

(11) Número de Publicação: **PT 2683244 T**

(51) Classificação Internacional:

C07D 401/14 (2017.01) **C07D 401/06** (2017.01)
C07D 401/10 (2017.01) **C07D 401/12** (2017.01)
C07D 405/10 (2017.01) **C07D 405/12** (2017.01)
C07D 405/14 (2017.01) **C07D 413/10** (2017.01)
C07D 471/04 (2017.01) **C07D 487/04** (2017.01)
C07D 491/48 (2017.01) **C07D 491/52** (2017.01)
C07D 491/10 (2017.01) **A61K 31/4427**
(2017.01)
A61P 31/12 (2017.01) **A61P 35/00** (2017.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2012.03.08 (30) Prioridade(s): 2011.03.08 US 201161450482 P 2011.03.08 US 201161450561 P 2011.07.16 US 201161508611 P 2012.01.11 US 201261585642 P (43) Data de publicação do pedido: 2014.01.15 (45) Data e BPI da concessão: 2017.02.01 088/2017	(73) Titular(es): 3-V BIOSCIENCES, INC. 3715 HAVEN AVE., SUITE 220 MENLO PARK, CA 94025 US (72) Inventor(es): JOHAN D. OSLOB US ROBERT S. MCDOWELL US RUSSELL JOHNSON US HANBIAO YANG US MARC EVANCHIK US (74) Mandatário: VASCO STILLWELL DE ANDRADE RUA CASTILHO, 165 1070-050 LISBOA PT
---	--

(54) Epígrafe: **MODULADORES HETEROCÍCLICOS DE SÍNTESE DE LIPÍDIOS**

(57) Resumo:

SÃO PROPORCIONADOS COMPOSTOS QUE SÃO MODULADORES DE SÍNTESE DE ÁCIDOS GORDOS. OS COMPOSTOS PODEM SER UTILIZADOS PARA TRATAR DISTÚRBIOS CARACTERIZADOS POR DESREGULAÇÃO DA FUNÇÃO DE DE SINTASE DE ÁCIDO GORDO MODULANDO A FUNÇÃO E/OU A VIA DE SINTASE DE ÁCIDO GORDO. SÃO PROPORCIONADOS MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE TAIS DISTÚRBIOS, INCLUINDO INFECÇÕES VIRAIS, TAIS COMO INFECÇÃO POR HEPATITE C, CANCRO E DISTÚRBIOS METABÓLICOS.

RESUMO

MODULADORES HETEROCÍCLICOS DE SÍNTESE DE LIPÍDIOS

São proporcionados compostos que são moduladores de síntese de ácidos gordos. Os compostos podem ser utilizados para tratar distúrbios caracterizados por desregulação da função de de sintase de ácido gordo modulando a função e/ou a via de sintase de ácido gordo. São proporcionados métodos para o tratamento de tais distúrbios, incluindo infecções virais, tais como infecção por hepatite C, cancro e distúrbios metabólicos.

DESCRIÇÃO
MODULADORES HETEROCÍCLICOS DE SÍNTESE DE LIPÍDIOS

PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício do Pedido U.S. depositado anteriormente N° 61'450,561 depositado em 8 de Março de 2011; Pedido U.S. N° 61'508,611 depositado em 16 de Julho de 2011 e Pedido U.S. N° 61'585,642 depositado em 11 de Janeiro de 2012.

CAMPO

A presente descrição refere-se genericamente aos moduladores heterocíclicos de síntese de lipídeos e os métodos de uso dos mesmos. Os presentes moduladores heterocíclicos de síntese de lípidios podem ser utilizados para o tratamento de desordens caracterizadas por desregulação na função de ácido graxo sintase em um indivíduo através da modulação da via de ácido graxo sintase e/ou a função de ácido graxo sintase.

ANTECEDENTES

A doença viral é uma preocupação de saúde significativa que ameaça grandes segmentos das populações humanas. Algumas das características relacionadas com a infecção viral que são motivo de preocupação para os profissionais de saúde incluem a sua natureza altamente contagiosa (por exemplo, HIV, SARS, etc.) e alta mutabilidade. Alguns vírus também são oncogénicos (tais como, HPV, EBV e HBV). Embora os vírus estejam estruturalmente entre os mais simples dos organismos, os mesmos são considerados estar entre os mais difíceis de controlar e representar um desafio formidável para o

medicamento antiviral R É D.

Até agora, tem havido algumas drogas antivirais utilizadas em pacientes, tais como a Amantadina e Oseltamivir para influenza, Aciclovir para infecções relacionadas aHSV, Ganciclovir para a infecção por CMV, e vários agentes, incluindo drogas co-formuladas úEfavirenz, emtricitabina e tonfovir disoproxil fumarato para tratamentos de ADS. Essas drogas possuem uma variedade de efeitos colaterais imunológicos e metabólicos, neurológicos indesejáveis. Portanto, o desenvolvimento de uma nova terapia antiviral tornou-se um grande foco de pesquisa e desenvolvimento médico e farmacêutico.

A infecção pelo vírus da hepatite C úHCV é um grave problema de sade. Estima-se que 170 milhões de pessoas em todo o mundo estão cronicamente infetadas com o HCV. Infecção por HCV pode levar à hepatite crônica, cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. A infecção por HCV crônica é, portanto, a principal causa mundial de mortalidade prematura relacionada com o fígado.

O presente padrão de regime de tratamento de cuidado para a infecção por HCV envolve terapia de combinação com interferon-alfa e ribavirina, muitas vezes com a adição de um inibidor de protéase de ação direta úTelaprevir e Boceprevir. O tratamento é complicado e algumas ves tem efeitos colaterais graves e debilitantes. Por esta razão, muitos pacientes não são tratados nas primeiras fases da doença. Além disso, algumas populações de pacientes não respondem ao tratamento duradouro. São urgentemente necessários novos e eficazes métodos de tratamento da infecção por HCV.

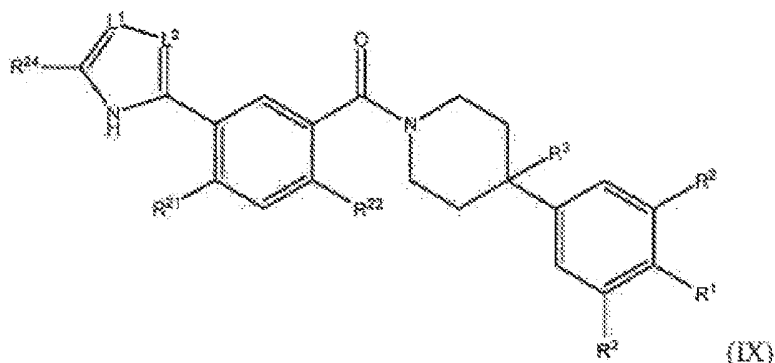
As pesquisas terapêuticas dominantes que são atualmente empregues para o tratamento do cancro incluem a remoção cirúrgica dos tumores primários, a irradiação do tumor, e aplicação parentérica de agentes citotóxicos anti-mitóticos. Infelizmente, apenas uma seção transversal relativamente pequena de pacientes com cancro tem tumores que são "viciados" a uma via específica, e pode, portanto, ser tratada com novos agentes alvo. O domínio contínuo destas terapias estabelecidas longas é espelhado pela falta de melhora nas taxas de sobrevivência para a maioria dos tipos de cancro. Além disso, para o sucesso clínico limitado, efeitos colaterais devastadores acompanham terapias clássicas. Tanto a radiação e terapias com base em citotóxico resultam na destruição de células hematopoiéticas que se dividem rapidamente e epiteliais intestinais levando à função imune comprometida, anemia, e na absorção denutrientes comprometida. A intervenção cirúrgica, muitas vezes, resulta em uma liberação de células tumorais para os sistemas de circulação ou linfa a partir dos quais os tumores metastáticos podem ser posteriormente estabelecidos. São necessários métodos melhorados para o tratamento do cancro.

SUMÁRIO

A invenção é definida pelas reivindicações anexas.

A presente descrição aborda as deficiências de tratamentos antivirais e anticancerígenos, fornecendo novos moduladores heterocíclicos de síntese de lipídeos tendo atividades antivirais e anticancerígenas melhoradas.

Em vários aspetos, compostos de Estrutura IX são fornecidos



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

R¹ é H, -CN, halogénio, alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado, -O- úcicloalquilo C₃-C₅, -O- úalquilo C₁-C₄ linear ou ramificado ou em que

cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente inclui um heteroátomo de oxigénio ou azoto; e

quando R¹ não é H, -CN ou halogénio, é opcionalmente substituído com um ou mais halogéneos;

cada R² é independentemente hidrogénio, halogénio ou alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado;

R³ é H, -OH ou halogénio;

R²¹ é H, halogéneo, alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₅, em que o cicloalquilo C₃-C₅ inclui opcionalmente um heteroátomo de oxigénio ou de azoto;

R²² é H, halogéneo ou alquilo C₁-C₂;

R²⁴ é H, alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado, -úalquil C₁-C₄, -OH, -úalquil C₁-C₄, -O- úcicloalquilo C₃-C₅ ou -úalquilo C₁-C₄, -O-úalquilo C₁-C₄ linear ou ramificado ou em que

t é 0 ou 1;

O cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente inclui um heteroátomo de oxigénio ou de azoto;

L^1 é CR^{23} ou N;

L^2 é CH ou N;

pelo menos um de L^1 ou L^2 é N; e

R^{23} é H ou alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXÕ, R^{24} é alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado ou - úalquilo C_1-C_4 õ_t-O- ú C_1-C_4 alquilo linear ou ramificadoõ em que t é 0 ou 1.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXÕ, R^{21} é halogénio, alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado, cicloalquilo C_3-C_5 em que o cicloalquilo C_3-C_5 inclui opcionalmente um heteroátomo de oxigénio ou azoto, -S úOõ_u- úalquilo C_1-C_4 linear ou ramificadoõ

em que u é 0 ou 2, ou -SúOõ_u- úcicloalquilo C_3-C_5 õ em que u é 0 ou 2;

Em alguns aspetos da Estrutura úIXÕ, R^3 é H ou halogéneo.

