de difração de raios X, estabilidade, pontos de fusão, solubilidade ou taxas de dissolução em certos solventes. Assim, formas polimórficas cristalinas são aspectos importantes no desenvolvimento de formas de dosagem adequadas na indústria farmacêutica.

[00168]O presente pedido ainda abrange compostos isolados, de acordo com a fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va). O termo “composto isolado” se refere a uma preparação de um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou uma mistura de compostos, de acordo com a fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va), em que o composto isolado foi separado dos reagentes usados e/ou subprodutos formados na síntese do composto ou compostos. “Isolado” não significa que a preparação é tecnicamente pura (homogênea), mas é suficientemente pura ao composto em uma forma em que o mesmo pode ser terapeuticamente usado. Preferivelmente, um “composto isolado”

se refere a uma preparação de um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou uma mistura de compostos, de acordo com a fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va), que contém o composto nomeado ou mistura de compostos, de acordo com a fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) em uma quantidade de pelo menos 10 por cento em peso do peso total. Preferivelmente, a preparação contém o composto nomeado ou mistura de compostos em uma quantidade de pelo menos 50 % em peso do peso total; mais preferivelmente, pelo menos 80 % em peso do peso total; e, mais preferivelmente, pelo menos 90 %, pelo menos 95 % ou pelo menos 98 % em peso do peso total da preparação.

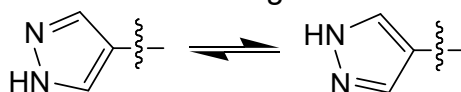
[00169]Os compostos do pedido e intermediários podem ser isolados de suas misturas de reação e purificados por técnicas padrão, tais como filtração, extração líquido-líquido, extração de fase sólida, destilação, recristalização ou cromatografia, incluindo cromatografia instantânea em coluna ou HPLC.

ISOMERISMO E TAUTOMERISMO NOS COMPOSTOS DESCRITOS

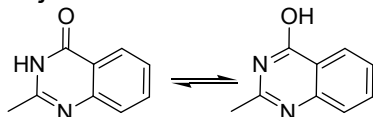
Tautomerismo

[00170]Dentro do presente pedido deve ser entendido que um composto descrito neste relatório ou um sal do mesmo pode exibir o fenômeno de tautomerismo por meio do qual dois compostos químicos que são capazes de interconversão fácil por meio da troca de um átomo de hidrogênio entre dois átomos, para os quais forma uma ligação covalente. Visto que os compostos tautoméricos existem no equilíbrio móvel entre si, eles podem ser considerados como formas isoméricas diferentes do mesmo composto. Deve ser entendido que os desenhos das fórmulas neste relatório descritivo podem representar apenas umas das formas tautoméricas possíveis. Entretanto, também deve ser entendido que a pedido abrange qualquer forma tautomérica e não deve ser meramente limitada a qualquer forma tautomérica utilizada nos desenhos das fórmulas. Os desenhos das fórmulas neste relatório descritivo

podem representar apenas uma das formas tautoméricas possíveis e deve ser entendido que o relatório descritivo abrange todas as formas tautoméricas possíveis do compostos desenhados, não apenas aquelas formas que foram convenientes para exibição gráfica neste relatório. Por exemplo, o tautomerismo pode ser exibido por um grupo pirazolila ligado, conforme indicado pela linha ondulada. Embora os substituintes sejam denominados um grupo 4-pirazolila, é evidente que um átomo de nitrogênio diferente conduz o átomo de hidrogênio em cada estrutura.



[00171]Tal tautomerismo também pode ocorrer com pirazóis substituídos, tais como 3-metila, 5-metila ou 3,5-dimetilpirazóis, e semelhantes. Um outro exemplo de tautomerismo é o tautomerismo amido-imido (lactama-lactima quando cíclico), tal como é observado em compostos heterocíclicos condutores de um átomo de oxigênio no anel adjacente a um átomo de nitrogênio no anel. Por exemplo, o equilíbrio:



são um exemplo de tautomerismo.

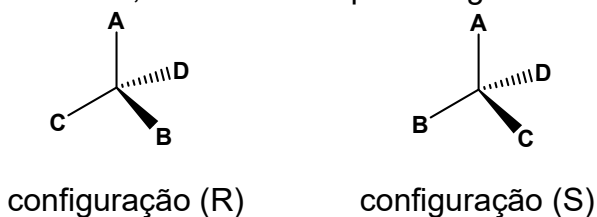
Consequentemente, uma estrutura representada neste relatório como um tautômero também incluem o outro tautômero.

Isomerismo Óptico

[00172]Será entendido que, quando os compostos do presente pedido contêm um ou mais centros quirais, os compostos podem existir nas, e podem ser isolados como formas enantioméricas ou diastereoméricas puras ou como misturas racêmicas. O presente pedido, portanto, inclui quaisquer enantiômeros, diastereômeros, racematos possíveis em suas formas puras ou misturas dos mesmos, e sais dos compostos do pedido.

[00173]Os isômeros resultantes da presença de um centro quiral compreendem um par de isômeros não superponíveis que são chamados “enantiômeros”. Enantiômeros únicos de um composto puro são opticamente ativos,

isto é, são capazes de girar o plano da luz polarizada plana. Os enantiômeros únicos são designados, de acordo com o sistema de *Cahn-Ingold-Prelog*. A prioridade dos substituintes é classificada com base nos pesos atômicos, um peso atômico maior, conforme determinado pelo procedimento sistemático, apresentando uma classificação de prioridade maior. Uma vez que a classificação de prioridade dos quatro grupos é determinada, a molécula é orientada, de modo que o grupo de classificação mais baixa é apontado para longe do observador. Depois, se a ordem de classificação descendente dos outros grupos prossegue no sentido horário, a molécula é designada (*R*) e se a classificação descendente dos outros grupos prossegue no sentido anti-horário, a molécula é designada (*S*). No exemplo no Esquema 14, a classificação de *Cahn-Ingold-Prelog* é $A > B > C > D$. Quanto mais baixa é a classificação do átomo, D é orientado para longe do observador.



[00174]Em certas formas de realização, a preparação terapêutica pode ser enriquecida para fornecer predominantemente um enantiômero de um composto (por exemplo, da fórmula (I), (Ia) ou (Ib)). Uma mistura enantiomericamente enriquecida pode compreender, por exemplo, pelo menos 60 por cento em mol de um enantiômero ou, mais preferivelmente, pelo menos 75, 90, 95 ou ainda 99 por cento em mol. Em certas formas de realização, um composto da invenção pode apresentar mais do que 30 % ee, 40 % ee, 50 % ee, 60 % ee, 70 % ee, 80 % ee, 90 % ee ou ainda 95 % ou mais ee. Em certas formas de realização, o composto enriquecido em um enantiômero é substancialmente livre do outro enantiômero, em que substancialmente livre significa que a substância em questão constitui menos do que 10 % ou menos do que 5 % ou menos do que 4 % ou menos do que 3 % ou menos do que 2 % ou menos do que 1 % em comparação à quantidade do outro enantiômero, por exemplo, na composição

ou mistura de composto. Por exemplo, se uma composição ou mistura de composto contém 98 gramas de um primeiro enantiômero e 2 gramas de um segundo enantiômero, poderia conter 98 por cento em mol do primeiro enantiômero e apenas 2 % do segundo enantiômero.

[00175]Em certas formas de realização, os compostos do pedido podem apresentar mais do que um estereocentro. Em certas formas de realização, os compostos do pedido podem ser enriquecidos em um ou mais diastereômeros. Por exemplo, um composto do pedido pode apresentar mais do que 30 % de, 40 % de, 50 % de, 60 % de, 70 % de, 80 % de, 90 % de ou ainda 95 % ou mais de.

[00176]Isômeros ópticos isolados podem ser purificados a partir das misturas racêmicas por técnicas de separação quiral bem conhecidas, tais como, mas não limitadas à cromatografia em fase normal e reversa e cristalização. De acordo com tal método, uma mistura racêmica de um composto do pedido ou um intermediário quiral do mesmo, é separada usando um sal quiral ou realizada em uma coluna Chiralcell OD. A coluna é operada, de acordo com as instruções do fabricante.

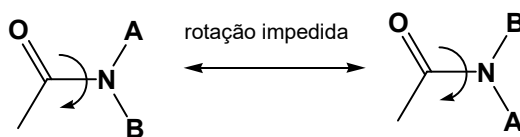
[00177]Isômeros ópticos isolados (compostos enantiomericamente puros) também podem ser preparados pelo uso de quirais intermediários ou catalisadores na síntese. Quando um intermediário sintético quiral é usado, o centro óptico (centro quiral) pode ser preservado sem racemização em todo o restante do procedimento preparativo, como é bem conhecido na técnica. O catalisador quiral pode ser usado para comunicar pelo menos algum grau de pureza enantiomérica aos produtos de reações catalisadas pelo catalisador quiral. E, em alguns casos, os compostos que apresentam pelo menos algum grau de enriquecimento enantiomérico podem ser obtidos por processos físicos, tais como cristalização seletiva de sais ou complexos formados com adjuvantes quirais.

[00178]Uma variedade de compostos no presente pedido podem existir, em particular, formas geométricas ou estereoisoméricas. O presente pedido inclui todos

os tais compostos, incluindo tautômeros, isômeros cis e trans, enantiômeros R e S, diastereômeros, isômeros (D), isômeros (L), as misturas racêmicas dos mesmos, e outras misturas dos mesmos, conforme abrangidos no escopo deste pedido. Todas as formas tautoméricas são abrangidas no presente pedido. Átomos de carbono assimétricos adicionais podem estar presentes em um substituinte, tal como um grupo alquila. Todos os tais isômeros, assim como misturas dos mesmos, são incluídos neste pedido, a menos que a forma estereoquímica ou isomérica seja especificamente indicada.

Isomerismo Rotacional

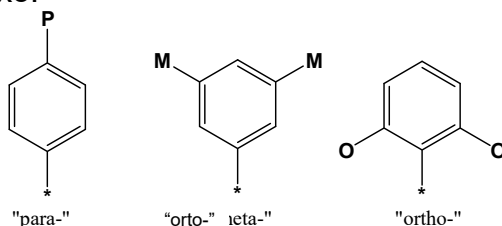
[00179]Deve ser entendido que, devido às propriedades químicas (isto é, ressonância que empresta algum caráter de ligação dupla à ligação C-N) de rotação restrita sobre a ligação amida (conforme ilustrado abaixo), é possível observar espécies de rotâmero separadas e até, em algumas circunstâncias, isolar tais espécies (veja abaixo). Ainda deve ser entendido que certos elementos estruturais, incluindo massa estérica ou substituintes sobre o nitrogênio da amida, podem acentuar a estabilidade de um rotâmero na medida em que um composto pode ser isolado e existir indefinidamente como um rotâmero estável único. O presente pedido, portanto, inclui quaisquer rotâmeros estáveis possíveis da fórmula (I) que são biologicamente ativos no tratamento de câncer ou outros estados de doença proliferativa.



Regioisomerismo

[00180]Os compostos preferidos do presente pedido apresentam um arranjo espacial particular de substituintes nos anéis aromáticos, que estão relacionados à relação de atividade da estrutura demonstrada pela classe do composto. Frequentemente, tal arranjo de substituição é denotado por um sistema de

numeração; entretanto, os sistemas de numeração não são frequentemente compatíveis entre sistemas de anel diferentes. Nos sistemas aromáticos de seis membros, os arranjos espaciais são especificados pela nomenclatura comum “para” para 1,4-substituição, “meta” para 1,3-substituição e “orto” para 1,2-substituição, conforme mostrado abaixo.



Marcação Isotópica nos Compostos Descritos

[00181]O presente pedido ainda inclui todos os compostos isotopicamente marcados farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va)). Um composto “isotopicamente” ou “radiomarcado” é um composto onde um ou mais átomos são substituídos ou substituídos por um átomo que apresenta uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa tipicamente encontrado na natureza (isto é, de ocorrência natural). Por exemplo, em certas formas de realização, nos compostos (por exemplo, da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va)), átomos de hidrogênio são substituídos ou substituídos por um ou mais deutério ou trítio (por exemplo, átomos de hidrogênio em um alquila C₁₋₆ ou um alcóxi C₁₋₆ são substituídos por deutério, tal como *d*₃-metóxi ou 1,1,2,2-*d*₄₋₃-metilbutila).

[00182]Certos compostos isotopicamente marcados (por exemplo, compostos da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va)), por exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis nos estudos de distribuição de fármaco e/ou tecido de substrato. Os isótopos radioativos trítio, isto é, ³H, e carbono 14, isto é, ¹⁴C, são particularmente úteis para este propósito, tendo em vista sua facilidade de incorporação e meios fáceis de detecção.

[00183]Tais compostos isotopicamente marcados são úteis em estudos

metabólicos (preferivelmente com ^{14}C), estudos de cinética de reação (por exemplo, com ^2H ou ^3H), técnicas de detecção ou imageamento (tais como tomografia de emissão positrônica (PET) ou tomografia computadorizada com emissão fotônica única (SPECT)), incluindo ensaios de distribuição de fármaco ou tecido de substrato ou no tratamento radioativo de pacientes. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados, tais como deutério (isto é, ^2H), pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia vida *in vivo* aumentada ou exigências de dosagem reduzidas.

[00184]A substituição com isótopos de emissão positrônica, tais como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , e ^{13}N , pode ser útil nos estudos de Topografia de Emissão Positrônica (PET) para examinar ocupação do receptor do substrato.

[00185]Os compostos isotopicamente marcados (por exemplo, da fórmula (I), (Ia) ou (Ib)) ou seus pró-fármacos correspondentes podem, em geral, ser preparados por técnicas convencionais conhecidas aos técnicos no assunto ou por processos análogos àqueles descritos nos exemplos anexos usando um reagente isotopicamente marcado apropriado no lugar do reagente não marcado previamente utilizado. Isótopos adequados que podem ser incorporados nos compostos do presente pedido incluem, mas não são limitados aos isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, cloro e iodo, tais como ^2H (também escrito como D para deutério), ^3H (também escrito como T para trítio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{31}P e ^{32}P .

[00186]Os compostos isotopicamente marcados deste pedido e pró-fármacos dos mesmos podem, em geral, ser preparados por meio da realização dos procedimentos divulgados nos esquemas ou nos exemplos e preparações descritos abaixo substituindo um reagente isotopicamente marcado facilmente disponível por um reagente não isotopicamente marcado.

[00187]Condições podem ser aplicadas a qualquer uma das categorias ou

formas de realização divulgadas, tal que formas de realização ou espécies específicas podem ser excluídas de tais categorias ou formas de realização.

[00188]Em várias formas de realização, o composto ou conjunto de compostos, tais como aqueles usados nos métodos inventivos, podem ser quaisquer combinações e/ou subcombinações das formas de realização listadas acima.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00189]As composições e métodos do presente pedido podem ser utilizadas para tratar um indivíduo, tal como um mamífero, por exemplo, um mamífero humano ou não humano, em necessidade dos mesmos. Quando administrada a um animal, tal como um ser humano, a composição ou o composto é, preferivelmente, administrado como uma composição farmacêutica compreendendo, por exemplo, um composto do pedido e um portador farmaceuticamente aceitável. Em certas formas de realização, o pedido se refere a uma composição farmacêutica compreendendo, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, de acordo com a fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco do mesmo, em associação com pelo menos um portador, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[00190]O termo “portador farmaceuticamente aceitável”, conforme usado neste relatório, se refere a um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, tal como um enchedor líquido ou sólido, diluente, excipiente, solvente ou material encapsulante, que pode atuar, por exemplo, para estabilizar, aumentar a solubilidade ou aumentar a absorção de um composto, tal como um composto do pedido. Cada portador deve ser “aceitável” no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao paciente.

[00191]Os portadores farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, alguns exemplos de materiais que podem servir como portadores farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a: (1)

açúcares, tais como lactose, glicose, sacarose ou dextranos; (2) amidos, tais como amido de milho e amido de batata; (3) celulose e seus derivados, tais como carboximetil celulose sódica, etil celulose e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositório; (9) óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de caroço de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, tais como glicerol ou propileno glicol; (11) polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; (12) ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; (13) ágar; (14) agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água livre de pirogênio; (17) solução salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções tampão fosfato; (21) antioxidantes, tais como ácido ascórbico ou glutatona; e (22) outras substâncias compatíveis não tóxicas utilizadas em formulações farmacêuticas, tais como agentes quelantes, proteínas de baixo peso molecular ou outros estabilizadores ou excipientes.

[00192]A escolha de um portador farmacêuticamente aceitável, incluindo um agente fisiologicamente aceitável, depende, por exemplo, da via de administração da composição. A composição farmacêutica pode ser um sistema de liberação de fármaco autoemulsificante ou um automicroemulsificante. A composição farmacêutica também pode ser um lipossoma ou outra matriz polimérica, que pode ser incorporado na mesma. Lipossomas, por exemplo, que compreendem fosfolipídeos ou outros lipídeos, são portadores não tóxicos, fisiologicamente aceitáveis e metabolizáveis que são relativamente simples de preparar e administrar.

[00193]Agentes umectantes, emulsificantes e lubrificantes, tais como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, assim como agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes, preservantes e antioxidantes também podem estar presentes nas composições. Tais

composições líquidas pode conter opcionalmente: excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como agentes de suspensão (por exemplo, sorbitol, metil celulose, alginato de sódio, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio e semelhantes); veículos não aquosos, por exemplo, óleo (por exemplo, óleo de amêndoas ou óleo de coco fracionado), propileno glicol, álcool etílico ou água; preservantes (por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila ou propila ou ácido sórbico); agentes umectantes, tais como lecitina; e, se desejado, agentes flavorizantes ou corantes.

[00194]Exemplos de antioxidantes farmacologicamente aceitáveis incluem: (1) antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cloridreto de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e semelhantes; (2) antioxidantes solúveis em óleo, tais como palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propila, alfa-tocoferol, e semelhantes; e (3) agentes quelantes metálicos, tais como ácido cítrico, ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico e semelhantes.

[00195]Uma composição farmacêutica pode ser administrada a um indivíduo por quaisquer vias de administração incluindo, mas não limitadas a, por exemplo, oralmente (por exemplo, remédios líquidos como em soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas, tabletes, pílulas, cápsulas (incluindo cápsulas polvilhadas e cápsulas de gelatina), bolos, pós, grânulos, pastas para aplicação na língua); absorção através da mucosa oral (por exemplo, sublingualmente); analmente, retalmente ou vaginalmente (por exemplo, como um pessário, creme ou espuma); parenteralmente (incluindo intramuscularmente, intravenosamente, subcutaneamente ou intratecalmente, por exemplo, como uma solução ou suspensão estéril); nasalmente; intraperitonealmente; subcutaneamente; transdermicamente (por exemplo, como um emplastro aplicado na pele); e topicamente (por exemplo, como

um creme, unguento ou pulverização aplicado na pele ou como uma gota ocular). A composição ou composto também pode ser formulado para inalação. Em certas formas de realização, a composição ou composto pode ser simplesmente dissolvido ou colocado em suspensão em água estéril. Detalhes de vias de administração apropriadas e composições adequadas para as mesmas podem ser encontrados, por exemplo, nas Patentes U.S. N^{os} 6.110.973, 5.763.493, 5.731.000, 5.541.231, 5.427.798, 5.358.970 e 4.172.896, assim como em patentes citadas nas mesmas. Composições estéreis também são consideradas pelo pedido, incluindo as composições que estão de acordo com regulamentos nacionais e locais que governam tais composições. Preferivelmente, as composições são formuladas para administração intravenosa ou oral.

[00196]Para administração oral, os compostos do pedido podem ser fornecidos em uma forma sólida, tal como um tablete, pílulas, drágeas, pós, grânulos ou cápsula ou como uma solução, emulsão ou suspensão. Para preparar as composições orais, o ingrediente ativo é misturado com um ou mais portadores farmacêuticamente aceitáveis, tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio, e/ou qualquer um entre os seguintes: (1) enchedores ou expansores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e/ou ácido silícico; (2) aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e/ou acácia; (3) umectantes, tais como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio; (5) agentes retardadores de solução, tais como parafina; (6) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; (7) agentes umectantes, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol; (8) absorventes, tais como caulim e argila bentonita; (9) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e misturas dos mesmos; (10) agentes complexantes, tais como, ciclodextrinas

modificadas e não modificadas; (11) agentes corantes; (12) agentes emulsificantes e de suspensão, tais como, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol, ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonita, ágar e tragacanto; e (13) outras substâncias compatíveis não tóxicas utilizadas em formulações farmacêuticas, tais como, sem limitação, agentes tamponantes, agentes perfumantes e preservantes, agentes adoçantes, agentes flavorizantes.

[00197]Tabletes orais podem ser preparados por compressão ou moldagem, opcionalmente, com um ou mais ingredientes acessórios, tais como diluentes, agentes desintegrantes, agentes de ligação, agentes lubrificantes, agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes preservantes. Enchedores inertes adequados incluem carbonato de sódio e cálcio, fosfato de sódio e cálcio, lactose, amido, açúcar, glicose, metil celulose, estearato de magnésio, manitol, sorbitol e semelhantes. Excipientes orais líquidos exemplares incluem etanol, glicerol, água e semelhantes. Amido, polivinil-pirrolidona (PVP), amido glicolato de sódio, celulose microcristalina e ácido algínico são agentes desintegrantes exemplares. Agentes de ligação podem incluir hidroxipropilmetil celulose, amido e gelatina. O agente lubrificante, se presente, pode ser estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Se desejado, os tabletes podem ser revestidos com um material, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila para retardar a absorção no trato gastrointestinal ou pode ser revestido com um revestimento entérico.

[00198]Outras formas de dosagem sólidas das composições farmacêuticas, tais como drágeas, cápsulas (incluindo cápsulas polvilhadas e cápsulas de gelatina), pílulas e grânulos, podem ser opcionalmente registradas ou preparadas com revestimentos e invólucros, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Por exemplo, para preparar cápsulas de gelatina duras, ingredientes ativos podem ser misturados com um diluente sólido, semissólido ou líquido. Cápsulas de gelatina moles podem ser

preparadas por meio da mistura do ingrediente ativo com água, óleo, tal como óleo de amendoim ou óleo de oliva, parafina líquida, uma mistura de mono e di-glicerídeos de ácidos graxos de cadeia curta, polietilenoglicol 400 ou propilenoglicol.

[00199]As composições farmacêuticas também podem ser formuladas, de modo a fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo nas mesmas usando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose em proporções variadas para fornecer o perfil de liberação desejado, outras matrizes poliméricas, lipossomas e/ou microesferas. As composições podem ser esterilizadas, por exemplo, por meio de filtração através de um filtro de retenção de bactérias ou incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso. Estas composições também podem conter opcionalmente agentes opacificadores e podem ser de uma composição, as quais liberam apenas os ingredientes ativos ou preferencialmente, em uma determinada parte do trato gastrointestinal, opcionalmente, em uma maneira retardada. Exemplos de composições de embebimento que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O ingrediente ativo também pode estar na forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais entre os excipientes descritos acima.

[00200]Formas de dosagem líquidas úteis para a administração oral incluem emulsões farmaceuticamente aceitáveis, líofilos para reconstituição, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires ou podem ser liofilizadas ou apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Além do ingrediente ativo, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, tais como, por exemplo, água ou outros solventes, ciclodextrinas e derivados das mesmas, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, óleos

(em particular, óleos de caroço de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, mamona e gergelim), glicerol, álcool tetra-hidrofurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano e misturas dos mesmos.

[00201]Além disso, as formulações das composições farmacêuticas para administração à boca podem ser apresentadas como um colutório ou uma pulverização oral ou um unguento oral.

[00202]As frases “administração parenteral” e “parenteralmente administrado” usadas neste relatório significam modos de administração, exceto administração enteral e tópica, usualmente, por injeção, e inclui, sem limitação, injeção intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intranasal, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal e intraesternal e infusão.

[00203]Para uso parenteral, os agentes do pedido podem ser fornecidos em soluções ou suspensões aquosas estéreis, tamponados em um pH e isotonicidade apropriados ou em óleo parenteralmente aceitável. Veículos aquosos adequados incluem solução de Ringer e cloreto de sódio isotônico. Tais formas podem ser apresentadas na forma de dose unitária, tal como ampolas ou dispositivos de injeção descartáveis, nas formas de múltiplas doses, tais como frascos a partir dos quais a dose apropriada pode ser retirada ou em uma forma sólida ou pré-concentrada que pode ser reconstituída em uma formulação injetável estéril, tal como soluções ou dispersões exatamente antes do uso, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente intencionado ou agentes de suspensão ou espessantes. Doses de infusão ilustrativas variam de cerca de 1 a 1000 µg/kg/minuto de agente misturado com um portador farmacêutico durante um período que varia de vários minutos a vários dias.

[00204]Exemplos de adequado portadores aquosos e não aquosos que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas do pedido incluem água, etanol,

polióis (tais como glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol e semelhantes), e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais, tais como óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etila. Fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, tais como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula exigido no caso de dispersões e pelo uso de tensoativos.

[00205]Estas composições também podem conter adjuvantes, tais como preservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser garantida pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico e semelhantes. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio e semelhantes nas composições.

[00206]Em alguns casos, de modo a prolongar o efeito de um fármaco, é desejável reduzir a absorção do fármaco a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo que apresenta solubilidade em água deficiente. A taxa de absorção do fármaco então depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de fármaco parenteralmente administrado é realizada por meio de dissolução ou suspensão do fármaco em um veículo oleoso.

[00207]Formas de depósito injetáveis são preparadas por meio da formação de matrizes microencapsuladas dos compostos individuais em polímeros biodegradáveis, tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da razão de fármaco para polímero e da natureza do polímero particular utilizado, a taxa de liberação de fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis de depósito também são preparadas por meio de captura do fármaco em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com o tecido corporal.

[00208]Em uma forma de realização preferida, quando tais composições farmacêuticas são para a administração humana, particularmente, para vias de administração invasivas (isto é, vias, tais como injeção ou implante, que contornam o transporte ou difusão através de uma barreira epitelial), a solução aquosa é livre de pirogênio ou substancialmente livre de pirogênio. Os excipientes podem ser escolhidos, por exemplo, para efetuar a liberação retardada de um agente ou alvejar seletivamente uma ou mais células, tecidos ou órgãos.

[00209]Para administração retal, vaginal ou uretral, as formulações das composições farmacêuticas podem ser apresentadas como um supositório, que pode ser preparado por meio da mistura de um ou mais compostos ativos com um ou mais excipientes ou portadores não irritantes adequados compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietilenoglicol, uma cera para supositório ou um salicilato, e que é sólido na temperatura ambiente, mas líquido na temperatura corporal e, portanto, se fundirão no reto ou cavidade vaginal e liberarão o composto ativo. As formulações que são adequadas para administração vaginal também incluem pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de pulverização contendo tais portadores, conforme são conhecidos na técnica como apropriados.

[00210]Para aplicações tópicas ou administração transdérmica, os compostos ativos do presente pedido podem ser misturado sob condições estéreis com um portador farmacêuticamente aceitável, e com quaisquer preservantes, tampões, excipientes ou propelentes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco ou misturas dos mesmos. Formas de dosagem para a aplicação tópica incluem pós, pulverizações, unguentos, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastros e inalantes.

[00211]Os compostos ativos podem ser misturados com um portador farmacêutico em uma concentração de cerca de 0,1 % a cerca de 10 % de fármaco

para veículo.

[00212]Pós e pulverizações podem conter, além de um composto ativo, excipientes, tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida ou misturas destas substâncias. As pulverizações, adicionalmente, podem conter propelentes habituais, tais como clorofluoro-hidrocarbonos e hidrocarbonetos não substituídos voláteis, tais como butano e propano.

[00213]Emplastros transdérmicos apresentam a vantagem adicional de fornecer liberação controlada de um composto do presente pedido ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser preparadas por meio da dissolução ou dispersão do composto ativo no meio apropriado. Os acentuadores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa de tal fluxo pode ser controlada por meio do fornecimento de uma membrana de controle de taxa ou dispersão do composto em uma matriz polimérica ou gel.

[00214]Formulações oftálmicas, unguentos oculares, pós, soluções e semelhantes também são considerados no escopo deste pedido. Formulações oftálmicas exemplares são descritas nas Publicações U.S. Nºs 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 e 2005/004074 e Patente U.S. Nº 6.583.124, os conteúdos das quais são incorporados neste relatório como referência. Se desejado, formulações oftálmicas líquidas apresentam propriedades similares às daquelas de fluidos lacrimais, humor aquoso ou humor vítreo ou são compatíveis com tais fluidos. Uma via de administração preferido é a administração local (por exemplo, administração tópica, tal como gotas oculares ou administração por intermédio de um implante).

[00215]Alternativa ou adicionalmente, as composições podem ser formuladas para liberação por intermédio de um cateter, stent, fio ou outro dispositivo intraluminal. A liberação por intermédio de tais dispositivos pode ser especialmente útil para a liberação à bexiga, uretra, ureter, reto ou intestino.

[00216]Métodos de introdução também podem ser fornecidos por dispositivos recarregáveis ou biodegradáveis. Vários dispositivos poliméricos de liberação lenta foram desenvolvidos e testados *in vivo* nos últimos anos para a liberação controlada de fármacos, incluindo produtos biofarmacêuticos proteínicos. Uma variedade de polímeros biocompatíveis (incluindo hidrogéis), incluindo polímeros biodegradáveis e não degradáveis, pode ser usada para formar um implante para a liberação sustentada de um composto em um sítio alvo particular.

[00217]Um médico ou veterinário que habilitado no assunto pode determinar e prescrever facilmente a quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica exigida. O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” ou “dose” ou “dosagem”, conforme usado neste relatório, se refere a uma quantidade ou dose suficiente para, em geral, ocasionar o benefício terapêutico desejado ou uma quantidade suficiente para modular a atividade biológica do receptor alvo em indivíduos que precisam de tal tratamento.

[00218]Quantidades ou dosagens eficazes dos compostos do pedido podem ser determinadas por métodos de rotina, tais como modelagem, aumento de dose ou experimentos clínicos, levando em conta os fatores de rotina. Níveis de dosagem reais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas podem ser variados. Em geral, uma dose diária adequada de um composto ativo usado nas composições e métodos do pedido será aquela quantidade do composto que é a dose eficaz mais baixa para produzir um efeito terapêutico.

[00219]O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto particular ou combinação de compostos utilizados ou dos sais, solvato e pró-fármaco dos mesmos, a via de administração, o tempo de administração, a taxa de excreção do composto particular que será utilizado, a duração do tratamento, outros fármacos, compostos e/ou materiais usados em combinação com o composto particular utilizado, idade, sexo, peso, condição, saúde

geral, histórico médico anterior do paciente que será tratado e a preferência e experiência do médico ou veterinário responsável, e fatores semelhantes bem conhecidos na técnica médica.

[00220]Por exemplo, na escolha de um regime para um indivíduo, tal como um paciente, frequentemente, pode ser necessário iniciar com uma dosagem mais alta e quando a condição está sob controle, reduzir a dosagem. Em um outro exemplo, também é possível iniciar em uma dosagem da composição farmacêutica para o composto em níveis menores do que aqueles exigidos, de modo a obter o efeito terapêutico desejado, e, gradualmente, aumentar a dosagem até que o efeito desejado seja obtido.

[00221]Os compostos do pedido são eficazes em uma ampla faixa de dosagem. Por exemplo, no tratamento de seres humanos adultos, as dosagens de cerca de 0,05 a cerca de 5000 mg, preferivelmente, de cerca de 1 a cerca de 2000 mg, e, mais preferivelmente, entre cerca de 2 e cerca de 2000 mg por dia podem ser usadas. Uma dosagem típica é de cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg por dia ou 25 a 200 mg por dia ou 50 a 100 mg por dia ou menos do que 100 mg por dia.

[00222]Em algumas formas de realização, os compostos do pedido são dispensados na forma de dosagem unitária, incluindo de cerca de 0,05 mg a cerca de 1000 mg de ingrediente ativo juntamente com um portador farmacêuticamente aceitável por dosagem unitária. Em outras formas de realização, uma forma de dosagem unitária inclui de cerca de 10 a cerca de 200 mg de ingrediente ativo. Em outras formas de realização, as formas de dosagem adequadas para administração oral, nasal, pulmonar ou transdérmica incluem de cerca de 125 µg a cerca de 1250 mg, preferivelmente, de cerca de 250 µg a cerca de 500 mg, e, mais preferivelmente, de cerca de 2,5 mg a cerca de 250 mg, dos compostos misturados com um portador ou diluente farmacêuticamente aceitável. Métodos para determinar a eficácia e dosagem são conhecidos aos técnicos no assunto (Isselbacher *et al.* (1996) Harrison's

Principles of Internal Medicine 13^{ed.}, 1814 a 1882, incorporado neste relatório como referência).

[00223]As formas de dosagem podem ser administradas diariamente ou mais do que uma vez ao dia, tal como duas ou três vezes ao dia. Alternativamente, as formas de dosagem podem ser administradas menos frequentemente do que diariamente, tal como a cada dois dias ou semanalmente, se for considerado aconselhável por um médico. Uma dosagem maior pode ser liberada por múltiplas administrações do agente. Em algumas formas de realização, as formas de dosagem são administradas uma, duas ou três vezes ao dia. Em formas de realização preferidas, o composto ativo será administrado uma vez ao dia. Uma vez que a melhora da doença do paciente ocorreu, a dose pode ser ajustada para a manutenção do tratamento. Por exemplo, a dosagem e/ou a frequência de administração podem ser reduzidas como uma função dos sintomas, em um nível no qual o efeito terapêutico ou profilático desejado é mantido. Certamente, se os sintomas forem aliviados em um nível apropriado, o tratamento pode ser interrompido. Os pacientes, entretanto, podem exigir tratamento intermitente em um longo prazo após qualquer recaída dos sintomas. Os pacientes também podem exigir tratamento crônico em um longo prazo.

MÉTODOS E USOS

[00224]Em várias formas de realização, os compostos do pedido podem ser usados para modular, tal como ativar (agonista) ou bloquear a ativação de (antagonista), um receptor de orexina. Consequentemente, em várias formas de realização, o pedido fornece um método para modular um receptor de orexina compreendendo contatar o receptor com uma quantidade ou concentração eficaz de um composto do pedido. O receptor de orexina pode ser OX₁ ou OX₂. Em várias formas de realização, o composto do pedido é um antagonista de um receptor de orexina, tal como OX₁ e/ou OX₂, e pode ser um inibidor seletivo de uma ou outra. Em várias formas de realização, o contato pode ocorrer *in vivo* dentro dos tecidos de um

paciente, tal como um paciente humano. Em várias formas de realização, a modulação de um receptor de orexina, por exemplo, antagonismo de orexina-1, por um composto do pedido pode ser usada para tratar uma doença, transtorno ou condição médica em um paciente, conforme descrito neste relatório.

[00225]Em várias formas de realização, o pedido fornece um método para tratar uma doença, transtorno ou condição médica em um paciente, tal como tratar uma doença, transtorno ou condição médica em que a modulação de um receptor de orexina é medicinalmente indicado, compreendendo administrar ao indivíduo, tal como um paciente, um composto do pedido em uma dose, em uma frequência e uma duração para fornecer um efeito benéfico ao indivíduo. A modulação, tal como agonismo ou antagonismo, de um receptor de orexina pode ser medicinalmente indicada no tratamento de uma doença, transtorno ou condição médica em que o receptor de orexina desempenha um papel metabólico ou regulatório. Certas condições podem ser tratadas por modulação seletiva de uma classe única de receptor de orexina, tal como a modulação de OX₁, embora OX₂ não seja influenciada pela administração do composto do pedido na dose fornecida. Em várias formas de realização, os compostos do pedido podem ser antagonistas de orexina-1 e, alguns dos quais são antagonistas de orexina-1 seletivos com respeito à orexina-2. “Seletivo” significa que um receptor é modulado em concentrações do composto pelo menos 10 vezes menores do que as concentrações nas quais o receptor comparativo é modulado por tal composto. Consequentemente, em várias formas de realização, o composto do pedido pode ser um modulador seletivo, por exemplo, um antagonista, do receptor de orexina OX₁. Em outras formas de realização, o composto do pedido pode ser um modulador seletivo (por exemplo, antagonista) de um receptor de orexina OX₂. Em outras formas de realização, o composto do pedido pode ainda modular outros tipos ou classes de receptores que apresentam afinidade para uma de mais formas da classe orexina de ligantes peptídicos naturais.

[00226]Em várias formas de realização, o pedido fornece um uso de um composto do pedido para o tratamento de uma doença, transtorno ou condição médica em um paciente. Por exemplo, um composto do pedido pode ser usado na preparação de um medicamento para a administração a um paciente que sofre de uma doença, transtorno ou condição médica. Mais especificamente, a doença, transtorno ou condição médica pode compreender um transtorno alimentar, obesidade, alcoolismo ou um transtorno relacionado ao álcool, abuso ou dependência de drogas, um transtorno do sono, uma disfunção cognitiva em um transtorno psiquiátrico ou neurológico, depressão, ansiedade, transtorno do pânico, esquizofrenia, doença de Alzheimer, agressão associada com transtornos neurológicos, tais como doença de Alzheimer, e agressão associada com distúrbios do neurodesenvolvimento, tais como autismo, doença de Parkinson, coreia de Huntington, dor de cabeça, enxaqueca, dor, doenças gastrointestinais, epilepsia, inflamações, doenças imunorrelacionadas, doenças endócrino-relacionadas, câncer, hipertensão, transtorno do comportamento, doença do humor, depressão maníaca, demência, transtorno sexual, transtorno psicosssexual e doença renal. Abuso ou dependência de drogas ou substâncias inclui recidiva. Estes podem incluir abuso ou dependência de cocaína, opiatos, anfetaminas, nicotina, álcool, maconha, heroína e/ou qualquer outra droga de abuso.

[00227]Em outras formas de realização, a doença, transtorno ou condição médica é narcolepsia, insônia, transtornos de aprendizagem, transtornos de memória, depressão, ansiedade, dependência, transtorno obsessivo compulsivo, neurose afetiva, neurose depressiva, neurose de ansiedade, transtorno disrítmico, transtorno do comportamento, doença do humor, disfunção sexual, disfunção psicosssexual, transtorno sexual, esquizofrenia, depressão maníaca, delírio, demência, retardo mental severo ou discinesia (tal como Doença de Huntington ou Síndrome de Tourette), transtornos alimentares (tais como anorexia, bulimia, caquexia ou obesidade), comportamentos alimentares aditivos, comportamento de compulsão

alimentar, doenças cardiovasculares, diabetes, transtornos do apetite/paladar, êmese, vômito, náusea, asma, câncer, doença de Parkinson, Síndrome/Doença de Cushing, adenoma basófilo, prolactinoma, hiperprolactinemia, tumor/adenoma da hipófise, doenças hipotalâmicas, doença inflamatória intestinal, discinesia gástrica, úlcera gástrica, Síndrome de Froehlich, doença da adenohipófise, doenças da hipófise, hipofunção da adenohipófise, hiperfunção da adenohipófise, hipogonadismo hipotalâmico, síndrome de Kallman (anosmia, hiposmia), amenorreia funcional ou psicogênica, hipopituitarismo, hipotireoidismo hipotalâmico, disfunção hipotalâmica-adrenal, hiperprolactinemia idiopática, transtornos hipotalâmicos da deficiência do hormônio de crescimento, deficiência do crescimento idiopática, nanismo, gigantismo, acromegalia, ritmos biológicos e circadianos perturbados, distúrbios do sono associados com doença, tais como transtornos neurológicos, dor neuropática, neuropatia diabética e síndrome das pernas inquietas, doenças cardíacas e pulmonares, insuficiência cardíaca aguda e congestiva, hipotensão, hipertensão, retenção urinária, osteoporose, angina do peito, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, hemorragia subaracnoide, úlceras, alergias, hipertrofia prostática benigna, insuficiência renal crônica, doença renal, tolerância à glicose prejudicada, enxaqueca, enxaqueca episódica, transtornos de dor de cabeça (tais como dor de cabeça do tipo tensão, cefaleia em salvas, outros cefalalgias autonômicas trigeminais, outras dores de cabeça primárias, tais como hemicrania contínua, dores de cabeça secundárias, neuralgia craniana ou dor facial central ou primária), hiperalgesia, dor, sensibilidade acentuada ou exagerada à dor, tal como hiperalgesia, causalgia ou alodinia, dor aguda, dor da queimadura, dor facial atípica, dor neuropática, dor lombar, síndrome da dor regional complexa I ou II, dor artrítica, dor por lesão esportiva, dor relacionada à infecção (por exemplo, HIV), dor pós-quimioterápica, dor pós-acidente vascular cerebral, dor pós-operatória, neuralgia, êmese, náusea, vômito, condições associadas com dor visceral (tais como síndrome

do intestino irritável ou angina), incontinência da bexiga urinária (por exemplo, urge-incontinência), tolerância aos narcóticos ou retirada de narcóticos, transtornos do sono, apneia do sono, parassonia, síndrome *jet lag*, transtornos neurodegenerativos, complexo desinibição-demência-parkinsonismo-amiotrofia, degeneração pálido-ponto-nigral, epilepsia, transtornos da convulsão ou outras doenças relacionadas à disfunção do sistema de orexina geral.