Em alguns aspetos da estrutura úIXÕ, R^1 é halogénio, -CN ou haloalquilo C_1-C_2 .

Em alguns aspetos da Estrutura úIXÕ, tanto L^1 como L^2 são N.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXÕ, R^{21} é alquilo C_1-C_2 ou cicloalquilo C_3-C_5 e R^{22} é alquilo C_1-C_2 .

Em alguns aspetos da Estrutura úIXÕ, R^{21} é cicloalquilo C_3-C_5 e R^{22} é alquilo C_1-C_2 .

Em alguns aspetos da Estrutura úIXÕ, R^{24} é - úalquilo C_1-C_2 õ_t-O- úalquilo C_1-C_2 õ em que t é 0 ou 1.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXÖ, R^{21} é cicloalquilo C_3-C_5 , R^{22} é alquilo C_1-C_2 e R^{24} é alquilo C_1-C_2 .

Em alguns aspetos da Estrutura úIXØ, R^{21} é ciclobutilo, R^{22} é alquilo C_1-C_2 e R^{24} é alquilo C_1-C_2 .

Em alguns aspetos da Estrutura úIXØ, R^{21} é ciclobutilo.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXØ, R é H ou F.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXØ, R é -CN.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXØ, R é -CF₃.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXÖ, R^{22} é H, metilo ou etilo.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXØ, R^{22} é H.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXØ, R^{22} é metilo.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXØ, R é -CN, cada R^2 é H, R^3 é H ou F, R^{21} é C_3-C_4 cicloalquilo, R^{22} é metilo, L^1 e L^2 são N e R^{24} é metilo, Etilo, hidroximetilo, metoximetilo, 2-metoxietilo.

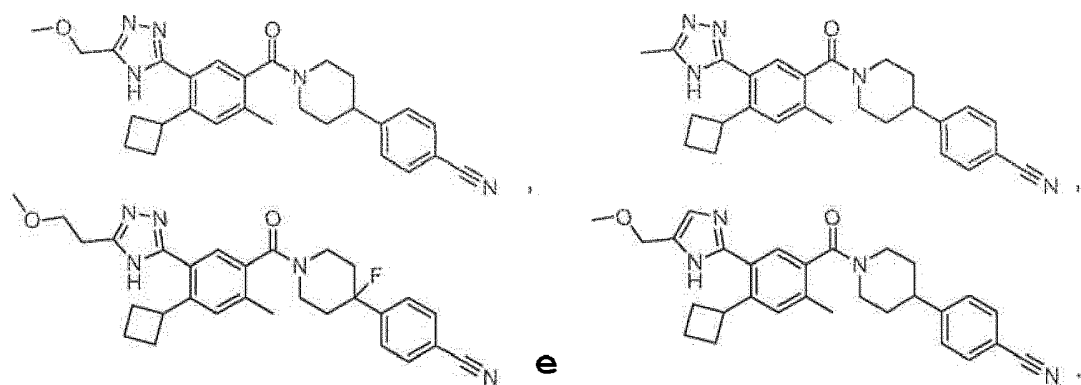
Em alguns aspetos da Estrutura úIXØ, R é -CN, cada R^2 é H, R^3 é H ou F, R^{21} é C_3-C_4 cicloalquilo, R^{22} é metilo, L^1 e L^2 são N e R^{24} é metoxi ou etoxi.

Em alguns aspetos da Estrutura úIXØ, R é -CN, cada R^2 é H, R^3 é H ou F, R^{21} é C_3-C_4 cicloalquilo, R^{22} é metilo, L^1 é CH, L^2 é N e R^{24} é metilo, etilo, hidroximetilo, metoximetilo ou

2-metoxietilo.

Em alguns aspetos da Estrutura $\text{úIX}\text{ö}$, R^1 é $-\text{CN}$, cada R^2 é H, R^3 é H ou F, R^{21} é $\text{C}_3\text{-C}_4$ cicloalquilo, R^{22} é metilo, L^1 é N, L^2 é CH e R^{24} é metilo, etilo, hidroximetilo, metoximetilo ou 2-metoxietilo.

Em alguns aspetos da Estrutura $\text{úIX}\text{ö}$, os compostos em uma estrutura seleccionada do grupo que consiste em



Em vários aspetos, a presente divulgação proporciona composições farmacêuticas compreendendo qualquer um dos compostos de Estrutura $\text{úIX}\text{ö}$ e um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Em vários aspetos, a presente invenção fornece métodos de tratar uma condição caracterizada pela desregulação de uma função de ácido graxo sintase em um indivíduo, o método que compreende administrar ao indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto da Estrutura $\text{úIX}\text{ö}$. Em vários aspetos, a condição caracterizada pela desregulação da função de ácido graxo sintase é uma infecção viral ou cancro. Em vários aspetos, a infecção viral é tratada usando um composto da Estrutura $\text{úIX}\text{ö}$ em combinação com um ou mais tratamentos de cancro adicionais.

Em vários aspetos, a infeção viral é hepatite C.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

FIG. 1 ilustra uma relação entre inibição FASN e inibição HCV.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção refere-se a deficiências no tratamento de condições caracterizadas pela desregulação da função FASN em um indivíduo, tais como infeção viral, cancro e desordens metabólicas, fornecendo novos moduladores heterocíclicos de sínteses de lipídeo.

Em certos aspetos, a presente invenção fornece composições e métodos para o tratamento de infeções virais. Em geral, as composições e métodos para o tratamento de infeções virais são direccionados através de modulação da via de sínteses de ácido graxo. A via de sínteses de ácido graxo é envolvida na replicação de vírus nas células hospedeiras. A presente invenção engloba métodos para o tratamento de infeção viral, tais como infeções de hepatite C, infeções de febre amarela, e infeções de rinovírus humano, ou qualquer vírus que vise a via de sínteses de ácido graxo.

Em certos aspetos, a presente invenção fornece composições e métodos para o tratamento de cancro. Ácido graxo sintase é responsável para conversão de malonil-CoA em ácidos graxos de cadeia longa, o qual é uma reação inicial em biossínteses de ácidos graxos. Ácido graxo sintase é superexpresso em muitas células de cancro. Sem estar ligado por qualquer teoria particular, o mesmo é uma hipótese de inibição de expressão de ácido graxo sintase ou a

seletividade de atividade de ácido graxo sintase reprime a proliferação e induz morte celular de células de cancro, com pouca toxicidade através de células normais.

Além disso, a presente invenção fornece compostos e métodos para modular alvos de célula hospedeira que são alvejados por vírus. Tal modulação de alvos de célula hospedeira pode incluir ou ativação ou inibição de alvos de célula hospedeira. Consequentemente, compostos que modulam, por exemplo, inibem a atividade de uma proteína não-viral, por exemplo, uma proteína de célula hospedeira, por exemplo, componentes da via de sínteses de ácido graxo, podem ser usados como agentes farmacêuticos antivirais.

Definições

Porções químicas referidas como porções químicas univalentes úpor exemplo, alquil, aril, etc. também englobam estruturalmente porções multivalentes permissíveis, como entendido por aqueles versados na técnica. Por exemplo, enquanto uma porção "alquil" geralmente refere-se a um radical monovalente úpor exemplo, CH_3CH_2- , em circunstâncias apropriadas uma porção "alquil" pode também se referir a um radical divalente úpor exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, que é equivalente a um grupo "alquilenos". Similarmente, mediante circunstâncias onde uma porção divalente é necessária, aqueles versados na técnica irão entender que o termo "aril" refere-se ao grupo arileno divalente correspondente.

Todos os átomos são entendidos para ter seus números de valências normais para formação da ligação úpor exemplo, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O, e 2, 4, ou 6 para S, dependendo do estado de oxidação dos átomos. Sobre

ocasião, uma porção pode ser definida, por exemplo, como A_aB , em que a é 0 ou 1. Em tais exemplos, quando a é 0, a porção é B e quando a é 1 a porção é AB .

Onde um substituinte pode variar no n° mero de átomos ou grupos do mesmo tipo (por exemplo, grupos alquil podem ser C_1 , C_2 , C_3 , etc.), o n° mero de átomos repetidos ou grupos pode ser representado por uma faixa (por exemplo, C_1-C_6 alquil) a qual inclui cada uma e todo n° mero na faixa e qualquer e todas as subfaixas. Por exemplo, C_1-C_3 alquil inclui C_1 , C_2 , C_3 , C_{1-2} , C_{1-3} , e C_{2-3} alquil.

"Alcanoil" refere-se a um grupo carbonil com um grupo alquil inferior como um substituinte.

"Alquilamino" refere-se a um grupo amino substituído por um grupo alquil.

"Alcóxi" refere-se a um átomo de O substituído por um grupo alquil como definido aqui, por exemplo, metóxi [$-OCH_3$, um C_1 alcóxi]. O termo " C_{1-6} alcóxi" engloba C_1 alcóxi, C_2 alcóxi, C_3 alcóxi, C_4 alcóxi, C_5 alcóxi, C_6 alcóxi, e qualquer subfaixa do mesmo.

"Alcoxicarbonil" refere-se a um grupo carbonil com um grupo alcóxi como um substituinte.