[00228] Ainda em outras formas de realização, os compostos descritos neste relatório são úteis em um método para tratar transtornos incluindo, mas não limitados a transtornos do sono, distúrbios do sono, incluindo aumento da qualidade do sono, melhora da qualidade do sono, aumento da eficiência do sono, aumento da manutenção do sono; aumento da razão do tempo que um indivíduo dorme em relação ao tempo que um indivíduo está tentando dormir; melhora da iniciação do sono; diminuição da latência ou início do sono (o tempo que leva para adormecer); diminuição dificuldades para adormecer; aumento da continuidade do sono; diminuição do número de despertares durante o sono; diminuição do despertar intermitente durante o sono; diminuição da excitação noturna; diminuição do tempo gasto acordado após o início do sono; aumento da quantidade total de sono; redução da fragmentação do sono; alteração do tempo, frequência ou duração dos períodos do sono REM; alteração do tempo, frequência ou duração dos períodos do sono de onda lenta (tais como os estágios 3 ou 4); aumento da quantidade e porcentagem do sono estágio 2; promoção do sono de ondas lentas; aumento da atividade EEG-delta durante o sono; diminuição da excitação noturna, especialmente despertares matinais; aumento do alerta diurno; redução da sonolência diurna; tratamento ou redução de sonolência diurna excessiva; aumento da satisfação com a intensidade do sono; aumento da manutenção do sono; insônia idiopática; problemas do sono; insônia, hipersonia, hipersonia idiopática, repetibilidade de hipersonia, hipersonia intrínseca, narcolepsia, sono interrompido, apneia do sono, insônia, mioclonia noturna,

interrupções do sono REM, *jet-lag*, distúrbios do sono dos trabalhadores por turnos, dissonia, terror noturno, insônia associada com depressão, doenças emocionais/humorais, doença de Alzheimer ou deficiência cognitiva, assim como sonambulismo e enurese, e transtornos do sono que acompanham o envelhecimento; síndrome do pôr-do-sol da doença de Alzheimer; condições associadas com ritmicidade circadiana, assim como transtornos mentais e físicos associadas com viagens através de fusos horários e com horários rotativos de turnos de trabalho, condições devido aos fármacos que causam reduções no sono REM como um efeito colateral; fibromialgia; síndromes que são manifestadas pelo sono não restaurador e dor muscular; apneia do sono que está associada com distúrbios respiratórios durante o sono; condições que resultam de uma qualidade diminuída do sono; aumento da aprendizagem; aumento da memória; aumento da retenção de memória; transtornos alimentares associados com ingestão de comida excessiva e complicações associadas com a mesma, transtornos alimentares compulsivos, obesidade (devido a qualquer causa, se genética ou ambiental), transtornos relacionados à obesidade, incluindo comida em excesso e bulimia nervosa, hipertensão, diabetes, concentrações de insulina no plasma elevadas e resistência à insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, câncer do endométrio, mama, próstata e de cólon, osteoartrite, apneia do sono obstrutiva, colelitíase, cálculo biliar, doença cardíaca, ritmos cardíacos anormais e arritmias, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca coronária, morte súbita, acidente vascular cerebral, doença do ovário policístico, craniofaringioma, a Síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, indivíduos deficientes de GH, baixa estatura variante normal, síndrome de Turner e outras condições patológicas que mostram atividade metabólica reduzida ou uma diminuição no gasto energético de repouso como uma porcentagem da massa livre de gordura total, por exemplo, crianças com leucemia linfoblástica aguda, síndrome metabólica, também conhecida como síndrome X, síndrome da resistência à insulina,

anormalidades do hormônio reprodutivo, disfunção sexual e reprodutiva, tal como fertilidade prejudicada, infertilidade, hipogonadismo em homens e hirsutismo em mulheres, defeitos fetais associados com obesidade materna, transtornos de motilidade gastrointestinal, tais como refluxo gastro-esofágico relacionado à obesidade, transtornos respiratórios, tais como síndrome da obesidade-hipoventilação (síndrome de Pickwickian), falta de ar, transtornos cardiovasculares, inflamação, tal como inflamação sistêmica da vasculatura, arteriosclerose, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dor lombar, doença da vesícula biliar, gota, câncer renal, risco anestésico aumentado, redução do risco de resultados secundários da obesidade, tais como redução do risco de hipertrofia ventricular esquerda; doenças ou transtornos onde a atividade oscilante anormal ocorre no cérebro, incluindo depressão, enxaqueca, dor neuropática, doença de Parkinson, psicose ou esquizofrenia, assim como doenças ou transtornos onde existe ligação anormal de atividade, particularmente, através do tálamo; aumento da função cognitiva; aumento da memória; aumento da retenção de memória; aumento da resposta imune; aumento da função imune; ondas de calor; suor noturno; prolongamento da expectativa de vida; esquizofrenia; transtornos relacionados ao músculo que são controlados pelos ritmos de excitação/relaxamento impostos pelo sistema neural, tais como ritmo cardíaco e outros transtornos do sistema cardiovascular; condições relacionadas à proliferação de células, tais como vasodilatação ou vasorrestrição e pressão sanguínea; câncer; arritmia cardíaca; hipertensão; insuficiência cardíaca congestiva; condições do sistema genital/urinário; transtornos da função sexual e fertilidade; adequação da função renal; responsividade aos anestésicos; doenças do humor, tais como depressão ou, mais particularmente, transtornos depressivos, por exemplo, transtornos depressivos episódicos únicos ou maiores recorrentes e transtornos distímicos ou transtornos bipolares, por exemplo, transtorno bipolar I, transtorno bipolar II, e transtorno ciclotímico, doenças do humor devido a uma condição médica

geral e doenças do humor induzidas por substância; transtornos de ansiedade, incluindo transtorno do estresse agudo, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizado, transtorno obsessivo compulsivo, ataques de pânico, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade por separação, fobia social, fobia específica, doenças do humor induzidas por substância; transtornos de ansiedade, incluindo transtorno do estresse agudo, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizado, transtorno obsessivo compulsivo, ataques de pânico, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade por separação, fobia social, fobia específica, transtorno de ansiedade induzida por substância e ansiedade devido a uma condição médica geral; transtornos neurológicos e psiquiátricos agudos, tais como déficits cerebrais subsequentes à cirurgia cardíaca de ponte de safena e enxerto, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral isquêmico, isquemia cerebral, trauma da medula espinhal, trauma da cabeça, hipoxia perinatal, parada cardíaca, dano neuronal hipoglicêmico; coreia de Huntington; esclerose lateral amiotrófica; esclerose múltipla; dano ocular; retinopatia; transtornos cognitivos; doença de Parkinson idiopático e induzida por fármaco; espasmos musculares e transtornos associados com convulsividade muscular, incluindo tremores, epilepsia, convulsões; transtornos cognitivos, incluindo demência (associada com doença de Alzheimer, isquemia, trauma, problemas vasculares ou acidente vascular cerebral, doença por HIV, doença de Parkinson, doença de Huntington, doença de Pick, doença de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, outras condições médicas gerais ou abuso de substância); delírio, transtornos amnésicos ou declínio cognitivo relacionado à idade; esquizofrenia ou psicose, incluindo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatônica ou não diferenciada), transtorno esquizofreniforme, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, transtorno psicótico breve, transtorno psicótico compartilhado, transtorno psicótico devido a uma condição médica geral e transtorno psicótico induzido por substância; transtornos relacionados

à substância e comportamentos aditivos (incluindo delírio induzido por substância, demência persistente, transtorno amnésico persistente, transtorno psicótico ou transtorno de ansiedade; tolerância, alimentação aditiva, dependência ou retirada de substâncias, incluindo álcool, anfetaminas, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos); transtornos do movimento, incluindo acinesias e síndromes acinético-rígidas (incluindo doença de Parkinson, parkinsonismo induzido por fármaco, parkinsonismo pós-encefálico, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, degeneração corticobasal, complexo parkinsonismo-demência por ALS e calcificação de gânglios basais), síndrome da fadiga crônica, fadiga, incluindo fadiga de Parkinson, fadiga da esclerose múltipla, fadiga causada por um transtorno do sono ou um transtorno do ritmo circadiano, parkinsonismo induzido por medicação (tal como parkinsonismo neuroléptico-induzido, síndrome maligna neuroléptica, distonia aguda neuroléptico-induzida, acatisia aguda neuroléptico-induzida, discinesia tardia neuroléptico-induzida e tremor postural induzido por medicação), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia e discinesia, incluindo tremor (tal como tremor de repouso, tremor essencial, tremor postural e tremor intencional), coreia (tal como coreia de Sydenham, doença de Huntington, coreia hereditária benigna, neuroacantocitose, coreia sintomática, coreia induzida por fármaco e hemibalismo), mioclonia (incluindo mioclonia generalizada e mioclonia focal), tiques (incluindo tiques simples, tiques complexos e tiques sintomáticos), síndrome das pernas inquietas e distonia (incluindo distonia generalizada, tal como distonia idiopática, distonia induzida por fármaco, distonia sintomática e distonia paroxísmica, e distonia focal, tal como blefarospasmo, distonia oromandibular, disfonia espasmódica, torcicolo espasmódico, distonia axial, câibra do escritor distônica e distonia hemiplégica); déficit de atenção/transtorno de hiperatividade (ADHD); transtorno de conduta; enxaqueca; incontinência urinária; tolerância à substância, retirada de substância (incluindo, substâncias, tais como

opiatos, nicotina, produtos com base em tabaco, álcool, benzodiazepinas, cocaína, sedativos, hipnóticos, etc.); psicose; esquizofrenia; ansiedade (incluindo transtorno de ansiedade generalizado, transtorno do pânico e transtorno obsessivo compulsivo); doenças do humor (incluindo depressão, mania, transtornos bipolares); neuralgia trigeminal; perda auditiva; zumbido; dano neuronal, incluindo dano ocular; retinopatia; degeneração macular do olho; êmese; edema cerebral; dor, incluindo estados de dor aguda e crônica, dor severa, dor intratável, dor inflamatória, dor neuropática, dor pós-traumática, dor óssea e das articulações (osteoartrite), dor do movimento repetitivo, dor dental, dor do câncer, dor miofascial (lesão muscular, fibromialgia), dor perioperatória (cirurgia geral, ginecológica), dor crônica, dor neuropática, dor pós-traumática, neuralgia trigeminal, enxaqueca e dor de cabeça da enxaqueca.

[00229]Em outras formas de realização, a doença, transtorno ou condição médica é um transtorno alimentar, obesidade, alcoolismo ou um transtorno relacionado ao álcool, abuso ou dependência de drogas, um transtorno do sono, uma disfunção cognitiva em um transtorno psiquiátrico ou neurológico, depressão, ansiedade, transtorno do pânico, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, dor de cabeça, enxaqueca, dor, doenças gastrointestinais, epilepsia, inflamações, doenças imunorrelacionadas, úlceras, síndrome do intestino irritável, diarreia, refluxo gastroesofágico, doenças endócrino-relacionadas, câncer, hipertensão, transtorno do comportamento, doença do humor, depressão maníaca, demência, transtorno sexual, transtorno psicosssexual e doença renal.

[00230]Ainda em outras formas de realização, a doença, transtorno ou condição médica é dependência de substância (incluindo recidiva), transtorno do pânico, ansiedade, transtorno do estresse pós-traumático, dor, depressão, transtorno afetivo sazonal, um transtorno alimentar ou hipertensão.

[00231]Assim, em formas de realização específicas, o presente pedido

fornece métodos para: acentuar a qualidade do sono; aumentar a manutenção do sono; aumentar o sono REM; aumentar o sono estágio 2; diminuir a fragmentação dos padrões de sono; tratar a insônia; acentuar a cognição; aumentar a retenção de memória; tratar ou controlar a obesidade; tratar ou controlar a depressão; tratar, controlar, melhorar ou reduzir o risco de epilepsia, incluindo ausência de epilepsia; tratar ou controlar a dor, incluindo dor neuropática; tratar ou controlar a doença de Parkinson; tratar ou controlar a psicose; ou tratar, controlar, melhorar ou reduzir o risco de esquizofrenia, em um indivíduo em necessidade dos mesmos, os quais compreendem administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto do presente pedido.

[00232]Acredita-se que o antagonismo de orexina-1 é medicinalmente indicado para o tratamento das condições listadas acima . Antagonismo significa o bloqueio de um receptor, neste caso, um receptor de orexina, sem fazer com que o mesmo transduza um sinal. Isto é, o antagonismo resulta no bloqueio de um ligante endógeno ou exógeno em ativar ou causar o antagonismo do receptor.

[00233]Está na habilidade comum avaliar qualquer composto divulgado e reivindicado neste relatório quanto à eficácia na modulação de um receptor de orexina e nos vários ensaios celulares usando os procedimentos descritos acima ou encontrados na literatura científica. Consequentemente, o técnico no assunto pode preparar e avaliar qualquer um entre os compostos reivindicados sem experimentação indevida. Qualquer composto descoberto como um modulador, agonista ou antagonista eficaz pode, do mesmo modo, ser testado em modelos animais e em estudos clínicos humanos usando a habilidade e experiência do investigador para guiar a seleção das dosagens e regimes de tratamento.

[00234]Em certas formas de realização, o pedido compreende um método para conduzir uma atividade farmacêutica, por meio da determinação de uma formulação e dosagem apropriadas de um composto do pedido para tratar ou prevenir

qualquer uma entre as doenças ou condições descritas neste relatório, condução de perfis terapêutico de formulações identificadas quanto à eficácia e toxicidade em animais, e fornecimento de uma rede de distribuição para vender uma preparação identificada por apresentar um perfil terapêutico aceitável. Em certas formas de realização, o método ainda inclui fornecer um grupo de vendas para comercializar a preparação aos prestadores de cuidados de saúde.

[00235]Em certas formas de realização, o pedido se refere a um método para conduzir uma atividade farmacêutica por meio da determinação de uma formulação e dosagem apropriadas de um composto do pedido para tratar ou prevenir qualquer uma entre as doenças ou condições descritas neste relatório, e licenciar a terceiros os direitos para desenvolver e vender a formulação.

[00236]O termo “prestadores de cuidados de saúde” se refere a indivíduos ou organizações que fornecem serviços de saúde a uma pessoa, comunidade, etc. Exemplos de “prestadores de cuidados de saúde” incluem médicos, hospitais, comunidades de aposentadoria de cuidados continuados, instalações de enfermagem especializadas, instalações de cuidados subagudos, clínicas, clínicas multiespecializadas, centros ambulatoriais independentes, agências de saúde domésticas e HMOs.

COMBINAÇÕES DE FÁRMACOS

[00237]Os compostos do presente pedido podem ser usados nas composições farmacêuticas ou métodos em combinação com um ou mais ingredientes ativos adicionais no tratamento das doenças e transtornos descritos neste relatório. Outros ingredientes ativos adicionais incluem outros produtos terapêuticos ou agentes que mitigam os efeitos adversos de terapias para os alvos de doença intencionados. Tais combinações podem servir para aumentar a eficácia, melhorar outros sintomas de doença, diminuir um ou mais efeitos colaterais ou diminuir a dose exigida de um composto inventivo. Em certas formas de realização,

tal combinação fornece um efeito aditivo, em que um efeito aditivo se refere à soma de cada um dos efeitos da administração individual do composto do pedido e um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em outras formas de realização, tal combinação fornece um efeito sinérgico, em que o efeito terapêutico excede a soma de cada um dos efeitos da administração individual do composto do pedido e um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[00238]Os ingredientes ativos adicionais podem ser administrados em uma composição farmacêutica separada de um composto do presente pedido ou podem ser incluídos com um composto do presente pedido em uma composição farmacêutica única. Os ingredientes ativos adicionais podem ser administrados simultaneamente com, antes ou depois da administração de um composto do presente pedido. Níveis de dosagem reais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas podem ser variados, de modo a obter uma quantidade do ingrediente ativo que é eficaz para obter a resposta terapêutica desejada para um indivíduo particular, tal como um paciente, composição e modo de administração, sem que seja tóxica ao indivíduo.

[00239]Agentes de combinação incluem ingredientes ativos adicionais que são conhecidos ou descobertos como eficazes no tratamento das doenças e transtornos descritos neste relatório, incluindo aqueles ativos contra um outro alvo associado com a doença. Por exemplo, composições e formulações do pedido, assim como métodos de tratamento, podem ainda compreender outros fármacos ou produtos farmacêuticos, por exemplo, outros agentes ativos úteis para o tratamento ou paliativos para as doenças alvo ou sintomas ou condições relacionados. Por exemplo, os ingredientes ativos adicionais incluem aqueles que são conhecidos como úteis para acentuar a qualidade do sono e prevenir e tratar transtornos do sono e distúrbios do sono, agentes antidiabéticos, terapias cardiovasculares, agentes antiobesidade, outros antagonistas do receptor de orexina, medicações para dor, antidepressivos, agentes antiansiedade, agentes de aumento de cognição, terapias

antidoença de Alzheimer e outros ingredientes ativos. Ingredientes farmacêuticos ativos exemplares e outras terapias que são adequadas para a combinação com os compostos presentemente descrito incluem aqueles listados na Publ. PCT Nº WO2008/147518 nas páginas 23 a 29, que é por meio deste relatório incorporada como referência. As composições farmacêuticas dos compostos descritos neste relatório podem ainda compreender um ou mais entre tais agentes ativos, e os métodos de tratamento podem compreender administrar adicionalmente uma quantidade eficaz de um ou mais entre tais agentes ativos.

EXEMPLOS

[00240]Os exemplos seguintes são oferecidos para ilustrar, mas não limitar o pedido. Um técnico no assunto reconhecerá que as reações sintéticas e esquemas seguintes podem ser modificados pela escolha de materiais de partida e reagentes adequados, de modo a acessar outros compostos da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Exemplo 1: Protocolos Sintéticos

[00241]Entidades químicas exemplares úteis nos métodos do pedido serão agora descritas como referência aos esquemas sintéticos ilustrativos para sua preparação geral abaixo e exemplos específicos que seguem. Os técnicos no assunto reconhecerão que, para obter os vários compostos neste relatório, os materiais de partida podem ser adequadamente selecionados, de modo que os substituintes finalmente desejados serão realizados através do esquema de reação com ou sem proteção, conforme apropriado, para produzir o produto desejado. Alternativamente, pode ser necessário ou desejável utilizar, no lugar do substituinte finalmente desejado, um grupo adequado que pode ser realizado através do esquema de reação e substituído, conforme apropriado, pelo substituinte desejado. Além disso, um técnico no assunto reconhecerá que as transformações mostradas nos esquemas abaixo podem ser realizadas em qualquer ordem que é compatível com a funcionalidade dos

grupos pendentes particulares. Cada uma das reações representadas nos esquemas gerais é, preferivelmente, conduzida em uma temperatura de cerca de 0 °C até a temperatura de refluxo do solvente orgânico usado. A menos que de outro modo especificado, as variáveis são definidas acima em referência à Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va). Os compostos isotopicamente marcados descritos neste relatório são preparados, de acordo com os métodos descritos abaixo, usando materiais de partida adequadamente marcados. Tais materiais estão, em geral, disponíveis a partir de fornecedores comerciais de reagentes químicos radiomarcados.

Termos e abreviações:

ACN - acetonitrila;

aq - aquoso;

Atm - pressão atmosférica;

Boc - *t*-butoxicarbonila;

Borax – tetraborato de dissódio ou borato de sódio ou tetraborato de sódio;

Cbz - benziloxycarbonila;

CDI - 1,1'-carbonildi-imidazol;

DAST - Trifluoreto de dietilaminoxofre

dba - dibenzilidenoacetona;

DCM - diclorometano;

DEA - dietilamina;

DIBAL-H - hidreto de di-isobutilalumínio;

DIPEA - di-isopropiletilamina;

DME - 1,2-dimetoxietano;

DMF - N,N-dimetil formamida;

DMSO - sulfóxido de dimetila;

Et₂O - éter dietílico;

EtOAc - acetato de etila;

EtOH - etanol;

eq. ou equiv. - equivalente;

h - hora(s);

HATU - hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio;

HBTU - hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametilurônio

HPLC - cromatografia líquida de alto desempenho;

LCMS - cromatografia líquida-espectrometria de massas;

LDA - lítio di-isopropilamida;

LiHMDS - lítio bis(trimetilsilil)amida;

MeOH - metanol;

min - minuto(s);

MS - espectrometria de massas;

MW - micro-onda(s);

NH₄OAc - acetato de amônio;

RMN - ressonância magnética nuclear;

ox - oxidação;

Psi - libras por polegadas quadradas;

quant. - quantitativo;

RCM - metátese de fechamento do anel;

r.t. - temperatura ambiente;

sat. - saturado;

SFC - cromatografia de fluido supercrítico;

T3P - anidrido propilfosfônico;

TFA - ácido trifluoroacético;

THF - tetra-hidrofurano;

TLC - cromatografia de camada delgada;

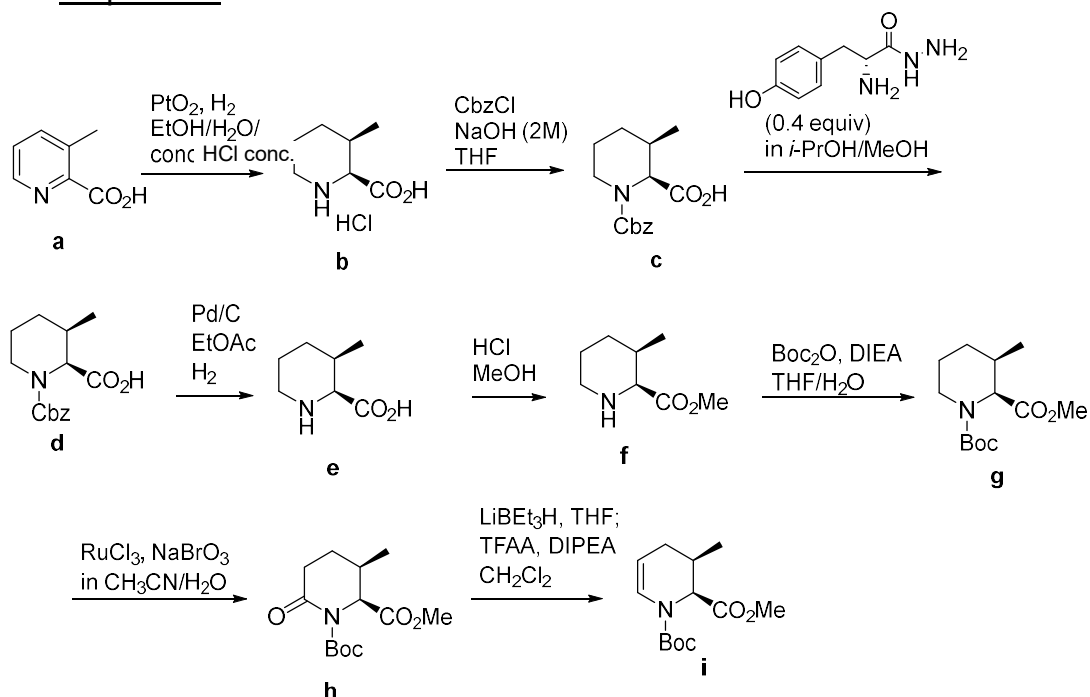
TMEDA - tetrametiletilenodiamina;

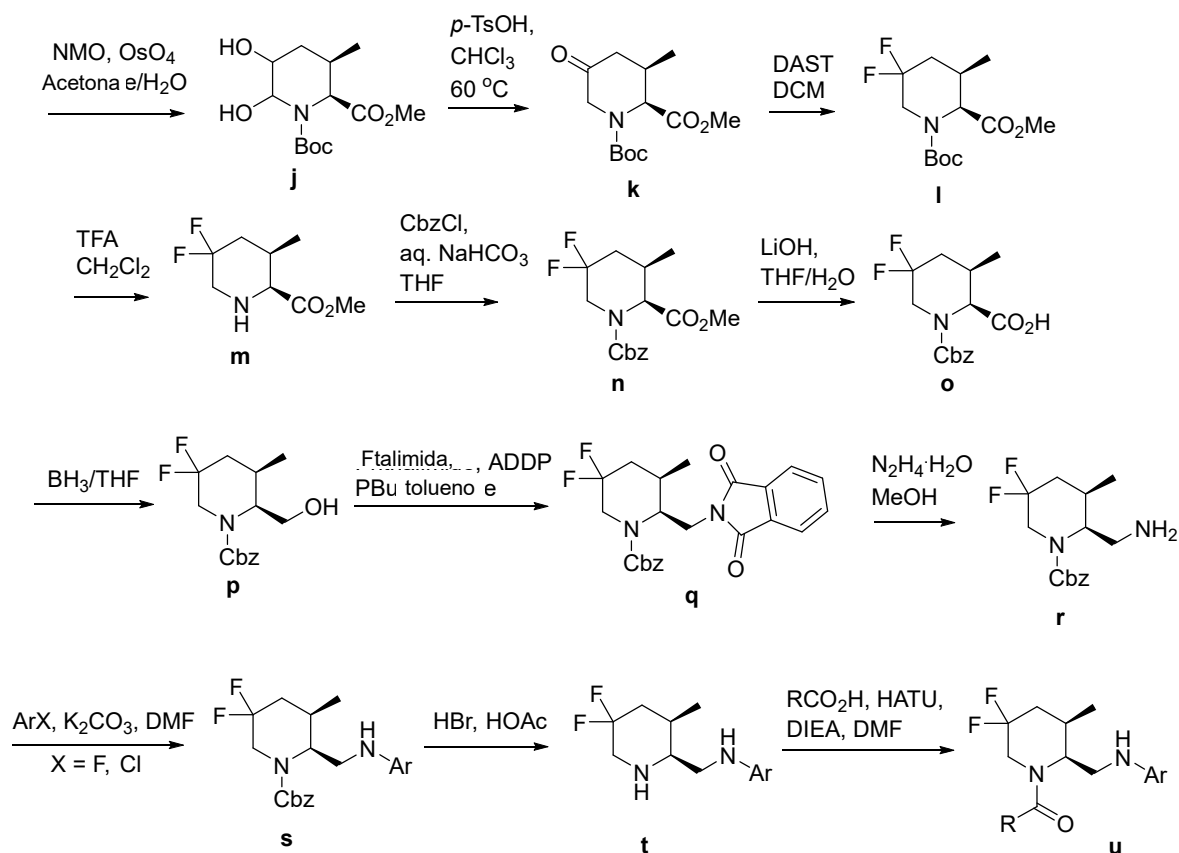
UPLC - cromatografia líquida de ultra desempenho.

Esquema Sintético Geral

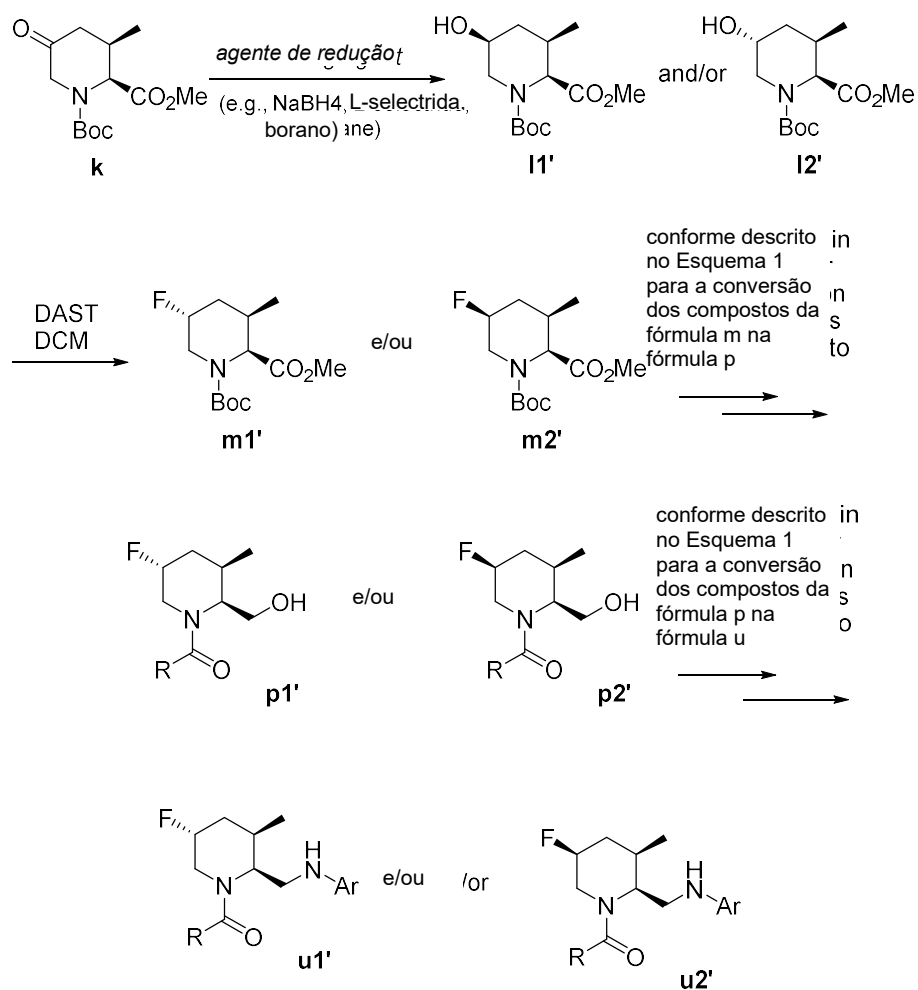
Em algumas formas de realização, os compostos da fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) do pedido, em que X e X' são F e Z é NR², podem ser preparados, de acordo com o esquema sintético geral mostrado no Esquema 1.

Esquema 1



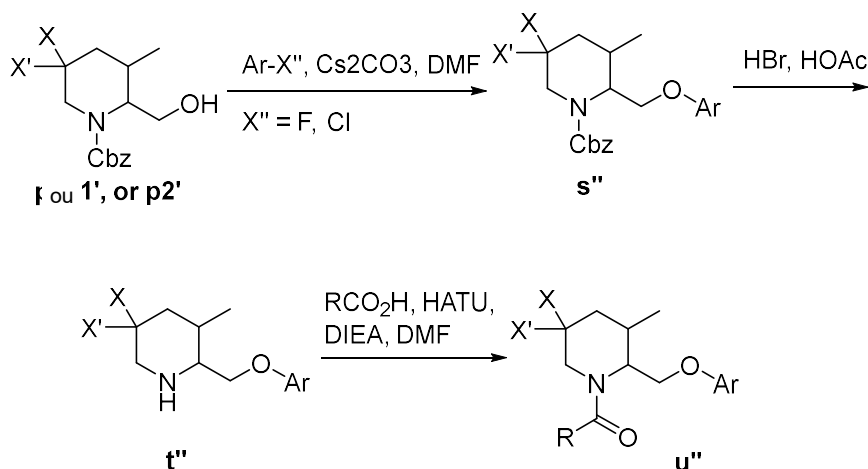


[00242]Em algumas formas de realização, os compostos da fórmula (I), (IIa), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) do pedido, em que X é F, X' é H e Z é NR², podem ser preparados, de acordo com o esquema sintético geral mostrado no Esquema 2.



Esquema 2

[00243] Em algumas formas de realiza\c{c}\~ao, os compostos da f\~ormula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) do pedido, em que X \u00e9 F, X' \u00e9 H ou halog\~enio, tal como F, e Z \u00e9 O, podem ser preparados, de acordo com o esquema sint\u00e9tico geral mostrado no Esquema 3.



Esquema 3

Síntese dos Compostos (b) a (u)

Cloridreto do ácido 3-metilpiperidin-2-carboxílico (b)

[00244] PtO_2 (10 g, 44,0 mols) foi adicionado à mistura de ácido 3-metilpiperidin-2-carboxílico (100 g, 730 mmols) em 2 L de EtOH/ H_2O (1/1) com 200 mL de HCl conc. (36 % em peso). A reação foi agitada na temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio a 3MPa durante 25 h, RMN de ^1H indicado na conclusão da reação. A reação foi filtrada através de terra de diatomácea (cerca de 1 cm) e concentrada para fornecer o composto do título como um sólido branco (131 g, 730 mmols, 100 %), que foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional. RMN de ^1H (MeOD , 400 MHz) δ 4,13 - 4,11 (m, 1 H), 3,40 - 3,33 (m, 1 H), 3,05 - 2,99 (m, 1 H), 2,61 - 2,58 (m, 1 H), 1,92 - 1,72 (m, 4 H), 1,09 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H).

Ácido 1-(benziloxycarbonil)-3-metilpiperidin-2-carboxílico (c)

[00245] O Composto b (79 g, 0,44 mol) foi dissolvido em NaOH/THF 2 M (1/1 v/v, 1500 mL) e esfriado até 0 °C. Cloroformiato de benzila (113 g, 0,67 mol) depois foi adicionado, às gotas, e a reação foi agitada na temperatura ambiente durante 48 h. A reação foi concentrada para remover o THF e depois extraída com tolueno (3 x 100 mL) para remover o excesso de CbzCl e álcool benzílico. A camada orgânica foi descartada. A camada aquosa foi acidificada (pH \sim 2) com HCl conc. e o produto foi extraído com EtOAc (150 mL x 4), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado a vácuo. O

óleo incolor resultante foi lentamente solidificado (103 g, 84 %) e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,40 - 7,37 (m, 5H), 5,19 (m, 2 H), 4,95 - 4,72 (m, 1 H), 4,14 - 4,03 (m, 1 H), 3,36 - 3,25 (m, 1 H), 1,93 - 1,53 (m, 5 H), 1,20 - 1,05 (m, 3 H). ESI-MS (m/z): 263,93 $[\text{M}+1]^+$.

Ácido (2S,3R)-1-(benziloxicarbonil)-3-metilpiperidin-2-carboxílico (d)

[00246]O Composto c (55 g, 0,20 mmol) foi dissolvido em *i*-PrOH (400 mL). Hidrazida de D-tirosina (23 g, 0,12 mol) foi adicionada para fornecer uma mistura heterogênea que foi aquecida até o refluxo. MeOH foi adicionado em porções de 100 mL, até que uma solução homogênea foi formada. A reação foi agitada durante 1 h nesta temperatura, evaporando algum do MeOH no processo. Quando a reação se tornou turva, o aquecimento foi desligado e a reação foi esfriada até a temperatura ambiente com agitação vigorosa que forneceu uma suspensão espessa. A mistura de reação foi filtrada e lavada com *i*-PrOH (100 mL) para fornecer um sólido incolor (~ 40 g, ee ~ 94 %). A recristalização a partir de IPA/MeOH forneceu um sólido incolor (36 g, ee > 99 %, 38 %).

[00247]O sólido incolor foi dissolvido em EtOAc (400 mL) e lavado com HCl 1 M (100 mL x 3), salmoura (100 mL) e seco em MgSO_4 . A remoção do solvente sob pressão reduzida forneceu um óleo incolor como o composto d (ee > 99 %, 21 g) que solidificou lentamente.

Ácido (2S,3R)-3-metilpiperidin-2-carboxílico (e)

[00248]A uma solução do composto d (51 g, 0,18 mol) em EtOAc sob argônio foi adicionado Pd/C cat. a 10 %. A reação foi evacuada e purgada com hidrogênio (2 x) a partir de um balão e depois agitada sob um balão de H_2 até que o material de partida foi consumido como avaliado por HPLC analítica de fase reversa (~ 30 h). A mistura de reação foi filtrada através de celite. O celite foi bem lavado com MeOH quente. Os filtrados combinados foram concentrados a vácuo para fornecer o composto do título e como um sólido quase incolor (25,5 g, 99 %) que foi usado sem

purificação adicional. RMN de ^1H (MeOD, 400 MHz) δ 3,58 (d, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 2,95 - 2,85 (m, 1 H), 2,60 - 2,50 (m, 1 H), 1,91 - 1,62 (m, 4 H), 1,16 (d, 3 H).

Sal do cloreto de 3-metilpiperidin-2-carboxilato de (2S,3R)-metila (f)

[00249]Excesso de HCl em MeOH (a partir de AcCl e MeOH) foi adicionado ao composto de aminoácido bruto e (25,5 g) a partir da etapa anterior e a solução foi aquecida até o refluxo até que o material de partida foi consumido. Uma alíquota foi removida depois de 12 h e concentrada a vácuo, RMN de ^1H bruto indicou conversão completa. A reação depois foi concentrada a vácuo para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (34 g, rendimento 100 %) que foi usado sem purificação adicional. RMN de ^1H (MeOD, 400 MHz) δ 4,22 (m, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 3,42 - 3,38 (m, 1 H), 3,10 - 3,0 (m, 1 H), 2,63 - 2,55 (m, 1 H), 1,97 - 1,70 (m, 4 H), 1,03 (d, 3 H).

3-metilpiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S,3R)-1-*terc*-butil 2-metila (g)

[00250]A uma solução do sal do composto f bruta (34 g, 0,176 mol) a partir da etapa anterior em THF (350 mL)/H₂O (250 mL) a 0 °C, foi adicionado DIEA (92 mL, 3 eq) seguido por BOC₂O (76 g, 2 eq). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante a noite e agitada durante ~ 24 h. A reação depois foi concentrada para remover o THF, depois diluída com EtOAc e, lavada com HCl 1 M (3 x), NaHCO₃ (1 x), salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada. O óleo incolor bruto resultante foi contaminado com BOC₂O, mas foi usado sem purificação adicional. RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,65 (br s, 1,0H), 4,0 - 3,9 (m, 1,0H), 3,69 (s, 3,0H), 3,3 - 3,15 (m, 1,0H), 1,9 - 1,8 (m, 1,0H), 1,8 - 1,65 (m, 1,0H), 1,65 - 1,5 (m, 3,0H), 1,44 (s, 9,0H), 1,01 (d, 3,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 280,89 [M+Na]⁺.

3-metil-6-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S,3R)-1-*terc*-butil 2-metila (h)

[00251]A uma solução do composto g de carbamato bruta a 0 °C, a partir da etapa anterior e, RuCl₃ (400 mg, 1 % em mol) em CH₃CN (150 mL), foi adicionada, às gotas, uma solução de NaBrO₃ (42 g, 0,28 mol) em água (250 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 6 h e depois foi diluída com EtOAc e água.

As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). Os orgânicos combinados foram lavados com NaHSO₃ aq. sat., salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O óleo bruto foi purificado através de cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um sólido incolor (39,2 g, ee a partir de ~ 79 %). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 4,45 (d, 1 H), 3,7 (s, 3 H), 2,6 - 2,5 (m, 1 H), 2,41 - 2,23 (m, 2 H), 1,7 - 1,62 (m, 1 H), 1,55 - 1,45 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H), 0,96 (d, 3 H).

3-metil-3,4-di-hidropiridin-1,2(2H)-dicarboxilato de (2S,3R)-1-terc-butil 2-metila (i)

[00252]À solução do composto h (39,2 g, 0,145 mol) em THF (400 mL) a -78 °C foi adicionado LiBEt₃H (1,0 M em THF, 1,1 eq), às gotas. A reação foi agitada a -78 °C durante 2 h, depois interrompida com NH₄Cl aq. sat., aquecida até a temperatura ambiente e diluída com EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados.

[00253]A uma solução do óleo incolor bruta resultante em CH₂Cl₂ (1 L) a -78 °C foi adicionado DIEA (101 mL, 4 eq) seguido pela adição, às gotas, de TFAA (41 mL, 2 eq). A reação foi agitada a -78 °C durante 3 h e depois lentamente aquecida até a temperatura ambiente e monitorada durante o desaparecimento do material de partida por análise de TLC. Quando a reação foi julgada concluída, foi esfriada até 0 °C e interrompida com NaHCO₃ aq. sat. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃, salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada a vácuo. A purificação em SiO₂ (EtOAc/hex) forneceu o composto do título como um óleo quase incolor que solidificou (33 g, 89 %). RMN de ¹H (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 6,7 (br dd, 1 H), 4,85 (dt, 1 H), 4,52 (dd, 1 H), 3,67 (s, 1,6H), 3,63 (s, 1,4H), 2,15 - 2,06 (m, 1 H), 2,02 - 1,94 (m, 1 H), 1,7 - 1,6 (m, 1 H), 1,45 (s, 4,5H), 1,4 (s, 4,5H), 1,05 (dd, 3 H).

5,6-di-hidróxi-3-metilpiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S, 3R)-1-terc-butil 2-

metila (j)

[00254]A uma solução de enamida do composto i a 0 °C (33 g, 0,13 mol), NMO (23 g, 0,19 mol) em acetona (300 mL) e H₂O (200 mL), foi adicionado OsO₄ (4 % em peso em H₂O, 1 % em mol). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante a noite, em seguida a reação foi mostrada concluída por análise de TLC. A reação foi interrompida com NaHSO₃ aq. sat. e diluída com EtOAc. As camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). Os orgânicos combinados foram lavados com NaHSO₃ aq. sat., salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados para fornecer o diol bruto como um sólido quase incolor que foi usado sem purificação adicional (35,9 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 5,86 (br s, 1,0H), 5,37 (br s, 1,0H), 4,67 (d, 1,0H), 4,05 (d, 1,0H), 3,90 - 3,83 (m, 1,0H), 3,62 (s, 3,0H), 2,67 (br s, 1,0H), 1,58 - 1,51 (m, 1,0H), 1,41 - 1,36 (m, 1,0H), 1,35 (s, 9,0H), 0,88 (d, 3,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 312,90 [M+Na]⁺.

3-metil-5-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S, 3R)-1-terc-butil 2-metila (k)

[00255]A uma solução de diol do composto j bruta em CHCl₃ (0,8 L) foi adicionado *p*-TsOH (200 mg). A reação foi aquecida até 60 °C e monitorada durante o desaparecimento de sm por análise de TLC (1 a 3 h). A reação foi esfriada até a temperatura ambiente, lavada com NaHCO₃ aq. sat. (2 x), seca (MgSO₄) e concentrada a vácuo. A cetona bruta foi purificada através de cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo claro (31,1 g, 88 % durante 2 etapas). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,8 (br s, 0,6H), 4,6 (br s, 0,4H), 4,20 - 4,10 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,60 - 2,3 (m, 3 H), 1,48 (br s, 9 H). 1,12 (br s, 3 H).