"Alquil," "alquenil," e "alquinil" referem-se a grupos alifáticos de cadeia reta ou ramificada opcionalmente substituídos tendo de cerca de 1 a 30 átomos de carbono, ou de preferência de cerca de 1 a 15 átomos de carbono, ou mais de preferência de cerca de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquil incluem, sem limitação, metil, etil, propil, isopropil, butil, tert-butil, isobutil,

pentil, hexil, vinil, alil, isobutenil, etinil, e propinil. O termo "heteroalquil" como usado aqui engloba um alquil com um ou mais heteroátomos.

"Alquilenos" refere-se a um radical divalente opcionalmente substituído que é um fragmento de hidrocarboneto ramificado ou não-ramificado contendo o número específico de átomos de carbono, e tendo dois pontos de fixação. Um exemplo é propileno $[-CH_2CH_2CH_2-]$, um C_3 alquilenos.

"Amino" refere-se ao grupo $-NH_2$.

"Aril" refere-se aos grupos aromáticos opcionalmente substituídos que têm pelo menos um anel tendo um sistema de elétron π conjugado e inclui grupos aril carbocíclicos, e biaril, todos dos quais podem ser opcionalmente substituídos. Grupos fenil e naftil são grupos aril carbocíclicos preferidos.

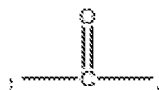
"Aralquil" ou "arilalquil" refere-se aos grupos aril alquil-substituídos. Exemplos de grupos aralquil incluem butilfenil, propilfenil, etilfenil, metilfenil, 3,5-dimetilfenil, tert-butilfenil.

"Carbamoil" como usado aqui engloba um grupo de estrutura



em que R^N é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, $-OH$, C_1 a C_{12} alquil, C_1 a C_{12} heteroalquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterociclo, aril, heteroaril, aralquil, alcóxi, alcóxicarbonil, alcanoil, carbamoil, sulfonil, sulfonato e sulfonamida.

"Carbonil" refere-se a um grupo de estrutura



"Cicloalquil" refere-se a um anel opcionalmente substituído, o qual pode ser saturado ou insaturado e monocíclico, bicíclico, ou tricíclico formado inteiramente a partir de átomos de carbono. Um exemplo de um grupo cicloalquil é o grupo ciclopentenil $\text{C}_5\text{H}_7\text{-}\ddot{\text{O}}$, que é um grupo cicloalquil insaturado de cinco carbonos $\text{C}_5\ddot{\text{O}}$.

"Heterociclo" refere-se a um sistema de anel cicloalquil de 5 a 7 membros opcionalmente substituído contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos, que pode ser o mesmo ou diferente, selecionado a partir de N, O ou S, e opcionalmente contendo uma ligação dupla.

"Halogênio" refere-se a um cloro, bromo, flúor ou radical de átomo de iodo. O termo "halogênio" também engloba o termo "halo" ou "haleto".

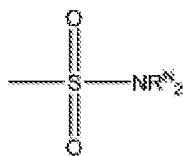
"Heteroátomo" refere-se a um átomo de não-carbono, onde boro, nitrogênio, oxigênio, enxofre e fósforo são heteroátomos preferidos, com nitrogênio, oxigênio e enxofre sendo heteroátomos particularmente preferidos nos compostos da presente invenção.

"Heteroaril" refere-se a grupos aril opcionalmente substituídos tendo de 1 a 6 átomos de carbono e o restante dos átomos é heteroátomo, e inclui aqueles sistemas heterocíclicos descritos em "Handbook of Chemistry and Physics," 4th edition, 1968, R. C. Weast, editor; The Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio. Ver particularmente Section C, Rules for Naming Organic Compounds, B.

Fundamental Heterocyclic Systems. Heteroarils adequados incluem tienil, pirril, furil, piridil, pirimidil, pirazinil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, imidazolil, tiazolil, piranil, tetrazolil, pirrolil, pirrolinil, piridazinil, triazolil, indolil, isoindolil, indolizinil, benzimidazolil, quinolil, isoquinolil, indazolil, benzotriazolil, tetrazolopiridazinil, oxadiazolil, benzoxazolil, benzoxadiazolil, tiadiazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, e similares.

Uma porção "opcionalmente substituída" pode ser substituída por um a quatro, ou de preferência por um a três, ou mais de preferência um ou dois substituintes de não-hidrogênio. A menos que especificado de outra maneira, quando o substituinte é um carbono, o mesmo é selecionado a partir do grupo consistindo em -OH, -CN, -NO₂, halogênio, C₁ a C₁₂ alquil, C₁ a C₁₂ heteroalquil, cicloalquil, heterociclo, aril, heteroaril, aralquil, alcóxi, alcoxicarbonil, alcanoil, carbamoil, sulfonil substituído, sulfonato, sulfonamida e amino, nenhum dos quais são ainda substituídos. A menos que especificado de outra maneira, quando o substituinte é um nitrogênio, o mesmo é selecionado a partir do grupo consistindo em C₁ a C₁₂ alquil, C₁ a C₁₂ heteroalquil, cicloalquil, heterociclo, aril, heteroaril, aralquil, alcóxi, alcoxicarbonil, alcanoil, carbamoil, sulfonil, sulfonato e sulfonamida, nenhum dos quais são ainda substituídos.

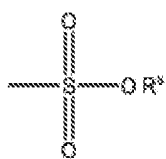
O termo "sulfonamida" como usado aqui engloba um grupo



tendo a estrutura em que R^N é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, -OH, C₁ a C₁₂ alquil, C₁

a C₁₂ heteroalquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterociclo, aril, heteroaril, aralquil, alcóxi, alcóxicarbonil, alcanoil, carbamoil, sulfonil substituído, sulfonato e sulfonamida.

O termo "sulfonato" como usado aqui engloba um grupo tendo



a estrutura em que R⁸ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogénio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₁-C₁₀ alcanoil, ou C₁-C₁₀ alcóxicarbonil.

"Sulfonil" como usado aqui sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a um grupo SO₂. A porção SO₂ é opcionalmente substituída.

Compostos da presente invenção podem existir como estereoisômeros, em que centros assimétricos ou quirais estão presentes. Estereoisômeros são nomeados úRÕ ou úSÕ dependendo da configuração dos substituintes em torno do átomo de carbono quiral. Os termos úRÕ e úSÕ usados aqui são configurações como definidas em IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 48, 13-30, aqui incorporadas por referência. A presente invenção engloba vários estereoisômeros e misturas dos mesmos e são especificamente incluídos dentro do âmbito da presente invenção. Estereoisômeros incluem enantiômeros, diastereômeros, e misturas de enantiômeros ou diastereômeros. Estereoisômeros individuais de compostos da presente invenção podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida

comercialmente preferidos que contêm centros assimétricos ou quirais ou por preparação de misturas racêmicas seguidas pela resolução bem conhecida por aqueles versados na técnica. Esses métodos de resolução são exemplificados por ú1o fixação de uma mistura de enanciômeros a um auxiliar quiral, separação da mistura resultante de diastereômeros por recristalização ou cromatografia e liberação do produto opcionalmente puro a partir de separação auxiliar ou ú2o direta da mistura de enanciômeros óticos sobre colunas cromatográficas quirais.

Também, porç es descritas aqui as quais existem em m ltiplas formas tautoméricas incluem todas as taisformas englobadas por uma determinada estrutura tautomérica.

Átomos individuais nos compostos descritos podem ser qualquer isótopo daquele elemento. Por exemplo, hidrogénio pode estar na forma de deutério.

"Farmaceuticamente aceitável" significa aprovado ou aprovável por uma agência reguladora do governo do estado ou Federal ou listado na Farmacopeia U.S. ou outra Farmacopeia geralmente reconhecida para uso em animais, e mais particularmente em seres humanos. O mesmo pode ser material que não é biologicamente ou de outra maneira indesejável, isto é, o material pode ser administrado a um indivíduo sem causar quaisquer efeitos biológicos indesejáveis ou interagir em uma maneira deletéria com qualquer um dos componentes da composição em que o mesmo é contido.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" de um composto significa um sal que é farmaceuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto de

origem. Tais sais incluem, por exemplo, sais de adição ácidos e sais de adição bases.

"Sais de adição ácidos" de acordo com a presente invenção são formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou formados com ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptônico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e similares.

"Sais de adição bases" de acordo com a presente invenção são formados quando um protão acídico presente no composto de origem ou é substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino-terroso, ou um íon de alumínio; ou coordenado com uma base orgânica. Bases orgânicas aceitáveis incluem etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, e similares. Bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de

sódio, e similares. O mesmo deve ser entendido que uma referência a um sal farmacêuticamente aceitável inclui as formas de adição de solvente ou formas de cristal das mesmas, particularmente solvatos ou polimorfos. Solvatos contêm ou quantidades estequiométricas ou não-estequiométricas de um solvente, e são frequentemente formados durante o processo de cristalização. Hidratos são formados quando o solvente é água, ou alcoolatos são formados quando o solvente é álcool. Polimorfos incluem os arranjos de embalagem cristal diferentes da mesma composição elementar de um composto. Polimorfos geralmente têm padrões de difração de raio-X diferentes, espectros infravermelhos, pontos de fusão, densidade, dureza, forma de cristal, propriedades óticas e elétricas, estabilidade, e solubilidade. Vários fatores, tais como o solvente de recristalização, taxa de cristalização, e temperatura de armazenamento podem causar uma forma de cristal única para dominar.

O termo "tratamento" inclui a administração dos compostos ou agentes da presente invenção a um indivíduo para prevenir ou retardar, aliviar, ou descansar ou inibir o desenvolvimento dos sintomas ou condições associadas com desordens associadas a ácido graxo sintase, por exemplo, crescimento de tumor associado com cancro. Um versado na técnica irá conhecer como usar os métodos padrão para determinar se um paciente está sofrendo de uma doença associada com atividade de ácido graxo sintase, por exemplo, examinando o paciente e determinando se o paciente está sofrendo de uma doença conhecida para ser associada com atividade de ácido graxo sintase ou ensaiando para níveis de ácido graxo sintase em plasma sanguíneo ou de tecido do indivíduo suspeito de sofrer de doença associada a ácido graxo sintase e comparando os níveis de ácido graxo sintase no plasma

sanguíneo ou tecido do indivíduo suspeito de sofrer de uma doença associada a ácido graxo sintase, níveis de ácido graxo sintase no plasma sanguíneo ou de tecido de um indivíduo saudável. Níveis de securin aumentados são indicativos de doença. Consequentemente, a presente invenção fornece, inter alia, métodos de administrar um composto da presente invenção a um indivíduo e determinar atividade de ácido graxo sintase no indivíduo. Atividade de ácido graxo sintase no indivíduo pode ser determinada antes e/ou após administração do composto.

Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade farmacologicamente eficaz" significa a quantidade que, quando administrada a um indivíduo, produz efeitos para que a mesma seja administrada. Por exemplo, uma "quantidade terapeuticamente eficaz," quando administrada a um indivíduo para inibir atividade de ácido graxo sintase, é suficiente para inibir atividade de ácido graxo sintase. Uma "quantidade terapeuticamente eficaz," quando administrada a um indivíduo para tratar uma doença, é suficiente para realizar o tratamento para aquela doença.

Exceto quando notado, o termo "indivíduo" ou "paciente" é usado indistintamente e refere-se a mamíferos, tais como pacientes humanos e primatas não-humanos, bem como animais experimentais tais como, coelhos, ratos e, camundongos, e outros animais. Consequentemente, o termo "indivíduo" ou "paciente" como usado aqui significa qualquer paciente mamífero ou indivíduo a que os compostos da invenção podem ser administrados. Em um aspecto exemplar da presente invenção, para identificar pacientes para tratamento de acordo com os métodos da invenção, métodos de pré-seleção aceitos são empregados para determinar os fatores de risco associados com uma doença ou condição alvo ou suspeita ou

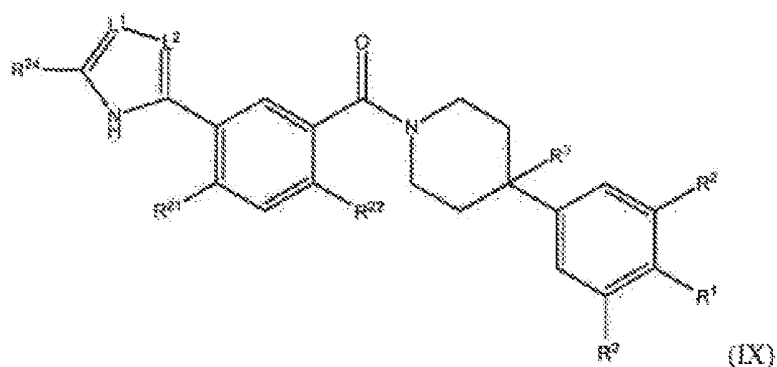
para determinar o status de uma doença ou condição existente em um indivíduo. Esses métodos de pré-seleção incluem, por exemplo, trabalhos convencionais para determinar os fatores de risco que são associados com a doença ou condição alvo ou suspeita. Esses e outros métodos de rotina permitem que o clínico selecione os pacientes em necessidade de terapia usando os métodos e formulações da presente invenção.

Moduladores da via de FASN

Um aspecto da presente invenção inclui um método de inibir infecção viral ou tratar cancro colocando em contato uma célula com um agente que modula a via de sínteses de ácido graxo. Este método de inibir infecção viral ou tratar cancro pode ser realizado *in vitro* colocando em contato células cancerosas/viralmente infectadas com um agente que modula a via de sínteses de ácido graxo, ou *in vivo* administrando um agente que modula a via de sínteses de ácido graxo para um indivíduo infectado com um vírus/tendo cancro. Em um aspecto, um agente pode ser um inibidor da via de sínteses de ácido graxo.

Exemplos de inibidores da via de sínteses de ácido graxo que podem ser usados nos métodos e composições da presente invenção são descritos abaixo.

Em vários aspectos, compostos de fórmula IX são fornecidosu



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

R^1 é H, -CN, halogénio, alquilo C_1 - C_4 linear ou ramificado, -O- úcicloalquilo C_3 - C_5 , -O- úalquilo C - C_4 linear ou ramificado em que

cicloalquilo C_3 - C_5 opcionalmente inclui um heteroátomo de oxigénio ou azoto; e

quando R^1 não é H, -CN ou halogénio, é opcionalmente substituído com um ou mais halogéneos;

cada R^2 é independentemente hidrogénio, halogénio ou alquilo C_1 - C_4 linear ou ramificado;

R^3 é H, -OH ou halogénio;

R^{21} é H, halogéneo, alquilo C_1 - C_4 linear ou ramificado, cicloalquilo C_3 - C_5 , em que o cicloalquilo C_3 - C_5 inclui opcionalmente um heteroátomo de oxigénio ou de azoto;

R^{22} é H, halogéneo ou alquilo C_1 - C_2 ;

R^{24} é H, alquilo C_1 - C_4 linear ou ramificado, -úalquil C_1 - C_4 -OH, -úalquil C_1 - C_4 -O- úcicloalquilo C_3 - C_5 ou -úalquilo C_1 - C_4 -O-úalquilo C - C_4 linear ou ramificado em que

t é 0 ou 1;

O cicloalquilo C_3 - C_5 opcionalmente inclui um heteroátomo de

oxigénio ou de azoto;

L^1 é CR^{23} ou N;

L^2 é CH ou N;

pelo menos um de L^1 ou L^2 é N; e

R^{23} é H ou alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado.

Em alguns aspetos da Estrutura $\text{úIX}\text{ú}$, R^4 é alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado ou - úalquilo $C_1-C_4\text{ú}_t\text{-O-}$ ú C_1-C_4 alquilo linear ou ramificadoú em que t é 0 ou 1.

Em alguns aspetos da Estrutura $\text{úIX}\text{ú}$, R^1 é halogénio, alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado, cicloalquilo C_3-C_5 em que o cicloalquilo C_3-C_5 inclui opcionalmente um heteroátomo de oxigénio ou azoto, -S úOú_u- úalquilo C_1-C_4 linear ou ramificadoú

em que u é 0 ou 2, ou -SúOú_u- úcicloalquilo $C_3-C_5\text{ú}$ em que u é 0 ou 2;

Em alguns aspetos da Estrutura $\text{úIX}\text{ú}$, R^3 é H ou halogéneo.

Em alguns aspetos da estrutura $\text{úIX}\text{ú}$, R^1 é halogénio, -CN ou haloalquilo C_1-C_2 .

Em alguns aspetos da Estrutura $\text{úIX}\text{ú}$, tanto L^1 como L^2 são N.

Em alguns aspetos da Estrutura $\text{úIX}\text{ú}$, R^{21} é alquilo C_1-C_2 ou cicloalquilo C_3-C_5 e R^{22} é alquilo C_1-C_2 .

Em alguns aspetos da Estrutura $\text{úIX}\text{ú}$, R^{21} é cicloalquilo C_3-C_5 e R^{22} é alquilo C_1-C_2 .

Em alguns aspetos da Estrutura $\text{úIX}\text{ú}$, R^{24} é - úalquilo $C_1-C_2\text{ú}_t\text{-O-}$ úalquilo $C_1-C_2\text{ú}$ em que t é 0 ou 1.

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}^1$ é cicloalquilo C_3-C_5 , R^{22} é alquilo C_1-C_2 e R^{24} é alquilo C_1-C_2 .

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}^1$ é ciclobutilo, R^{22} é alquilo C_1-C_2 e R^{24} é alquilo C_1-C_2 .

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}^1$ é ciclobutilo.

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}$ é H ou F.

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}$ é -CN.

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}$ é -CF₃.

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}^2$ é H, metilo ou etilo.

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}^2$ é H.

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}^2$ é metilo.

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}$ é -CN, cada R^2 é H, R^3 é H ou F, R^{21} é C_3-C_4 cicloalquilo, R^{22} é metilo, L^1 e L^2 são N e R^{24} é metilo, Etilo, hidroximetilo, metoximetilo, 2-metoxietilo.

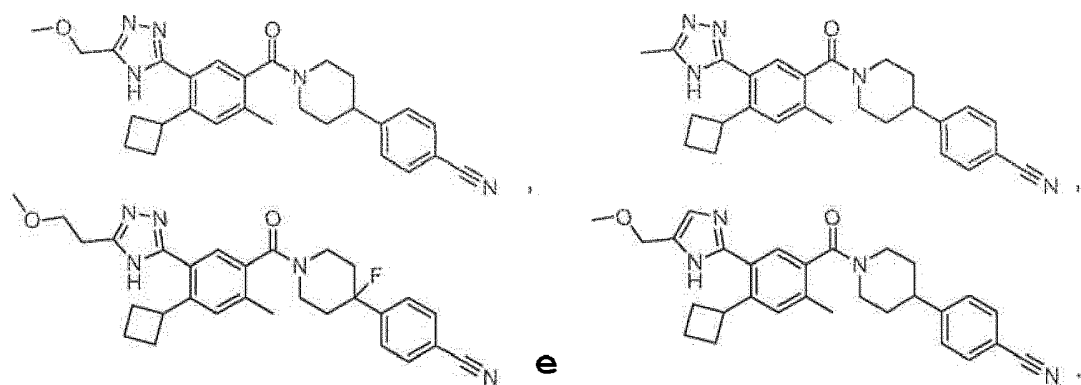
Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}$ é -CN, cada R^2 é H, R^3 é H ou F, R^{21} é C_3-C_4 cicloalquilo, R^{22} é metilo, L^1 e L^2 são N e R^{24} é metoxi ou etoxi.