5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S,3R)-1-terc-butil 2-metila

(l)

[00256]DAST (64 g, 0,4 mol) foi adicionado a uma solução do composto k (31,1 g, 0,11 mol) em CH₂Cl₂ (110 mL) a 0 °C. Depois da agitação durante a noite na

temperatura ambiente, a reação foi cuidadosamente interrompida em uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3$ aq. sat. a 0 °C e depois aquecida até a temperatura ambiente. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aq. sat., seca (MgSO_4) e concentrada. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em SiO_2 (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um óleo quase incolor (26,8 g, 79 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,9 (br s, 0,6H), 4,65 (br s, 0,4H), 4,33 - 4,18 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,7 - 3,55 (m, 1 H), 2,283 (br s, 1 H), 2,1 - 1,86 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H). 1,2 (d, 3 H).

5,5-Difluoro-3-metilpiperidin-2-carboxilato de (2S, 3R)-metila (m)

[00257]A uma solução do composto l (10 g, 0,034 mol) em CH_2Cl_2 (150 mL) a 0 °C foi adicionado TFA (50 mL). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e monitorada durante o desaparecimento do material de partida por análise de TLC (3 a 4 h). Quando concluída, a reação foi concentrada a vácuo para fornecer um óleo que foi usado sem purificação adicional. RMN de ^1H (MeOD , 400 MHz) δ 4,22 (m, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 3,42 - 3,38 (m, 1 H), 3,10 - 3,0 (m, 1 H), 2,63 - 2,55 (m, 1 H), 1,97 - 1,70 (m, 4 H), 1,03 (d, 3 H).

5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S, 3R)-1-benzil 2-metila (n)

[00258]A uma solução do composto m bruta em THF/ NaHCO_3 aq. sat. a 0 °C (400 mL, v/v 1:1) foi adicionado CbzCl (14,6 g, 0,085 mol). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante a noite e depois foi diluída com EtOAc. As camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em SiO_2 (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um óleo quase incolor (10,7 g, 2 etapas a 96 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,5 - 7,3 (m, 5 H), 5,3 - 5,1 (m, 2 H), 5,0 - 4,9 (m, 0,6H), 4,85 - 4,75 (m, 0,4H), 4,5 - 4,35 (m, 1 H), 3,8 - 3,8 (m, 3 H), 3,7 - 3,5 (m, 1 H), 2,4 - 2,25 (m, 1 H), 2,2 - 1,9 (m, 2 H), 1,15 - 1,0 (m, 3 H).

Ácido (2S,3R)-1-(benziloxicarbonil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-carboxílico

(o)

[00259]A uma solução do composto n (10,7 g) em THF a 0 °C (150 mL) foi adicionado LiOH 1 M (100 mL). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com EtOAc e acidificada com HCl 1 M até o pH ~ 3. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada a vácuo para fornecer um óleo quase incolor. O ácido bruto (9,8 g, 96 %) foi usado sem purificação adicional. RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 7,4 - 7,3 (m, 5 H), 5,3 - 5,1 (m, 2 H), 4,85 - 4,75 (m, 1 H), 4,3 - 4,2 (m, 1 H), 3,78 - 3,5 (m, 1 H), 2,35 - 2,2 (m, 1 H), 2,15 - 2,02 (m, 1 H), 2,0 - 1,85 (m, 1 H), 1,15 (t, 3 H).

5,5-Difluoro-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila

(p)

[00260]A uma solução do composto o (9,8 g, 0,031 mol) em THF a 0 °C (100 mL) foi adicionado BH₃/THF (1,0 M, 47 mL). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e monitorada através de HPLC de fase reversa. BH₃/THF adicional (15 mL) foi adicionado. Depois de um adicional de 6 h, sm foi consumido através de HPLC. A reação foi interrompida com MeOH e concentrada a vácuo. O óleo incolor bruto foi absorvido em EtOAc e lavado com HCl 1 M (2 x), salmoura, seco (MgSO₄) e concentrado para fornecer o composto do título (8,8 g, 94 %) como um óleo incolor que foi usado sem purificação adicional. ESI-MS (m/z): 300,29 [M+1]⁺. RMN de ¹H (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 7,4 - 7,3 (m, 5 H), 5,2 - 5,1 (q, 2 H), 4,85 - 4,7 (m, 1 H), 4,5 (d, 0,36H), 4,25 - 4,1 (m, 1,64H), 3,8 - 3,7 (m, 1 H), 3,6 - 3,5 (m, 1 H), 3,5 - 3,2 (m, 1 H), 2,1 - 1,9 (m, 2 H), 1,0 (br s, 3 H).

2-((1,3-Dioxoisindolin-2-il)metila)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila (q)

[00261]A uma solução do composto p bruta (8,8 g, 0,03 mol) em tolueno seco (100 mL) foi adicionado ADDP (14,9 g, 0,059 mol) seguido por PBu₃ (17,9 g, 0,089

mol). Depois da agitação na temperatura ambiente durante 45 min, ftalimida (6,5 g, 0,044 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida até 80 °C durante a noite. Depois de 12 h, o álcool de partida do composto p foi consumido, conforme mostrado pela análise de HPLC analítica de fase reversa. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de uma almofada de SiO₂ (lavada com tolueno) e concentrada a vácuo. O óleo bruto resultante foi purificado através de cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título (11 g, ~ 87 %) contaminado por ftalimida. [A ftalimida pode ser removida dissolvendo em EtOAc e lavando com NaOH 1 M, mas também é removida na etapa seguinte]. ESI-MS (m/z): 429,40 [M+1]⁺. RMN de ¹H (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 7,9 - 7,8 (m, 4 H), 7,35 - 7,2 (m, 2 H), 7,18 - 7,1 (m, 1 H), 7,1 - 7,0 (m, 1 H), 6,9 (d, 1 H), 4,85 - 4,7 (m, 1,5H), 4,5 (d, 1 H), 4,48 - 4,35 (m, 0,5H), 4,25 - 4,1 (m, 2 H), 3,7 - 3,45 (m, 2 H), 2,25 - 2,0 (m, 3 H), 1,1 (t, 3 H).

2-(Aminometil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila

(r)

[00262]Hidrazina (6,2 mL, 5 eq) foi adicionada a uma solução do composto q (11 g, 23 mmols) em MeOH (150 mL). A reação foi aquecida até 80 °C durante 2 h em que sm foi consumido, conforme mostrado pela análise de HPLC analítica de fase reversa. A mistura de reação foi esfriada e concentrada a vácuo. O resíduo bruto foi absorvido em EtOAc e lavado com NaHCO₃ aq. sat. (4 x), salmoura, seco (MgSO₄) e concentrado a vácuo para fornecer o composto do título (6,9 g, 90 %) como um óleo amarelo claro que foi usado sem purificação adicional. (%). ESI-MS (m/z): 299,3 [M+1]⁺.

5,5-Difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metila)piperidin-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila (s)

[00263](O procedimento sintético é fornecer o composto em que ArX é 2-Cl-5-CF₃-pirimidina.) A uma mistura de amina do composto r bruta (2,2 g, 7,4 mmols) e K₂CO₃ (2 g, 14,8 mmols) em DMF (20 mL) foi adicionado 2-Cl-5-CF₃-pirimidina (2 g,

11,1 mmols). A reação foi aquecida até 80 °C durante 2 h em que o material de partida foi julgado consumido como indicado pela HPLC analítica de fase reversa. A reação foi esfriada e, diluída com EtOAc e água. As camadas foram separadas e, a fase orgânica foi lavada com água (3 x), salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (2,4 g, 75 %). ESI-MS (m/z): 445,4 [M+1]⁺.

Brometo de (2S,3R)-5,5-difluoro-3-metila-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metila)piperidín-1-io (t)

[00264](O procedimento sintético é fornecer o composto em que Ar é 5-CF₃-pirimidina).

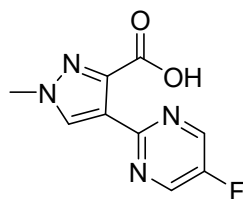
[00265]O carbamato do Composto s (2,4 g, 5,4 mmols) foi adicionado a HBr a 30 % em HOAc (15 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente (1 a 3 h) até que foi mostrado que o material de partida foi consumido por análise de HPLC. A reação foi concentrada a vácuo para fornecer o composto do título como uma espuma amarela clara (2,1 g, ~ 100 %) e foi usado sem purificação. RMN de ¹H (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,7 (br s, 1 H), 9,15 (br s, 1 H), 8,7 (s, 2 H), 8,15 (t, 1 H), 3,92 - 3,7 (m, 1 H), 3,7 - 3,5 (m, 4 H), 2,4 - 2,05 (m, 3 H), 1,1 (d, 3 H).

Composto (u)

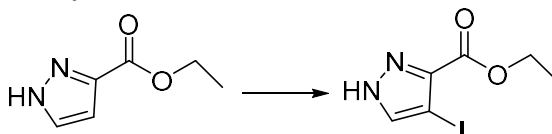
[00266]A uma solução do composto t, HATU (1,5 eq) e um ácido carboxílico (1,2 eq) em DMF foi adicionado DIEA (3 eq). Quando a amina inicial foi consumida como julgada por HPLC (em qualquer lugar a partir de 30 min até 24 h dependendo do ácido usado), a reação foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ aq. sat., salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para fornecer o composto desejado.

[00267]Os ácido carboxílicos exemplares incluem compostos aa-cv.

Composto aa: ácido 4-(5-fluoropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

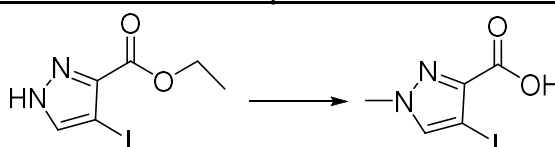


Etapa 1: 4-iodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etila



[00268]A uma solução de 1H-pirazol-3-carboxilato de etila (2 g, 14,3 mols, 1,0 eq) e I₂ (3,6 g, 14,3 mmols, 1,0 eq) em ACN (14 mL) foi adicionado CAN (1,6 g, 2,86 mmols, 0,2 eq) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e foi monitorada por HPLC analítica de fase reversa. Quando o material de partida foi consumido, a mistura de reação foi concentrada a vácuo para fornecer um sólido bruto que foi lentamente vertido em uma solução de Na₂S₂O₃ saturada e H₂O (1:1) com agitação. A suspensão amarela clara foi filtrada e a torta do filtro foi lavada com H₂O. O sólido quase incolor resultante foi seco sob vácuo e usado sem purificação adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1 H), 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

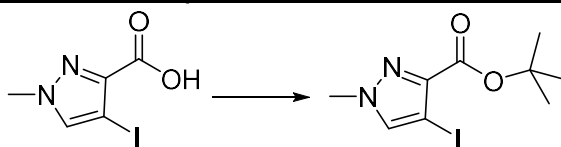
Etapa 2: Ácido 4-iodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



[00269]NaH (dispersão em óleo mineral 60 %, 0,72 g, 18 mmols, 1,2 eq) foi adicionado, em porções, a uma mistura de 4-iodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (4,2 g, 15 mmols, 1,0 eq) e THF anidro (15 mL) a 0 °C. Uma adição de NaH foi concluída, a mistura foi agitada durante um adicional de 30 min a 0 °C e 1 h na temperatura ambiente. A mistura foi novamente esfriada até 0 °C e depois MeI (1,0 mL, 16,5 mmols, 1,1 eq) foi adicionado. Quando a mistura de reação solidificou, o banho gelado foi removido e a mistura foi mantida na temperatura ambiente durante 1 h. Quando o material de partida foi consumido, conforme mostrado por HPLC analítica, H₂O (0,5

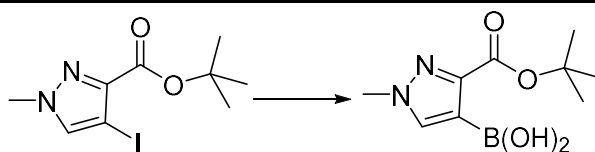
mL) foi adicionada lentamente para resfriar a reação e depois a solução de NaOH (2 M, 1,0 eq) foi adicionada lentamente com agitação. A mistura foi agitada na temperatura ambiente até que a hidrólise do éster foi concluída (~ 1 a 2 h). A suspensão amarela clara foi filtrada e o sólido amarelo resultante foi coletado. O filtrado foi concentrado a vácuo e depois lavado com hexanos para remover o óleo mineral. A camada aquosa resultante e o sólido foram combinados e acidificados com HCl 6 N até o pH 1 a 2. O aquoso foi extraído com EtOAc (3 x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados para fornecer o ácido do título como um sólido amarelo claro que foi usado sem purificação adicional.

Etapa 3: 4-Iodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de terc-butila



[00270]A uma mistura de ácido 4-iodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico bruto (3,1 g, 12,5 mmols) e THF (15 mL) foram adicionados terc-BuOH (1,2 mL, 12,5 mols, 1,0 eq) e DMAP (0,30 g, 2,5 mmols, 0,2 eq) seguido por $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,5 g, 16,2 mols, 1,3 eq), em porções. A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente, e a reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando o ácido foi consumido, a reação foi concentrada a vácuo para fornecer um sólido bruto que foi dissolvido em EtOAc. A solução orgânica resultante foi lavada com HCl 2 N (3 x), H_2O , salmoura e seca (Na_2SO_4). O solvente foi removido a vácuo para obter o composto do título como um sólido amarelo claro que foi usado sem purificação adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (s, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 1,65 (s, 9H).

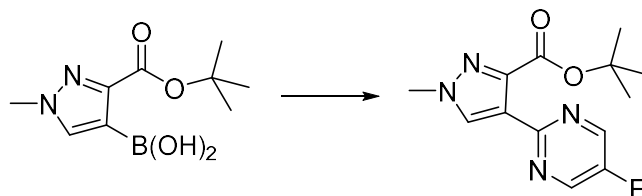
Etapa 4: Ácido (3-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borônico



[00271]A uma solução de 4-iodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de terc-

butila bruta (1,6 g, 5,1 mmols, 1,0 eq) e $B(Oi-Pr)_3$ (1,8 mL, 7,7 mmols, 1,5 eq) em THF anidro (6 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob argônio, foi adicionado $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 3,6 mL, 9,2 mmols), às gotas. A reação foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e monitorada por HPLC analítica durante o desaparecimento do material de partida. Quando concluída (1 a 2 h), H_2O (5 mL) foi adicionada lentamente para resfriar a reação e a mistura resultante foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente. A mistura depois foi lentamente vertida em solução de HCl 2 N para levar ao pH 2~3. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados para fornecer o ácido borônico bruto como um sólido marrom que foi usado sem purificação adicional.

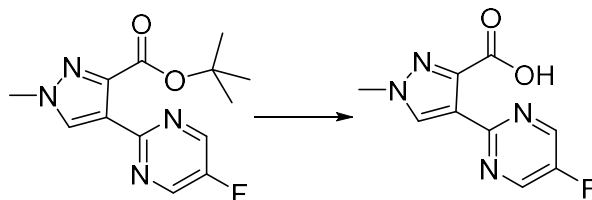
Etapa 5: 4-(5-Fluoropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de terc-butila



[00272]Ao ácido borônico bruto obtido a partir da etapa anterior foram adicionados DMF/ H_2O (5:1, 9 mL), K_2CO_3 (1,0 g, 7,7 mmols, 1,5 eq) e 2-cloro-5-fluoropirimidina (0,76 mL, 6,1 mmols, 1,2 eq). A mistura foi desgaseificada e depois $Pd(PPh_3)_4$ (0,18 g, 0,13 mmol, 0,025 eq) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada e depois aquecida durante a noite em um banho de óleo a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob argônio. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de celite para remover K_2CO_3 e Pd . A torta do filtro foi lavada com tolueno. O filtrado foi diluído com tolueno, foi lavado com H_2O e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com tolueno (2 x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas para fornecer o bruto como um óleo âmbar que foi usado

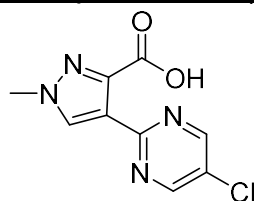
sem purificação adicional. ESI-MS (m/z): 278,58 [M+1]⁺.

Etapa 6: Ácido 4-(5-fluoropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

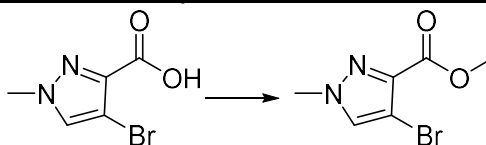


[00273]A uma solução do éster terc-butílico bruta obtida a partir da etapa anterior em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (1,5 mL). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente e monitorada por HPLC analítica durante o desaparecimento material de partida (3 a 4 h). Quando concluída, a reação foi concentrada a vácuo para obter o bruto como um óleo escuro. O tolueno foi adicionado e a reação foi concentrada a vácuo para remover o TFA residual. O óleo bruto foi esfriado até 0 °C e MeOH foi adicionado com agitação. Uma suspensão foi rapidamente formada e foi agitada durante um adicional de 1 h. A suspensão foi filtrada e lavada com MeOH gelado para fornecer o composto do título como um sólido quase incolor. RMN de ¹H (400 MHz, d-DMSO) δ 14,80 (amplo, 1 H), 9,10 (s, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 4,00 (s, 3 H); ESI-MS (m/z): 222,79 [M+1]⁺.

Composto ab: Ácido 4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



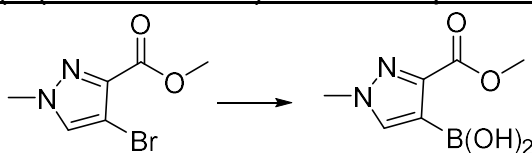
Etapa 1: 4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



[00274]NaH (dispensão em óleo mineral 60 %, 11,3 g, 282 mmols, 3,0 eq) foi adicionado, em porções, a uma mistura de ácido 4-bromo-1H-pirazol-3-carboxílico (18 g, 94,2 mmols, 1,0 eq) em DMF anidro (200 mL) a 0 °C sob proteção de argônio. Uma adição de NaH foi concluída, a mistura foi agitada durante um adicional de 30 min a 0

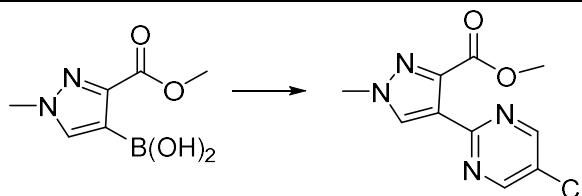
°C e 1 h na temperatura ambiente. A mistura foi novamente esfriada até 0 °C e depois MeI (24 mL, 377 mmols, 4,0 eq) foi adicionado. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ saturado, salmoura e seca em Na₂SO₄. As camadas orgânicas foram concentradas para fornecer o bruto como sólido que foi usado sem purificação adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H).

Etapa 2: Ácido (3-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borônico



[00275]Ácido (3-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borônico foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido (3-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borônico usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila.

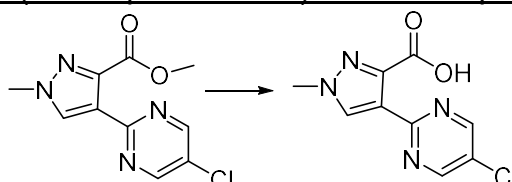
Etapa 3: 4-(5-Cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



[00276]Ao ácido borônico bruto (0,86 g, 4,14 mmols) obtido a partir da etapa anterior foram adicionados dioxano/H₂O (4:1, 42 mL), K₂CO₃ (1,714 g, 12,41 mmols, 3,0 eq) e 2,5-dicloropirimidina (0,74 g, 4,14 mmols, 1,2 eq). A mistura foi desgaseificada e depois Pd(PPh₃)₄ (0,48 g, 0,41 mmol, 0,1 eq) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada e depois aquecida durante a noite em um banho de óleo a 80 °C sob argônio. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de celite para remover K₂CO₃ e Pd. A torta do filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado foi diluído com EtOAc e lavado com H₂O e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). As camadas orgânicas

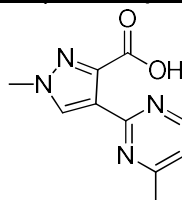
combinadas foram concentradas para fornecer o bruto que foi purificado através de cromatografia em coluna em gel de sílica para obter o produto desejado. ESI-MS (m/z): 252,97 [M+1]⁺.

Etapa 4: Ácido 4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



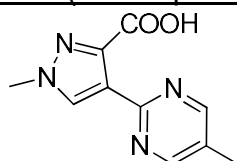
[00277]4-(5-Cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila (0,22 g, 0,873 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado NaOH (1,0 M, 4 mL, 5,0 eq). A conclusão da reação foi monitorada através de HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi acidificada até o pH ~ 2. O solvente foi removido a vácuo. O bruto foi extraído com MeOH. O solvente foi removido e o ácido obtido foi seco a vácuo para a etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional. ESI-MS (m/z): 239,03 [M+1]⁺.

Composto ac: Ácido 1-metil-4-(4-metilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



[00278]O composto do título foi sintetizado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico usando o ácido (3-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borônico e 2-cloro-4-metilpirimidina. ESI-MS (m/z): 219,0 [M+1]⁺.

Composto ad: Ácido 1-metil-4-(5-metilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

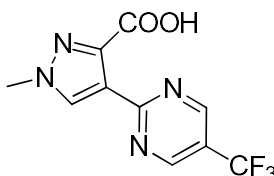


[00279]O composto do título foi sintetizado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico usando

o ácido (3-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borônico e 2-cloro-5-metilpirimidina.

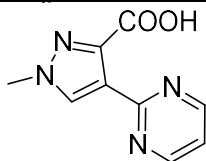
ESI-MS (m/z): 219,0 [M+1]⁺.

Composto ae: Ácido 1-metil-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

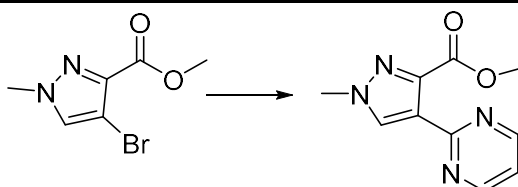


[00280]O composto do título foi sintetizado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico usando o ácido (3-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borônico e 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina. ESI-MS (m/z): 272,95 [M+1]⁺.

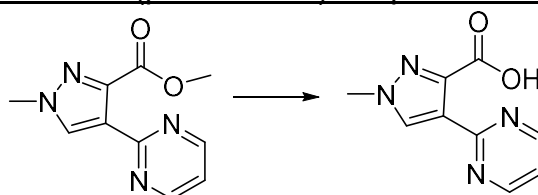
Composto af: ácido 1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



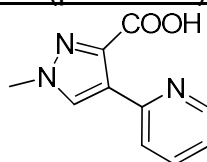
Etapa 1: 1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



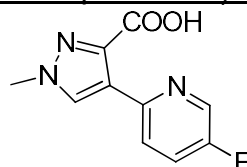
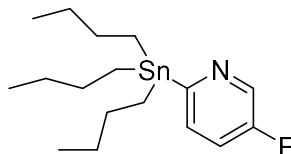
[00281]A mistura de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila (1,5 g, 6,84 mmols, 1,0 eq), 2-(tributilestanil)pirimidina (2,4 mL, 7,52 mmols, 1,1 eq), CsF (2,1 g, 13,67 mmols, 2,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,79 g, 0,68 mmol, 0,1 eq) e CuI (0,13 g, 0,68 mmol, 0,1 eq) em DMF (120 mL) foram desgaseificadas durante 10 min e depois aquecida durante a noite em banho de óleo a 110 °C. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura foi esfriada e concentrada. O bruto foi dissolvido com EtOAc e lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura. O solvente foi removido para obter o bruto, que foi purificado através de gel de sílica para obter o produto desejado. ESI-MS (m/z): 218,99 [M+1]⁺.

Etapa 2: ácido 1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

[00282]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico usando 1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila. ESI-MS (m/z): 204,96 [M+1]⁺.

Composto ag: ácido 1-metil-4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

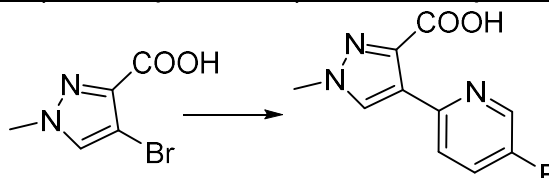
[00283]O composto do título foi feito seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto af usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 2-(tributilestanil)piridina. ESI-MS (m/z): 203,93 [M+1]⁺.

Composto ah: ácido 4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílicoEtapa 1: Procedimento Geral para a síntese de estanano: 5-fluoro-2-(tributilestanil)piridina

[00284]A uma solução de 2-bromo-5-fluoropiridina (2,42 g, 13,75 mmols, 1,0 eq) em THF (30 mL) foi adicionado n-BuLi (2,5 M em hexano, 5,5 mL, 13,75 mmols, 1,0 eq) e a mistura foi agitada a -78 °C durante 30 min sob atmosfera de nitrogênio. n-Bu₃SnCl (4 mL, 14,58 mmols, 1,05 eq) foi adicionado e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante mais 2 h. A solução de cloreto de amônio saturada (150 mL) foi adicionada à solução e extraída com acetato de etila (150 mL x 3). As camadas

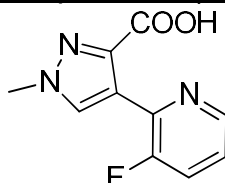
orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. A 5-fluoro-2-(tributilestanil)piridina bruta como um óleo amarelo foi usada sem purificação adicional.

Etapa 2: ácido 4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



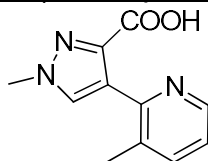
[00285]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto af usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 5-fluoro-2-(tributilestanil)piridina. ESI-MS (m/z): 221,95 [M+1]⁺.

Composto ai: ácido 4-(3-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



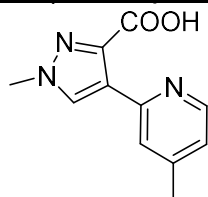
[00286]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto af usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 3-fluoro-2-(tributilestanil)piridina ESI-MS (m/z): 221,95 [M+1]⁺.

Composto aj: ácido 1-metil-4-(3-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



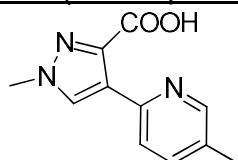
[00287]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto af usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 3-metil-2-(tributilestanil)piridina. ESI-MS (m/z): 217,92 [M+1]⁺.

Composto ak: ácido 1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



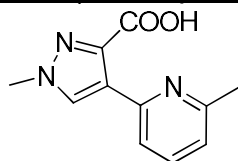
[00288]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto af usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 4-metil-2-(tributilestanil)piridina. ESI-MS (m/z): 217,92 [M+1]⁺.

Composto ak: ácido 1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



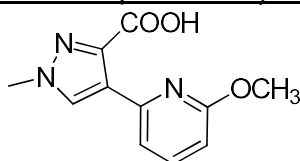
[00289]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto af usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 5-metil-2-(tributilestanil)piridina. ESI-MS (m/z): 217,92 [M+1]⁺.

Composto am: ácido 1-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



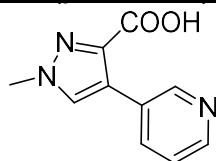
[00290]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto af usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 2-metil-6-(tributilestanil)piridina. ESI-MS (m/z): 217,92 [M+1]⁺.

Composto an: ácido 4-(6-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

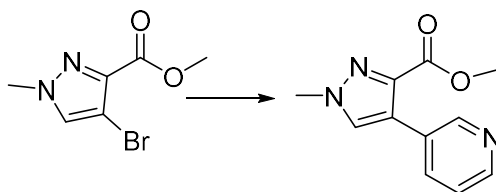


[00291]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto af usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 2-metóxi-6-(tributilestanil)piridina. ESI-MS (m/z): 233,94 [M+1]⁺.

Composto ao: ácido 1-metil-4-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

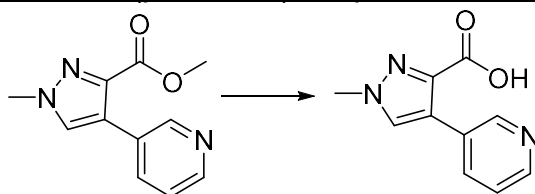


Etapa 1: 1-metil-4-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



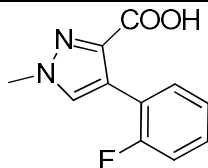
[00292]A mistura de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila (0,15 g, 0,684 mmol, 1,0 eq), ácido piridin-3-ilborônico (0,11 g, 0,89 mmol, 1,3 eq) e K_2CO_3 (0,28 g, 2,05 mmols, 3,0 eq) em dioxano/ H_2O (4:1, 3 mL) foram desgaseificadas e depois $Pd(PPh_3)_4$ (0,08 g, 0,07 mmol, 0,1 eq) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada e depois aquecida durante 30 min a 120 °C em um reator de micro-ondas. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc, lavada com H_2O e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para fornecer o bruto que foi purificado através de cromatografia em coluna em gel de sílica para obter o produto desejado. ESI-MS (m/z): 218,08 $[M+1]^+$.

Etapa 2: ácido 1-metil-4-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

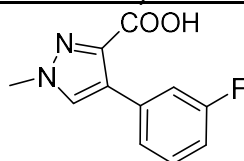


[00293]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico usando 1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila. ESI-MS (m/z): 203,93 $[M+1]^+$.

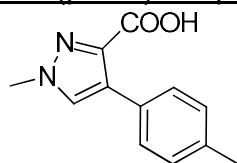
Composto ap: ácido 4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



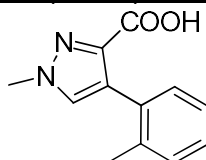
[00294]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido (2-fluorofenil)borônico ESI-MS (m/z): 220,84 $[M+1]^+$.

Composto aq: ácido 4-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

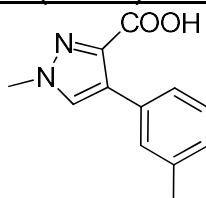
[00295]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido (3-fluorofenil)borônico. ESI-MS (m/z): 220,84 [M+1]⁺.

Composto ar: ácido 1-metil-4-(p-tolil)-1H-pirazol-3-carboxílico

[00296]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido p-tolilborônico. ESI-MS (m/z): 216,83 [M+1]⁺.

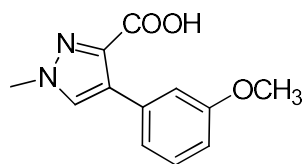
Composto as: ácido 1-metil-4-(o-tolil)-1H-pirazol-3-carboxílico

[00297]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido o-tolilborônico ESI-MS (m/z): 216,83 [M+1]⁺.

Composto at: ácido 1-metil-4-(m-tolil)-1H-pirazol-3-carboxílico

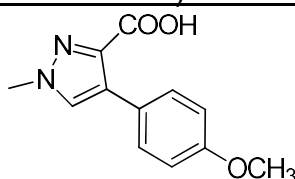
[00298]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido m-tolilborônico. ESI-MS (m/z): 216,83 [M+1]⁺.

Composto au: ácido 4-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



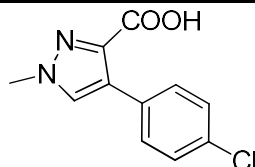
[00299]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido (3-metoxifenil)borônico. ESI-MS (m/z): 232,84 [M+1]⁺.

Composto av: ácido 4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



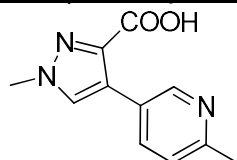
[00300]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido (4-metoxifenil)borônico. ESI-MS (m/z): 232,84 [M+1]⁺.

Composto aw: ácido 4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



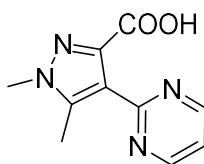
[00301]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido (4-clorofenil)borônico. ESI-MS (m/z): 236,86 [M+1]⁺.

Composto ax: ácido 1-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

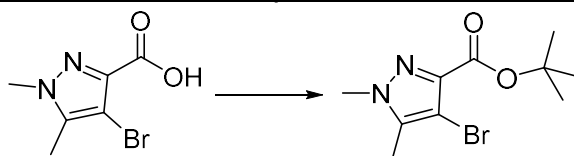


[00302]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido (6-metilpiridin-3-il)borônico. ESI-MS (m/z): 217,92 [M+1]⁺.

Composto ay: ácido 1,5-dimetil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

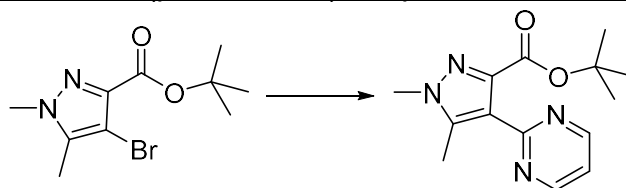


Etapa 1: 4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de terc-butila



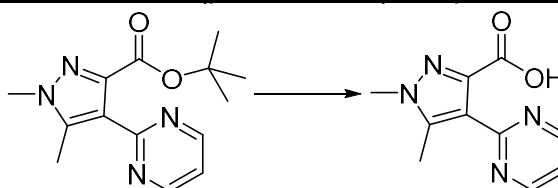
[00303]A uma mistura de ácido 4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (1,0 g, 4,56 mmols, 1,0 eq) e *t*-BuOH (0,87 mL, 9,12 mmols, 2,0 eq) em DCM (15 mL) foram adicionados DMAP (0,11 g, 0,91 mmol, 0,2 eq) e DCC (1,13 g, 5,47 mmols, 1,2 eq). A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com HCl 0,5 N, água, NaHCO₃ saturado e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para fornecer o bruto que foi purificado através de cromatografia em coluna em gel de sílica para obter o produto desejado. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,65 (s, 9 H).

Etapa 2: 1,5-dimetil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de terc-butila



[00304]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto sg usando 4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de terc-butila e 2-(tributilestanil)pirimidina. ESI-MS (*m/z*): 274,99 [*M*+1]⁺.

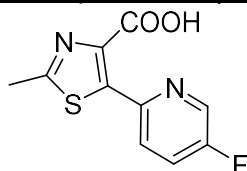
Etapa 3: ácido 1,5-dimetil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



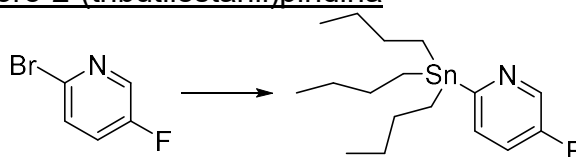
[00305]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para

o Composto af usando 1,5-dimetil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de terc-butila. ESI-MS (m/z): 218,84 [M+1]⁺.

Composto az: ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico

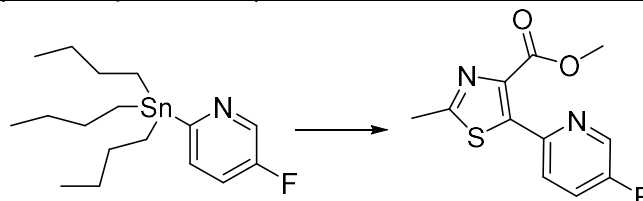


Etapa 1: 5-fluoro-2-(tributilestanil)piridina



[00306]A uma solução de 2-bromo-5-fluoropiridina (2,42 g, 13,75 mmols, 1,0 eq) em THF (30 mL) foi adicionado n-BuLi (2,5 M em hexano, 5,5 mL, 13,75 mmols, 1,0 eq) e a mistura foi agitada a -78 °C durante 30 min sob atmosfera de nitrogênio. n-Bu₃SnCl (4 mL, 14,58 mmols, 1,05 eq) foi adicionado e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante mais 2 h. A solução de cloreto de amônio saturada (150 mL) foi adicionada à solução e extraída com acetato de etila (150 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. A 5-fluoro-2-(tributilestanil)piridina bruta como um óleo amarelo foi usada sem purificação adicional.

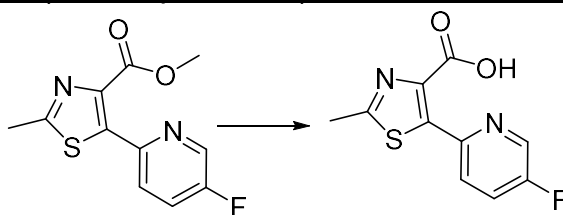
Etapa 2: 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxilato de metila



[00307]A mistura de 5-bromo-2-metiltiazol-4-carboxilato de metila (0,15 g, 0,635 mmol, 1,0 eq), 5-fluoro-2-(tributilestanil)piridina (0,368 g, 0,95 mmol, 1,5 eq), CsF (0,193 g, 13,67 mmols, 2,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,073 g, 0,064 mmol, 0,1 eq) e CuI (0,012 g, 0,064 mmol, 0,1 eq) em DMF (4 mL) foram desgaseificadas durante 5 min e depois aquecidas durante 1 h a 120 °C em um reator de micro-ondas. A conclusão da

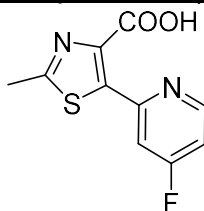
reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura foi esfriada e concentrada. O bruto foi dissolvido com EtOAc e lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura. O solvente foi removido para obter o bruto que foi purificado através de gel de sílica para obter o produto desejado. ESI-MS (m/z): 253,07 [M+1]⁺.

Etapa 3: ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico



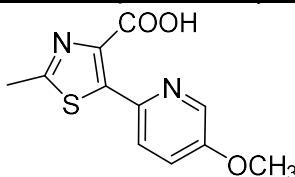
[00308]5-(5-Fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxilato de metila (0,16 g, 0,64 mmol, 1,0 eq) em THF (5 mL) foi adicionado NaOH (1 M, 3 mL, 5,0 eq). A mistura foi aquecida durante 2 h a 100 °C em banho de óleo. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi acidificada até o pH ~ 2. O solvente foi removido a vácuo. O bruto foi purificado através de gel de sílica para obter o ácido desejado. ESI-MS (m/z): 238,82 [M+1]⁺.

Composto ba: ácido 5-(4-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico



[00309]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico usando 2-bromo-4-fluoropiridina na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 238,82 [M+1]⁺.

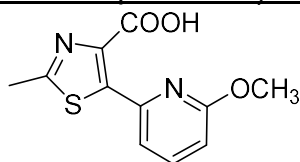
Composto bb: ácido 5-(5-metoxipiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico



[00310]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico usando 2-bromo-5-

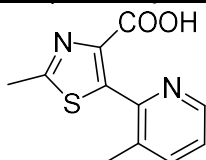
metoxipiridina na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 250,81 [M+1]⁺.

Composto bc: ácido 5-(6-metoxipiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico



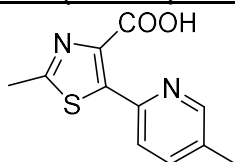
[00311]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico usando 2-bromo-6-metoxipiridina na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 250,81 [M+1]⁺.

Composto bd: ácido 2-metil-5-(3-metilpiridin-2-il)tiazol-4-carboxílico



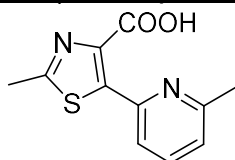
[00312]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico usando 2-bromo-3-metilpiridina na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 234,79 [M+1]⁺.

Composto be: ácido 2-metil-5-(5-metilpiridin-2-il)tiazol-4-carboxílico

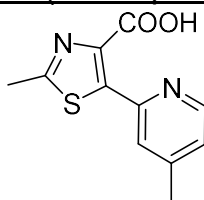


[00313]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico usando 2-bromo-5-metilpiridina na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 234,79 [M+1]⁺.

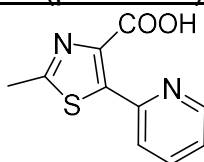
Composto bf: ácido 2-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-4-carboxílico



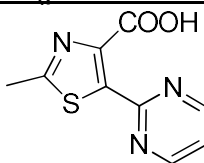
[00314]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico usando 2-bromo-6-metilpiridina na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 234,79 [M+1]⁺.

Composto bg: ácido 2-metil-5-(4-metilpiridin-2-il)tiazol-4-carboxílico

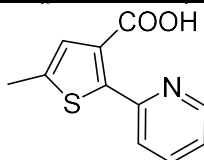
[00315]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico usando 2-bromo-4-metilpiridina na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 234,79 [M+1]⁺.

Composto bh: ácido 2-metil-5-(piridin-2-il)tiazol-4-carboxílico

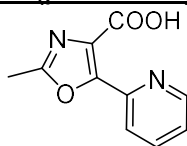
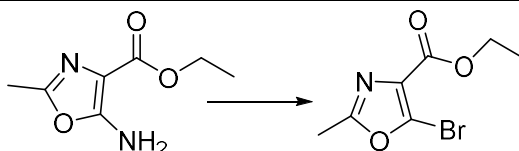
[00316]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico usando 2-(tributilestanil)piridina na Etapa 2. ESI-MS (m/z): 220,82 [M+1]⁺.

Composto bi: ácido 2-metil-5-(pirimidin-2-il)tiazol-4-carboxílico

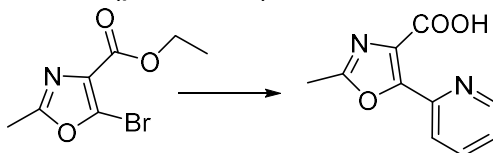
[00317]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico usando 2-(tributilestanil)pirimidina na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 221,26 [M+1]⁺.

Composto bj: ácido 5-metil-2-(piridin-2-il)tiofeno-3-carboxílico

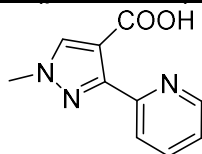
[00318]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico no Composto az usando 2-(tributilestanil)piridina e 2-bromo-5-metiltiofen-3-carboxilato de etila na Etapa 2. ESI-MS (m/z): 219,94 [M+1]⁺.

Composto bk: ácido 2-metil-5-(piridin-2-il)oxazol-4-carboxílicoEtapa 1: 5-bromo-2-metiloxazol-4-carboxilato de etila

[00319]A mistura de nitrito de terc-butila (1,25 mL, 10,50 mmols, 2,0 eq) e CuBr₂ (1,76 g, 7,87 mmols, 1,5 eq) em acetonitrila (15 mL) foram agitadas a 0 °C e uma solução de 5-amino-2-metiloxazol-4-carboxilato de etila (0,89 g, 5,248 mmols, 1,0 eq) em acetonitrila (20 mL) foi adicionada, às gotas. A mistura de reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura e concentrada a vácuo. O bruto foi purificado através de cromatografia em gel de sílica para obter o produto desejado.

Etapa 2: ácido 2-metil-5-(piridin-2-il)oxazol-4-carboxílico

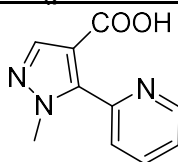
[00320]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico no Composto az usando 2-(tributilestanil)piridina e 5-bromo-2-metiloxazol-4-carboxilato de etila na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 204,93 [M+1]⁺.

Composto bl: ácido 1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

[00321]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico no Composto az usando 2-(tributilestanil)piridina e 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etila na Etapa 1.

ESI-MS (m/z): 203,93 [M+1]⁺.

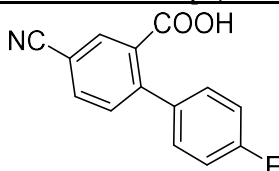
Composto bm: ácido 1-metil-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



[00322]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico no Composto az usando 2-(tributylestanil)piridina e 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etila na Etapa 1.

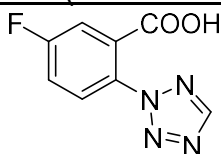
ESI-MS (m/z): 203,93 [M+1]⁺.

Composto bn: ácido 4-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



[00323]A mistura do ácido 2-bromo-5-cianobenzoico (0,2 g, 0,89 mmol, 1,0 eq), 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,39 g, 1,77 mmol, 2,0 eq) e K₂CO₃ (0,37 g, 2,655 mmols, 3,0 eq) em DMF (4,5 mL) foram desgaseificadas e depois Pd(dppf)Cl₂ (0,07 g, 0,09 mmol, 0,1 eq) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada e depois aquecida durante 2 h a 120 °C em um reator de micro-ondas. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e acidificada até o pH 5. A mistura foi concentrada para fornecer o bruto que foi purificado através de cromatografia em coluna em gel de sílica para obter o produto desejado. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H).

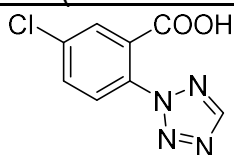
Composto bo: ácido 5-fluoro-2-(2H-tetrazol-2-il)benzoico



[00324]A um tubo de micro-ondas de 20 mL foram adicionados ácido 2-bromo-

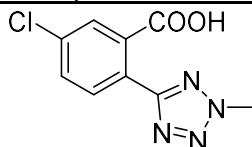
5-fluorobenzoico (1,08 g, 4,93 mmols, 1,0 eq), Cs_2CO_3 (3 g, 9,86 mmols, 2,0 eq), CuI (0,09 g, 0,49 mmol, 0,1 eq) e DMF (10 mL). N,N'-Dimetilglicina (0,09 g, 0,99 mmol, 0,2 eq) foi adicionada e a mistura foi irradiada a 120 °C durante 1 h. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e acidificada até o pH 5. A mistura foi concentrada para fornecer o bruto que foi purificado através de cromatografia em coluna em gel de sílica para obter o produto desejado. ESI-MS (m/z): 208,88 $[\text{M}+1]^+$.

Composto bp: ácido 5-cloro-2-(2H-tetrazol-2-il)benzoico

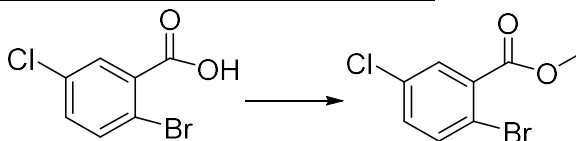


[00325]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-fluoro-2-(2H-tetrazol-2-il)benzoico usando ácido 5-cloro-2-iodobenzoico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1 H). ESI-MS (m/z): 224,88 $[\text{M}+1]^+$.

Composto bq: ácido 5-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzoico



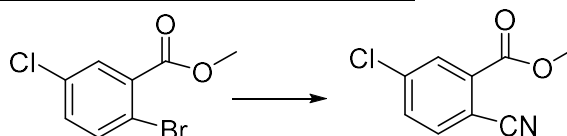
Etapa 1: 2-Bromo-5-clorobenzoato de metila



[00326]A uma mistura de ácido 2-bromo-5-clorobenzoico (10,4 g, 44,16 mmols, 1,0 eq) em MeOH (250 mL) em banho de gelo foi adicionado lentamente SOCl_2 (4,8 mL, 66,24 mmols, 1,5 eq). A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e aquecida a 80 °C em banho de óleo durante a noite. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O bruto foi dissolvido com EtOAc, lavado com NaHCO_3 saturado, salmoura e seco em Na_2SO_4 . A camada orgânica foi

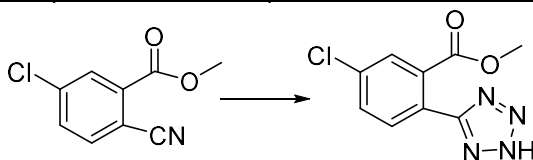
concentrada para obter o produto desejado para a etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional.

Etapa 2: 5-cloro-2-cianobenzoato de metila



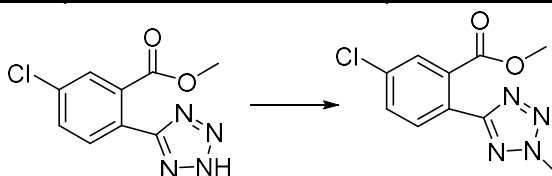
[00327]A mistura de 2-bromo-5-clorobenzoato de metila (8,275 g, 33,17 mmols, 1,0 eq) e ZnCN (2,03 g, 17,25 mmols, 0,52 eq) em DMF (40mL) foram desgaseificadas e depois Pd(PPh₃)₄ (0,767 g, 0,66 mmol, 0,02 eq) foi adicionado. A mistura foi aquecida durante a noite a 90 °C em banho de óleo. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada para fornecer o bruto que foi purificado através de cromatografia em coluna em gel de sílica para obter o produto desejado.

Etapa 3: 5-cloro-2-(2H-tetrazol-5-il)benzoato de metila



[00328]A mistura de 5-cloro-2-cianobenzoato de metila (5,31 g, 26,11 mmols, 1,0 eq), NaN₃ (5,1 g, 78,33 mmols, 3,0 eq) e cloridreto de trietilamina (10,8 g, 78,33 mmols, 3,0 eq) em tolueno (100 mL) foram aquecidas durante a noite a 100 °C em banho de óleo. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada para fornecer o bruto que foi purificado através de cromatografia em coluna em gel de sílica para obter o produto desejado. ESI-MS (m/z): 238,98 [M+1]⁺.

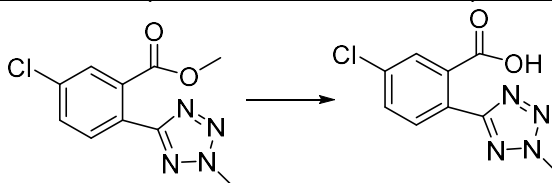
Etapa 4: 5-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzoato de metila



[00329]A uma mistura de 5-cloro-2-(2H-tetrazol-5-il)benzoato de metila (1,411

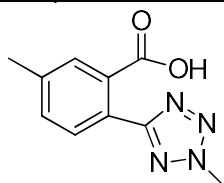
g, 5,91 mmols, 1,0 eq) e K_2CO_3 (1,23 g, 8,87 mmols, 1,5 eq) em DMF (20 mL) foi adicionado MeI (0,55 mL, 8,87 mmols, 1,5 eq). A mistura foi agitada durante a noite a 50 °C em banho de óleo. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada para fornecer o bruto que foi dissolvido com EtOAc, lavado com água, $NaHCO_3$ saturado e salmoura. A camada orgânica foi concentrada para obter o bruto que foi purificado através de cromatografia em coluna em gel de sílica para obter a fração principal que é o produto desejado. ESI-MS (m/z): 252,92 $[M+1]^+$.

Etapa 5: ácido 5-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzoico



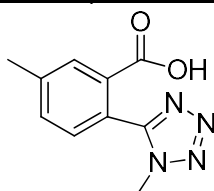
[00330]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico no Composto az na Etapa 2 usando 5-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzoato de metila. ESI-MS (m/z): 238,90 $[M+1]^+$.

Composto br: ácido 5-metil-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzoico



[00331]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzoico no Composto bq usando 2-ciano-5-metilbenzoato de metila. ESI-MS (m/z): 218,90 $[M+1]^+$.

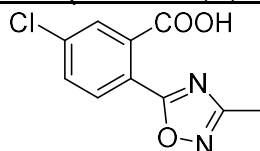
Composto bs: 5: ácido 5-metil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)benzoico



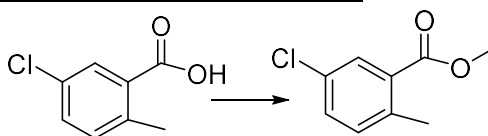
[00332]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para

o ácido 5-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzoico no Composto bq usando 2-ciano-5-metilbenzoato de metila e foi o menor isômero isolado a partir da reação. ESI-MS (m/z): 218,9 [M+1]⁺.

Composto bt: ácido 5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico

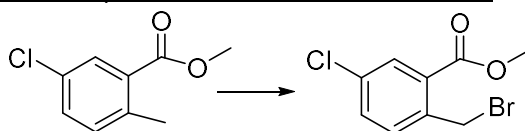


Etapa 1: 5-cloro-2-metilbenzoato de metila



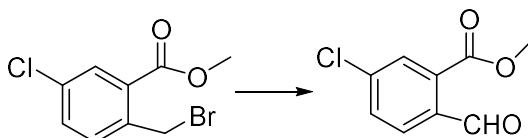
[00333]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzoico na Etapa 1 usando ácido 5-cloro-2-metilbenzoico.

Etapa 2: 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metila



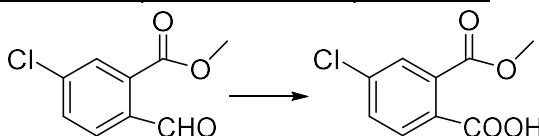
[00334]A solução do Composto 2 (6,95 g, 37,63 mmols, 1,0 eq), N-bromossuccinimida (7,03 g, 39,51 mmols, 1,05 eq) e peróxido de benzoila (0,55 g, 2,26 mmols, 0,06 eq) em tetracloreto de carbono (50 mL) foram aquecidas ao refluxo durante a noite. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada para fornecer o bruto que foi dissolvido com EtOAc, lavado com NaHCO₃ saturado, seco em sulfato de sódio, concentrado e purificado através de cromatografia instantânea em coluna para fornecer o produto desejado.

Etapa 3: 5-cloro-2-formilbenzoato de metila



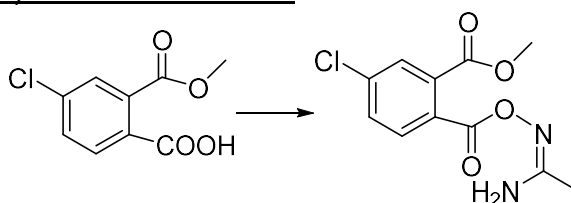
[00335]A mistura de 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metila (9,9 g, 37,63 mmols, 1,0 eq) e óxido de N-metilmorfolina (10,0 g, 94,08 mmols, 2,5 eq) em DMSO (40 mL) foram agitadas durante a noite na temperatura ambiente. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ saturado, seca em sulfato de sódio, concentrada e purificada através de cromatografia instantânea em coluna para fornecer o produto desejado.

Etapa 4: ácido 4-cloro-2-(metoxycarbonil)benzoico



[00336]5-Cloro-2-formilbenzoato de metila (3,3 g, 16,60 mmols, 1,0 eq) foi dissolvido em t-BuOH (160 mL) e água (16 mL). Depois, 2-metil-2-buten-1-ol (8,8 mL, 83,0 mmols, 5 eq) e NaH₂PO₄ (2,0 g, 16,60 mmols, 1,0 eq) foram adicionados. À suspensão agitada, em porções, NaClO₂ (3,8 g, 33,2 mmols, 2 eq.) foi adicionado na temperatura ambiente. Depois de 1 h na temperatura ambiente, a mistura foi diluída com AcOEt e água, depois acidificada com solução de KHSO₄ aquosa até o pH 4, aproximadamente. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado para fornecer o bruto que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

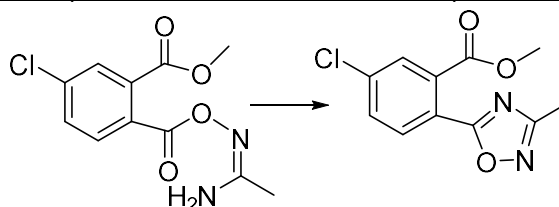
Etapa 5: (Z)-2-((((1-aminoetilideno)amino)óxi)carbonila)-5-clorobenzoato 4-cloro-2-(metoxycarbonil)benzoato de metila



[00337]A uma mistura de ácido 4-cloro-2-(metoxycarbonil)benzoico (0,414 g, 1,93 mmol, 1,0 eq) e DMF (1 gota) em DCM (10 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de oxalila (0,18 mL, 2,10 mmols, 1,1 eq) às gotas. A evolução do gás foi iniciada

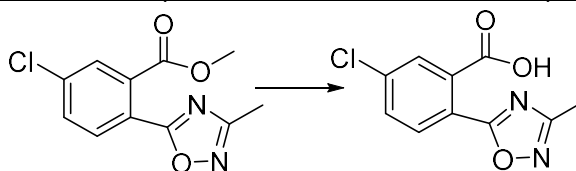
imediatamente e depois de 5 min o banho de gelo foi removido. Quando a evolução do gás cessou, a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante mais uma hora e depois concentrada. O bruto foi dissolvido em DCM fresco (10 mL) e tratado com N-hidroxiacetamidina (0,17 g, 2,31 mmols, 1,2 eq) em várias porções seguido por TEA (0,8 mL, 5,79 mmols, 3,0 eq). A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente e depois concentrada a vácuo para obter o bruto que foi purificado através de cromatografia instantânea em coluna para fornecer a mistura do (Z)-isômero e (E)-isômero. ESI-MS (m/z): 270,92 [M+1]⁺.

Etapa 6: 5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metila



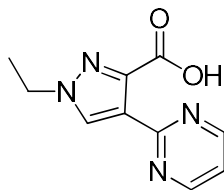
[00338]A mistura (obtida a partir da etapa acima) em tolueno (10 mL) foi submetida ao refluxo durante a noite. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ saturado, seca em sulfato de sódio, concentrada e purificada através de cromatografia instantânea em coluna para fornecer o produto desejado. ESI-MS (m/z): 252,94 [M+1]⁺.

Etapa 7: ácido 5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico

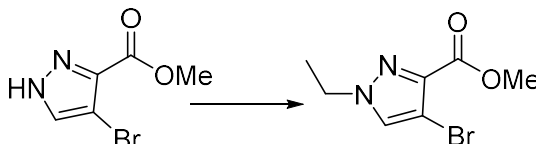


[00339]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico no Composto az na Etapa 2 usando 5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metila. ESI-MS (m/z): 238,94 [M+1]⁺.

Composto bu: ácido 1-etil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

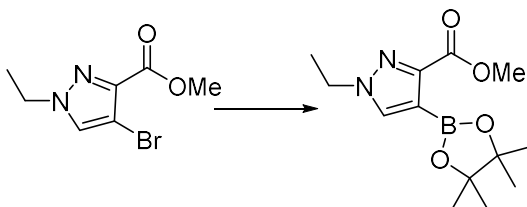


Etapa 1: 4-bromo-1-etil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



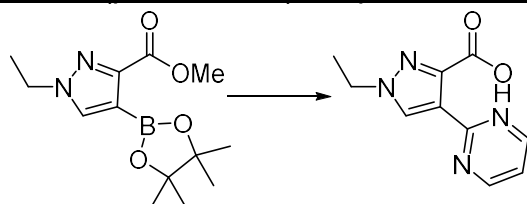
[00340]A solução de 4-bromo-1H-pirazol-3-carboxilato de metila (1 eq), Etl (1,4 eq) e trietilamina (3 eq) em diclorometano (10 mL) foram agitadas na temperatura ambiente durante a noite. Depois da remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (10 mL) e lavado com HCl 1 M (5 mL), salmoura (5 mL) e seco em Na₂SO₄. A remoção do solvente sob pressão reduzida forneceu o composto do título como um óleo incolor. ESI-MS (m/z): 232,62 [M+H]⁺

Etapa 2: 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



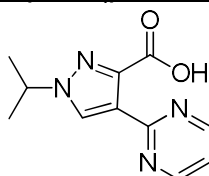
[00341]A mistura de 4-bromo-1-etil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila (1 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1 eq), KOAc (2 eq) e Pd(dppf)Cl₂ (5 % em mol) em 1,4-dioxano (10 mL) foram agitadas a 100 °C durante a noite. O precipitado foi removido por filtração e o filtrado foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional. ESI-MS (m/z): 281,64 [M+H]⁺

Etapa 3: ácido 1-etil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



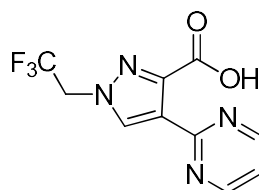
[00342]À solução de 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila a partir da última etapa foram adicionados 2-bromopirimidina (1,1 eq), Na₂CO₃ (2 eq), Pd(PPh₃)₄ (10 % em mol), 1,4-dioxano (20 mL) e H₂O (5 mL). A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. Depois da remoção dos solventes sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado através de HPLC prep. para fornecer o composto do título como um sólido incolor. ESI-MS (m/z): 219,18 [M+H]⁺

Composto bv: ácido 1-isopropil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



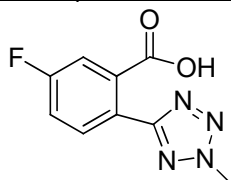
[00343]O composto do título foi sintetizado como um sólido incolor seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 1-etil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico usando 4-bromo-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 2-iodopropano. ESI-MS (m/z): 232,81 [M+H]⁺

Composto bw: ácido 4-(pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxílico



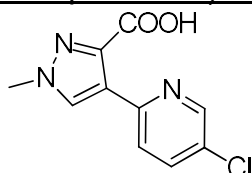
[00344]O composto do título foi sintetizado como um sólido incolor seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 1-etil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico usando 4-bromo-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e trifluorometanossulfonato de 2,2,2-trifluoroetila. ESI-MS (m/z): 272,88 [M+H]⁺

Composto bx: ácido 5-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzoico



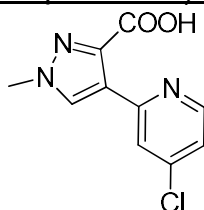
[00345]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzoico no Composto bq usando 2-ciano-5-fluorobenzoato de metila. ESI-MS (m/z): 222,90 [M+1]⁺.

Composto by: ácido 4-(5-cloropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



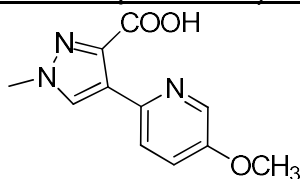
[00346]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto af usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 5-cloro-2-(tributilestanil)piridina. ESI-MS (m/z): 237,78 [M+1]⁺.

Composto bz: ácido 4-(4-cloropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



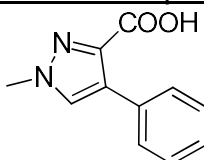
[00347]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto af usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 4-cloro-2-(tributilestanil)piridina. ESI-MS (m/z): 237,78 [M+1]⁺.

Composto ca: ácido 4-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



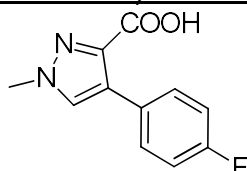
[00348]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto af usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e 4-metóxi-2-(tributilestanil)piridina. ESI-MS (m/z): 233,94 [M+1]⁺.

Composto cb: ácido 1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico



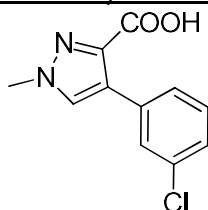
[00349]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido fenilborônico. ESI-MS (m/z): 202,86 [M+1]⁺.

Composto cc: ácido 4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



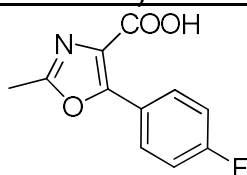
[00350]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido (4-fluorofenil)borônico ESI-MS (m/z): 220,84 [M+1]⁺.

Composto cd: ácido 4-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



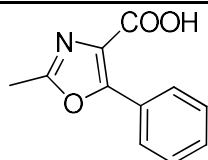
[00351]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila e ácido (3-clorofenil)borônico ESI-MS (m/z): 236,86 [M+1]⁺.

Composto ce: ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxílico



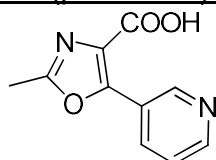
[00352]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 5-bromo-2-metiloxazol-4-carboxilato de etila e ácido (4-fluorofenil)borônico. ESI-MS (m/z): 221,86 [M+1]⁺.

Composto cf: ácido 2-metil-5-feniloxazol-4-carboxílico



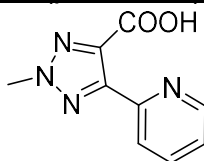
[00353]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 5-bromo-2-metiloxazol-4-carboxilato de etila e ácido fenilborônico. ESI-MS (m/z): 203,87 [M+1]⁺.

Composto cg: ácido 2-metil-5-(piridin-3-il)oxazol-4-carboxílico



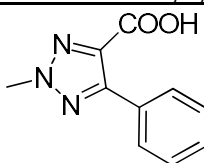
[00354]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 5-bromo-2-metiloxazol-4-carboxilato de etila e ácido 3-piridilborônico. ESI-MS (m/z): 204,93 [M+1]⁺.

Composto ch: ácido 2-metil-5-(piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



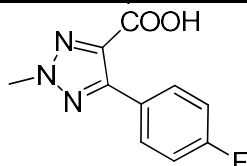
[00355]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxílico no Composto az usando 2-(tributilestanil)piridina e 5-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila na Etapa 2. ESI-MS (m/z): 204,97 [M+1]⁺.

Composto ci: ácido 2-metil-5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



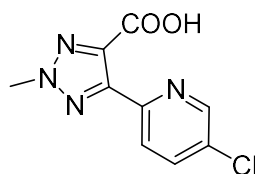
[00356]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 5-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila e ácido fenilborônico. ESI-MS (m/z): 203,20 [M+1]⁺.

Composto cj: ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



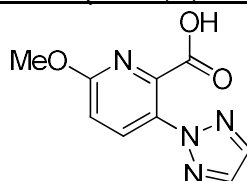
[00357]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto ao usando 5-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila e ácido (4-fluorofenil)borônico ESI-MS (m/z): 221,19 [M+1]⁺.

Composto ck: ácido 5-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

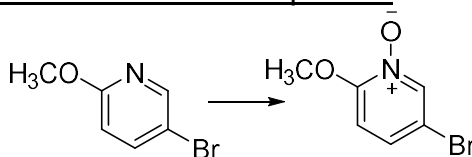


[00358]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 4-(5-fluoropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico no Composto aa usando o ácido 5-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico. ESI-MS (m/z): 238,81 [M+1]⁺.

Composto cl: ácido 6-metóxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolínico

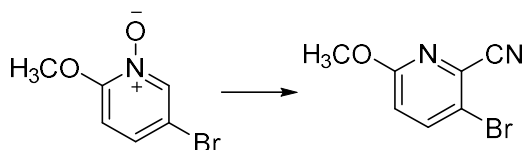


Etapa 1: 1-óxido de 5-bromo-2-metoxipiridina



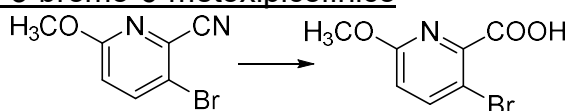
[00359]A uma solução de 5-bromo-2-metoxipiridina (1 eq) em CHCl_3 foi adicionado MCPBA (4 eq). A reação foi aquecida até 100 °C durante 2 h, e depois esfriada até a temperatura ambiente. A reação foi esfriada até 0 °C e interrompida com solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquosa e NaHCO_3 aquoso saturado. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aq. sat., salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada para fornecer o composto do título que foi usado sem purificação adicional.

Etapa 2: 3-bromo-6-metoxipicolinonitrila



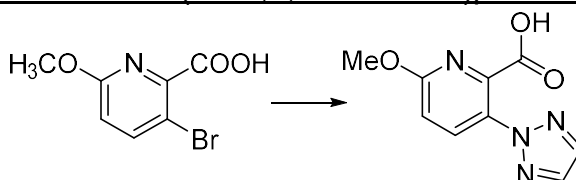
[00360]A uma solução de 1-óxido de 5-bromo-2-metoxipiridina (1 eq) em CH_3CN foi adicionado TEA (3 eq) seguido por TMSCN (4 eq). A reação foi aquecida até $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 14 h, depois esfriada, interrompida com NaHCO_3 aquoso saturado e diluída com EtOAc. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aq. sat., salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada a vácuo para fornecer o composto do título que foi purificado através de cromatografia em SiO_2 (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título. ESI-MS (m/z): 213,19 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 3: ácido 3-bromo-6-metoxipicolínico



[00361]A uma solução de 3-bromo-6-metoxipicolinonitrila (1 eq) em EtOH foi adicionado NaOH (3 eq). A reação foi aquecida até $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 h e depois esfriada e acidificada com HCl 2 M até o pH ~ 4 a 5. A reação foi concentrada para remover o EtOH, depois diluída com EtOAc e água. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada a vácuo para fornecer o composto do título que foi usado sem purificação adicional. ESI-MS (m/z): 231,99 $[\text{M}+1]^+$.

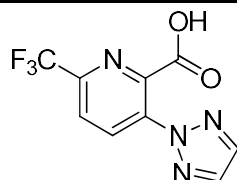
Etapa 4: ácido 6-metóxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolínico



[00362]A mistura de ácido 3-bromo-6-metoxipicolínico (1 eq), 1,2,3-triazol (2 eq), (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0,2 eq), Cs_2CO_3 (2 eq) e CuI (0,5 % em mol) em dioxano/ H_2O (200/1) foram desgaseificadas e aquecidas a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com MeOH e acidificada com AcOH até o pH ~ 4 a 5. O solvente foi removido a vácuo para obter o

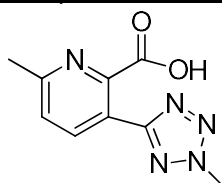
bruto que foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (DCM/EtOAc 0 a 100 %) para obter o composto do título. ESI-MS (m/z): 221,1, [M+1]⁺.

Composto cm: ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-6-(trifluorometil)picolínico



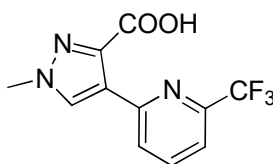
[00363]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o Composto cl começando com 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina. ESI-MS (m/z): 259,1 [M+1]⁺.

Composto cn: ácido 6-metil-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)picolínico



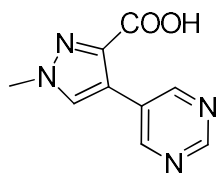
[00364]O ácido foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 5-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzoico no Composto bq usando 3-ciano-6-metilpicolinato de metila. ESI-MS (m/z): 220,23 [M+1]⁺.

Composto co: ácido 1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



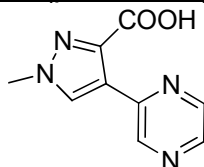
[00365]O composto do título foi sintetizado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico usando o ácido (3-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borônico e 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina. ESI-MS (m/z): 272,05 [M+1]⁺.

Composto cp: ácido 1-metil-4-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



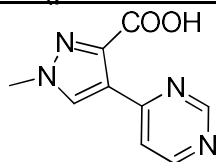
[00366]O composto do título foi sintetizado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico usando ácido (3-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borônico e 5-bromopirimidina. ESI-MS (m/z): 205,03 [M+1]⁺.

Composto cq: ácido 1-metil-4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

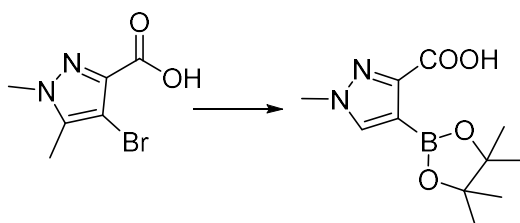


[00367]O composto do título foi sintetizado seguindo o mesmo protocolo geral descrito para o ácido 4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico usando ácido (3-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borônico e 2-bromopirazina. ESI-MS (m/z): 205,11 [M+1]⁺.

Composto cr: ácido 1-metil-4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



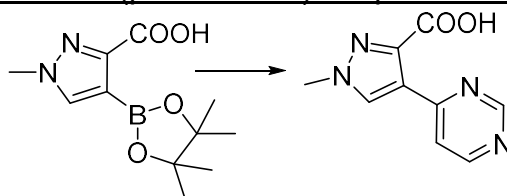
Etapa 1: ácido 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



[00368]A mistura de ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico de metila (1 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1 eq), KOAc (2 eq) e Pd(dppf)Cl₂ (5 % em mol) em 1,4-dioxano (10 mL) foram agitadas a 100 °C durante a noite. O precipitado foi removido por filtração e o filtrado foi usado para a etapa

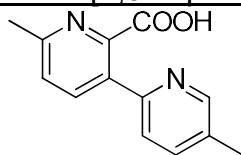
seguinte sem purificação adicional. ESI-MS (m/z): 267,20 [M+1]⁺.

Etapa 2: ácido 1-metil-4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

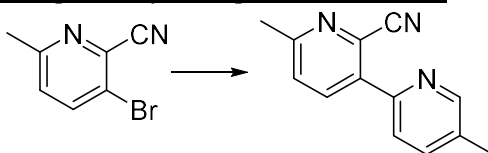


[00369]À solução de ácido 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico bruta a partir da Etapa 1 foram adicionados 4-cloropirimidina (1,1 eq), Na₂CO₃ (2 eq), Pd(PPh₃)₄ (10 % em mol), 1,4-dioxano (20 mL) e H₂O (5 mL). A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. Depois da remoção dos solventes sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado através de HPLC prep. para fornecer o composto do título como um sólido incolor. ESI-MS (m/z): 205,17 [M+1]⁺.

Composto cs: ácido 5,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-carboxílico



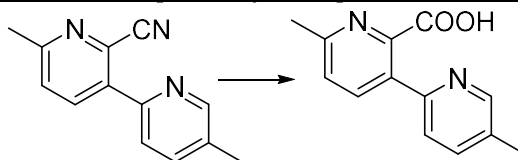
Etapa 1: 5,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-carbonitrila



[00370]A uma mistura de 3-bromo-6-metilpicolinonitrila (1,0 eq), ácido (5-metilpiridin-2-il)borônico (1,3 eq) e K₂CO₃ (3,0 eq) em dioxano/H₂O (4:1) foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (10 % em mol). A mistura foi desgaseificada e depois aquecida durante 30 min a 120 °C em um reator de micro-ondas. A conclusão da reação foi monitorada por HPLC analítica. Quando concluída, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc, lavada com H₂O e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para fornecer o bruto que foi purificado através de cromatografia em coluna em gel de sílica para obter o produto desejado. ESI-MS (m/z): 210,09

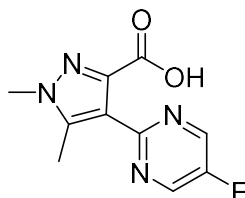
[M+1]⁺.

Etapa 2: ácido 5,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-carboxílico



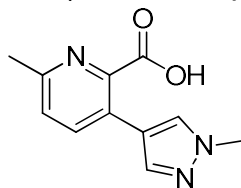
[00371]A mistura de 5,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-carbonitrila (1,0 eq) e NaOH (5eq) em MeOH/H₂O (1/1) foram aquecidas até o refluxo durante a noite. Depois de 12 h, a reação foi concentrada para remover o MeOH. EtOAc foi adicionado e HCl 2 M foi adicionado até o pH ~ 6. As camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados para fornecer o ácido do título como um sólido quase incolor que foi usado sem purificação adicional. ESI-MS (m/z): 229,26 [M+1]⁺.

Composto ct: ácido 4-(5-fluoropirimidin-2-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico

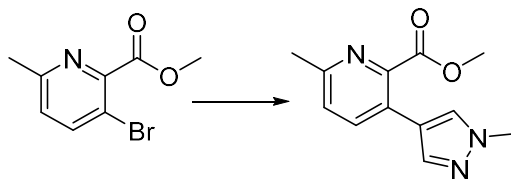


[00372]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo procedimento geral descrito para o Composto aa usando 4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de terc-butila e 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina. ESI-MS (m/z): 236,80 [M+1]⁺.

Composto cu: ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico

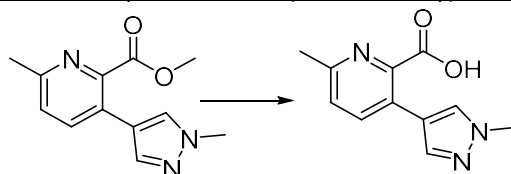


Etapa 1: 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de metila



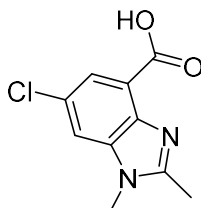
[00373] A uma solução de 3-bromo-6-metilpicolinato de metila (1 eq) e ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borônico (1,5 eq) em DMF/H₂O (5:1) foram adicionados K₂CO₃ (1,5 eq) e Pd(PPh₃)₄ (2,5 % em mol). A mistura foi desgaseificada e depois aquecida durante a noite em um banho de óleo a 80 °C sob argônio. Quando a reação foi concluída como julgada por HPLC analítica, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de celite para remover K₂CO₃ e Pd. A torta do filtro foi lavada com tolueno. O filtrado foi diluído com tolueno, foi lavado com H₂O e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com tolueno (2 x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas para fornecer o composto do título que foi purificado através de cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex). ESI-MS (m/z): 213,95 [M+1]⁺.

Etapa 2: ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolínico



[00374] 6-Metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de metila foi agitado em THF/1M LiOH (1/1 v:v) até que o material de partida foi consumido, conforme mostrado por HPLC analítica. Quando concluída, a reação foi diluída com EtOAc e HCl 1 M foi adicionado para ajustar o pH ~ 5 a 6. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄) e concentradas para fornecer o composto do título como um sólido que foi usado sem purificação adicional. ESI-MS (m/z): 217,97[M+1]⁺.

Composto cv: ácido 6-cloro-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico



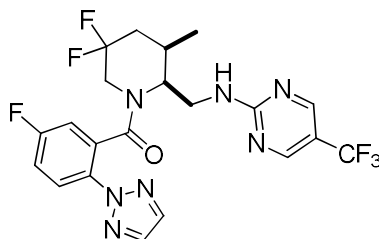
[00375]A uma solução de 2,3-diamino-5-clorobenzoato de metila (1 eq) e 1,1,1-trimetoxietano (5 eq) em MeOH foi adicionado $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 12 h e depois concentrada a vácuo. O produto bruto foi absorvido em EtOAc, lavado com NaHCO_3 aq. sat., salmoura, seco (MgSO_4) e concentrado a vácuo. A purificação através de cromatografia em SiO_2 (EtOAc/hex) forneceu o benzimidazol.

[00376]A uma solução de benzimidazol em THF foi adicionado NaH (1,4 eq). Depois de 30 min, MeI (2 eq) foi adicionado. Quando o material de partida foi consumido, conforme mostrado por HPLC analítica, a reação foi interrompida com HCl 0,5 M e diluída com EtOAc. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada a vácuo. O benzimidazol de N-metila bruto foi purificado através de cromatografia em SiO_2 (EtOAc/hex).

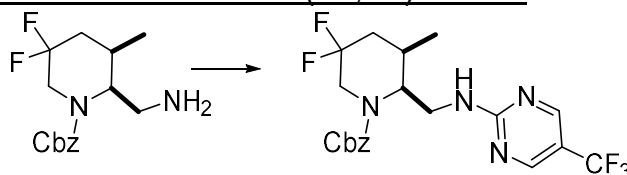
[00377]A uma solução de benzimidazol de N-metila bruta em MeOH/ H_2O foi adicionado KOH 1 M. A reação foi aquecida até 50 °C até que o material de partida foi consumido, conforme mostrado pela análise de TLC. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente, acidificada com HCl 2 M até que o pH foi ~ 5 a 6 e concentrada a vácuo. O produto bruto foi absorvido em EtOAc e água e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro. ESI-MS (m/z): 225,1 $[\text{M}+1]^+$.

SÍNTESE DOS COMPOSTOS 1 E 2

Composto 1: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metila)piperidin-1-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

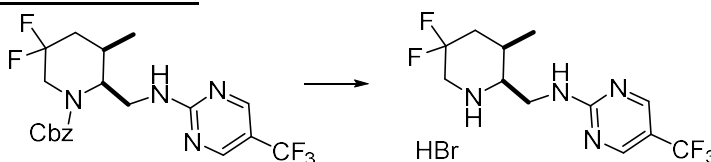


Etapa 1: 5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metila)piperidin-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila



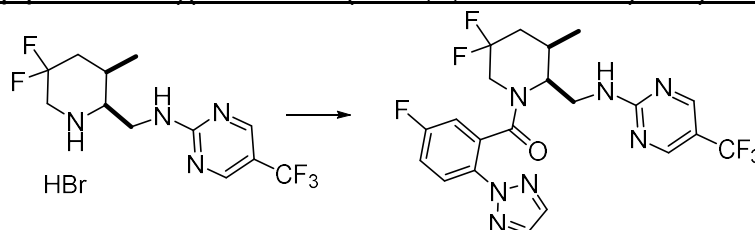
[00378]A uma mistura de 2-(aminometil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila (1 eq) e K_2CO_3 (2 eq) em DMF (20 mL) foi adicionado 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (2 eq). A reação foi aquecida até 80 °C durante 2 h no qual o material de partida foi julgado consumido como indicado pela HPLC analítica de fase reversa. A reação foi esfriada e diluída com EtOAc e água. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (3 x), salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em SiO_2 (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um óleo quase incolor que solidificou. ESI-MS (m/z): 445,4 $[M+1]^+$.

Etapa 2: bromidreto de N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metila)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



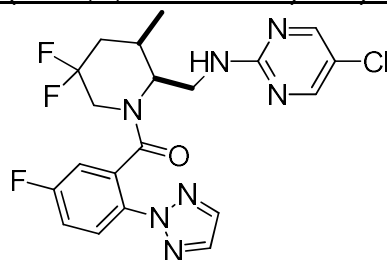
[00379]Ao carbamato a partir da etapa anterior, foi adicionado HBr 30 % em HOAc. A reação foi agitada na temperatura ambiente (1 a 2 h) até que foi mostrado que o material de partida foi consumido por análise de HPLC. A reação foi concentrada a vácuo para fornecer o composto do título como uma espuma amarela clara que foi usada sem purificação adicional. ESI-MS (m/z): 311,3 $[M+1]^+$.

Etapa 3: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metila)piperidin-1-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

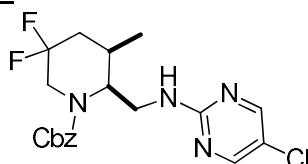


[00380]A uma solução de bromidreto de N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metila)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (10 mg) em DMF (0,5mL) foram adicionados DIEA (3 eq) seguido por ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (6 mg) e HATU (8 mg). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 15 h, depois foi diluída com EtOAc, lavada com HCl 1 M, NaHCO₃ aq. sat., salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um óleo incolor que solidificou. ESI-MS (m/z): 500,09 [M+1]⁺.

Composto 2: ((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metila)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

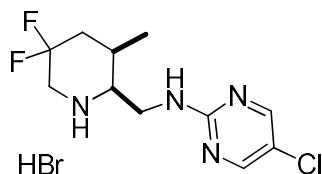


Etapa 1: 2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metila)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila



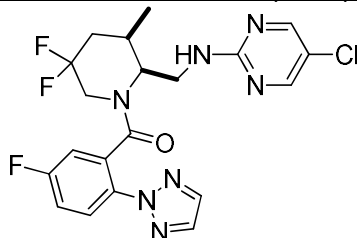
[00381]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando 2,5-dicloropirimidina na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 411,2 [M+1]⁺.

Etapa 2: 5-cloro-N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metila)pirimidin-2-amina



[00382]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo protocolo geral descrito no Composto 1, Etapa 2. ESI-MS (m/z): 277,1 [M+1]⁺.

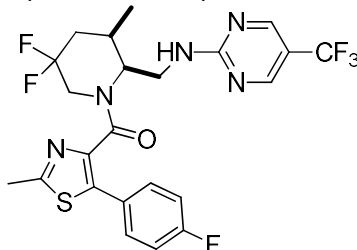
Etapa 3: ((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metila)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona



[00383]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1, Etapa 3, usando o ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico. ESI-MS (m/z): 466,19 [M+1]⁺.

[00384]Os Compostos 3 a 15, 19 a 53, 58 a 98, 100 a 101, 103 a 119, 121 a 161, 163 a 203, 210 a 211, 217 a 219, 221, 224 a 227, 229 a 233, 237 a 242, 249 a 250, 252 a 253 e 254 foram preparados em um maneira análoga àquela mostrada acima para o Composto 1.