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , $\hat{R}$ é -CN, cada R^2 é H, R^3 é H ou F, R^{21} é C_3-C_4 cicloalquilo, R^{22} é metilo, L^1 é CH, L^2 é N e R^{24} é metilo, etilo, hidroximetilo, metoximetilo ou

2-metoxietilo.

Em alguns aspetos da Estrutura úIX , R^1 é -CN, cada R^2 é H, R^3 é H ou F, R^{21} é C₃-C₄ cicloalquilo, R^{22} é metilo, L^1 é N, L^2 é CH e R^{24} é metilo, etilo, hidroximetilo, metoximetilo ou 2-metoxietilo.

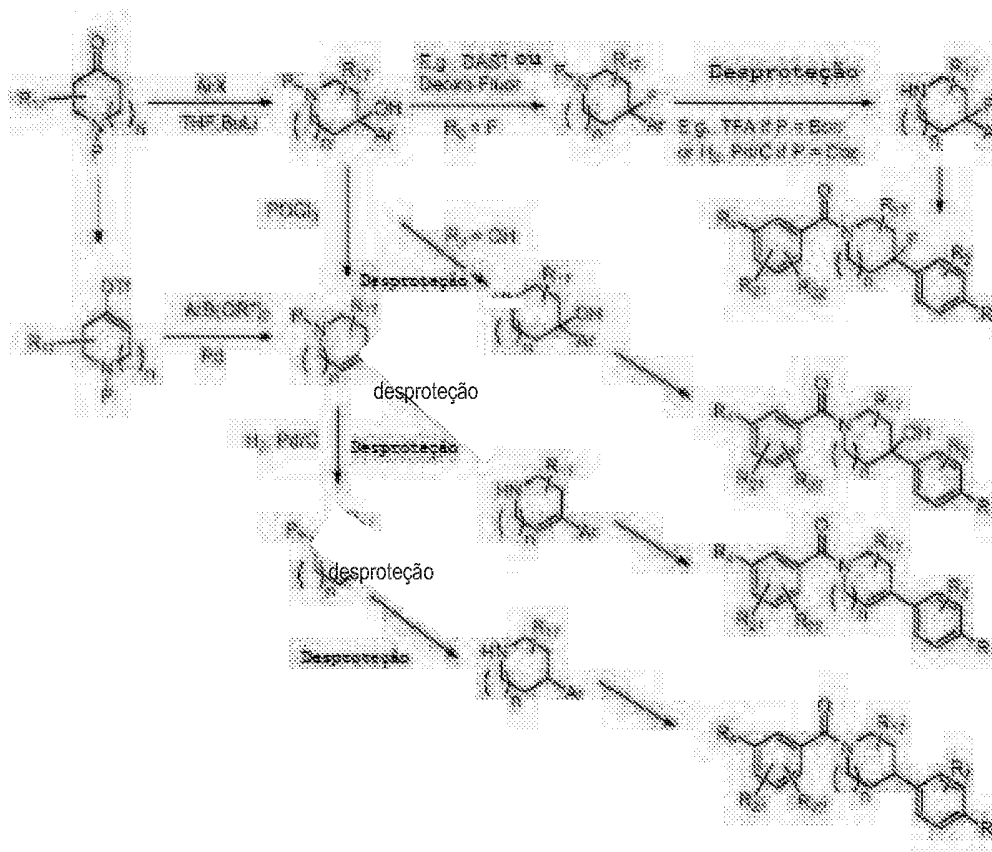
Em alguns aspetos da Estrutura úIX , os compostos em uma estrutura selecionada do grupo que consiste em



Sínteses de Compostos

Também descritos aqui são os métodos de sintetizar os compostos da presente invenção. Compostos da presente invenção podem ser sintetizados como indicados nos **ESQUEMAS SINTÉTICOS** 1-13 abaixo.

Esquema 1



em que

R'' é hidrogénio ou alquil;

R_1 é hidrogénio, ciano, halo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, $-Cú=O\ddot{O}NúR_{13}\ddot{O}úR_{14}\ddot{O}$, $-\acute{u}CH_2\ddot{O}_qCú=O\ddot{O}NúR_{13}\ddot{O}úR_{14}\ddot{O}$, CF_3 , $-OCF_3$, ou $-Sú=O\ddot{O}_2R_{20}$;

q é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R_{20} é hidrogénio ou C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, ou $-NúR_{13}\ddot{O}úR_{14}\ddot{O}$;

R_2 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alcóxi, ou C_{1-6} alquil;

R_3 é hidrogénio, hidroxil, halo, C_{1-6} alquil, ou C_{1-6} alcóxi;

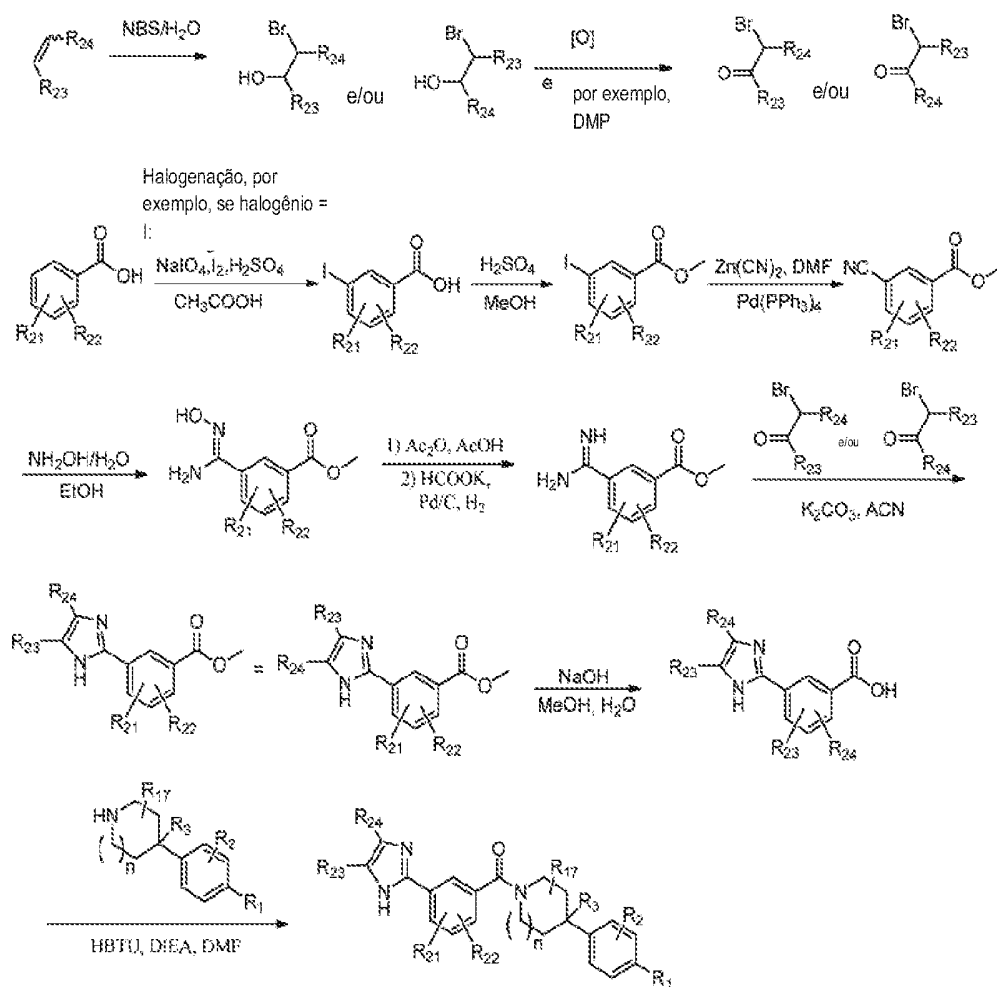
R₂₁ e R₂₂ são, cada um, independentemente hidrogénio, halo, ciano, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, CF₃, -OCF₃, ou -Sú=OÖ₂R₂₀;

R₁₃ e R₁₄ são, cada um, independentemente hidrogénio, C₁₋₆ alquil, cicloalquil, aril, heterociclíl, heteroaril, hidroxialquil, alquilamino, -NúR₁₅R₁₆Ö, ou -Sú=OÖ₂R₂₀;

R₁₅ e R₁₆ são, cada um, independentemente hidrogénio, C₁₋₆ alquil, cicloalquil, aril, heterociclíl, heteroaril, hidroxialquil, ou alquilamino; e

R₁₇ é hidrogénio ou aquil.