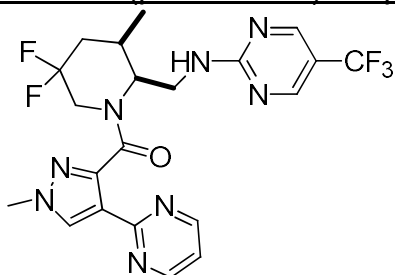
Composto 68: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metila)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 8,42 (s, 2 H), 7,44 - 7,39 (m, 2 H), 7,18 - 7,13 (m, 2 H), 4,9 - 4,77 (m, 1 H), 4,20 (br s, 1 H), 3,82 - 3,60 (m, 1 H), 3,47 (m, 2 H), 3,4 -

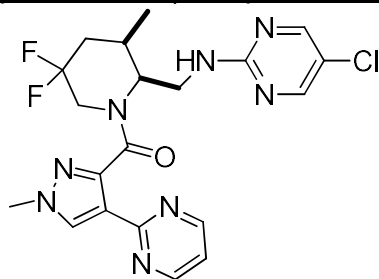
3,25 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,0 - 1,75 (m, 2 H), 1,35 - 1,1 (m, 2 H), 0,87 (d, 3 H); ESI-MS (m/z): 530,12 [M+1]⁺.

Composto 97: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



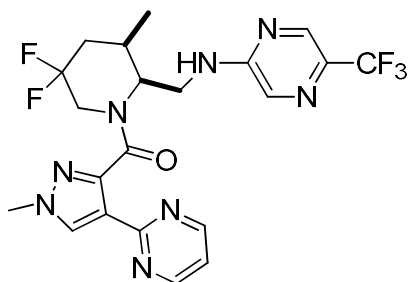
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,80 - 8,79 (m, 2 H), 8,54 (s, 0,6H), 8,45 - 8,42 (m, 1,4H), 8,20 (s, 0,6H), 8,10 (s, 0,4H), 7,25 - 7,20 (m, 0,4H), 7,13 - 7,09 (m, 1 H), 7,02 - 7,0 (m, 0,6H), 5,29 - 5,26 (m, 0,6H), 5,20 - 5,05 (t, 0,4H), 4,25 - 4,16 (m, 0,6H), 4,10 - 4,05 (m, 0,4H), 3,99 (s, 1,9H), 3,97 (s, 1,1H), 3,9 - 3,7 (m, 1 H), 3,55 - 3,45 (m, 1 H), 3,40 - 3,25 (m, 0,6H), 3,10 - 3,0 (m, 0,4H), 2,6 - 2,45 (m, 1 H), 2,4 - 2,1 (m, 1 H), 2,05 - 1,75 (m, 1 H), 1,20 (d, 1,9H), 0,99 (d, 1,1H); ESI-MS (m/z): 497,38 [M+1]⁺.

Composto 98: ((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



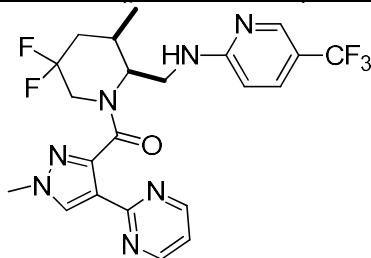
RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,79 - 8,78 (d, 0,6H), 8,63 - 8,62 (d, 1,4H), 8,48 (s, 0,3H), 8,4 - 8,3 (br s, 0,5H), 8,26 (s, 0,7H), 8,2 - 8,1 (m, 1,5H), 7,32 - 7,28 (m, 1 H), 7,23 - 7,21 (m, 0,7H), 7,05 - 7,0 (m, 0,3H), 5,0 - 4,95 (m, 0,3H), 4,85 - 4,75 (m, 0,7H), 4,0 - 3,95 (m, 0,7H), 3,91 (s, 1 H), 3,85 - 3,8 (m, 0,3H), 3,67 (s, 2 H), 3,7 - 3,3 (m, 3 H), 2,10 - 1,95 (m, 3 H), 1,10 (d, 1 H), 0,80 (d, 2 H); ESI-MS (m/z): 463,2 [M+1]⁺.

Composto 159: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



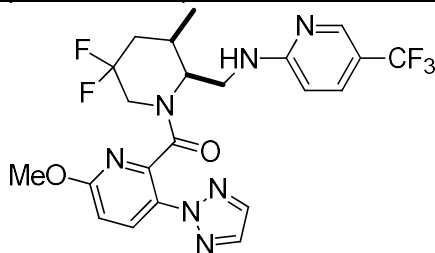
RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,71 - 8,69 (d, 0,4H), 8,62 - 8,60 (d, 1,6H), 8,43 (s, 0,4H), 8,18 (s, 1,6H), 7,95 (br s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,27 - 7,21 (m, 1 H), 5,0 - 4,79 (m, 1 H), 3,85 (s, 0,5H), 4,0 - 3,75 (m, 1 H), 3,55 (s, 2,5H), 3,6 - 3,50 (m, 2 H), 3,40 - 3,30 (m, 1 H), 2,15 - 1,95 (m, 3 H), 1,11 (d, 0,5H), 0,82 (d, 2,5H); ESI-MS (m/z): 497,24 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 200: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



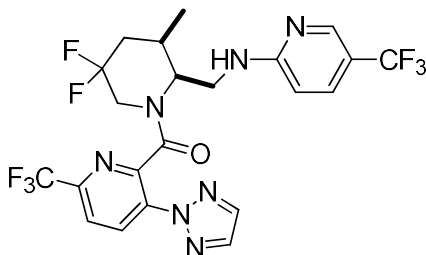
RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,73 (d, 0,6H), 8,64 (d, 1,4H), 8,5 (s, 0,3H), 8,45 (br s, 0,3H), 8,20 (s, 0,7H), 8,15 (s, 0,7H), 7,7 - 7,6 (m, 0,3H), 7,55 - 7,5 (m, 0,7H), 7,30 - 7,25 (m, 0,3H), 7,25 - 7,15 (m, 1,7H), 6,60 - 6,50 (m, 0,3H), 6,45 - 6,35 (m, 0,7H), 5,0 - 4,9 (br s, 0,2H), 4,85 - 4,75 (m, 0,7H), 3,90 (s, 0,7H), 3,95 - 3,9 (m, 0,5H), 3,59 (s, 2,3H), 3,65 - 3,45 (m, 2,5H), 3,40 - 3,30 (m, 1 H), 2,20 - 1,95 (m, 3 H), 1,15 (d, 0,7H), 0,83 (d, 2,3H); ESI-MS (m/z): 496,15 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 202: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(6-metóxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona



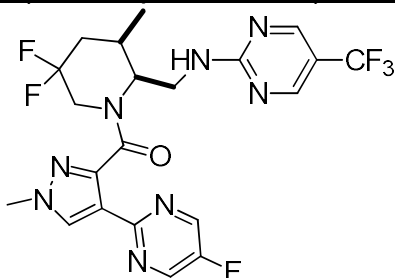
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,38 - 8,14 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,6 - 7,55 (m, 0,5H), 7,55 - 7,45 (m, 0,5H), 6,95 - 6,92 (m, 1 H), 6,6 - 6,35 (m, 2 H), 5,2 - 5,05 (m, 0,5H), 5,0 - 4,9 (m, 0,5H), 4,25 - 4,15 (m, 0,5H), 3,98 (s, 1,6H), 3,92 (s, 1,4H), 3,9 - 3,6 (m, 2,5H), 3,5 - 3,35 (m, 0,5H), 3,1 - 2,95 (m, 0,5H), 2,8 - 2,7 (m, 0,5H), 2,5 - 2,4 (m, 0,5H), 2,3 - 2,0 (m, 2 H), 1,4 (d, 1,6H), 1,08 (d, 1,4H); ESI-MS (m/z): 512,5 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 203: (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,66 - 8,60 (m, 1 H), 8,37 - 8,33 (m, 1 H), 7,95 - 7,84 (m, 3 H), 7,58 - 7,54 (m, 1 H), 6,6 - 6,4 (m, 2 H), 5,2 - 5,1 (m, 0,2H), 4,99 - 4,92 (t, 0,8H), 4,20 - 4,00 (m, 1,5H), 4,0 - 3,7 (m, 0,5H), 3,5 - 3,3 (m, 1 H), 3,15 - 3,0 (dd, 1 H), 2,70 (br s, 0,8H), 2,5 (br s, 0,2H), 2,3 - 2,2 (m, 1 H), 2,1 - 1,95 (m, 1 H), 1,2 (d, 0,6H), 1,02 (d, 2,4H); ESI-MS (m/z): 550,2 $[\text{M}+1]^+$.

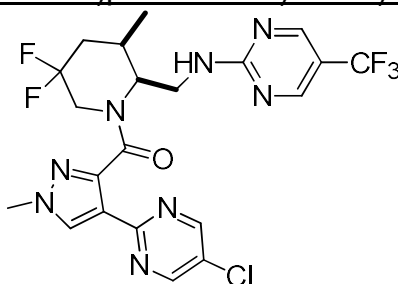
Composto 217: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(4-(5-fluoropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanona



RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,8 (s, 1,2H), 8,7 (s, 0,8H), 8,6 - 8,45 (m, 2 H), 8,15 (s, 0,6H), 8,0 (s, 0,4H), 7,1 (br s, 0,6H), 6,8 (m, 0,4H), 5,35 - 5,25 (m, 0,6H), 5,2 - 5,1 (m, 0,4H), 4,2 - 4,1 (m, 1 H), 3,98 (s, 1,6H), 3,97 (s, 1,4H), 3,9 - 3,75 (m, 1

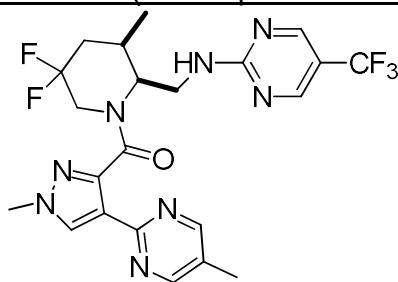
H), 3,6 - 3,55 (m, 0,6H), 3,5 - 3,4 (m, 0,4H), 3,35 - 3,2 (m, 0,6H), 3,2 - 3,0 (m, 0,4H), 2,6 - 2,35 (m, 1 H), 2,3 - 2,1 (m, 1 H), 2 - 1,8 (m, 1 H), 1,2 (d, 1,8H), 1,0 (d, 1,2H); ESI-MS (m/z): 515,3 [M+1]⁺.

Composto 218: (4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



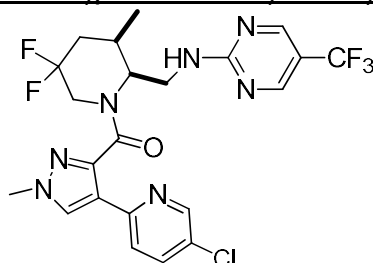
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,85 (s, 1,2H), 8,75 (s, 0,8H), 8,6 - 8,4 (m, 2 H), 8,2 (s, 0,6H), 8,05 (s, 0,4H), 7,0 (br s, 0,6H), 6,68 (m, 0,4H), 5,35 - 5,25 (m, 0,6H), 5,2 - 5,1 (m, 0,4H), 4,15 - 4,05 (m, 1 H), 4,07 (s, 1,6H), 4,06 (s, 1,4H), 3,9 - 3,75 (m, 1 H), 3,6 - 3,5 (m, 0,6H), 3,5 - 3,4 (m, 0,4H), 3,35 - 3,2 (m, 0,6H), 3,2 - 3,0 (m, 0,4H), 2,6 - 2,4 (m, 1 H), 2,3 - 2,15 (m, 1 H), 2,05 - 1,8 (m, 1 H), 1,2 (d, 1,8H), 1,0 (d, 1,2H); ESI-MS (m/z): 531,3 [M+1]⁺.

Composto 219: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(5-metilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



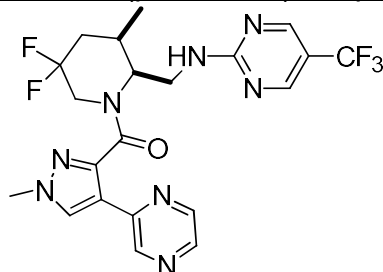
RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,75 - 8,65 (m, 0,5H), 8,65 - 8,6 (m, 1,0H), 8,55 - 8,5 (m, 0,5H), 8,5 - 8,4 (m, 1,5H), 8,25 - 8,15 (m, 0,5H), 7,95 - 7,85 (m, 0,5H), 7,75 - 7,2 (m, 0,5H), 6,95 - 6,65 (m, 0,5H), 5,35 - 5,3 (m, 0,5H), 4,85 - 4,75 (m, 0,5H), 4,5 - 4,45 (m, 0,5H), 4,05 - 3,90 (m, 1,0H), 3,89 (s, 1,0H), 3,8 - 3,65 (m, 1,0H), 3,61 (s, 2,0H), 2,25 (s, 1,0H), 2,23 (2,0H), 2,05 - 1,9 (m, 3,0H), 1,5 - 1,4 (m, 1,0H) 1,11 (d, 1,0H), 0,86 (d, 2,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 511,3 [M+1]⁺.

Composto 221: (4-(5-cloropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



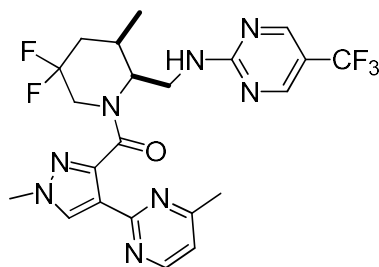
RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 8,7 - 8,5 (m, 1 H), 8,4 (m, 1,3H), 8,35 (s, 0,3H), 8,3 (m, 0,7H), 8,2 (s, 0,7H), 8,0 (m, 0,7H), 7,9 (dd, 0,3H), 7,8 (m, 0,3H), 7,8 (dd, 0,7H), 7,5 (d, 0,3H), 7,35 (d, 0,7H), 5,1 (m, 0,3H), 4,8 (m, 0,7H), 3,9 (s, 0,8H), 3,7 (s, 2,2H), 3,6 - 3,3 (m, 3 H), 2,2 - 1,9 (m, 3 H), 1,1 (d, 0,6H), 0,9 (d, 2,4H); ESI-MS (m/z): 529,9 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 224: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



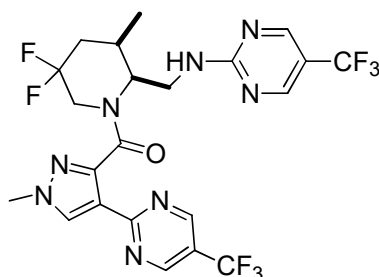
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,8 (d, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 8,5 - 8,3 (m, 3 H), 7,8 (d, 1 H), 7,3 (m, 0,6H), 6,35 (m, 0,4H), 5,3 - 5,0 (m, 3 H), 4,3 (m, 0,5H), 4,0 (s, 1,5H), 3,9 (s, 1,5H), 3,9 - 2,7 (m, 0,5H), 3,5 - 3,3 (m, 0,5H), 3,1 - 3,0 (m, 0,5H), 2,4 - 2,3 (m, 1 H), 2,2 - 1,9 (m, 2 H), 1,2 (d, 1,5H), 1,0 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 497,32 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 225: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(4-metilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



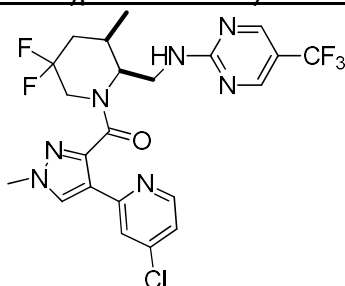
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,7 (d, 1,2H), 8,65 (d, 0,8H), 8,6 - 8,4 (m, 2 H), 8,2 (s, 0,6H), 8,1 (s, 0,4H), 7,4 (br s, 0,6H), 7,2 (m, 0,4H), 5,3 - 5,2 (m, 0,6H), 5,2 - 5,1 (m, 0,4H), 4,25 - 4,15 (m, 0,6H), 4,1 - 4,0 (m, 0,4H), 3,97 (s, 3 H), 3,9 - 3,75 (m, 1 H), 3,6 - 3,45 (m, 1 H), 3,4 - 3,35 (m, 0,6H), 3,15 - 3,0 (m, 0,4H), 2,5 (s, 1,8), 2,49 (s, 1,2H), 2,45 - 1,7 (m, 3 H), 1,2 (d, 1,8H), 1,0 (d, 1,2H); ESI-MS (m/z): 511,4 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 226: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



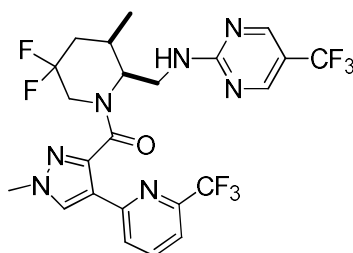
RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 9,2 (s, 0,6H), 9,0 (s, 1,4H), 8,75 (m, 0,5H), 8,6 (m, 0,5H), 8,42 (br s, 1,4H), 8,3 (br s, 0,6H), 7,8 (m, 0,7H), 7,6 (m, 0,3H), 5,2 (m, 0,3H), 4,85 (m, 0,7H), 4,05 (m, 1 H), 3,95 (s, 0,8H), 3,8 (s, 2,2H), 3,8 - 3,4 (m, 3 H), 2,2 - 1,9 (m, 3 H), 1,2 (d, 0,8H), 0,85 (d, 2,2H); ESI-MS (m/z): 565,3 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 227: (4-(4-cloropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



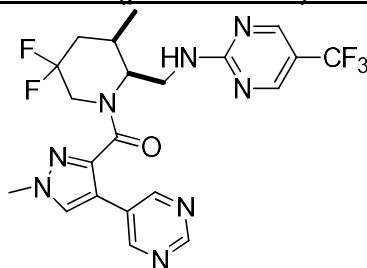
RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 8,55 - 8,35 (m, 3 H), 8,2 (s, 1 H), 8,0 (m, 0,8H), 7,8 (m, 0,2H), 7,6 (d, 0,2H), 7,45 (d, 0,8H), 7,4 (dd, 0,2H), 7,3 (dd, 0,8H), 5,1 (m, 0,2H), 4,8 (m, 0,8H), 4,3 (m, 1 H), 3,7 (s, 0,8H), 3,4 (s, 2,2H), 3,6 - 3,3 (m, 3 H), 2,2 - 2,0 (m, 3 H), 1,15 (d, 0,6H), 0,9 (d, 2,4H); ESI-MS (m/z): 530,3 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 229: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



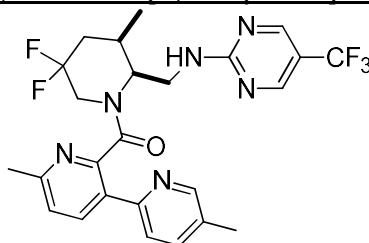
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,6 - 8,4 (m, 2 H), 8,1 (s, 0,7H), 8,05 (s, 0,3H), 7,93 (s, 1 H), 7,9 - 7,7 (m, 1 H), 7,6 - 7,5 (m, 1 H), 7,4 (br s, 0,7H), 5,9 (br s, 0,3H), 5,3 - 5,1 (m, 1 H), 4,4 - 4,3 (m, 0,7H), 4,2 - 3,9 (m, 1,2H), 4,05 (s, 2 H), 3,92 (s, 1 H), 3,7 - 3,4 (m, 1,4H), 3,2 - 3,0 (m, 0,7H), 2,5 - 2,1 (m, 2 H), 2,1 - 1,7 (m, 1 H), 1,2 (d, 1 H), 1,0 (d, 2 H); ESI-MS (m/z): 563,7 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 230: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



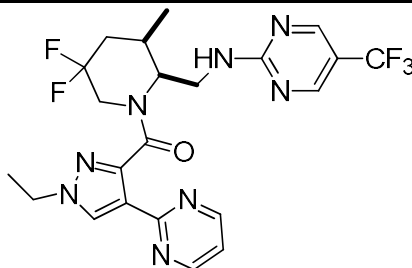
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,1 (br d, 1 H), 8,9 - 8,7 (m, 2 H), 8,6 - 8,4 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,25 (br s, 0,5H), 5,9 (br s, 0,5H), 5,2 - 5,1 (m, 0,5H), 5,1 - 5,0 (m, 0,5H), 4,7 - 4,6 (m, 0,5H), 4,5 - 4,4 (m, 0,5H), 4,2 - 3,9 (m, 1 H), 4,05 (s, 1,5H), 3,9 (s, 1,5H), 3,9 - 2,7 (m, 0,5H), 3,7 - 3,5 (m, 1,5H), 3,2 - 3,0 (m, 0,5H), 2,4 - 1,8 (m, 3 H), 1,2 (d, 1,6H), 1,0 (d, 1,4H); ESI-MS (m/z): 496,8 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 231: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)metanona



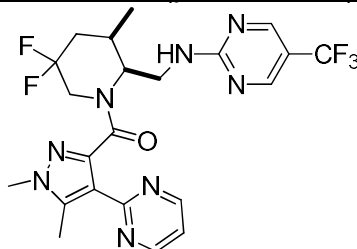
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,8 (br s, 1 H), 8,5 (s, 3 H), 7,95 (d, 1 H), 7,6 - 7,5 (m, 2 H), 7,3 (m, 1 H), 5,1 - 5,0 (m, 1 H), 4,25 - 4,15 (m, 1 H), 3,9 - 3,8 (m, 1 H), 3,45 - 3,4 (m, 1 H), 3,1 - 2,9 (m, 1 H), 2,9 - 2,8 (m, 1 H), 2,7 (s, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 2,1 - 2,0 (m, 2 H), 1,0 (d, 3 H); ESI-MS (m/z): 521,3 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 232: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-etil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,9 (s, 2 H), 8,6 - 8,3 (m, 3 H), 7,4 - 7,0 (m, 2 H), 5,4 - 5,3 (m, 0,5H), 5,2 - 5,1 (0,5H), 4,4 - 4,3 (m, 2 H), 4,3 - 4,1 (m, 1 H), 4,0 - 3,8 (m, 1 H), 3,6 - 3,1 (m, 2 H), 2,5 - 2,0 (m, 3 H), 1,7 - 1,6 (m, 3 H), 1,2 (d, 1,6H), 1,0 (d, 1,4H); ESI-MS (m/z): 511,0 $[\text{M}+1]^+$.

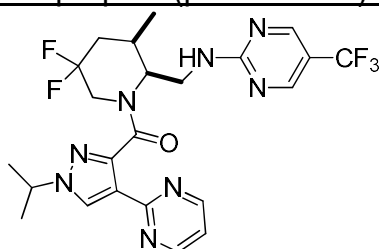
Composto 233: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1,5-dimetil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,9 - 8,8 (m, 2 H), 8,6 - 8,45 (m, 2 H), 7,6 (br

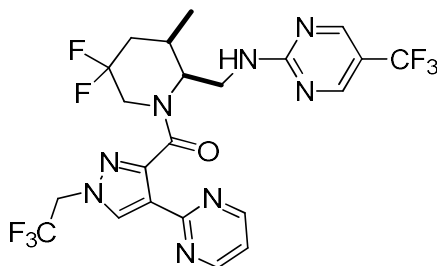
s, 0,6H), 7,15 - 7,05 (m, 1 H), 6,85 - 6,8 (m, 0,4H), 5,35 - 5,3 (m, 0,4H), 5,2 - 5,1 (m, 0,6H), 4,2 - 4,1 (m, 1 H), 4,0 - 3,8 (m, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 3,6 - 3,55 (m, 0,4H), 3,5 - 3,4 (m, 0,6H), 3,3 - 3,2 (m, 0,4H), 3,1 - 3,0 (m, 0,6H), 2,8 (s, 1,3H), 2,7 (s, 1,7H), 2,6 - 2,5 (m, 0,6H), 2,5 - 2,4 (m, 0,4H), 2,3 - 2,15 (m, 1 H), 2,1 - 1,8 (m, 1 H), 1,2 (d, 1,3H), 1,05 (d, 1,7H); ESI-MS (m/z): 511,1 [M+1]⁺.

Composto 237: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-isopropil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,80 - 8,78 (m, 2 H), 8,54 - 8,42 (m, 2 H), 8,25 - 8,14 (m, 1 H), 7,12 - 7,08 (m, 1 H), 5,3 - 5,2 (m, 0,5H), 5,15 - 5,05 (m, 0,5H), 4,60 - 4,54 (m, 1 H), 4,2 - 4,1 (m, 0,5H), 4,1 - 4,0 (m, 0,5H), 3,85 - 3,75 (m, 1 H), 3,55 - 3,35 (m, 1 H), 3,35 - 2,95 (m, 1 H), 2,6 - 2,35 (m, 1 H), 2,3 - 2,05 (m, 1 H), 1,57 (d, 6 H), 1,19 (d, 1,7H), 0,98 (m, 1,3H) ppm; ESI-MS (m/z): 525,40 [M+1]⁺.

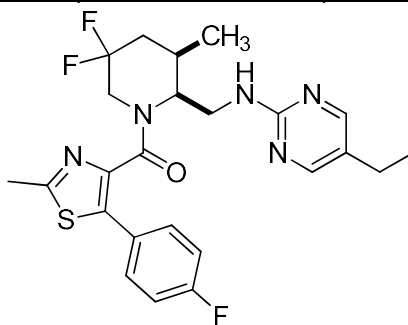
Composto 238: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(4-(pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il)metanona



RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,86 - 8,83 (m, 2 H), 8,54 - 8,38 (m, 2 H), 8,35 (s, 0,5H), 8,22 (s, 0,5H), 7,19 - 7,13 (m, 1 H), 7,1 - 7,0 (m, 0,5H), 6,85 - 6,75 (m, 0,5H), 5,3 - 5,2 (m, 0,5H), 5,15 - 5,05 (m, 0,5H), 4,84 - 4,72 (m, 2 H), 4,15 - 4,0 (m, 0,5H), 4,0 - 3,95 (m, 0,5H), 3,8 - 3,7 (m, 1 H), 3,6 - 3,5 (m, 0,5H), 3,5 - 3,4 (m, 0,5H), 3,4 - 3,35

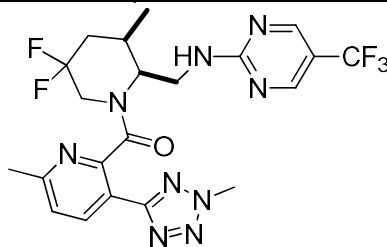
(m, 0,5H), 3,15 - 3,0 (m, 0,5H), 2,6 - 2,5 (m, 0,5H), 2,4 - 2,3 (m, 0,5H), 2,25 - 2,1 (m, 1 H), 1,20 (d, 1,5H), 0,98 (d, 1,5H) ppm; ESI-MS (m/z): 565,70 [M+1]⁺.

Composto 239: ((2S,3R)-2-(((5-etilpirimidin-2-il)amino)metil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



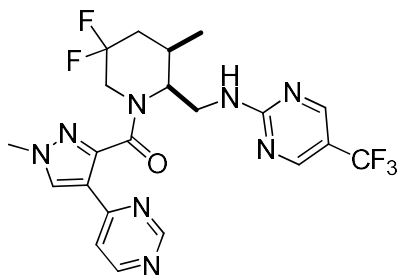
RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 8,03 (s, 2,0H), 7,40 - 7,36 (m, 2,0H), 7,16 - 7,08 (m, 2,0H), 4,85 - 4,75 (m, 1,0H), 4,3 - 4,2 (m, 1,0H), 4,45 - 4,4 (m, 2,0H), 3,30 (s, 2,0H), 2,5 - 2,4 (m, 5,0H), 1,9 - 1,8 (m, 2,0H), 1,18 (t, 3,0H), 0,88 (d, 3,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 490,43 [M+1]⁺.

Composto 240: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il)metanona



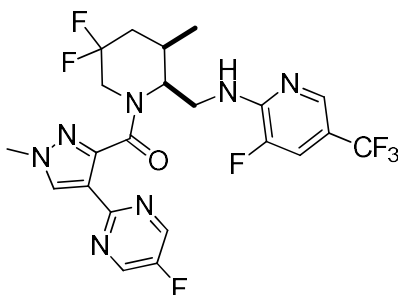
[00385]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando ácido 6-metil-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)picolínico na Etapa 3. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,43 (s, 2,0H), 8,31 (d, 1,0H), 7,31 (d, 1,0H), 5,35 - 5,25 (m, 1,0H), 5,05 - 4,95 (m, 1,0H), 4,31 (s, 3,0H), 3,95 - 3,85 (m, 1,0H), 3,85 - 3,75 (m, 1,0H), 3,4 - 3,3 (m, 1,0H), 3,1 - 2,95 (m, 1,0H), 2,69 (s, 3,0H), 1,6 - 1,5 (m, 1,0H), 0,93 (d, 3,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 512,4 [M+1]⁺.

Composto 241: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



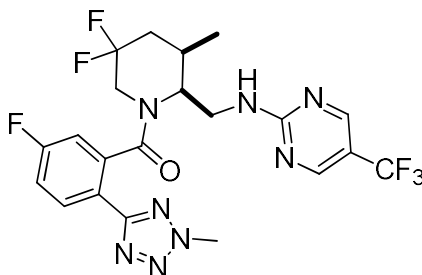
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,20 (s, 1 H), 8,65 - 8,62 (m, 1 H), 8,55 - 8,4 (m, 2 H), 8,10 (s, 0,6H), 8,03 (s, 0,4H), 7,52 - 7,50 (m, 0,6H), 7,44 - 7,42 (m, 0,4H), 6,4 - 6,3 (m, 0,4H), 5,3 - 5,2 (m, 0,4H), 5,15 - 5,05 (m, 0,6H), 4,3 - 4,2 (m, 0,6H), 4,01 (s, 1,6H), 3,95 (s, 1,4H), 3,92 - 3,8 (m, 2 H), 3,55 - 3,4 (m, 1,3H), 3,15 - 3,0 (m, 0,7H), 2,5 - 2,35 (m, 0,4H), 2,35 - 2,25 (m, 0,6H), 2,2 - 2,1 (m, 1,3H), 1,21 (d, 1,4H), 1,01 (d, 1,6H) ppm; ESI-MS (m/z): 497,3 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 242: ((2S,3R)-5,5-difluoro-2-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(4-(5-fluoropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanona



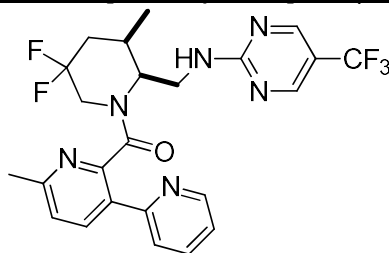
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,50 (s, 0,9H), 8,41 (s, 0,6H), 8,20 (s, 0,4H), 8,13 (s, 0,5H), 8,09 (s, 0,3H), 8,02 (s, 0,4H), 7,31 - 7,27 (m, 1,0H), 6,57 (br s, 0,5H), 6,25 (br s, 0,3H), 5,25 - 5,05 (m, 0,9H), 4,15 - 4,05 (m, 1,0H), 3,97 (d, 3,0H), 3,8 - 3,65 (m, 1,0H), 3,45 - 3,3 (m, 1,0H), 3,2 - 3,0 (m, 0,8H), 2,4 - 2,35 (m, 1,0H), 2,25 - 2,2 (m, 0,7H), 2,2 - 2,1 (m, 1,0H), 2,05 - 1,95 (m, 1,0H), 1,22 (d, 1,3H), 0,98 (d, 1,7H) ppm; ESI-MS (m/z): 532,3 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 252: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)metanona

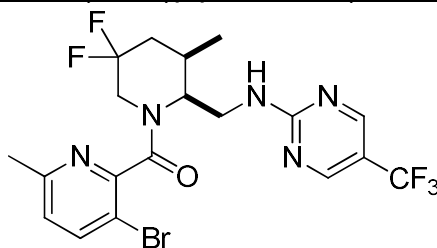


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,5 - 8,4 (m, 1,8H), 8,4 - 8,3 (m, 0,2H), 8,2 - 8,1 (m, 0,6H), 8,1 - 8,0 (m, 0,4H), 7,2 - 7,1 (m, 0,4H), 7,1 - 7,0 (m, 0,6H), 7,0 - 6,9 (m, 1 H), 5,4 - 5,25 (m, 0,8H), 5,1 - 5,0 (m, 0,8H), 4,37 (s, 2,0H), 4,28 (s, 1,0H), 4,2 - 4,1 (m, 0,8H), 3,7 - 3,6 (m, 1 H), 3,5 - 3,4 (m, 1,8H), 2,35 - 2,2 (m, 1 H), 2,2 - 2,05 (m, 1 H), 2,0 - 1,9 (m, 2 H), 1,85 - 1,7 (m, 2,0H), 1,6 - 1,5 (m, 2 H), 1,10 (d, 2,0H), 1,02 (d, 1,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 515,00 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 16: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)metanona



Etapa 1: (3-bromo-6-metilpiridin-2-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



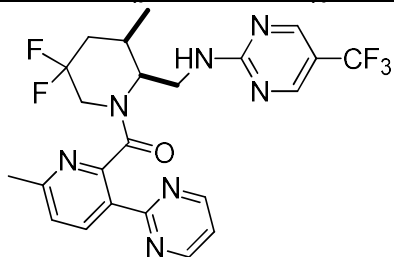
[00386]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando ácido 3-bromo-6-metilpicolínico na Etapa 3. ESI-MS (m/z): 508,06/510,08 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 2: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)metanona

[00387]A uma solução de (3-bromo-6-metilpiridin-2-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona (1eq) e 2-(tributilestanil)piridina (1,2 eq) em DMF foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (10 % em mol). A mistura de reação foi aquecida até 120 °C durante 2 h em um reator de micro-ondas e depois a mistura foi esfriada e concentrada. O produto bruto foi dissolvido com EtOAc e lavado com NaHCO₃ saturado, salmoura, seco (MgSO₄) e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para obter o composto do título. ESI-MS (m/z): 507,2 [M+1]⁺.

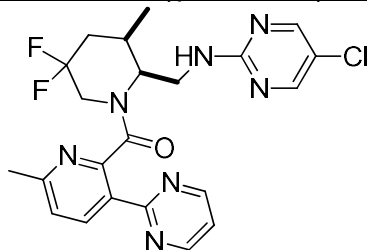
[00388]Os compostos 17, 54, e 99 foram preparados em uma maneira análoga àquela para o Composto 16.

Composto 17: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona

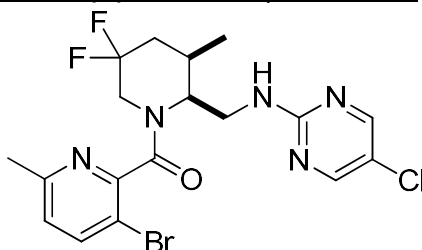


RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,81 - 8,79 (m, 2 H), 8,6 (br s, 1 H), 8,55 - 8,50 (m, 2 H), 7,37 - 7,35 (m, 1 H), 7,25 - 7,22 (m, 1 H), 5,15 - 5,05 (m, 1 H), 4,15 - 4,05 (m, 1 H), 3,9 - 3,8 (m, 1 H), 3,4 - 3,35 (m, 1 H), 3,15 - 2,95 (m, 1 H), 2,85 - 2,8 (m, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 2,25 - 2,2 (m, 1 H), 2,05 - 2,0 (m, 1 H), 1,00 (d, 3 H) ppm; ESI-MS (m/z): 508,03 [M+1]⁺.

Composto 18: ((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona



Etapa 1: (3-bromo-6-metilpiridin-2-il)((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)metanona

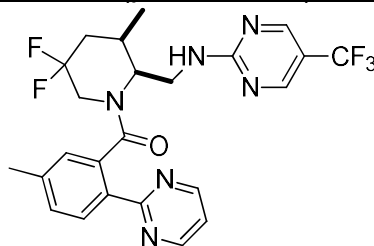


[00389]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando 2,5-dicloropirimidina na Etapa 1 e ácido 3-bromo-6-metilpicolínico na Etapa 3. ESI-MS (m/z): 473,93/475,81 [M+1]⁺.

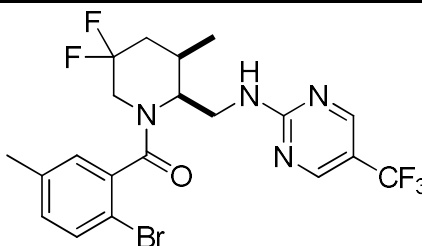
Etapa 2: ((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona

[00390]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 16 usando 2-(tributilestanil)pirimidina na Etapa 2. ESI-MS (m/z): 474,05 [M+1]⁺.

Composto 55: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona



Etapa 1: (2-bromo-5-metilfenil)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



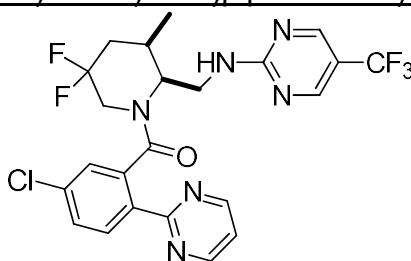
[00391]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando ácido 2-bromo-5-metilbenzoico na Etapa 3. ESI-MS

(m/z): 507,0/509,0 [M+1]⁺.

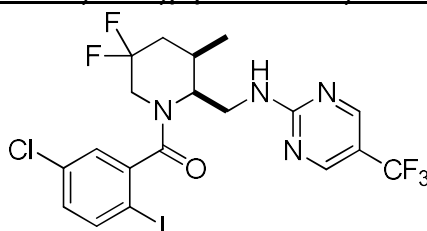
Etapa 2: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona

[00392]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 16 usando 2-(tributilestanil)pirimidina na Etapa 2. ESI-MS (m/z): 506,94 [M+1]⁺.

Composto 56: (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



Etapa 1: (5-cloro-2-iodofenil)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona

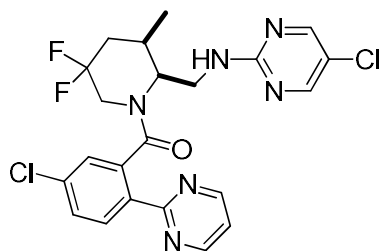


[00393]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando ácido 2-bromo-5-clorobenzoico na Etapa 3. ESI-MS (m/z): 575,0 [M+1]⁺.

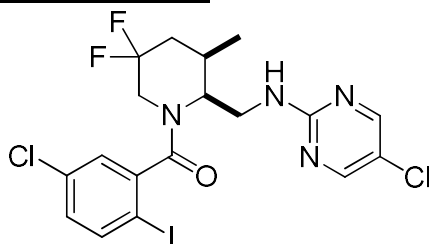
Etapa 2: (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona

[00394]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 16 usando 2-(tributilestanil)pirimidina na Etapa 2. ESI-MS (m/z): 526,92 [M+1]⁺.

Composto 57: (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)metanona



Etapa 1: (5-cloro-2-iodofenil)((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)metanona

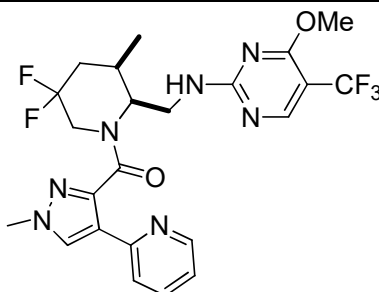


[00395]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando 2,5-dicloropirimidina na Etapa 1 e 2-bromo-5-clorobenzoic na Etapa 3. ESI-MS (m/z): 540,93 [M+1]⁺.

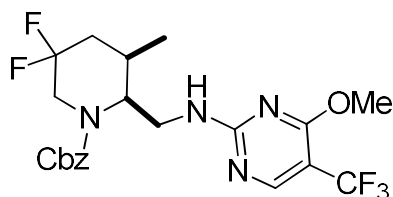
Etapa 2: (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)metanona

[00396]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 16 usando 2-(tributilestanil)pirimidina na Etapa 2. ESI-MS (m/z): 493,3 [M+1]⁺.

Composto 102: ((2S,3R)-5,5-difluoro-2-(((4-metóxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(1-metil-4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona

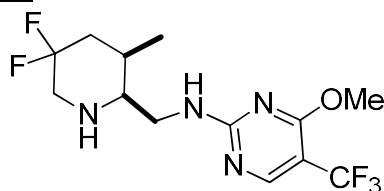


Etapa 1: 5,5-difluoro-2-(((4-metóxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidino-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila



[00397]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando 2-cloro-4-metóxi-5-(trifluorometil)pirimidina na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 475,22 [M+1]⁺.

Etapa 2: N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metil)-4-metóxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

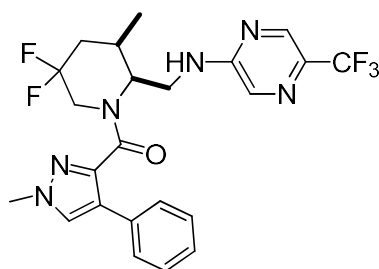


[00398]Uma mistura de 5,5-difluoro-2-(((4-metóxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidino-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila e Pd/C 10 % e EtOAc foi agitada sob um balão de hidrogênio. Quando o material de partida foi consumido, conforme mostrado por análise de T.L.C., a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite e lavada com EtOAc. Os orgânicos foram concentrados a vácuo para fornecer o composto do título que foi usado sem purificação adicional. ESI-MS (m/z): 341,06 [M+1]⁺.

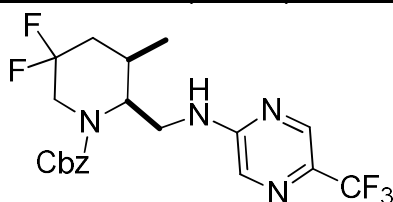
Etapa 3: ((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

[00399]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1, Etapa 3, usando ácido 1-metil-4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico. ESI-MS (m/z): 526,2 [M+1]⁺.