Esquema 2



em que

R_1 é hidrogénio, ciano, halo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, $-\text{Cú}=\text{O}\text{Ñú}\text{R}_{13}\text{óú}\text{R}_{14}\text{ó}$, $-\text{úCH}_2\text{ó}_q\text{Cú}=\text{O}\text{Ñú}\text{R}_{13}\text{óú}\text{R}_{14}\text{ó}$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, ou $-\text{Sú}=\text{O}\text{ó}_2\text{R}_{20}$;

q é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R_{20} é hidrogénio ou C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, ou $-\text{Nú}\text{R}_{13}\text{óú}\text{R}_{14}\text{ó}$;

R_2 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alcóxi, ou C_{1-6} alquil;

R_3 é hidrogénio, hidroxil, halo, C_{1-6} alquil, ou C_{1-6} alcóxi;

R_{21} e R_{22} são, cada um, independentemente hidrogénio, halo, ciano, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, CF_3 , $-OCF_3$, ou $-Sú=O\tilde{O}_2R_{20}$;

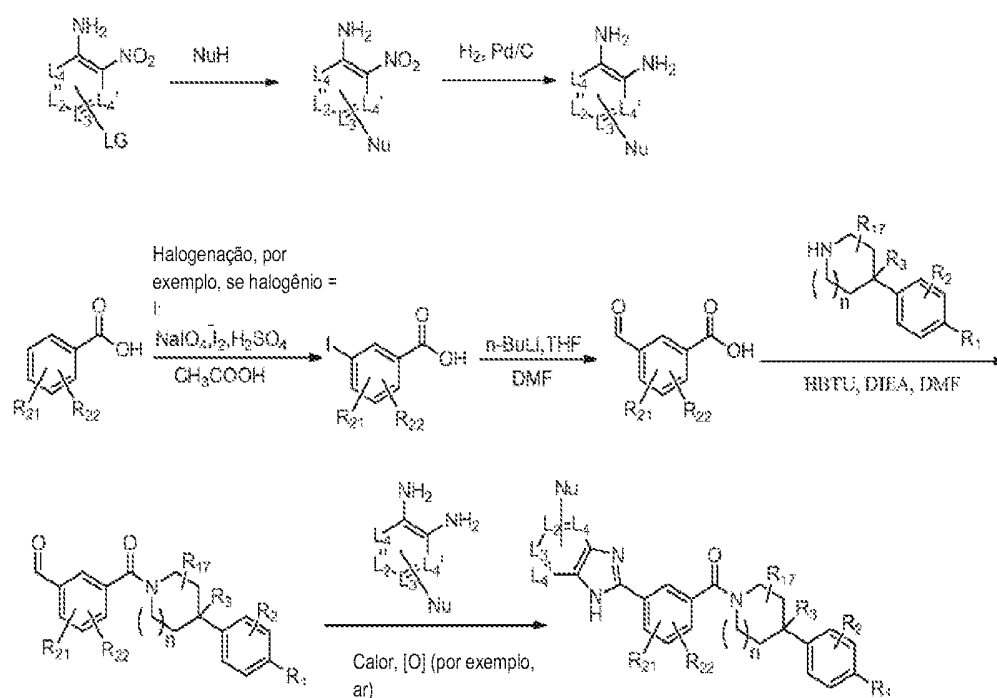
R_{13} e R_{14} são, cada um, independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquil, cicloalquil, aril, heterociclíil, heteroaril, hidroxialquil, alquilamino, $-NúR_{15}R_{16}\tilde{O}$, ou $-Sú=O\tilde{O}_2R_{20}$;

R_{15} e R_{16} são, cada um, independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquil, cicloalquil, aril, heterociclíil, heteroaril, hidroxialquil, ou alquilamino;

R_{23} é hidrogénio, $NúR_{13}\tilde{O}ÚR_{14}\tilde{O}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, está ausente se L_1 for N, ou R_{23} e R_{24} realizados juntos com os átomos aos quais são ligados juntos para formar um heterociclíil, heteroaril, ou cicloalquil; e

R_{24} é hidrogénio, $-NúR_{13}\tilde{O}ÚR_{14}\tilde{O}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, $-ÚC_{1-6}$ alcóxi $\tilde{O}Ú$ heterociclíil $\tilde{O}$, heterociclíil, ou R_{23} e R_{24} realizados juntos com os átomos aos quais são ligados juntos para formar um heterociclíil, heteroaril, ou cicloalquil.

Esquema 3



em que

LG é um grupo de partida;

Nu é a nucleófilo;

L_2, L_3, L_4 , e L_4 são, cada um, independentemente CH ou N;

R_1 é hidrogénio, ciano, halo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, -
 $\text{Cú}=\text{OÖNúR}_{13}\text{ÖúR}_{14}\text{Ö}$, $-\text{úCH}_2\text{Ö}_q\text{Cú}=\text{OÖNúR}_{13}\text{ÖúR}_{14}\text{Ö}$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, ou -
 $\text{Sú}=\text{OÖ}_2\text{R}_{20}$;

q é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R_{20} é hidrogénio ou C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, ou $-\text{NúR}_{13}\text{ÖúR}_{14}\text{Ö}$;

R_2 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alcóxi, ou C_{1-6} alquil;

R₃ é hidrogénio, hidroxil, halo, C₁₋₆ alquil, ou C₁₋₆ alcóxi;

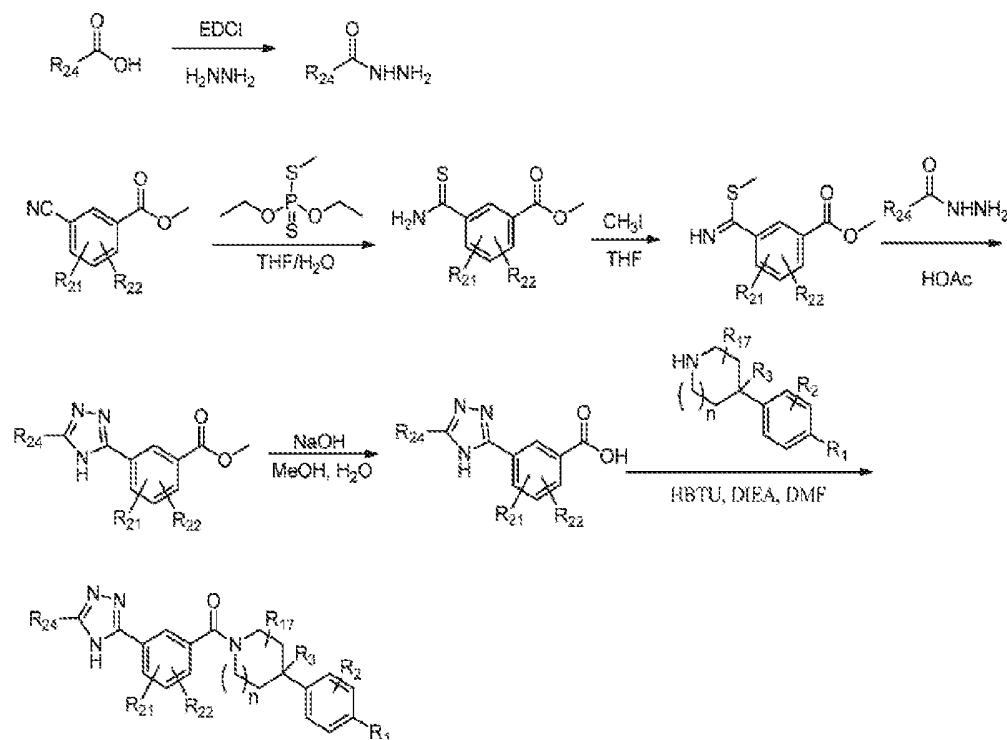
R₂₁ e R₂₂ são, cada um, independentemente hidrogénio, halo, ciano, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, CF₃, -OCF₃, ou -Sú=OÖ₂R₂₀;

R₁₃ e R₁₄ são, cada um, independentemente hidrogénio, C₁₋₆ alquil, cicloalquil, aril, heterociclíl, heteroaril, hidroxialquil, alquilamino, -NúR₁₅R₁₆Ö, ou -Sú=OÖ₂R₂₀;

R₁₅ e R₁₆ são, cada um, independentemente hidrogénio, C₁₋₆ alquil, cicloalquil, aril, heterociclíl, heteroaril, hidroxialquil, ou alquilamino; e

R₁₇ é hidrogénio ou alquil.

Esquema 4



em que

R₁ é hidrogénio, ciano, halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, -

$\text{Cú=O} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{NúR}_3 \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{úR}_4$, $-\text{úC} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{H}_q \text{Cú=O} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{NúR}_3 \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{úR}_4$, CF , $-\text{OCF}_3$, ou $-\text{Sú=O} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{R}_{20}$;

q é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R_{20} é hidrogénio ou C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, ou $-\text{NúR}_{13} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{úR}_{14} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$;

R_2 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alcóxi, ou C_{1-6} alquil;

R_3 é hidrogénio, hidroxil, halo, C_{1-6} alquil, ou C_{1-6} alcóxi;

R_{21} e R_{22} são, cada um, independentemente hidrogénio, halo, ciano, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, ou $-\text{Sú=O} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{R}_{20}$;