Composto 120: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-il)metanona

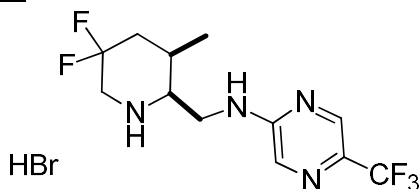


Etapa 1: 5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila



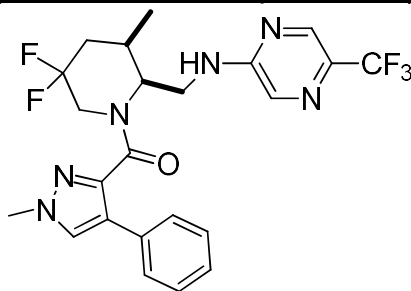
[00400]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina na Etapa 1. ESI-MS (m/z): 445,4 [M+1]⁺.

Etapa 2: bromidreto de N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina



[00401]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1, Etapa 2. ESI-MS (m/z): 311,3 [M+1]⁺.

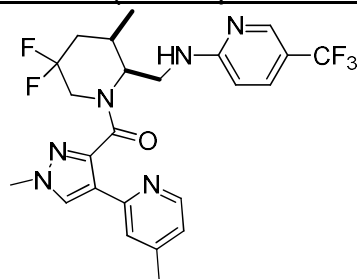
Etapa 3: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-il)metanona



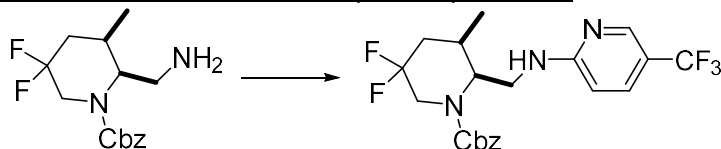
[00402]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral

descrito no Composto 1, Etapa 3, usando ácido 1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,15 (s, 0,25H), 8,05 (s, 0,75H), 7,8 (s, 0,75H), 7,7 (s, 0,25H), 7,2 - 7,1 (m, 6 H), 6,4 (m, 0,8H), 5,1 (m, 0,2H), 5,0 (m, 0,26H), 4,75 (m, 0,75H), 3,7 - 3,8 (m, 1 H), 3,65 (s, 0,8H), 3,60 (s, 2,2H), 3,4 - 3,3 (m, 2 H), 2,75 - 2,9 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 1,3 - 1,5 (m, 2 H), 1,0 (d, 0,85H), 0,70 (d, 2,15H); ESI-MS (m/z): 495,07 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 162: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona

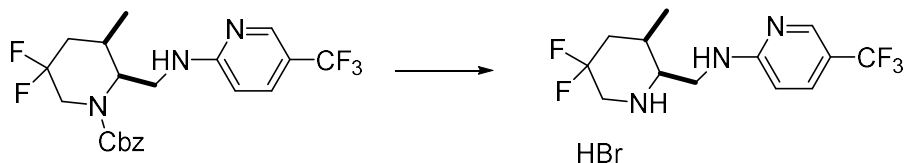


Etapa 1: 5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila



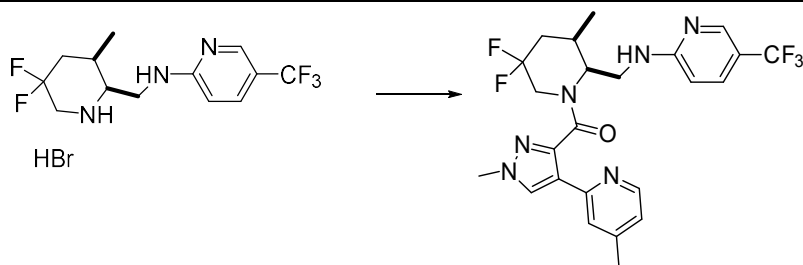
[00403]A uma mistura de 2-(aminometil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidino-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila (1 eq) e K_2CO_3 (2 eq) em DMF (20mL) foi adicionada 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (3 eq). A reação foi aquecida até 80 °C durante 2 h em que foi mostrado que o material de partida foi consumido, conforme indicado por HPLC analítica em fase reversa. A reação foi esfriada e diluída com EtOAc e água. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (3x), salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em SiO_2 (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um óleo quase incolor que solidificou. ESI-MS (m/z): 444,4 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 2: bromidreto de N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



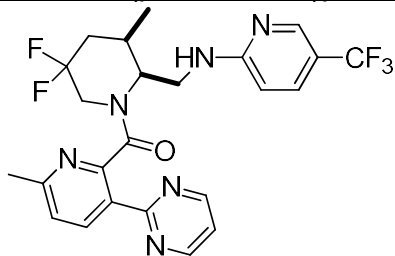
[00404]Ao carbamato a partir da etapa anterior foi adicionado HBr 30 % em HOAc. A reação foi agitada na temperatura ambiente (1 a 3 h) até que foi mostrado que o material de partida foi consumido por análise de HPLC. A reação foi concentrada a vácuo para fornecer o composto do título como uma espuma amarela clara que foi usada sem purificação. ESI-MS (m/z): 310,3 [M+1]⁺.

Etapa 3: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona

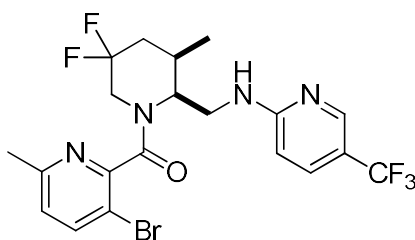


[00405]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando ácido 1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico na Etapa 3. ESI-MS (m/z): 509,22 [M+1]⁺.

Composto 183: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona



Etapa 1: (3-bromo-6-metilpiridin-2-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona

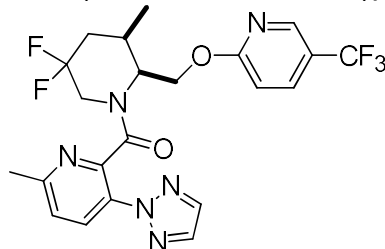


[00406]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina na Etapa 1 e ácido 3-bromo-6-metilpicolínico na Etapa 3. ESI-MS (m/z): 507,12/509,1 [M+1]⁺.

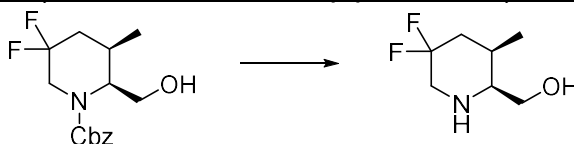
Etapa 4: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona

[00407]O composto do título foi sintetizado após o mesmo protocolo geral descrito para o Composto 16 usando (3-bromo-6-metilpiridin-2-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona e 2-(tributilestanil)pirimidina. ESI-MS (m/z): 507,16 [M+1]⁺.

Composto 204: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona



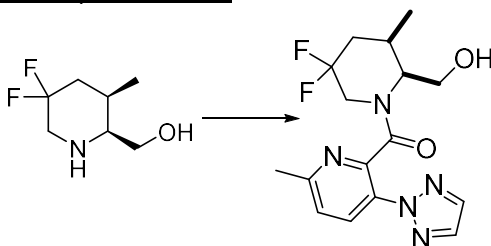
Etapa 1: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metanol



[00408]Uma mistura de 5,5-difluoro-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidino-1-carboxilato de (2S, 3R)-benzila e Pd/C 10 % e EtOAc foram agitados sob um balão de H₂ até que a análise de T.L.C. indicou que o material de partida foi consumido. A reação foi filtrada através de uma almofada de celite lavando com EtOAc. Os orgânicos foram concentrados a vácuo para fornecer o composto do título que foi

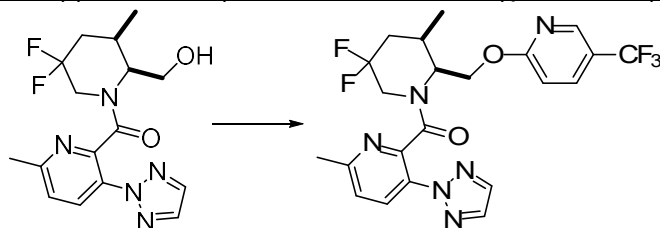
usado sem purificação adicional. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 3,5 - 3,65 (m, 2 H), 3,05 - 3,15 (m, 1 H), 2,8 - 2,95 (m, 2 H), 2,15 - 2,25 (m, 1 H), 1,85 - 2,1 (m, 2 H), 0,97 - 1,01 (dm, 3 H).

Etapa 2: ((2S,3R)-5,5-difluoro-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona



[00409]A uma solução de ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metanol (1eq) e DIEA (4 eq) em DMF foi adicionado ácido 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolínico (1,5 eq), seguido por HATU (1,2 eq). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h e depois diluída com HCl 1 M e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com HCl 1 M (2x), NaHCO_3 sat. aq. (2x), salmoura (1x), seca (MgSO_4) e concentrada a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título como um sólido incolor. ESI-MS (m/z): 351,99 $[\text{M}+1]^+$.

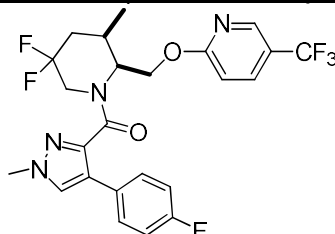
Etapa 3: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona



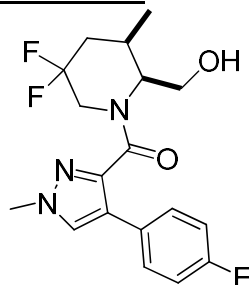
[00410]A uma solução de ((2S,3R)-5,5-difluoro-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona (1 eq) e 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (4 eq) em DMF foi adicionado NaH (1,5 eq). Depois de 20 min, uma gota de HCl 1 M foi adicionada para extinguir a reação e a mistura bruta foi purificada por HPLC preparativa em fase reversa para fornecer o composto do título

como um sólido incolor. ESI-MS (m/z): 496,9 [M+1]⁺.

Composto 205: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanona



Etapa 1: ((2S,3R)-5,5-difluoro-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)(4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanona

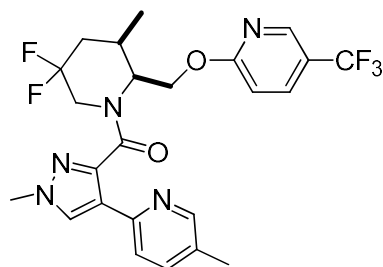


[00411]O composto do título foi sintetizado após o mesmo protocolo geral descrito para o Composto 204 usando ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metanol e ácido 4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. ESI-MS (m/z): 368,09 [M+1]⁺.

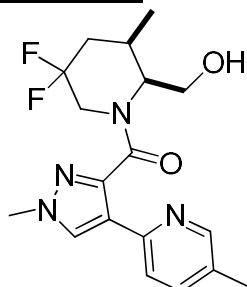
Etapa 2: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanona

[00412]O composto do título foi sintetizado após o mesmo protocolo geral descrito para o Composto 204 usando ((2S,3R)-5,5-difluoro-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)(4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanona e 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina. ESI-MS (m/z): 512,73 [M+1]⁺.

Composto 206: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



Etapa 1: ((2S,3R)-5,5-difluoro-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)(1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



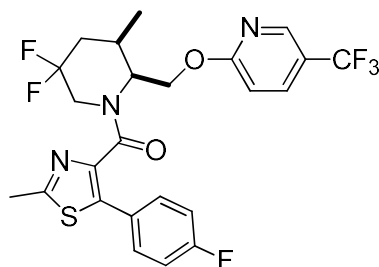
[00413]O composto do título foi sintetizado após o mesmo protocolo geral descrito para o Composto 204 usando ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metanol e ácido 1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico. ESI-MS (m/z): 365,11 [M+1]⁺.

Etapa 2: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona

[00414]O composto do título foi sintetizado após o mesmo protocolo geral descrito para o Composto 204 usando ((2S,3R)-5,5-difluoro-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)(1-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona e 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina. ESI-MS (m/z): 510,14 [M+1]⁺.

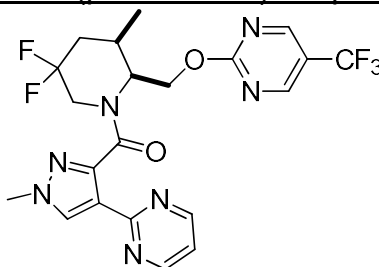
[00415]Os compostos 207, 222 a 223 e 244 a 248 foram preparados em uma maneira análoga àquela para o Composto 204.

Composto 207: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



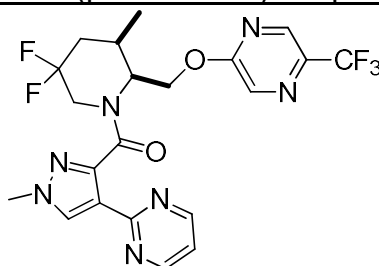
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,45 (s, 0,4H), 8,30 (s, 0,6H), 7,77 - 7,72 (m, 1 H), 7,46 - 7,40 (m, 2 H), 7,11 - 7,07 (m, 1 H), 6,97 - 6,92 (m, 1 H), 6,76 - 6,72 (m, 1 H), 5,2 (br s, 0,4H), 5,0 - 4,9 (m, 0,6H), 4,75 - 4,7 (m, 0,5H), 4,6 - 4,5 (m, 0,5H), 4,40 - 4,37 (m, 0,6H), 4,10 (br s, 0,5H), 3,85 - 3,75 (m, 0,5H), 3,50 - 3,35 (m, 0,5H), 3,15 - 3,05 (m, 0,5H), 2,69 (s, 1,3H), 2,59 (s, 1,7H), 2,30 - 2,20 (m, 0,7H), 2,15 - 1,90 (m, 2 H), 1,85 - 1,6 (m, 1 H), 1,15 (d, 1,3H), 0,86 (d, 1,7H) ppm; ESI-MS (m/z): 530,25 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 222: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



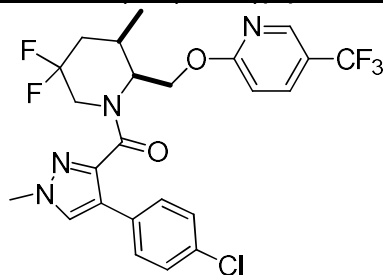
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,80 (s, 1,3H), 8,70 (s, 0,7H), 8,59 - 8,57 (m, 0,7H), 8,48 - 8,46 (m, 1,3H), 8,11 (s, 0,7H), 8,06 (s, 0,3H), 7,05 - 6,95 (m, 0,4H), 6,96 - 6,93 (m, 0,6H), 5,35 - 5,15 (m, 1 H), 4,95 - 4,88 (m, 1,4H), 4,68 - 4,65 (m, 0,6H), 3,98 (s, 2,1H), 3,88 (s, 0,9H), 3,85 - 3,75 (m, 1 H), 3,7 - 3,55 (m, 1 H), 2,5 - 2,4 (m, 1 H), 2,2 - 2,05 (m, 2 H), 1,20 (s, 2,1H), 0,96 (d, 0,9H) ppm; ESI-MS (m/z): 498,3 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 223: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona

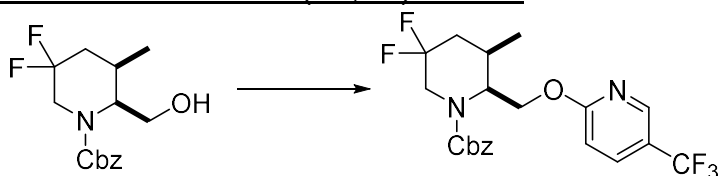


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,6 - 8,58 (m, 1 H), 8,56 - 8,49 (m, 0,6H), 8,48 - 8,46 (m, 1 H), 8,35 - 8,31 (m, 0,4H), 8,29 - 8,28 (m, 1 H), 8,11 (s, 0,6H), 7,99 (s, 0,4H), 7,05 - 7,02 (m, 0,5H), 6,98 - 6,95 (m, 0,5H), 5,4 - 5,15 (m, 1 H), 4,90 - 4,87 (m, 1 H), 4,7 - 4,55 (m, 1 H), 4,2 - 4,1 (m, 0,4H), 3,96 (s, 1,7H), 3,9 - 3,8 (m, 0,6H), 3,76 (s, 1,3H), 3,55 - 3,4 (m, 0,6H), 3,3 - 3,2 (m, 0,4H), 2,5 - 2,35 (m, 1 H), 2,25 - 2,15 (m, 1 H), 2,10 - 1,85 (m, 1 H), 1,20 (d, 1,7H), 0,96 (d, 1,3H) ppm; ESI-MS (m/z): 498,2 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 208: (4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)metanona

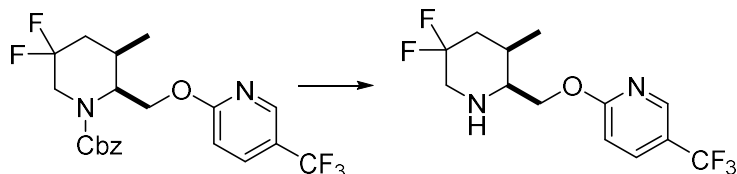


Etapa 1: 5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidina-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila



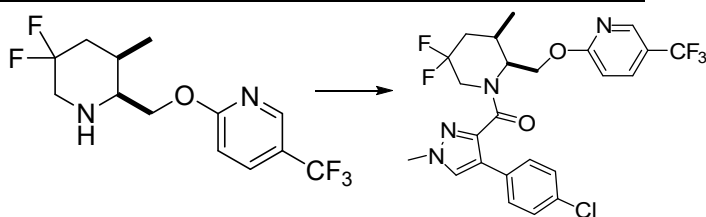
[00416]A uma mistura de 5,5-difluoro-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidino-1-carboxilato de (2S, 3R)-benzila (1 eq) e Cs_2CO_3 (2 eq) em DMF foi adicionada 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (5 eq). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 12 h e depois diluída com EtOAc e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com HCl 1 M (2x), NaHCO_3 sat. aq. (2x), salmoura (1x), seca (MgSO_4) e concentrada a vácuo. A cromatografia em SiO_2 (EtOAc/hex) forneceu o composto do título.

Etapa 2: 2-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metóxi)-5-(trifluorometil)piridina



[00417]Ao carbamato a partir da etapa anterior foi adicionado HBr 30 % em HOAc. A reação foi agitada na temperatura ambiente (1 a 3 h) até que foi mostrado que o material de partida foi consumido por análise de HPLC. A reação foi concentrada a vácuo para fornecer o composto do título como uma espuma amarela clara que foi usada sem purificação. ESI-MS (m/z): 311,3 [M+1]⁺.

Etapa 3: (4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)metanona

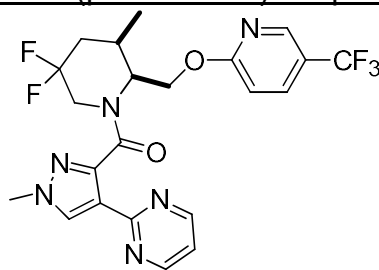


[00418]A uma solução de 2-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metóxi)-5-(trifluorometil)piridina (1eq) e DIEA (4 eq) em DMF foi adicionado ácido 4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (1,5 eq), seguido por HATU (1,2 eq). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h e depois diluída com HCl 1 M e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com HCl 1 M (2x), NaHCO₃ sat. aq. (2x), salmoura (1x), seca (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título como um sólido incolor. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,46 (s, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 8,80 - 8,75 (m, 0,5H), 8,70 - 8,65 (m, 0,5H), 7,49 (s, 0,5H), 7,42 (s, 0,5H), 7,36 - 7,26 (m, 3 H), 7,17 - 7,15 (m, 1 H), 6,75 - 6,72 (m, 0,5H), 6,55 - 6,50 (m, 0,5H), 5,30 (br s, 0,5H), 5,05 - 4,95 (m, 0,5H), 4,8 - 4,7 (m, 0,5H), 4,63 - 4,6 (m, 0,5H), 4,5 - 4,35 (m, 1 H), 4,3 (br s, 0,5H), 4,1 - 4,0 (m, 0,5H), 3,93 (s, 1,5H), 3,84 (s, 1,5H), 3,45 - 3,3 (m, 0,5H), 3,2 - 3,05 (m, 0,5H), 2,4 - 2,25 (m, 0,5H), 2,23 - 2,2 (m, 0,5H), 2,05 - 1,95 (m, 2 H), 1,7 - 1,6 (m, 1 H), 1,16 (d, 1,5H), 0,89 (d, 1,5H) ppm; ESI-

MS (m/z): 529,3 [M+1]⁺.

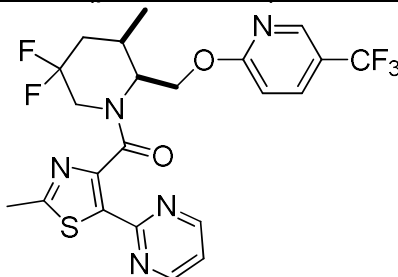
[00419]Os compostos 212 a 214, 216, 220 e 243 foram preparados em uma maneira análoga àquela para o Composto 208.

Composto 212: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



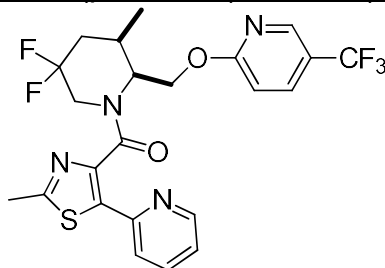
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,60 (d, 0,7H), 8,51 (s, 0,7H), 8,42 (d, 1,3H), 8,35 (s, 0,3H), 8,15 - 8,10 (m, 1 H), 7,81 - 7,78 (m, 1 H), 7,05 - 7,0 (m, 0,4H), 6,95 - 6,92 (m, 0,6H), 6,84 - 6,80 (m, 1 H), 5,30 - 5,15 (m, 1,2H), 4,86 (m, 1,3H), 4,56 (m, 0,8H), 4,2 - 4,05 (m, 0,6H), 3,97 (s, 2 H), 3,84 (s, 1 H), 3,82 - 3,7 (m, 1 H), 3,65 - 3,5 (m, 0,6H), 3,35 - 3,2 (m, 0,4H), 2,5 - 2,3 (m, 1,4H), 2,25 - 2,05 (m, 1,6H), 1,19 (d, 2 H), 0,95 (d, 1 H) ppm; ESI-MS (m/z): 497,3 [M+1]⁺.

Composto 213: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(2-metil-5-(pirimidin-2-il)tiazol-4-il)metanona



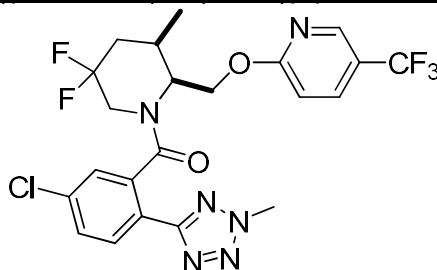
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,64 - 8,63 (m, 0,7H), 8,51 - 8,48 (m, 2 H), 8,33 (s, 0,3H), 7,82 - 7,78 (m, 1 H), 7,09 - 7,05 (m, 0,4H), 7,01 - 6,95 (m, 0,6H), 6,83 - 6,8 (m, 1 H), 5,25 - 5,15 (br m, 1 H), 4,90 - 4,87 (m, 1,3H), 4,57 - 4,54 (m, 0,7H), 3,95 (br s, 0,4H), 3,75 - 3,55 (m, 1,4H), 3,4 - 3,25 (m, 0,4H), 2,76 (s, 2 H), 2,64 (s, 1 H), 2,5 - 2,3 (m, 1 H), 2,25 - 2,1 (m, 2 H), 2,05 - 1,95 (m, 1,4H), 1,9 - 1,7 (m, 1,8H), 1,7 - 1,6 (m, 0,6H), 1,19 (d, 2 H), 0,96 (d, 1 H) ppm; ESI-MS (m/z): 514,08 [M+1]⁺.

Composto 214: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(2-metil-5-(piridin-2-il)thiazol-4-il)metanona



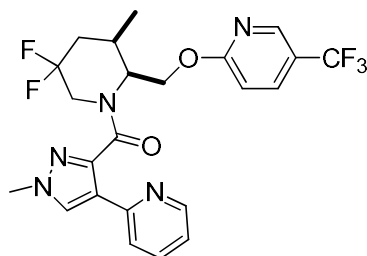
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,77 - 8,73 (m, 1 H), 8,46 - 8,41 (m, 2 H), 7,90 - 7,82 (m, 1 H), 7,48 - 7,45 (m, 1 H), 7,34 - 7,28 (m, 1 H), 7,0 - 6,9 (m, 0,6H), 5,35 - 5,30 (m, 0,7H), 5,05 - 4,95 (m, 0,8H), 4,85 - 4,70 (m, 3 H), 4,5 - 4,3 (m, 1 H), 3,8 - 3,6 (m, 0,9H), 3,5 - 3,3 (m, 1 H), 2,98 (s, 1,5H), 2,90 (s, 1,5H), 2,5 - 2,3 (m, 1 H), 2,25 - 2,1 (m, 2 H), 2,05 - 1,95 (m, 2 H), 1,80 - 1,70 (m, 3 H), 1,20 (d, 2 H), 0,88 (d, 1 H) ppm; ESI-MS (m/z): 513,3 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 216: (5-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)metanona



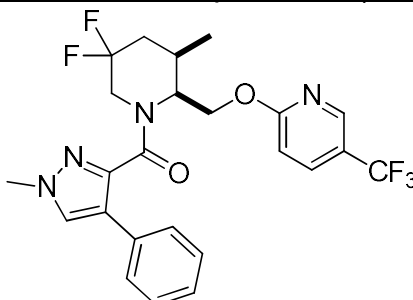
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,50 - 8,36 (m, 1,0H), 8,15 - 8,05 (m, 1,0H), 7,92 - 7,75 (m, 1,0H), 7,55 - 7,35 (m, 3,0H), 7,0 - 6,8 (m, 1,0H), 5,4 - 5,3 (m, 2,0H), 5,15 - 4,95 (m, 1,0H), 4,85 - 4,65 (m, 1,0H), 4,36 (s, 2,0H), 4,15 (s, 1,0H), 3,90 - 3,8 (m, 0,4H), 3,7 - 3,4 (m, 1,2H), 3,25 - 3,05 (m, 0,3H), 2,25 - 2,15 (m, 2,0H), 1,21 (d, 2,0H), 0,90 (d, 1,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 553,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composto 220: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



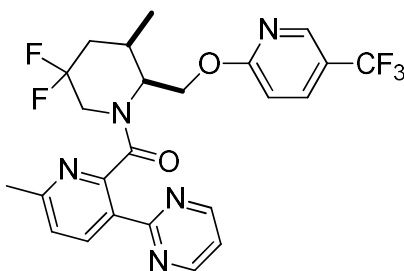
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,6 (br s, 0,5H), 8,5 (br s, 0,5H), 8,4 (br s, 0,5H), 8,3 (br s, 0,5H), 7,9 - 7,8 (m, 1 H), 7,8 - 7,5 (m, 3 H), 7,2 (m, 0,5H), 7,05 (m, 0,5H), 6,8 (d, 0,5H), 6,6 (d, 0,5H), 5,4 (m, 0,5H), 5,1 (m, 0,5H), 4,9 - 4,7 (m, 1 H), 4,6 - 4,4 (m, 1 H), 4,35 (m, 0,5H), 4,0 (m, 0,5H), 3,95 (s, 1,5H), 3,8 (s, 1,5H), 3,6 - 3,5 (m, 0,5H), 3,3 - 3,2 (m, 0,5H), 2,4 - 1,7 (m, 3 H), 1,2 (d, 1,5H), 0,95 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 496,0 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 243: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-il)metanona

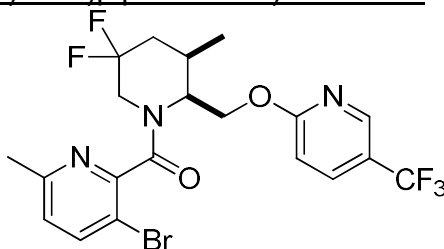


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,6 - 8,47 (m, 1,0H), 8,4 - 8,31 (m, 1,0H), 7,94 - 7,89 (m, 1,0H), 7,85 - 7,75 (m, 0,5H), 7,7 - 7,6 (m, 1,5H), 7,6 - 7,45 (m, 2,0H), 7,2 - 7,1 (m, 0,5H), 7,1 - 7,0 (m, 0,5H), 6,85 - 6,75 (m, 0,5H), 6,55 - 6,5 (m, 0,5H), 5,4 - 5,35 (m, 0,5H), 5,1 - 5,0 (m, 0,5H), 4,85 - 4,7 (m, 1,0H), 4,55 - 4,4 (m, 1,0H), 4,4 - 4,3 (m, 0,5H), 4,1 - 4,0 (m, 0,5H), 3,94 (s, 1,5H), 3,85 (s, 1,5H), 3,6 - 3,55 (m, 0,5H), 3,3 - 3,15 (m, 0,5H), 2,4 - 2,3 (m, 0,5H), 2,25 - 2,2 (m, 0,5H), 2,1 - 2,05 (m, 1,0H), 1,7 - 1,6 (m, 1,0H), 1,19 (d, 1,5H), 0,93 (d, 1,5H) ppm; ESI-MS (m/z): 495,97 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 215: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona



Etapa 1: (3-bromo-6-metilpiridin-2-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)metanona



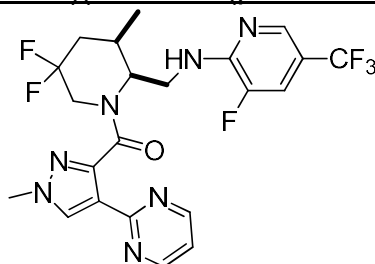
[00420]O composto do título foi sintetizado após o mesmo protocolo geral descrito para o Composto 208 usando 2-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metóxi)-5-(trifluorometil)piridina e ácido 3-bromo-6-metilpicolínico.

Etapa 2: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona

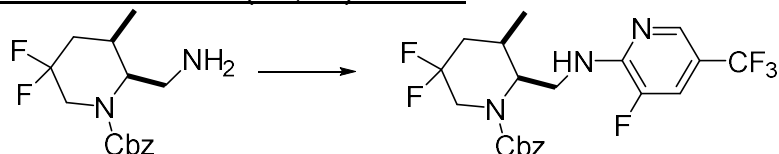
[00421]A uma solução de (3-bromo-6-metilpiridin-2-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)metanona (1 eq) e 2-(tributilestanil)pirimidina (1,2 eq) em DMF foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (10 % em mol). A mistura de reação foi aquecida até 120 °C durante 2 h em um reator de micro-ondas e depois a mistura foi esfriada e concentrada. O produto bruto foi dissolvido com EtOAc e lavado com NaHCO₃ saturado, salmoura, seco (MgSO₄) e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para obter o composto do título. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,69 - 8,67 (m, 1,0H), 8,58 - 8,54 (m, 1,6H), 8,47 - 8,45 (m, 1,0H), 8,45 - 8,4 (m, 0,4H), 7,74 - 7,72 (m, 1,0H), 7,3 - 7,27 (m, 1,0H), 7,2 - 7,15 (m, 0,4H), 7,05 - 7,0 (m, 0,6H), 6,8 - 6,75 (m, 1,0H), 5,15 - 5,05 (m, 1,0H), 4,85 - 4,8 (m, 1,0H), 4,7 - 4,6 (m, 1,0H), 3,8 - 3,75 (m, 0,5H), 3,6 - 3,45 (m, 1,0H), 3,4 - 3,25 (m, 0,5H), 2,57 (s, 1,6H), 2,50 (s, 1,4H), 2,45 - 2,4 (m, 0,4H), 2,4 - 2,3

(m, 0,6H), 2,2 - 2,0 (m, 2,0H), 1,12 (d, 1,6H), 0,86 (d, 1,4H) ppm; ESI-MS (m/z): 508,4 [M+1]⁺.

Composto 228: ((2S,3R)-5,5-difluoro-2-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona

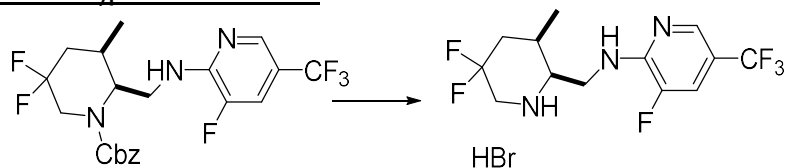


Etapa 1: 5,5-difluoro-2-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidino-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila



[00422]A uma mistura de 2-(aminometil)-5,5-difluoro-3-metilpiperidino-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila (1 eq) e Cs₂CO₃ (2 eq) em DMF (20mL) foi adicionada 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (3 eq). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h, em que foi mostrado que o material de partida foi consumido, conforme indicado por HPLC analítica em fase reversa. A reação foi esfriada e diluída com EtOAc e água. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (3x), salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um óleo quase incolor que solidificou. ESI-MS (m/z): 462,2 [M+1]⁺.

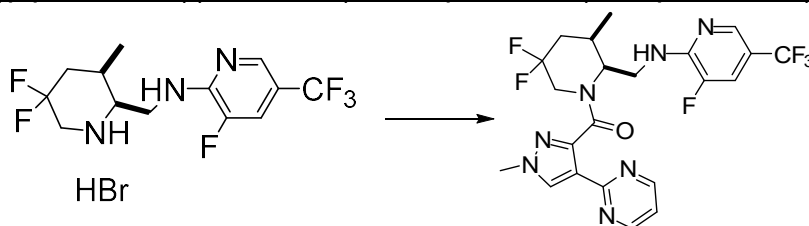
Etapa 2: bromidreto de N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[00423]Ao carbamato a partir da etapa anterior foi adicionado HBr 30 % em

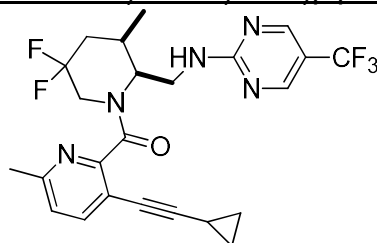
HOAc. A reação foi agitada na temperatura ambiente (1 a 3 h) até que foi mostrado que o material de partida foi consumido por análise de HPLC. A reação foi concentrada a vácuo para fornecer o composto do título como uma espuma amarela clara que foi usada sem purificação. ESI-MS (m/z): 328,3 [M+1]⁺.

Etapa 3: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



[00424]O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito no Composto 1 usando ácido 1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico na Etapa 3. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,65 (d, 1 H), 8,6 (d, 1 H), 8,25 (s, 0,5H), 8,2 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 8,1 (s, 0,5H), 7,35 - 7,2 (m, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 6,7 - 6,6 (m, 1 H), 5,35 - 5,2 (m, 1 H), 4,35 - 4,25 (m, 0,5H), 4,15 - 4,05 (m, 0,5H), 4,0 (s, 1,5H), 3,95 (s, 1,5H), 3,9 - 3,8 (m, 0,5H), 3,6 - 3,5 (m, 0,5H), 3,5 - 3,3 (m, 1,5H), 3,2 - 3,05 (m, 0,5H), 2,5 - 2,4 (m, 1 H), 2,2 - 2,1 (m, 1 H), 2 - 1,6 (m, 1 H), 1,25 (d, 1,5H), 1,0 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 513,7 [M+1]⁺.

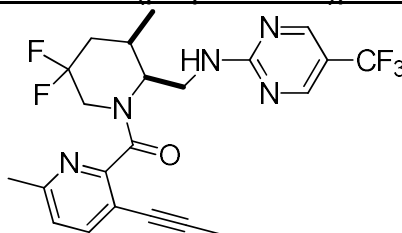
Composto 234: (3-(ciclopropiletil)-6-metilpiridin-2-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



[00425]A uma solução de (3-bromo-6-metilpiridin-2-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona (1 eq) e etinilciclopropano (1,2 eq) em di-isopropilamina foi adicionado CuI (0,1 eq) e Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (5 % em mol). A reação foi aquecida até 85 °C durante 14 h e depois

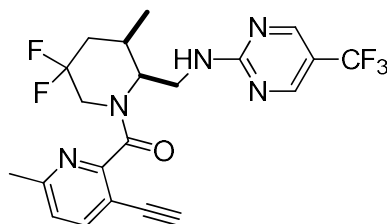
esfriada e concentrada. O produto bruto foi absorvido em EtOAc e lavado com NaHCO₃ sat. aq., salmoura, seco (Na₂SO₄) e concentrado a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título. RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 8,65 - 8,45 (m, 1,0H), 8,3 - 8,25 (s, 0,7H), 7,75 - 7,55 (m, 1,0H), 7,4 - 7,3 (s, 0,3H), 7,25 - 7,05 (m, 1,0H), 5,4 - 5,3 (m, 0,7H), 4,05 - 3,95 (m, 1,0H), 3,7 - 3,6 (m, 1,0H), 2,86 (s, 0,5H), 2,66 (s, 2,5H), 2,1 - 2,0 (m, 4,0H), 1,65 - 1,55 (m, 1,0H), 1,45 - 1,4 (m, 1,0H), 1,23 (d, 0,5H), 1,07 (d, 2,5H), 0,9 - 0,8 (m, 4,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 494,4 [M+1]⁺.

Composto 235: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)metanona



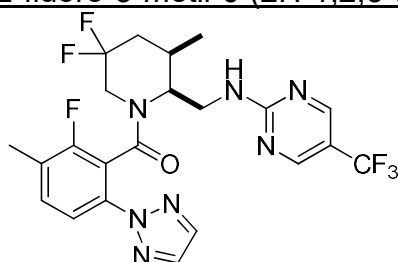
[00426]A uma solução de (3-bromo-6-metilpiridin-2-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona (1 eq) e tributil(prop-1-in-1-il)estano (1,2 eq) em DMF foram adicionados CsF (2eq), CuI (0,1 eq) e Pd(Ph₃P)₄ (5 % em mol). A reação foi aquecida até 80 °C durante 12 h e depois esfriada e concentrada. O produto bruto foi absorvido em EtOAc e lavado com NaHCO₃ sat. aq., salmoura, seco (Na₂SO₄) e concentrado a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título. RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 8,50 (s, 1,0H), 8,27 (s, 1,0H), 8,57 - 8,54 (m, 1,0H), 7,12 - 7,09 (m, 1,0H), 5,4 - 5,3 (m, 1,0H), 4,15 - 3,95 (m, 1,0H), 3,7 - 3,6 (m, 1,0H), 3,6 - 3,4 (m, 2,0H), 2,65 - 2,55 (m, 1,0H), 2,5 - 2,4 (m, 1,0H), 2,34 (s, 3,0H), 2,2 - 2,1 (m, 4,0H), 1,06 (d, 3,0H) ppm; ESI-MS (m/z): 468,32 [M+1]⁺.

Composto 236: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(3-etinil-6-metilpiridin-2-il)metanona



[00427]O composto do título foi preparado após o mesmo protocolo geral descrito para o Composto 235 usando tributil(etinil)estano. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,51 - 8,47 (m, 2,0H), 7,95 - 7,85 (s, 0,7H), 7,81 - 7,71 (m, 1,0H), 7,22 - 7,14 (m, 1,0H), 6,05 - 6,0 (m, 0,3H), 5,3 - 5,2 (m, 0,3H), 5,15 - 5,05 (m, 0,7H), 3,90 - 3,7 (m, 2,0H), 3,55 - 3,45 (m, 0,5H), 3,4 - 3,3 (m, 1,5H), 3,1 - 2,95 (m, 1,0H), 2,67 (s, 2,1H), 2,52 (s, 0,9H), 2,45 - 2,35 (m, 1,0H), 2,25 - 2,15 (m, 1,0H), 1,95 - 1,80 (m, 1,0H), 1,20 (d, 0,9H), 1,01 (d, 2,1H) ppm; ESI-MS (m/z): 454,27 $[\text{M}+1]^+$.

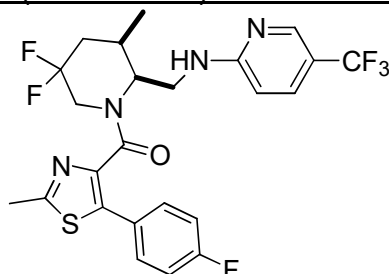
Composto 251: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(2-fluoro-3-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona



[00428]Ao ácido 2-fluoro-3-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico em CH_2Cl_2 foi adicionado SOCl_2 . A reação foi aquecida até 50 °C durante 3 h e depois concentrada a vácuo. Uma solução deste cloreto de ácido em CH_2Cl_2 foi adicionada a uma solução de bromidreto de N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina e DIEA (4 eq) em CH_2Cl_2 . A reação foi agitada na temperatura ambiente até que a piperidina de partida foi consumida por análise de HPLC. A reação foi concentrada a vácuo e depois absorvida em EtOAc e lavada com HCl 1 M, NaHCO_3 sat. aq., salmoura, seca (MgSO_4) e concentrada. A purificação por cromatografia em SiO_2 (EtOAc/hex) forneceu o composto do título como um sólido. ESI-MS (m/z): 514,1 $[\text{M}+1]^+$.

SÍNTESE DO COMPOSTO 185 E COMPOSTO 129

Composto 185: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



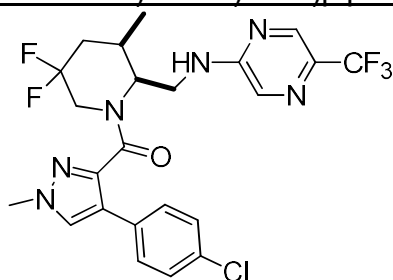
Etapa 1: 5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila. A uma mistura da amina bruta composto r (1 eq) e K₂CO₃ (2eq) em DMF (20mL) foi adicionada 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (3 eq). A reação foi aquecida até 80 °C durante 2 h em que foi mostrado que o material de partida foi consumido por HPLC analítica em fase reversa. A reação foi esfriada e diluída com EtOAc e água. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (3x), salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um óleo quase incolor que solidificou. ESI-MS (m/z): 444,4 [M+1]⁺.

Etapa 2: bromidreto de N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. Ao carbamato a partir da etapa anterior foi adicionado HBr 30 % em HOAc. A reação foi agitada na temperatura ambiente (1 a 3 h) até que foi mostrado que o material de partida foi consumido por análise de HPLC. A reação foi concentrada a vácuo para fornecer o composto do título como uma espuma amarela clara que foi usada sem purificação. ESI-MS (m/z): 310,3 [M+1]⁺.

Etapa 3: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona. A uma solução de bromidreto de N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (10 mg) em DMF (0,5mL) foi adicionada DIEA (3 eq), seguido por ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico (6 mg) e HATU (8 mg). A

reação foi agitada na temperatura ambiente durante 15 h e depois foi diluída com EtOAc e lavada com HCl 1 M, NaHCO₃ sat aq., salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um óleo incolor que solidificou. ESI-MS (m/z): 529,5 [M+1]⁺.

Composto 129: (4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



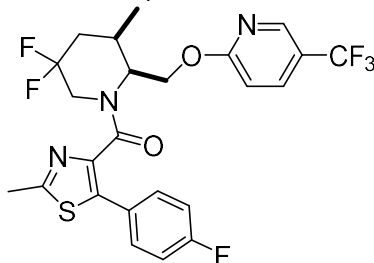
Etapa 1: 5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (2S,3R)-benzila. A uma mistura da amina bruta composto r (1 eq) e K₂CO₃ (2 eq) em DMF (20mL) foi adicionada 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (1,5 eq). A reação foi aquecida até 80 °C durante 2 h em que foi mostrado que o material de partida foi consumido, conforme indicado por HPLC analítica em fase reversa. A reação foi esfriada e diluída com EtOAc e água. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (3x), salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em SiO₂ (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro. ESI-MS (m/z): 445,4 [M+1]⁺.

Etapa 2: bromidreto de N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina. Ao carbamato a partir da etapa anterior foi adicionado HBr 30 % em HOAc. A reação foi agitada na temperatura ambiente (1 a 3 h) até que foi mostrado que o material de partida foi consumido por análise de HPLC. A reação foi concentrada a vácuo para fornecer o composto do título como uma espuma amarela clara que foi usada sem purificação. ESI-MS (m/z): 311,3 [M+1]⁺.

Etapa 3: (4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona. O composto do título foi preparado após o mesmo procedimento geral descrito para o Composto 1, Etapa 3 usando bromidreto de N-(((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina e ácido 4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em gel de sílica (EtOAc/hex) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo claro que solidificou. ESI-MS (m/z): 529,9 [M+1]⁺.

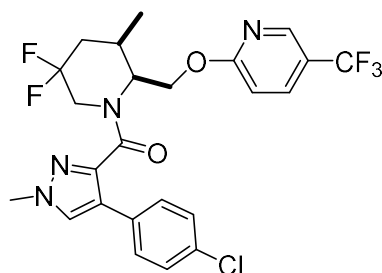
[00429]Os compostos 207, 208, 212, 213, 214, 215, 216, 220, 222, 223 e 228, foram preparados em uma maneira análoga àquela mostrada acima para os Compostos 185 e 129.

Composto 207: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



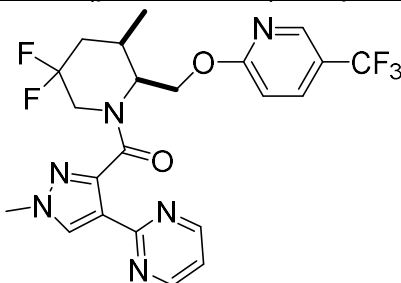
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,45 (s, 0,4H), 8,30 (s, 0,6H), 7,77 - 7,72 (m, 1 H), 7,46 - 7,40 (m, 2 H), 7,11 - 7,07 (t, 1 H), 6,97 - 6,92 (t, 1 H), 6,76 - 6,72 (t, 1 H), 5,2 (br s, 0,4H), 5,0 - 4,9 (m, 0,6H), 4,75 - 4,7 (m, 1 H), 4,6 - 4,5 (m, 0,5H), 4,40 - 4,37 (m, 1 H), 4,10 (br s, 0,5H), 3,85 - 3,75 (m, 1 H), 3,50 - 3,35 (m, 0,5H), 3,15 - 3,05 (m, 0,5H), 2,69 (s, 1,3H), 2,59 (s, 1,7H), 2,30 - 1,8 (m, 2 H), 1,15 (d, 1,2H), 0,86 (d, 1,8H); ESI-MS (m/z): 530,3 [M+1]⁺.

Composto 208: (4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)metanona



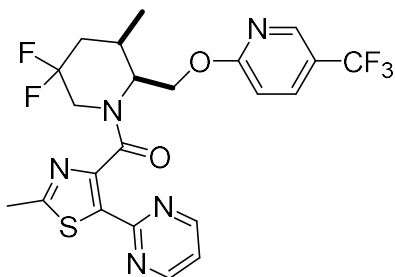
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,46 (s, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 7,80 - 7,75 (dd, 0,5H), 7,70 - 7,65 (dd, 0,5H), 7,49 (s, 0,5H), 7,42 (s, 0,5H), 7,36 - 7,26 (m, 3 H), 7,2 (d, 1 H), 6,75 (d, 0,5H), 6,55 (d, 0,5H), 5,30 (br s, 0,5H), 5,05 - 4,95 (m, 0,5H), 4,8 - 4,7 (m, 0,5H), 4,63 - 4,6 (m, 0,5H), 4,5 - 4,4 (m, 1 H), 4,3 (br s, 0,5H), 4,1 - 4,0 (m, 0,5H), 3,93 (s, 1,5H), 3,84 (s, 1,5H), 3,45 - 3,3 (m, 0,5H), 3,2 - 3,05 (m, 0,5H), 2,3 - 2,25 (m, 0,5H), 2,23 - 2,2 (m, 0,5H), 2,05 - 1,7 (m, 2 H), 1,16 (d, 1,5H), 0,89 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 529,3 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 212: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



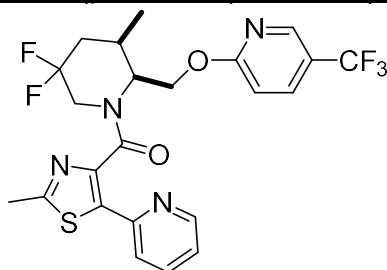
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,60 (d, 0,7H), 8,51 (s, 0,7H), 8,42 (d, 1,3H), 8,35 (s, 0,3H), 8,15 - 8,10 (m, 1 H), 7,81 - 7,78 (m, 1 H), 7,05 - 7,0 (m, 0,4H), 6,95 - 6,92 (m, 0,6H), 6,84 - 6,80 (m, 1 H), 5,30 - 5,15 (m, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 4,56 (m, 1 H), 4,2 - 4,05 (m, 0,3H), 3,97 (s, 2 H), 3,84 (s, 1 H), 3,82 - 3,7 (m, 0,7H), 3,65 - 3,5 (m, 0,6H), 3,35 - 3,2 (m, 0,4H), 2,5 - 2,3 (m, 1 H), 2,25 - 2,05 (m, 2 H), 1,19 (d, 2 H), 0,95 (d, 1 H); ESI-MS (m/z): 497,3 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 213: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(2-metil-5-(pirimidin-2-il)tiazol-4-il)metanona



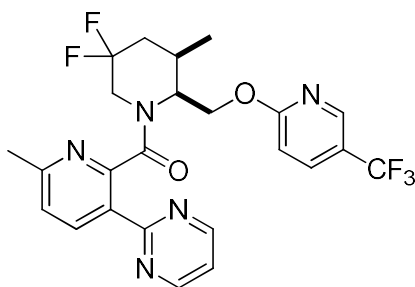
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,64 - 8,63 (d, 0,7H), 6,62 (br s, 0,7H), 8,5 (d, 1,3H), 8,33 (s, 0,3H), 7,82 - 7,78 (m, 1 H), 7,09 - 7,05 (t, 0,4H), 7,01 - 6,95 (t, 0,6H), 6,83 - 6,8 (m, 1 H), 5,25 - 5,15 (m, 1 H), 4,90 - 4,87 (m, 1,3H), 4,57 - 4,54 (m, 0,7H), 3,95 (m, 0,4H), 3,75 - 3,55 (m, 1,2H), 3,4 - 3,25 (m, 0,4H), 2,76 (s, 2 H), 2,64 (s, 1 H), 2,5 - 2,3 (m, 1 H), 2,4 - 1,8 (m, 2 H), 1,19 (d, 2 H), 0,96 (d, 1 H); ESI-MS (m/z): 514,08 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 214: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(2-metil-5-(piridin-2-il)tiazol-4-il)metanona



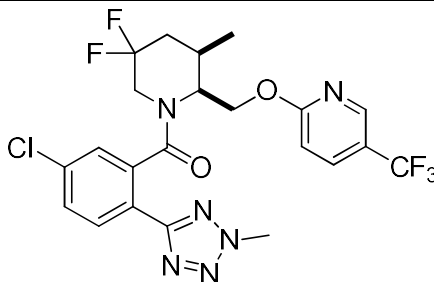
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,77 - 8,73 (m, 1 H), 8,46 - 8,41 (m, 2 H), 7,90 - 7,82 (m, 1 H), 7,48 - 7,45 (m, 1 H), 7,34 - 7,28 (m, 1 H), 7,0 - 6,9 (m, 0,6H), 5,35 - 5,30 (m, 0,5H), 5,05 - 4,95 (m, 0,5H), 4,85 - 4,70 (m, 2,5H), 4,5 - 4,3 (m, 0,5H), 3,8 - 3,6 (m, 0,5H), 3,5 - 3,3 (m, 0,5H), 2,98 (s, 1,5H), 2,9 (s, 1,5H), 2,8 - 2,6 (s, 1 H), 2,4 - 2,3 (m, 1 H), 2,25 - 1,8 (m, 1 H), 1,2 (d, 2 H), 0,9 (d, 1 H); ESI-MS (m/z): 513,3 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 215: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona



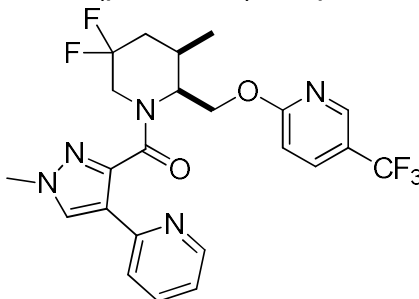
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,67 (d, 1 H), 8,63 - 8,55 (m, 1,6H), 8,5 (s, 1 H), 8,35 (br s, 0,4H), 7,8 - 7,7 (m, 1 H), 7,35 - 7,25 (m, 1 H), 7,25 (t, 0,5H), 7,05 (t, 0,5H), 6,8 (t, 1 H), 5,2 - 5,1 (m, 1 H), 4,9 - 4,85 (m, 1 H), 4,7 - 4,6 (m, 1 H), 3,8 (br s, 0,5H), 3,65 - 3,45 (m, 1 H), 3,4 - 3,25 (m, 0,5H), 2,6 (s, 1,6H), 2,5 (s, 1,4H), 2,5 - 2,3 (m, 1 H), 2,2 - 1,9 (m, 2 H), 1,2 (d, 1,5H), 0,9 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 508,4 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 216: (5-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)metanona



ESI-MS (m/z): 531,3 $[\text{M}+1]^+$.

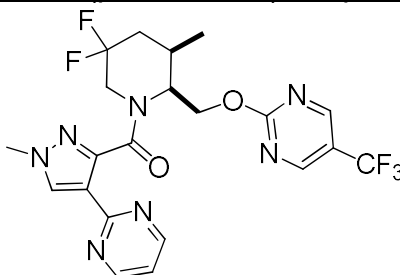
Composto 220: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,6 (br s, 0,5H), 8,5 (br s, 0,5H), 8,4 (br s, 0,5H), 8,3 (br s, 0,5H), 7,9 - 7,8 (m, 1 H), 7,8 - 7,5 (m, 3 H), 7,2 (m, 0,5H), 7,05 (m, 0,5H), 6,8 (d, 0,5H), 6,6 (d, 0,5H), 5,4 (m, 0,5H), 5,1 (m, 0,5H), 4,9 - 4,7 (m, 1 H), 4,6 - 4,4 (m, 1 H), 4,35 (m, 0,5H), 4,0 (m, 0,5H), 3,95 (s, 1,5H), 3,8 (s, 1,5H), 3,6 - 3,5 (m,

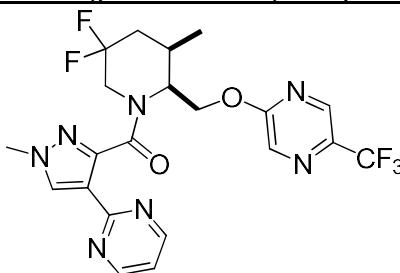
0,5H), 3,3 - 3,2 (m, 0,5H), 2,4 - 1,7 (m, 3 H), 1,2 (d, 1,5H), 0,95 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 496,0 [M+1]⁺.

Composto 222: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



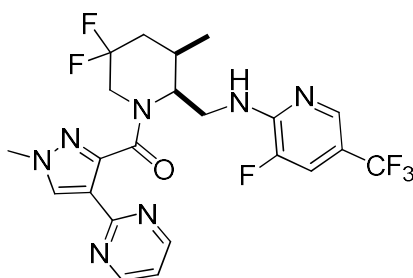
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,8 (s, 1,4H), 8,7 (s, 0,6H), 8,6 (d, 0,6H), 8,5 (d, 1,4H), 8,15 (s, 0,7H), 8,1 (s, 0,3H), 7,2 (m, 0,5H), 7,0 (t, 0,3H), 6,9 (t, 0,7H), 5,4 - 5,2 (m, 1 H), 5,0 - 4,9 (m, 2 H), 4,2 - 4,1 (m, 0,3H), 4,0 (s, 2 H), 3,9 (s, 1 H), 3,9 - 3,8 (m, 0,7H), 3,75 - 3,6 (m, 0,7H), 3,4 (m, 0,3H), 2,5 - 2,4 (m, 1 H), 2,4 - 2,0 (m, 2 H), 1,2 (d, 2 H), 1,0 (d, 1 H); ESI-MS (m/z): 498,3 [M+1]⁺.

Composto 223: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)óxi)metil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



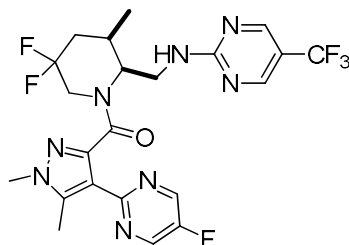
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,65 (d, 1 H), 8,6 (s, 0,5H), 8,5 (d, 1,5H), 8,4 (s, 0,5H), 8,3 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,55H), 8,0 (s, 0,45H), 7,05 (t, 0,4H), 7,0 (m, 0,6H), 5,4 - 5,35 (m, 0,5H), 5,3 (t, 0,5H), 4,9 (dd, 1 H), 4,7 - 4,6 (m, 1 H), 4,25 - 4,15 (m, 0,5H), 4,0 (s, 1,6H), 3,9 - 3,8 (m, 0,5H), 3,8 (s, 1,4H), 3,6 - 3,5 (m, 0,5H), 3,45 - 3,35 (m, 0,5H), 2,5 - 2,4 (m, 1 H), 2,3 - 1,9 (m, 2 H), 1,2 (d, 1,6H), 1,0 (d, 1,4H); ESI-MS (m/z): 498,2 [M+1]⁺.

Composto 228: ((2S,3R)-5,5-difluoro-2-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanona



RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,65 (d, 1 H), 8,6 (d, 1 H), 8,25 (s, 0,5H), 8,2 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 8,1 (s, 0,5H), 7,35 - 7,2 (m, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 6,7 - 6,6 (m, 1 H), 5,35 - 5,2 (m, 1 H), 4,35 - 4,25 (m, 0,5H), 4,15 - 4,05 (m, 0,5H), 4,0 (s, 1,5H), 3,95 (s, 1,5H), 3,9 - 3,8 (m, 0,5H), 3,6 - 3,5 (m, 0,5H), 3,5 - 3,3 (m, 1,5H), 3,2 - 3,05 (m, 0,5H), 2,5 - 2,4 (m, 1 H), 2,2 - 2,1 (m, 1 H), 2 - 1,6 (m, 1 H), 1,25 (d, 1,5H), 1,0 (d, 1,5H); ESI-MS (m/z): 513,7 $[\text{M}+1]^+$.

Composto 264: ((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(4-(5-fluoropirimidin-2-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanona



ESI-MS (m/z): 529,1 $[\text{M}+1]^+$.

Tabela 2. Caracterização de MS dos Compostos Exemplares

Número do Composto	MS (m/z)	Número do Composto	MS (m/z)	Número do Composto	MS (m/z)
1	500,2	33	529,1	65	512,2
2	466,19	34	495,19	66	530,13
3	501,2	35	525,14	67	530,12
4	517,1	36	496,08	68	530,12
5	496,2	37	462,2	69	496,15

6	462,2
7	510,2
8	511,2
9	477,2
10	516,2
11	482,2
12	497,1
13	463,25
14	507,2
15	473,2
16	507,2
17	508,2
18	474,05
19	531,2
20	455,2
21	495,16
22	461,15
23	513,2
24	509,15
25	513,11
26	509,15
27	529,18
28	495,15
29	525,09
30	513,13
31	479,16
32	509,18

38	514,15
39	510,21
40	510,21
41	474,22
42	514,1
43	480,1
44	510,2
45	526,26
46	510,16
47	526,22
48	512,2
49	514,09
50	480,06
51	506,2
52	472,05
53	500,05
54	511,2
55	506,94
56	526,92
57	493,3
58	531,19
59	497,18
60	526,14
61	542,08
62	542,05
63	526,11
64	526,09

70	513,13
71	479,15
72	531,16
73	497,17
74	527,19
75	527,13
76	527,08
77	527,2
78	543,08
79	531,17
80	543,13
81	514,15
82	496,2
83	497,16
84	514,14
85	496,07
86	462,17
87	497,2
88	463,15
89	510,2
90	496,2
91	512,13
92	478,12
93	496,06
94	462,06
95	496,06
96	462,15

Número do Composto	MS (m/z)
97	497,38
98	463,2
99	517,2
100	488,1
101	517,2
102	526,2
103	543,09
104	543,16
105	543,15
106	543,16
107	539,19
108	539,26
109	555,23
110	555,23
111	542,17
112	560,17
113	560,2
114	560,19
115	556,2
116	556,19
117	556,2
118	572,23
119	572,19

Número do Composto	MS (m/z)
141	542,1
142	542,14
143	530,07
144	530,07
145	526,08
146	531,1
147	527,2
148	527,14
149	527,2
150	531,06
151	543,17
152	527,19
153	497,1
154	516,1
155	496,16
156	497,15
157	496,1
158	496,06
159	497,24
160	512,04
161	531,15
162	509,22
163	509,14

Número do Composto	MS (m/z)
185	529,14
186	525,11
187	525,17
188	541,16
189	541,16
190	511,18
191	529,16
192	529,16
193	525,14
194	526,14
195	512,1
196	526,17
197	526,05
198	526,18
199	542,17
200	496,15
201	509,23
202	512,5
203	550,2
204	496,9
205	512,73
206	510,14
207	530,25

120	495,07
121	513,05
122	509,16
123	509,15
124	525,16
125	525,07
126	513,14
127	513,18
128	529,09
129	529,13
130	496,23
131	514,13
132	510,22
133	510,28
134	510,19
135	526,24
136	526,2
137	530,15
138	526,13
139	526,13
140	512,12

164	509,2
165	525,1
166	525,23
167	495,2
168	511,17
169	512,13
170	494,15
171	512,11
172	512,1
173	508,09
174	496,17
175	508,2
176	524,14
177	524,19
178	528,24
179	528,18
180	515,2
181	510,21
182	530,16
183	507,16
184	513,06

208	529,3
210	494,95
211	513,2
212	497,3
213	514,08
214	513,3
215	508,4
216	553,2
217	515,3
218	531,3
219	511,3
220	496,0
221	529,9
222	498,3
223	498,2
224	497,32
225	511,4
226	565,3
227	530,3
228	513,7
229	563,7

Número do Composto	MS (m/z)	Número do Composto	MS (m/z)	Número do Composto	MS (m/z)
230	496,8	239	490,43	248	514,79
231	521,3	240	512,4	249	531,35
232	511,0	241	497,3	250	500,19
233	511,1	242	532,3	253	511,2
234	494,4	243	495,97	254	461,06
235	468,32	244	515,86	264	529,1
236	454,27	245	532,87		
237	525,40	246	515,86		
238	565,70	247	514,79		

Exemplo 2: Ensaio Funcional Com Base em Células do Receptor de Orexina

[00430]Medição de $[Ca^{2+}]_i$ usando um FLIPR: Células CHO-OX₁ ou CHO-OX₂ foram semeadas em placas de 384 poços de base clara e parede preta (Corning, catálogo #3712) em uma densidade de 20.000 células por poço em meio F12-K suplementado com FBS 10 % e depois incubadas em uma incubadora de CO₂ 5 %, 37 °C durante a noite para atingir 90 % de confluência. As células foram incubadas com volume igual de tampão de carregamento de cálcio6 (Molecular Devices, Inc.) contendo 2,5 mM probenecida a 37 °C durante 2 h, seguido pelos compostos de teste (variação de dose 0,1 nM a 10 µM) durante mais 30 min. As placas depois foram colocadas em um FLIPR (Molecular Devices, Inc.) para monitorar a fluorescência (λ excitação 488 nm, λ emissão 540 nm) antes e depois da adição de EC₉₀ de [OX]. Os resultados para compostos exemplares da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) ou (Va) são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3: Bioatividade da IC₅₀ dos Compostos Exemplares do Pedido com respeito à OX₁ e OX₂.

Número do Composto	OX2, IC50 (nM)	OX1, IC50 (nM)
200	>5000	4
210	>5000	250
203	3700	>5000
202	>5000	150
97	>5000	12
13	>5000	15
129	3500	4
33	4700	4
206	NT	22
205	>5000	52
187	3000	7
186	>5000	6
177	170	6
197	>5000	3
175	4136	4
174	>5000	4
204	>5000	40
147	>5000	5
148	>5000	6
45	>5000	47
48	>5000	607
29	>5000	4
135	>5000	19
136	>5000	40
124	1000	4
125	>5000	4
139	>5000	10
125	>5000	2
138	>5000	6
137	NT	5
132	>5000	7
63	>5000	3
134	>5000	4
123	>5000	2
133	>5000	11
64	>5000	4
122	>5000	5
76	>5000	10
75	>5000	12
74	>5000	6

44	>5000	10
24	>5000	385
26	>5000	4
32	>5000	12
39	>5000	1160
32	>5000	6
46	>5000	7
38	>5000	150
23	>5000	3
25	>5000	4
121	>5000	5
161	>5000	9
182	NT	17
85	>5000	12
183	>5000	12
167	>5000	5
142	>5000	4
141	NT	6
151	>5000	11
150	>5000	3
77	>5000	4
78	>5000	2
210	>5000	122
209	>5000	280
95	>5000	>1000
93	>5000	156
96	>5000	>1000
158	>5000	62
157	>5000	186
86	>5000	1388
85	>5000	30
156	>5000	>1000
87	>5000	>1000
155	>5000	38
154	>5000	12
92	>5000	24
90	>5000	206
153	>5000	27
20	>5000	87
83	>5000	56
72	>5000	237

84	>5000	130
41	>5000	>5000
82	>5000	45
81	>5000	102
42	>5000	>1000
22	>5000	7
211	>5000	2
130	>5000	6
120	>5000	2
21	>5000	2
89	>5000	23
91	>5000	7
19	>5000	10
15	>5000	46
14	>5000	52
17	>5000	8
70	>5000	5
31	>5000	4
30	>5000	3
101	1603	38
185	>5000	2
57	>5000	24
169	>5000	2
36	>5000	19
100	>5000	9
18	>5000	18
52	>5000	9
53	>5000	29
4	>5000	81
12	>5000	15
16	>5000	60
51	>5000	4
55	>5000	30
56	>5000	7
50	>5000	20
9	>5000	6
6	>5000	8
8	>5000	8
11	>5000	8
7	>5000	7
10	>5000	7

5	>5000	10
1	>5000	192
54	>5000	43
49	>5000	6
67	1113	5
66	2076	1
65	>5000	2
69	>5000	9
68	>5000	8
215	>5000	5
216	>5000	4
217	>5000	4
218	>5000	7
219	>5000	120
225	>5000	17
226	>5000	350
227	>5000	14
228	>5000	14
229	>5000	7
220	>5000	8
221	>5000	2
222	>5000	26
223	>5000	52
224	>5000	62
230	>5000	74
231	>5000	14
232	>5000	82
233	>5000	1
234	>5000	29
235	>5000	250
237	>5000	1700
238	>5000	>2000
239	>5000	29
240	>5000	29
241	>5000	>1000
242	>5000	5
243	>5000	8
244	>5000	1000
245	>5000	1000
246	>5000	4816
247	>5000	437

248	>5000	50
249	>5000	8
252	>5000	8
254	>5000	70
263	>5000	57
264	>5000	3

Exemplo 3: Ensaio de Autoadministração de Nicotina

[00431] Para todos os experimentos, ratos pesando 250 a 300 g foram alojados em grupos de 1 a 23 por gaiola, em um viveiro de temperatura controlada sob um ciclo claro/escuro de 12 h invertido (luzes apagam 8 am). Ração e água foram fornecidos à vontade até os inícios do treinamento comportamental. Durante o treinamento, os ratos foram submetidos à restrição alimentar para manter ~85 a 90 % de seu peso corpóreo de alimentação livre. O teste comportamental ocorreu durante a parte escura do ciclo claro/escuro entre 9 am a 1 pm, durante a parte inicial da fase escura do ciclo. Todos os procedimentos foram conduzidos em estrita adesão ao National Institutes of Health Guide for the Care and Use de Laboratory Animals e foram aprovados pelo Institutional Animal Care and Use Committee of The Scripps Research Institute. Os ratos foram anestesiados por inalação de 1 a 3 % de isoflurano em oxigênio e cateteres de silástico foram inseridos nas veias jugulares. Brevemente, os cateteres consistiram em um comprimento de 14 cm de tubo de silástico ajustado a uma cânula guia (Plastics One, Wallingford, CT), inclinada em um ângulo direito curvado e envolvida em acrílico dental. O tubo do cateter foi passado subcutaneamente a partir do dorso de cada animal até a veia jugular direita e 1 cm de comprimento da ponta do cateter foi inserido na veia. Depois da cirurgia, os cateteres foram fluxados diariamente com 0,1 mL de uma solução salina estéril heparinizada (30 USP unidades/ml). Após 7 d da recuperação cirúrgica, os ratos foram submetidos à restrição de ração suave em 85 a 90 % de seu peso corpóreo de alimentação livre e treinados para pressionar uma alavanca em uma câmara operante (Med Associates, St. Albans, VT) para pelotas de ração (20 mg; TestDiet, Richmond, EM) sob um

programa de razão fixa de 5, intervalo de 20 s (FR5TO20 s) de reforço antes do implante do cateter. Uma vez que a resposta estável foi obtida (> 25 pelotas por sessão), foi permitido que os ratos adquirissem autoadministração de nicotina IV por automodelação durante 1 h em sessões diárias, 7 dias por semana. Nicotina foi liberada através da tubagem no cateter IV por uma bomba de seringa Razel (Med Associates). Cada sessão de autoadministração de nicotina foi realizada usando duas alavancas retráteis (1 ativa; 1 inativa). A conclusão dos critérios de resposta na alavanca ativa resultou na liberação de uma infusão de nicotina IV (0,03 mg/kg/infusão). Depois de 1 semana, a dose de nicotina foi aumentada para 0,1 mg/kg/inf para o restante do experimento, incluindo sessões de treinamento e teste subsequentes. A liberação de todas as infusões de nicotina coincidiu com a iniciação de um período de intervalo de 20 s (TO), sinalizado por um sinal luminoso localizado acima da alavanca. Durante o período TO, a resposta na alavanca foi registrada, mas sem consequência programada. A integridade do cateter foi testada com o barbiturato de ação ultracurta Brevital (metohexital sódico; Eli Lilly) no final do experimento.

Exemplo 4: Estabilidade Metabólica e Depurações Intrínsecas em Hepatócitos de Rato

[00432] Soluções estoque de compostos e compostos controle foram preparadas em 10 mM em solvente apropriado, tal como DMSO. Meio L-15 foi colocado em um banho-maria a 37 °C e aquecido durante pelo menos 15 minutos antes do uso. Uma placa de extinção foi preparada por meio da adição de 80 µL de acetonitrila a cada poço de uma placa de 96 poços. Em uma nova placa de 96 poços, a solução estoque 10 mM dos compostos de teste e compostos controle foi diluída em 100 µM por meio da combinação de 198 µL de acetonitrila e 2 µL do estoque 10 mM. Um frasco de hepatócitos de rato criopreservados foi removido da armazenagem e mantido em temperaturas criogênicas até o descongelamento. As células foram descongeladas o mais rápido possível, em um banho-maria de 37 °C sob agitação

suave. Os frascos foram mantidos no banho-maria até que todos os cristais de gelo foram dissolvidos e não mais visíveis. Depois que o descongelamento foi concluído, os frascos foram pulverizados com etanol 70 % e transferidos para um armário de biossegurança. Os conteúdos do frasco foram transferidos em um 50 mL tubo cônico contendo o meio L-15. O tubo cônico depois foi centrifugado em 50 g durante 3 minutos na temperatura ambiente e uma pelota foi formada no fundo do tubo. Depois da aspiração, a pelota foi recolocada em suspensão com um volume pequeno de tampão (~ 200 µL) primeiro e depois diluída em 50 mL em tampão para centrifugação. Após a conclusão da rotação e aspiração, a pelota de hepatócitos foi recolocada em suspensão em meio de incubação suficiente para produzir ~ $1,5 \times 10^6$ células/mL.

[00433]As células depois foram contadas com Cellometer® Vision. As células com viabilidade deficiente (<80 % de viabilidade) não foram aceitáveis para o uso. As células contadas depois foram diluídas com meio de incubação em uma densidade celular de operação de $1,0 \times 10^6$ células viáveis/mL. 247,5 µL de hepatócitos foram transferidos em cada poço de uma placa de cultura celular de 96 poços e a placa foi colocada em um agitador de placa Eppendorf Thermomixer Comfort para possibilitar que os hepatócitos sejam aquecidos durante 10 minutos. 2,5 µL de 100 µM dos compostos de teste ou compostos controle foram adicionados em um poço de incubação contendo células e a mistura foi misturada para obter uma suspensão homogênea em 0,5 min, que quando obtido, foi definido como o ponto no tempo 0,5 min. No ponto no tempo 0,5 min, 20 µL da mistura incubada foram transferidos para os poços em uma “Placa de extinção”, seguido por vórtex. A placa de extinção foi incubada a 37 °C em 900 rpm em um agitador de placa Eppendorf Thermomixer Comfort. Em 5, 15, 30, 45, 60, 80, 100 e 120 min, o sistema de incubação foi misturado e as alíquotas das amostras (20 µL) foram transferidas e incubadas em cada ponto no tempo aos poços em uma “Placa de extinção” separada, seguido por vórtex. As placas de extinção foram centrifugadas durante 20 minutos em 4.000 rpm. Quatro compostos

diferentes foram agrupados em um cassete e usados para análise de LC/MS/MS. Todas as incubações foram realizadas em apenas uma amostra.

[00434]Todos os cálculos foram realizados usando Microsoft Excel. Áreas de pico foram determinadas a partir de cromatogramas de íons extraídos. A meia-vida *in vitro* ($t_{1/2}$) do composto precursor foi determinada pela análise de regressão da porcentagem de Ln de desaparecimento do precursor vs. curva do tempo. A depuração intrínseca *in vitro* (Cl_{int} *in vitro*, em $\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ células) foi determinada a partir do valor de inclinação usando a equação seguinte: Cl_{int} *in vitro* = kV/N : V = volume de incubação (0,25 mL);

N = número de hepatócitos por poço ($0,25 \times 10^6$ células).

Tabela 4. Estabilidade Metabólicas e Depurações Intrínsecas em Hepatócitos de Ratos

Número do Composto	rHeps Cl_{int} ($\mu\text{g}/\text{min}/10^6$ células)
185	107
129	3,8

Exemplo 5: Estabilidade Metabólica e Depurações Intrínsecas em Microsossomos de Fígado Humano

[00435]Microsossomos de Fígado Humano (HLM) foram obtidos a partir do doador BD Gentest UltraPool 150 (Lote nº 38289) em uma concentração de 20 mg/mL de proteína. HLMs são armazenados em um congelador a -80°C . Antes do uso, os HLMs agrupados foram removidos do congelador e descongelados em um banho-maria a 37°C e depois armazenados em gelo. 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ da solução do composto de teste e soluções de controle positivo (PC) (fenacetina, verapamila, diclofenaco, imiprimina, benzidamina e metoprolol) foram preparados por meio da adição de 2 μL de 10 mmol/L de solução estoque em DMSO a 198 μL de acetonitrila. Misturas de HML foram preparadas por meio da adição de 1325 μL de 20 mg/mL de HLM a 22260 μL de tampão fosfato para obter a mistura de HLM em 1,1236 mg/mL.

Antes do teste dos compostos, 222,5 µL de 1,1236 mg/mL de misturas de HLM e 25 µL de 10 mM de NADPH foram misturados nas placas de incubação em um misturador pequeno durante 10 segundos. As placas de incubação foram pré-aquecidas a 37 °C durante 8 min. A reação foi iniciada com a adição de 2,5 µL das soluções de composto de teste 100 µM ou soluções PC à placa de incubação e as soluções de reação foram misturadas em um misturador pequeno durante 10 segundos e incubadas a 37 °C. 20 µL da mistura de reação foram transferidos em 0,5, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos na placa de extinção contendo 100 µL de acetonitrila frio. As placas de extinção depois foram centrifugadas em 4000 rpm durante 20 minutos e foram colocadas a 4 °C durante 30 minutos, depois novamente centrifugadas em 4000 rpm durante 20 minutos para precipitar a proteína. 40 µL de sobrenadante de cada composto foram transferidos em uma placa de análise de 96 poços. 4 compostos foram agrupados em um cassete e 160 µL de água pura foram adicionados em cada poço. Todas as incubações foram realizadas com apenas uma amostra.

[00436]A análise de LC-MS quantitativa foi realizada com um espectrômetro de massa s API 4000 (AB sciex, USA) Ultra no modo MRM (MS/MS). As áreas de pico foram determinadas a partir de cromatogramas de íons extraídos. A porcentagem do precursor remanescente foi calculada a partir da área de pico do composto de teste ou PC. O valor de inclinação, k , foi determinado por regressão linear do logaritmo natural da porcentagem do precursor remanescente vs. curva do tempo de incubação. Todos os cálculos foram realizados usando Microsoft Excel.

[00437]A meia-vida *in vitro* ($t_{1/2}$ *in vitro*) foi determinada a partir do valor de inclinação: $t_{1/2}$ *in vitro* = - (0,693/ k). A conversão da $t_{1/2}$ *in vitro* (em min) na depuração intrínseca *in vitro* (Cl_{int} *in vitro*, em µL/min/mg de proteínas) é feito usando a equação

seguinte:

$$Cl_{int} \text{ in vitro} = \left(\frac{0.693}{(t_{1/2})} \right) * \left(\frac{\text{volume de incubação } (\mu\text{L})}{\text{quantidade de proteínas (mg)}} \right)$$

Tabela 5. Estabilidade Metabólica e Depurações Intrínsecas em Microsossomos de Fígado Humano

Número do Composto	hMics CLint (ug/min/mg de proteína)
185	29
129	<3

[00438]Os compostos descritos neste pedido de patente mostram estabilidades metabólicas *in vitro* em ratos e seres humanos favoráveis (medidas em microsossomos de fígado humano e hepatócitos de ratos), assim como propriedades farmacocinéticas *in vivo* satisfatórias em roedores.

Exemplo 6: Avaliação Farmacocinética por Intermédio de Administração de Cassete Intravenoso na Cepa Harlan RCC de Ratos Wistar

[00439]Dois ratos machos Wistar (cepa: Harlan RCC) de 10 a 12 semanas de vida no dia da dosagem foram recrutados e determinados como um grupo do estudo. Cada rato pesou 250 a 300 g no dia da dosagem e não foi submetido ao jejum antes da dosagem. Os ratos foram alojados em um meio controlado (configurado para manter 20 a 25 °C e 40 a 70 % de umidade relativa). Um ciclo de luz de 12 horas claro/escuro foi mantido, exceto quando interrompido por eventos relacionados ao estudo. Os ratos foram dosados por intermédio de bolo IV na veia da cauda durante aproximadamente 5 segundos. Valores de dosagem individuais foram calculados com base no peso corpóreo dos ratos mais recentemente registrado. O nível de dosagem foi de 0,5 mg/kg de peso corpóreo (1 mL/kg com uma concentração de 0,5 mg/mL). Os ratos foram avaliados durante a fase durante a vida. As amostras de formulação de dose única foram coletadas a partir do meio da formulação e armazenadas a 5± °C para análise potencial. As amostras (0,2 mL do tamanho da amostra) foram coletadas a partir do sangue por intermédio de um tubo canulado na veia dorsal do pé em 2 min, 5 min, 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h e 24 h pós-dosagem. EDTA foi usado como um anticoagulante.

[00440]As amostras de sangue depois foram centrifugadas em 5 minutos a 4 °C para obter o plasma. As amostras de plasma foram armazenadas em tubos de

polipropileno, congeladas rapidamente em caixas de gelo e mantidas a -80 °C. Depois, as amostras de plasma foram desproteínas por meio de precipitação do solvente. As concentrações dos artigos de teste em amostras de plasma e tecido foram analisadas usando um método de LC-MS/MS com 8 a 10 padrões, diluições 2x, com LOQ 10 ng/mL e 75 % de padrões dentro de 25 % de duplicatas de QCs nominais; altas, médias e baixas foram 5/6 < 25 % de erro. WinNonlin versão 6.2 foi usado para cálculos de parâmetros farmacocinéticos. Parâmetros PK, incluindo C_0 , $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, CL , V_{ss} , V_z , $T_{1/2}$, $T_{\text{última}}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\text{infinito}}$, $AUC \text{ Extrap (\%)}$, e MRT usaram modelo não compartimental.

[00441] Para determinar $T_{1/2}$ terminal, os últimos três pontos no tempo com concentração quantificável foram usados. $T_{1/2}$ foi relatada como não calculada, caso o coeficiente correlativo (R_{sq} ajustada) tenha sido < 0,85 na fase terminal. AUC foi calculada usando método log trapezoidal.

Exemplo 7: Farmacocinética e Distribuição de Cérebro/Plasma em Ratos Sprague-Dawley Machos depois do Cassete Intravenoso (Bolo) e Administração Oral

[00442] Ratos SD machos (Sprague-Dawley), 250 a 300 g e 7 a 9 semanas de vida, foram recrutados e determinados em dois grupos de dose: Grupo 1 para estudo de administração intravenosa (IV) e Grupo 2 para administração oral (PO, pôs). No Grupo 1, os ratos foram dosados em 0,5 mg/kg, (0,5 mg/kg para cada analito) com uma concentração de dosagem de 0,5 mg/mL (de cada analito). A formulação para a dosagem IV compreende: DMSO:SBE- β -CD 5:95 (30 % p/v) em água. O valor do pH foi ajustado com HCl 1 M (SBE é similar a Captisol). A formulação foi administrada por intermédio de bolo IV em um volume de dose de 1 mL/kg para cada dose única. Os cérebros foram coletados a partir de ratos em 15 min depois da segunda dose no Dia 2 do estudo. No Grupo 2, os ratos foram dosados em 1,0 mg/kg (1 mg/kg para cada analito) com uma concentração de dosagem de 0,2 mg/mL (de cada analito). A formulação para a dosagem PO compreende: HPMC 0,5 %, Tween80 0,1 % e foram

administrados por intermédio de gavagem oral em um nível de 5 mL/kg para cada dose única. 150 µL de amostra de sangue foram coletados por cada ponto no tempo nos dois grupos em 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720 e 1440 min.

[00443]Em um segundo estudo, as amostras de plasma a partir de cada rato nos dois grupos foram coletadas para estudo PK. As amostras de cérebro e plasma a partir do Grupo 1 administradas com uma dose IV (0,5 mg/kg de cada analito como uma dose de cassete) foram coletadas em 15 min pós-dose. Os ratos do Grupo 1 foram dosados no segundo dia, depois que o último ponto no tempo (24 h) foi coletado a partir da dose inicial. As amostras de cérebro foram pesadas em tubos de tamanho apropriado, assim, podem ser homogeneizados no mesmo vaso. As soluções de dose e amostras de plasma/cérebro foram armazenadas a -80 °C até a análise.

[00444]As alíquotas da formulação de dose foram diluídas com solvente apropriado e analisadas por LC/MS para obter as concentrações do analito nas soluções de dosagem. As amostras de plasma a partir do estudo PK foram analisadas por um método de LC/MS/MS desenvolvido pelos Frontage Laboratories, de acordo com os critérios Frontage Bioanalytical Tier 2. As amostras de cérebro foram homogeneizadas em fosfato tampão 0,1 M, pH 7,4 (volumes, cérebro:tampão 1:3) e uma alíquota a partir de cada homogenado foi ainda diluída 2 a 4 vezes com plasma de rato controle antes de extraída pela precipitação de proteína para as análises por LC/MS/MS. Uma alíquota dos homogenados cerebrais (preparados em tampão fosfato 0,1 M apenas) também foi submetida à diálise de equilíbrio no dispositivo RED (6 h) e concentrações cerebrais livres foram determinadas. Ao mesmo tempo, as análises de LC/MS/MS de homogenados cerebrais, plasma e amostras a partir do estudo RED (a partir dos animais dosados IV sacrificados em 15 min pós-dose) foram realizadas. As concentrações de analitos presentes no plasma e cérebro foram usadas para obter a razão cérebro/plasma para cada composto. As concentrações plasmáticas medidas de cada analito foram usadas para obter os parâmetros PK

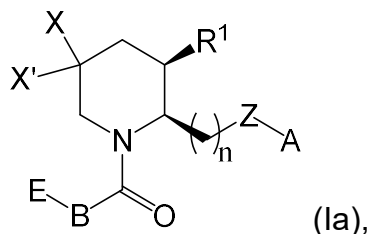
usando software Phoenix® WinNonlin® (versão 6.5.1).