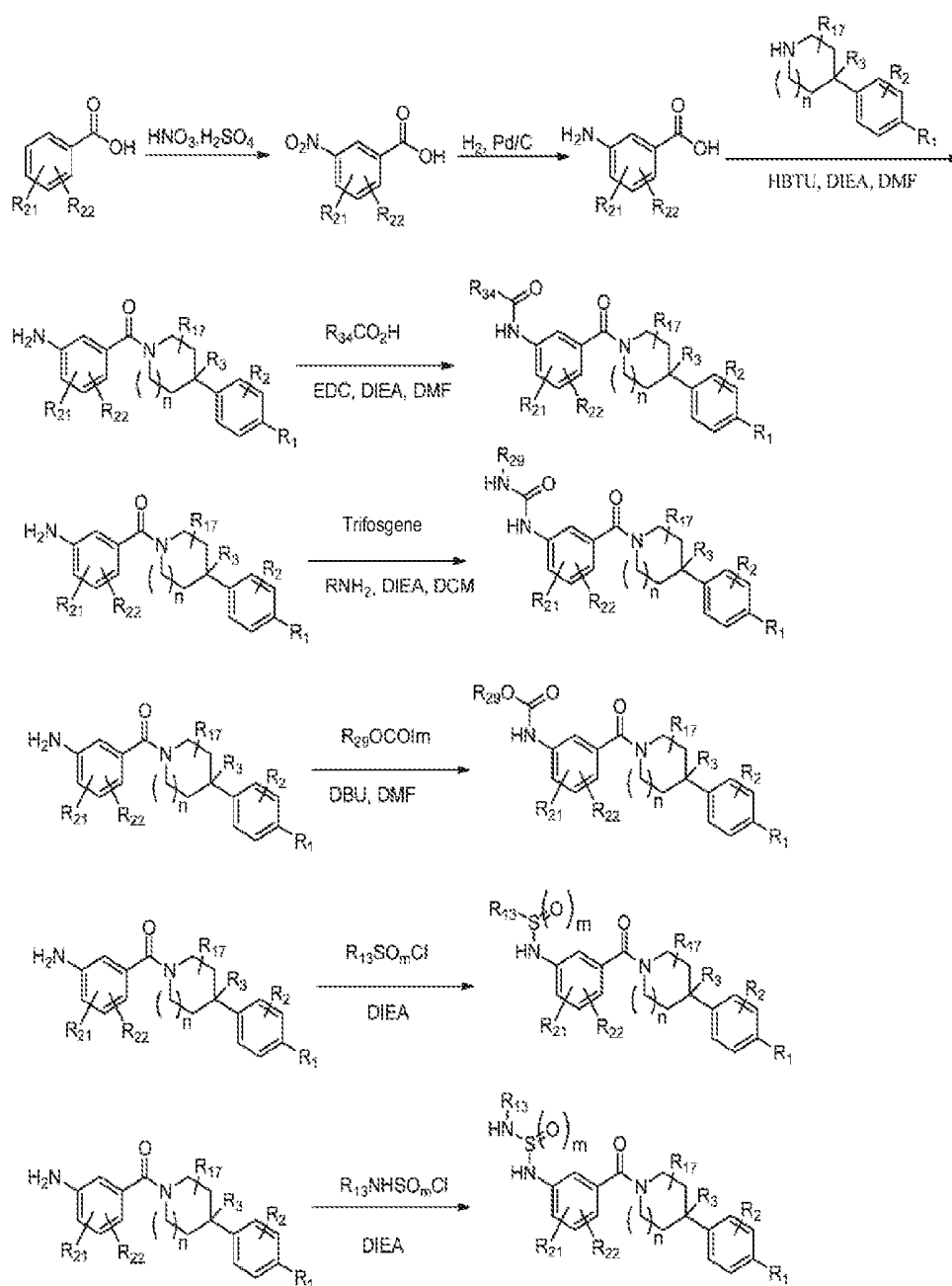
R_{13} e R_{14} são, cada um, independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquil, cicloalquil, aril, heterociclil, heteroaril, hidroxialquil, alquilamino, $-\text{NúR}_{15} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{R}_{16} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$, ou $-\text{Sú=O} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{R}_{20}$;

R_{15} e R_{16} são, cada um, independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquil, cicloalquil, aril, heterociclil, heteroaril, hidroxialquil, ou alquilamino;

R_{17} é hidrogénio ou alquil; e

R_{24} é hidrogénio, $-\text{NúR}_{13} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{úR}_{14} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, $-\text{úC}_{1-6}$ alcóxi $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{heterociclil} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$, ou heterociclil.

Esquema 5



em que

R_1 é hidrogénio, ciano, halo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, $-\text{Cú}=\text{O}\text{õNúR}_{13}\text{õúR}_{14}\text{õ}$, $-\text{úCH}_2\text{õ}_q\text{Cú}=\text{O}\text{õNúR}_{13}\text{õúR}_{14}\text{õ}$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, ou $-\text{Sú}=\text{O}\text{õ}_2\text{R}_{20}$;

q é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R_{20} é hidrogénio ou alquil, C_{1-6} alcóxi, ou $-NúR_{13}OúR_{14}O$;

R_2 é hidrogénio, halo, C_{1-6} alcóxi, ou C_{1-6} alquil;

R_3 é hidrogénio, hidroxil, halo, C_{1-6} alquil, ou C_{1-6} alcóxi;

R_{21} e R_{22} são, cada um, independentemente hidrogénio, halo, ciano, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, CF_3 , $-OCF_3$, ou $-Sú=O\ddot{O}_2R_{20}$;

R_{13} e R_{14} são, cada um, independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquil, cicloalquil, aril, heterociclíl, heteroaril, hidroxialquil, alquilamino, $-NúR_{15}R_{16}O$, ou $-Sú=O\ddot{O}_2R_{20}$;

R_{15} e R_{16} são, cada um, independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquil, cicloalquil, aril, heterociclíl, heteroaril, hidroxialquil, ou alquilamino;

R_{17} é hidrogénio ou alquil;

R_{24} é hidrogénio, $-NúR_{13}OúR_{14}O$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, $-úC_{1-6}$ alcóxi $\ddot{O}ú$ heterociclíl $\ddot{O}$, ou heterociclíl;

$R_{2\%}$ é hidrogénio, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, hidroxialquil, heteroaril, heterociclíl, $-NúR_{15}R_{16}O$, $-Cú=O\ddot{O}R_{46}$, ou $-R_{48}Cú=O\ddot{O}R_{47}$;

R_{34} é hidrogénio, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, cicloalquil, hidroxil, hidroxialquil, aril, heterociclíl, heteroaril, alquilamino, CF_3 , $-OCF_3$, $-Sú=O\ddot{O}_2R_{20}$, ou $-NúR_{15}R_{16}O$; e

m 0, 1, ou 2.

Esquemas 6-13 fornecem uma síntese para compostos exemplares de fórmula IX, em que

R^1 é H, -CN, halogênio, C_1 - C_4 alquil reto ou ramificado, -O- $\dot{u}C_3$ - C_5 cicloalquil , -O- $\dot{u}C$ - C_4 alquil reto ou ramificado em que

C_3 - C_5 cicloalquil opcionalmente inclui um oxigênio ou heteroátomo de nitrogênio; e

quando R^1 não for H, -CN ou halogênio, o mesmo é opcionalmente substituído por um ou mais halogênios;

cada R^2 é independentemente hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_4 alquil reto ou ramificado;

R^3 é H, -OH, ou halogênio;

R^{21} é H, halogênio, C_1 - C_4 alquil reto ou ramificado, C_3 - C_5 cicloalquil em que o C_3 - C_5 cicloalquil opcionalmente inclui um oxigênio ou heteroátomo de nitrogênio;

R^{22} é H, halogênio, ou C_1 - C_2 alquil;

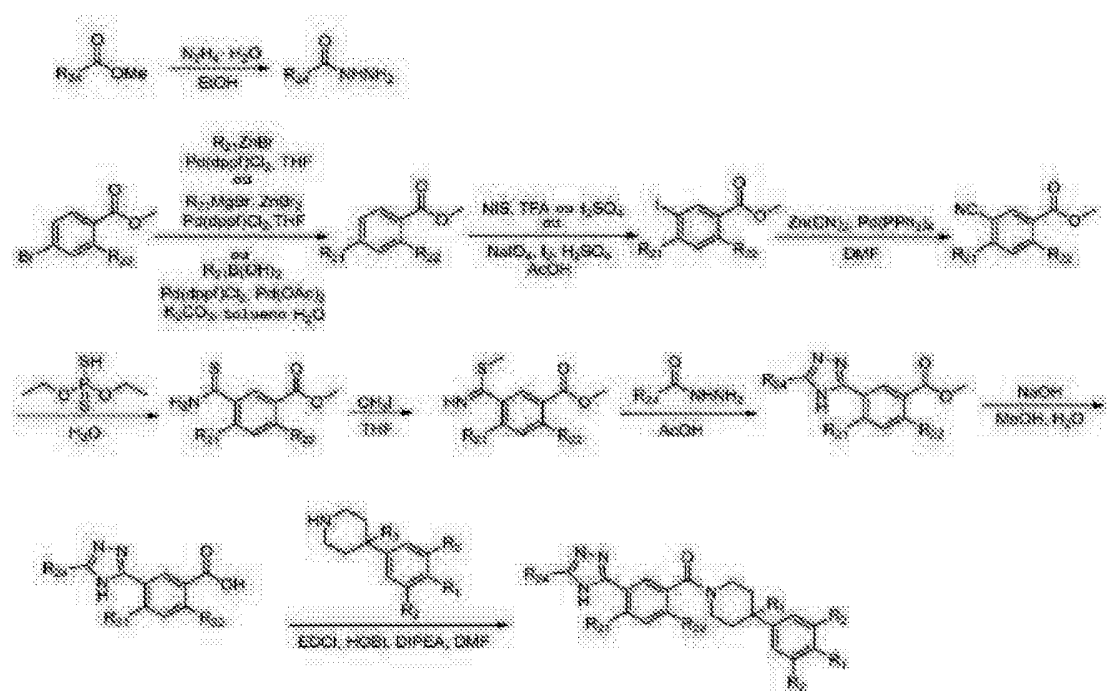
R^{23} é H ou C_1 - C_4 alquil reto ou ramificado; e

R^{24} é H, C_1 - C_4 alquil reto ou ramificado, - $\dot{u}C_1$ - C_4 alquil $\dot{o}_t$ -OH, - $\dot{u}C_1$ - C_4 alquil $\dot{o}_t$ -O $_t$ - $\dot{u}C_3$ - C_5 cicloalquil $\dot{o}$, ou - $\dot{u}C_1$ - C_4 alquil $\dot{o}_t$ -O- $\dot{u}C_1$ - C_4 alquil reto ou ramificado em que