INCORPORAÇÃO COMO REFERÊNCIA

[00445] Todos as referências citadas neste pedido, e suas referências, são integralmente incorporadas neste relatório, onde apropriado, para os ensinamentos de detalhes, características e/ou fundamentos técnicos adicionais ou alternativos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula (Ia):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é -F;

X' é -F;

Z é NR² ou O;

A é piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila ou benzoxazolila, em que A é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, alcóxi, halo, -CHF₂ e -CF₃, em que alquila tem de 1 a 4 átomos de carbono, e em que alcóxi é um grupo alquila que tem um oxigênio ligado, em que o grupo alquila tem de 1 a 4 átomos de carbono;

B é fenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, triazolila, tiazolila, tiofenila, pirazolila ou benzoimidazolila, em que B é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, halo, alcóxi, -CN, -CH₂CF₃, -CHF₂ e -CF₃, em que alquila tem de 1 a 4 átomos de carbono, e em que alcóxi é um grupo alquila que tem um oxigênio ligado, em que o grupo alquila tem de 1 a 4 átomos de carbono;

E é fenila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, piridinila, oxadiazolila, pirazinila ou pirimidinila, em que E é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, halo, alcóxi, -CHF₂ e -CF₃, em que alquila tem de 1 a 4 átomos de carbono, e em que alcóxi é um grupo alquila que tem um oxigênio ligado, em que o grupo alquila tem de 1 a 4 átomos

de carbono;

$n = 1$;

R^1 é metila; e

R^2 é H ou alquila, em que alquila tem de 1 a 4 átomos de carbono.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é pirimidinila, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados da lista que consiste em -F, -Br, -Cl, -CHF₂, -CF₃, metila, etila e metóxi, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é monossustituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é substituído por -CHF₂ ou -CF₃, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -F, -Cl, -Br, -CN, metila, etila, isopropila, -CF₃, -CH₂CF₃, isopropóxi, e metóxi, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é monossustituído, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é substituído por metila, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8,

CARACTERIZADO pelo fato de que E é uma pirimidinila não substituída ou substituída, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que E é uma triazolila não substituída ou substituída, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que E é não substituído ou substituído por um ou mais -F, -Cl, -Br, metóxi, metila, etila, -CF₂H ou -CF₃, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que E é não substituído ou substituído por um ou mais metila ou -F, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z é NH, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

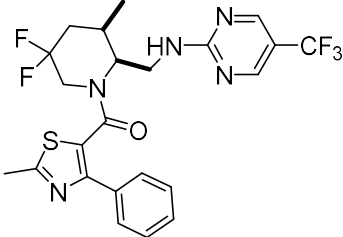
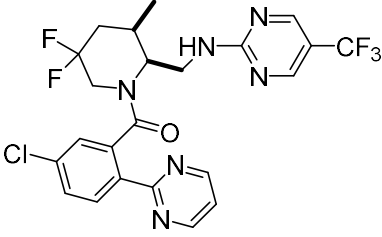
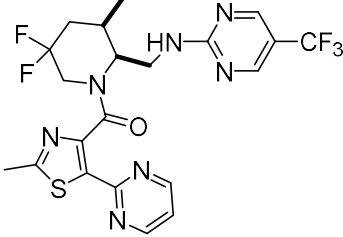
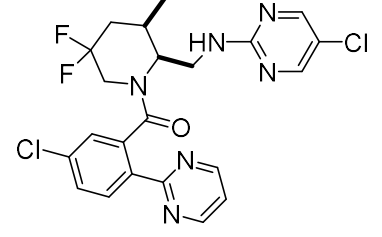
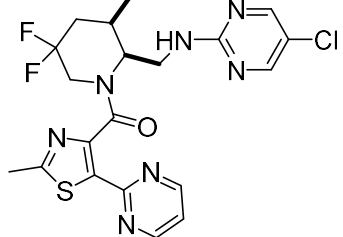
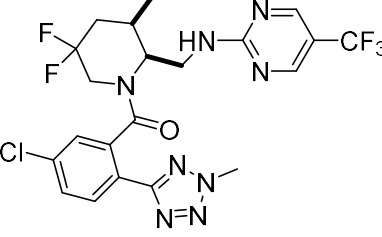
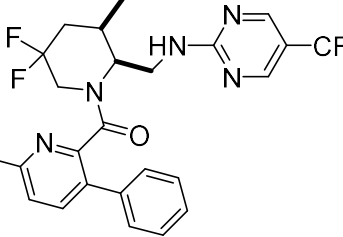
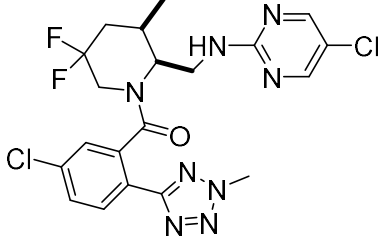
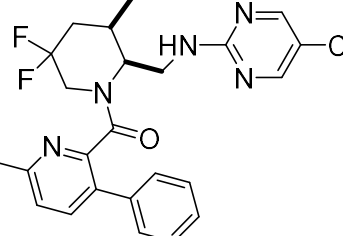
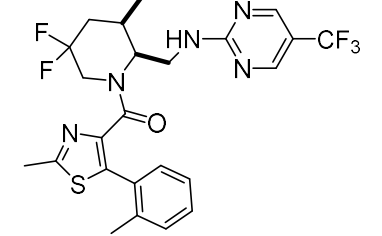
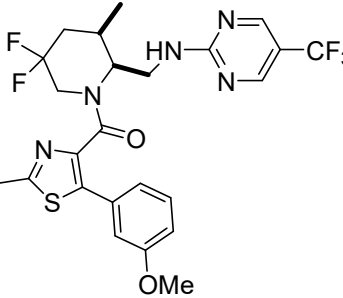
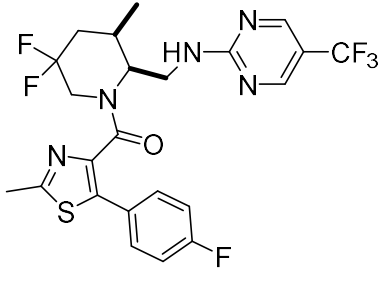
14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado dentre qualquer um dos seguintes:

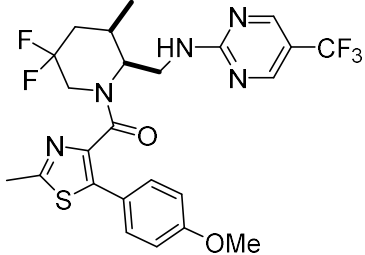
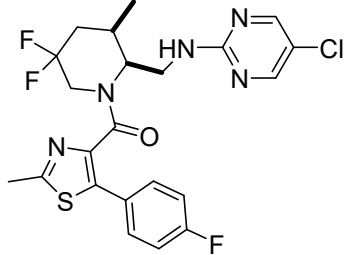
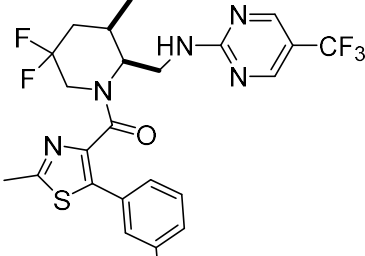
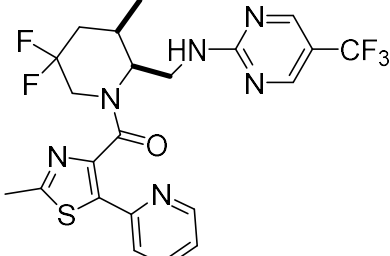
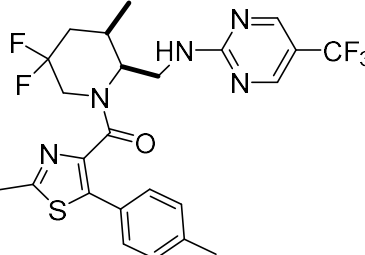
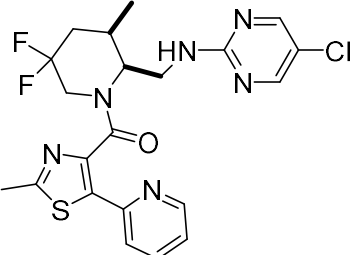
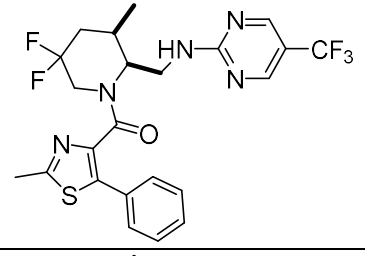
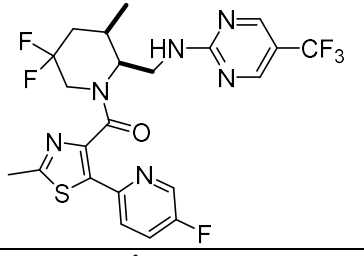
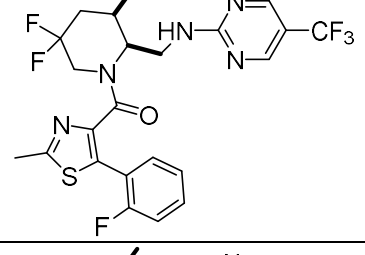
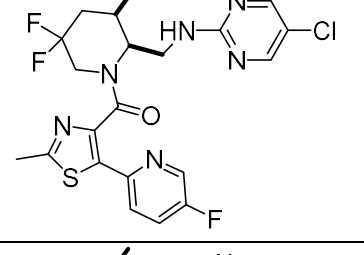
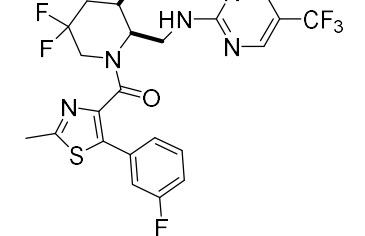
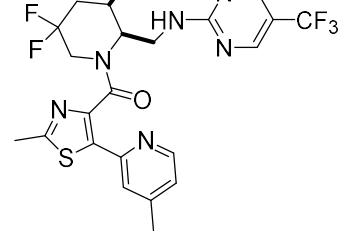
Composto Nº	Composto	Composto Nº	Composto
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	

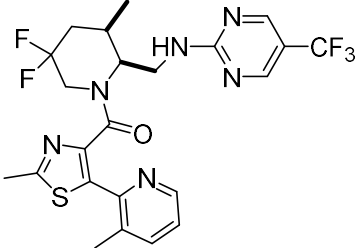
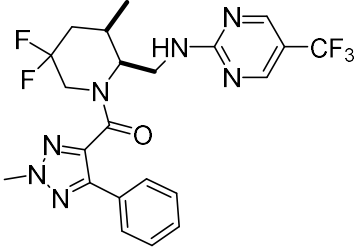
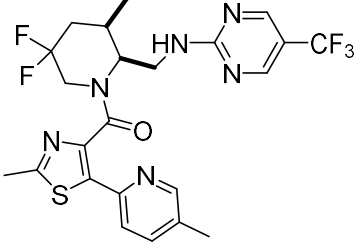
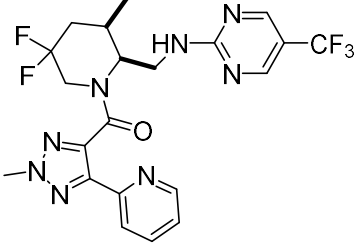
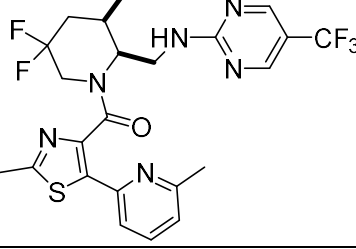
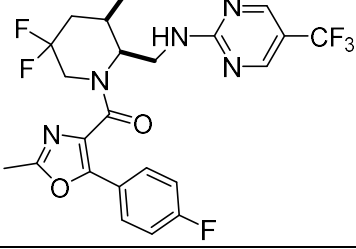
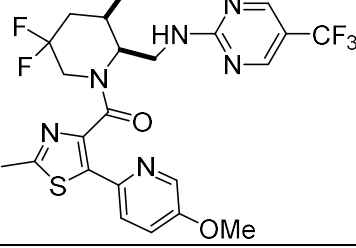
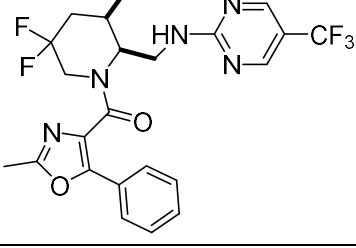
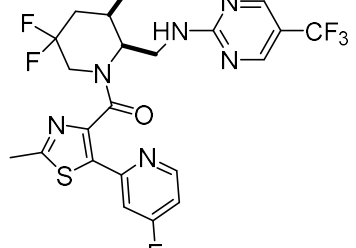
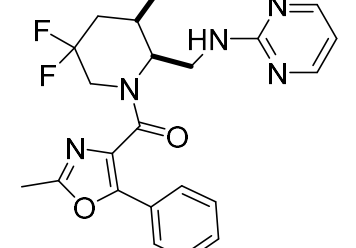
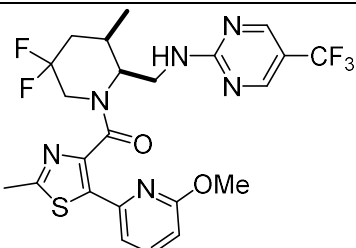
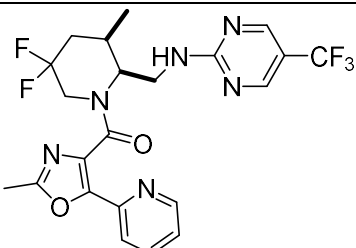
7		15	
8		16	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	

21		28	
22		29	
23		30	
31		38	
32		39	
33		40	

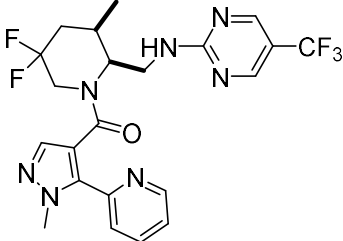
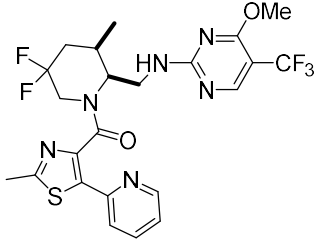
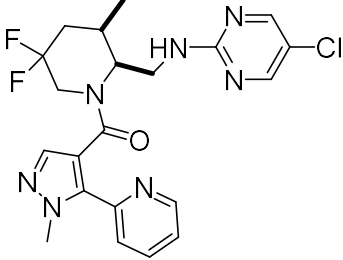
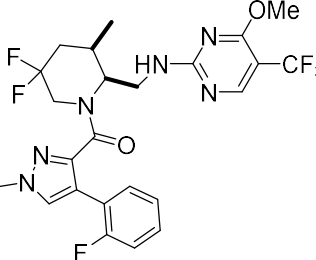
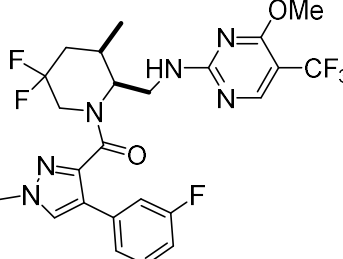
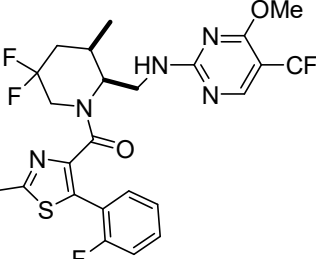
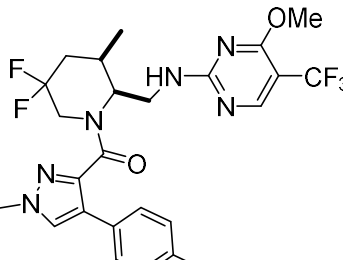
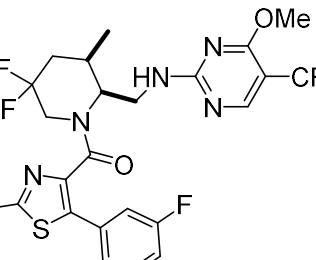
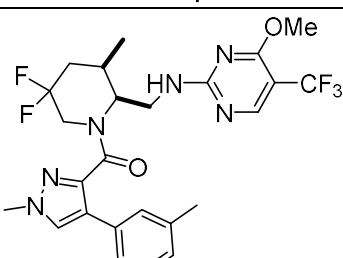
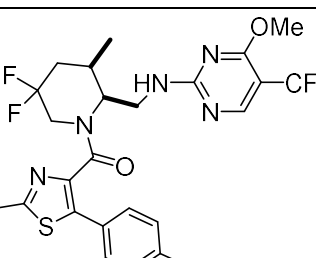
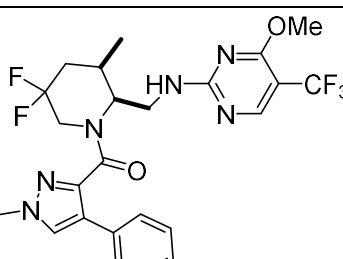
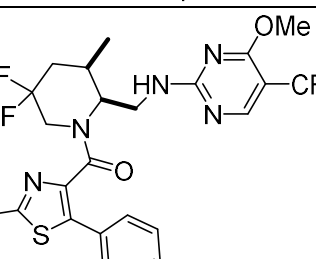
34		41	
35		42	
36		43	
37		44	
45		53	
46		54	
47		55	

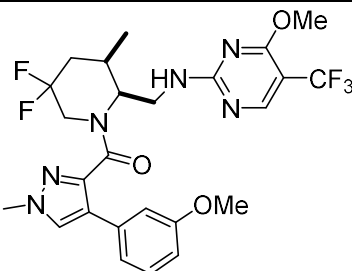
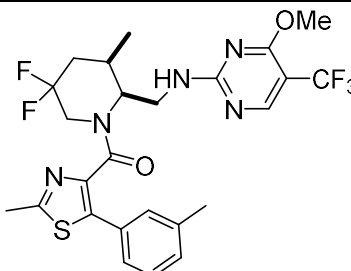
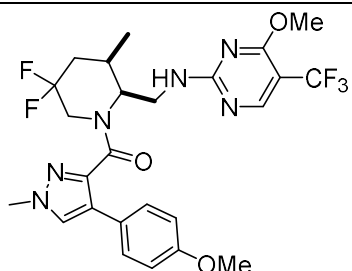
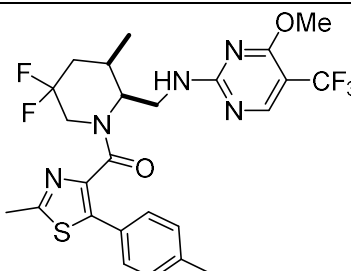
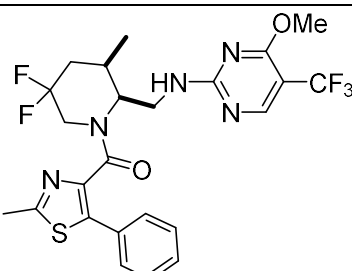
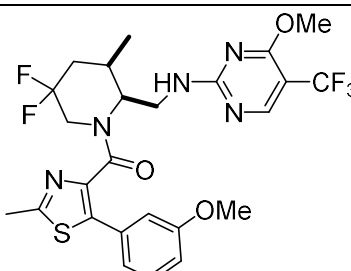
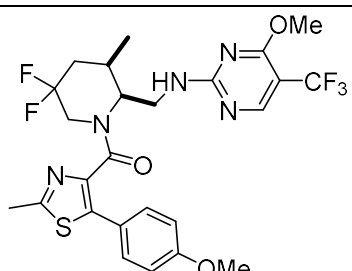
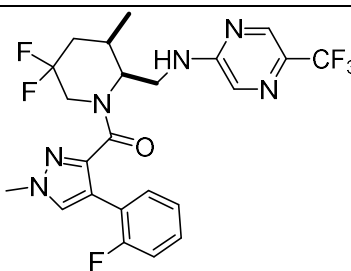
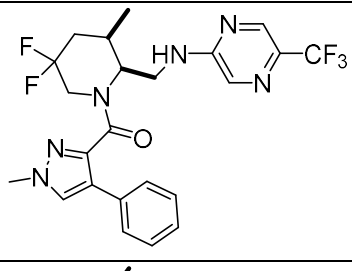
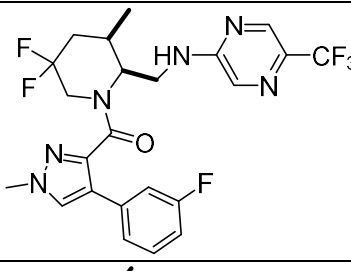
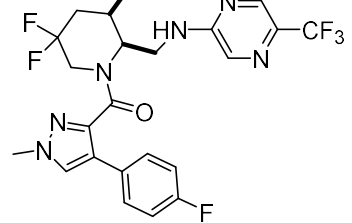
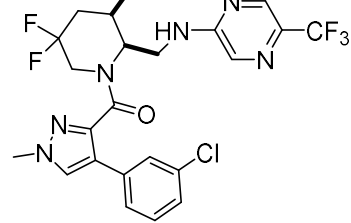
48		56	
49		57	
50		58	
51		59	
52		60	
61		68	

62		69	
63		70	
64		71	
65		72	
66		73	
67		74	

75		82	
76		83	
77		84	
78		85	
79		86	
80		87	

81		88	
89		97	
90		98	
91		99	
92		93	
94		102	

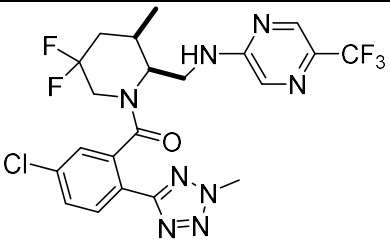
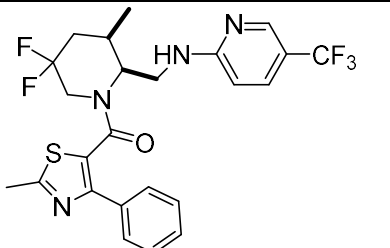
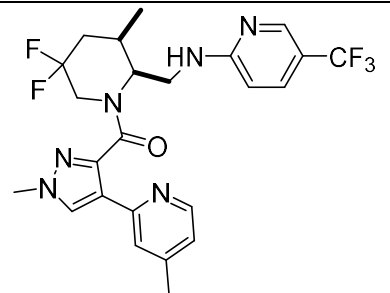
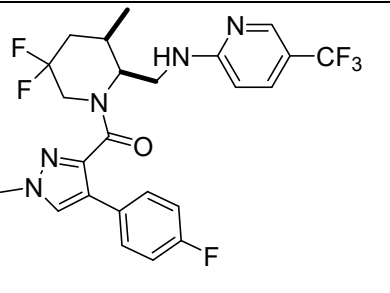
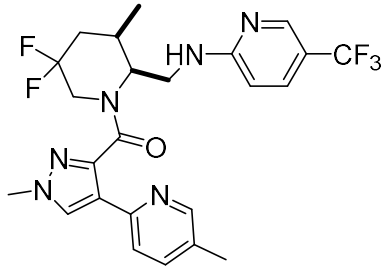
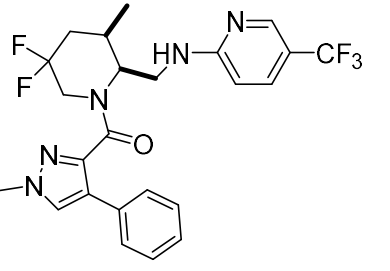
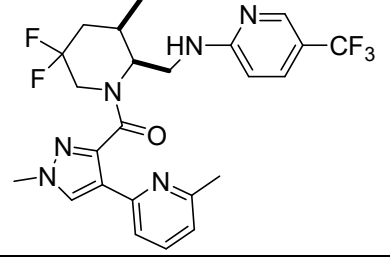
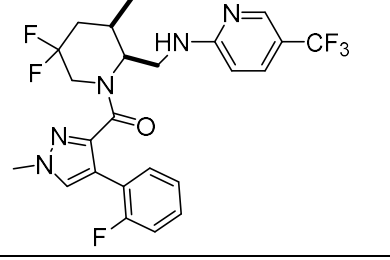
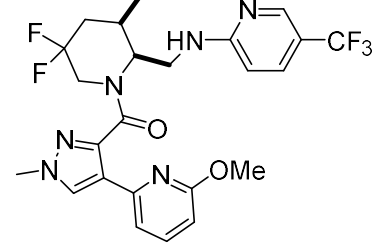
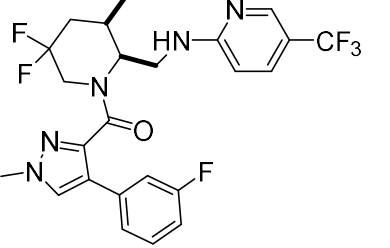
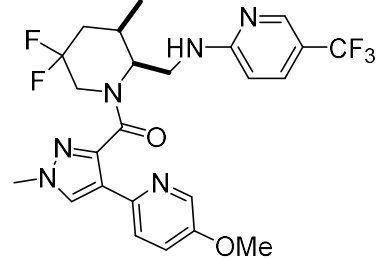
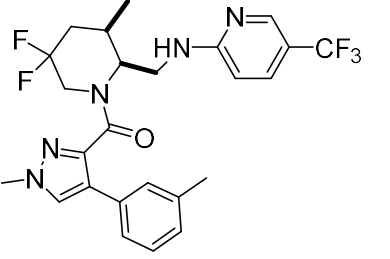
95		103	
96		104	
105		112	
106		113	
107		114	
108		115	

109		116	
110		117	
111		118	
119		126	
120		127	
121		128	

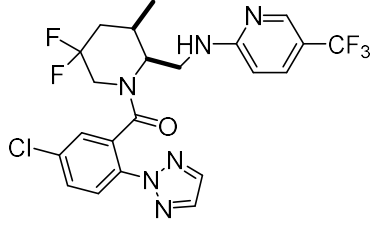
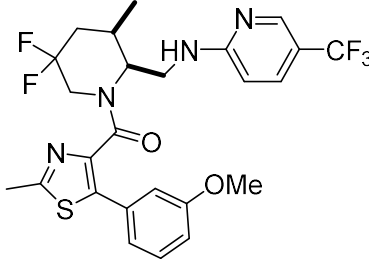
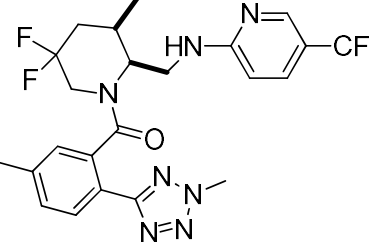
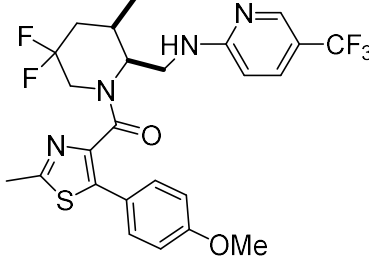
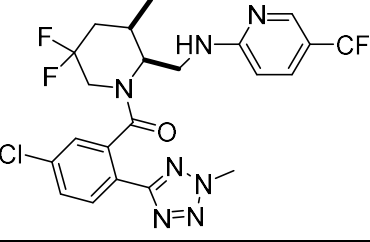
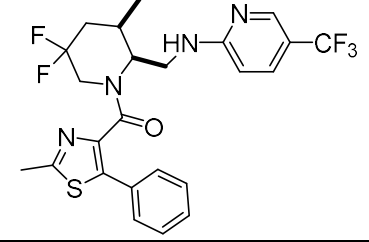
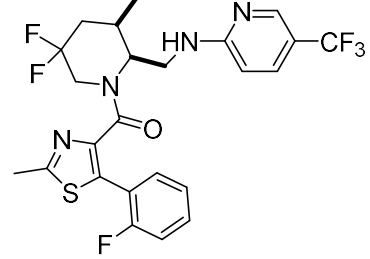
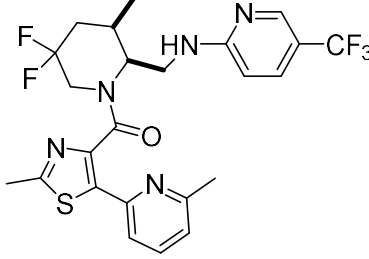
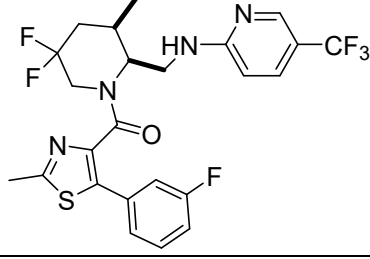
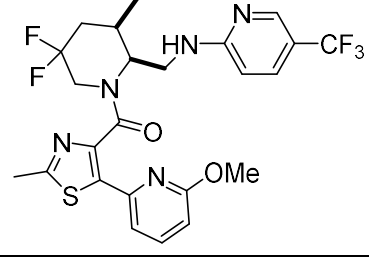
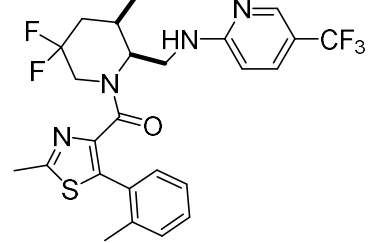
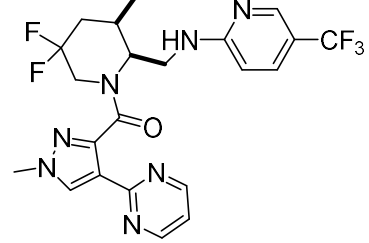
122		129	
123		130	
124		131	
125		132	
133		140	
134		141	

135		142	
136		143	
137		144	
138		145	
139		146	
147		154	

148		155	
149		156	
150		157	
151		158	
152		159	
153		160	

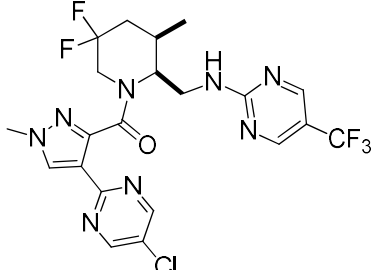
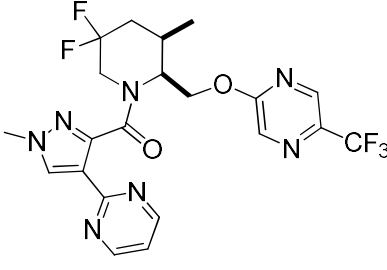
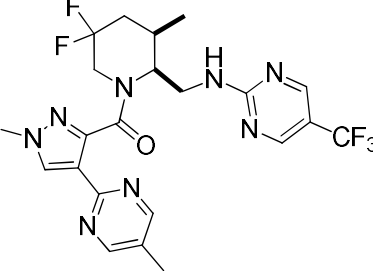
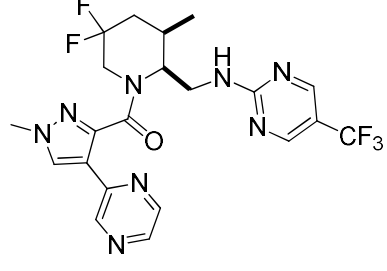
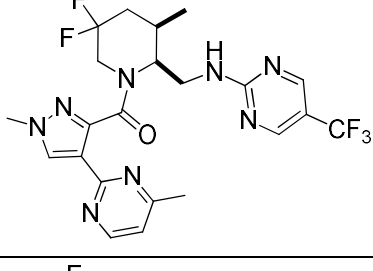
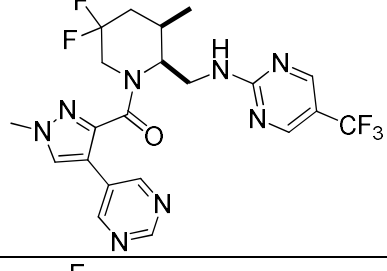
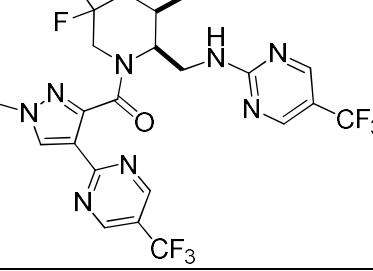
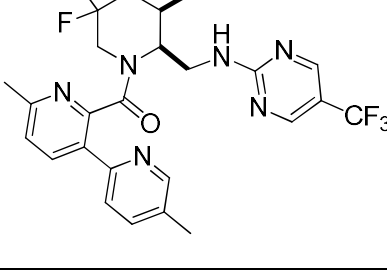
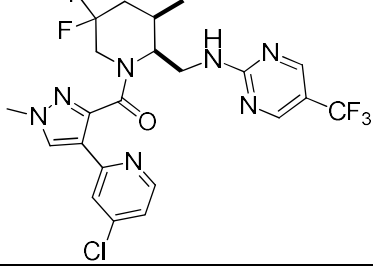
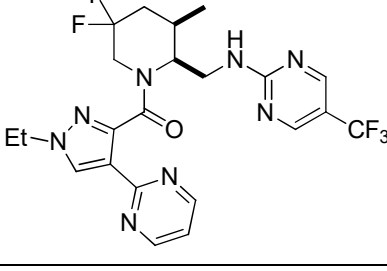
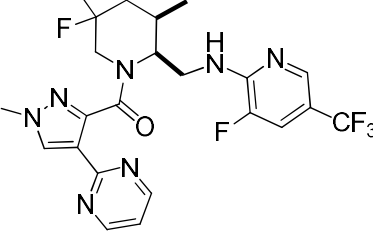
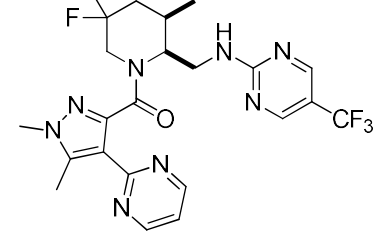
161		168	
162		169	
163		170	
164		171	
165		172	
166		173	

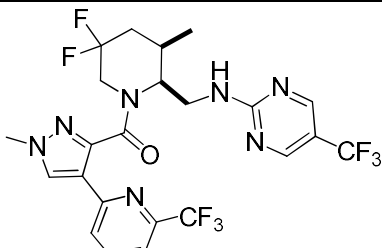
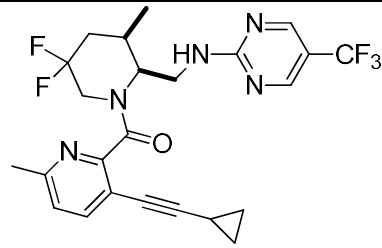
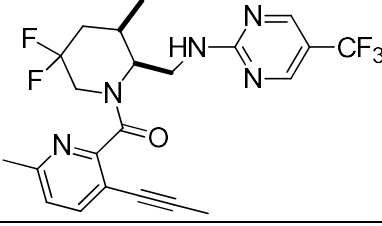
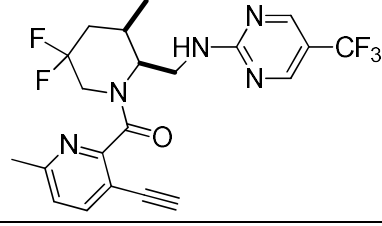
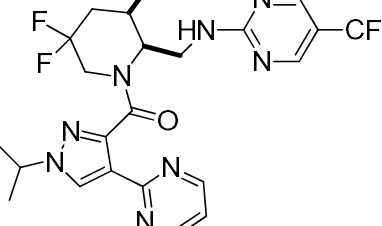
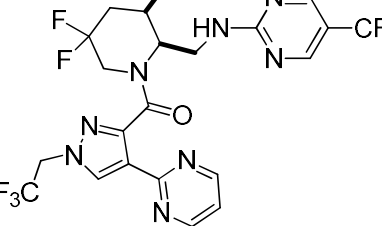
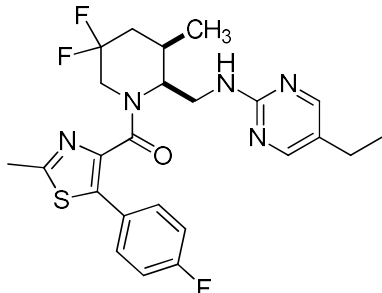
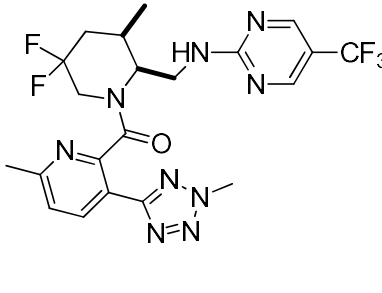
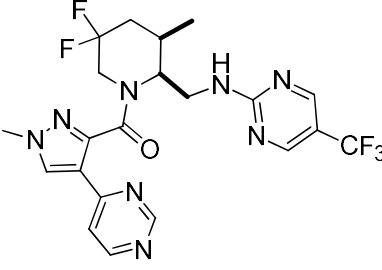
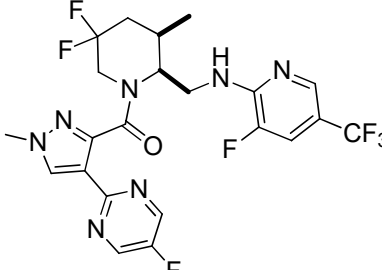
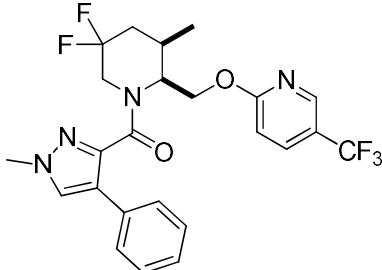
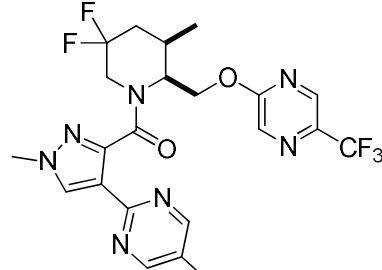
167		174	
175		183	
176		184	
177		185	
178		186	
179		187	

180		188	
181		189	
182		190	
191		198	
192		199	
193		200	

194		201	
195		202	
196		203	
197		204	
205		213	
206		214	

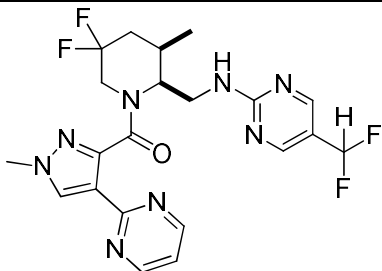
207		209	
208		210	
212		211	
215		220	
216		221	
217		222	

218		223	
219		224	
225		230	
226		231	
227		232	
228		233	

229		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	

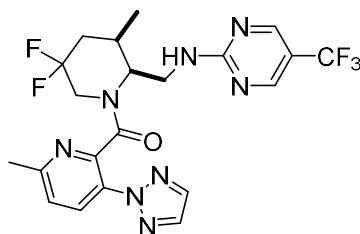
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

269			
-----	---	--	--

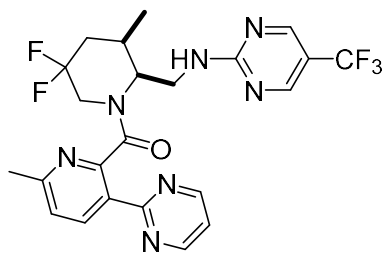
e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é:



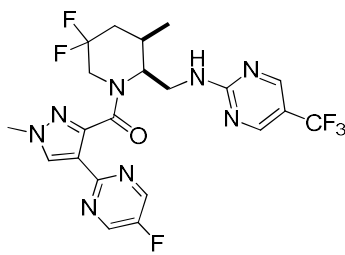
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é:



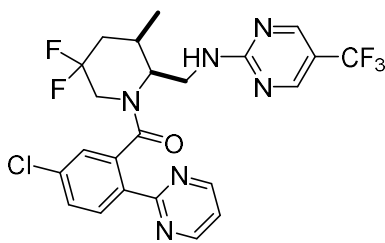
((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil) piperidin-1-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é:



((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(4-(5-fluoropirimidin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanona, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é:



(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((2S,3R)-5,5-difluoro-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

19. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende (a) um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (b) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

20. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, ou de uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para tratar uma doença ou transtorno em um paciente em necessidade do mesmo.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou transtorno é selecionada(o) do grupo que consiste em abuso ou dependência de drogas, um transtorno do sono, uma disfunção cognitiva em um transtorno psiquiátrico ou neurológico, depressão, ansiedade, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno afetivo sazonal, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, dor, epilepsia, transtorno do comportamento, doença do humor, depressão maníaca, demência, transtorno sexual, e transtorno psicosssexual; ou em que a doença ou transtorno é

selecionada(o) do grupo que consiste em transtorno alimentar, obesidade, alcoolismo ou um transtorno relacionado ao álcool, dor de cabeça, enxaqueca, doenças gastrointestinais, inflamações, doenças relacionadas ao sistema imunológico, úlceras, síndrome do intestino irritável, diarreia, refluxo gastroesofágico, doenças endócrinas relacionadas, câncer, hipertensão, e doença renal.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o medicamento é para o tratamento de abuso ou dependência de cocaína, opiatos, anfetaminas, etanol, maconha ou nicotina.

23. Uso, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou transtorno é obesidade.