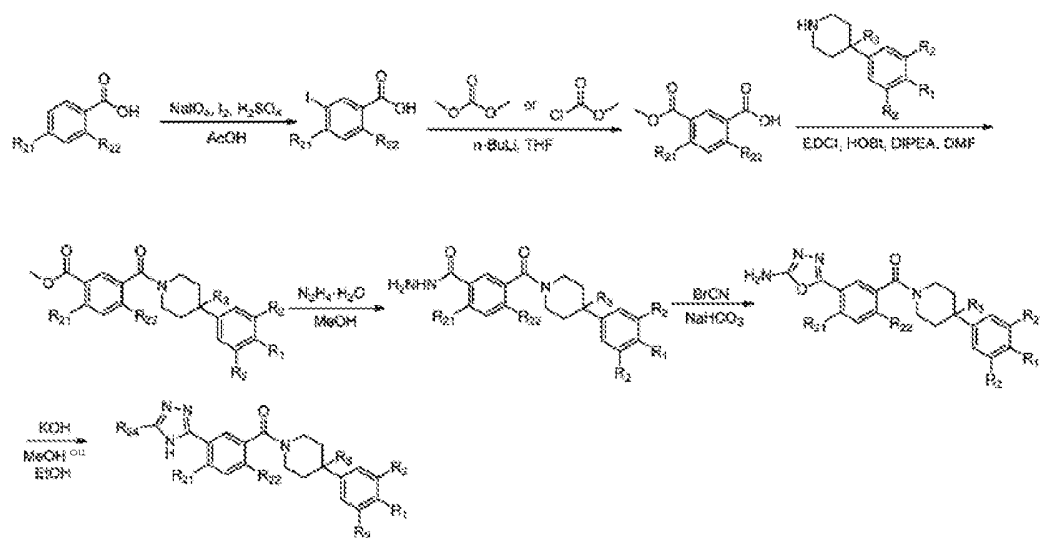
t é 0 ou 1; e

o C_3 - C_5 cicloalquil opcionalmente inclui um oxigênio ou heteroátomo de nitrogênio.

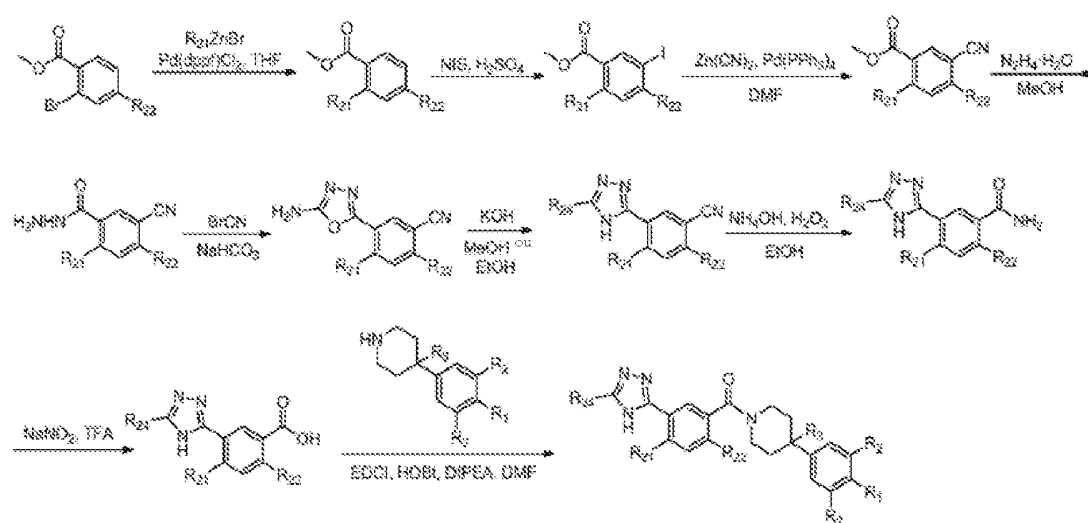
Esquema 6



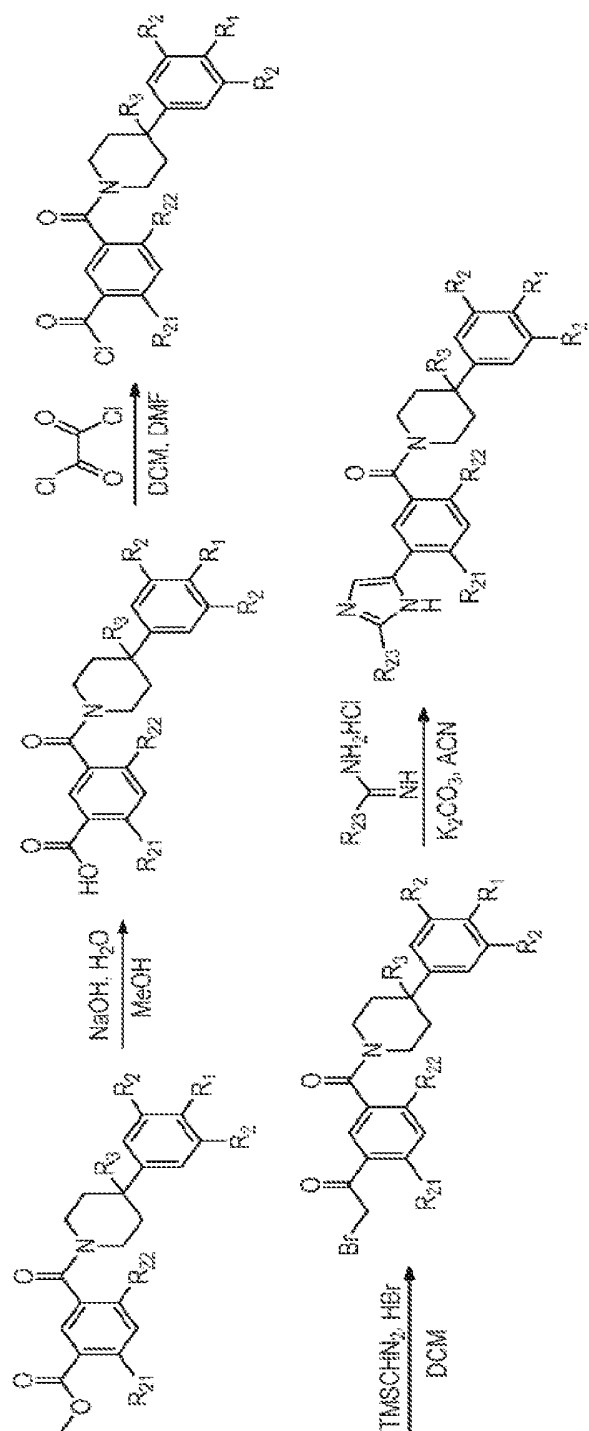
Esquema 7



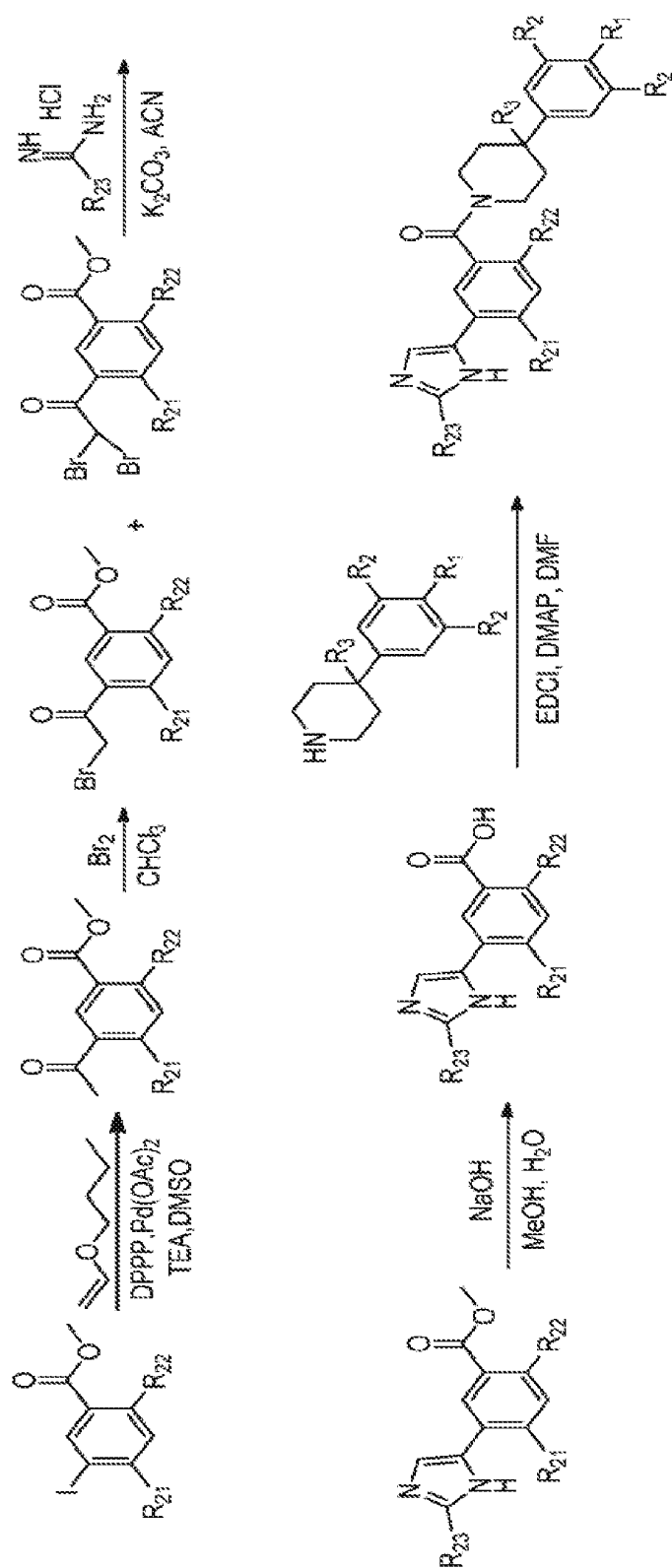
Esquema 8



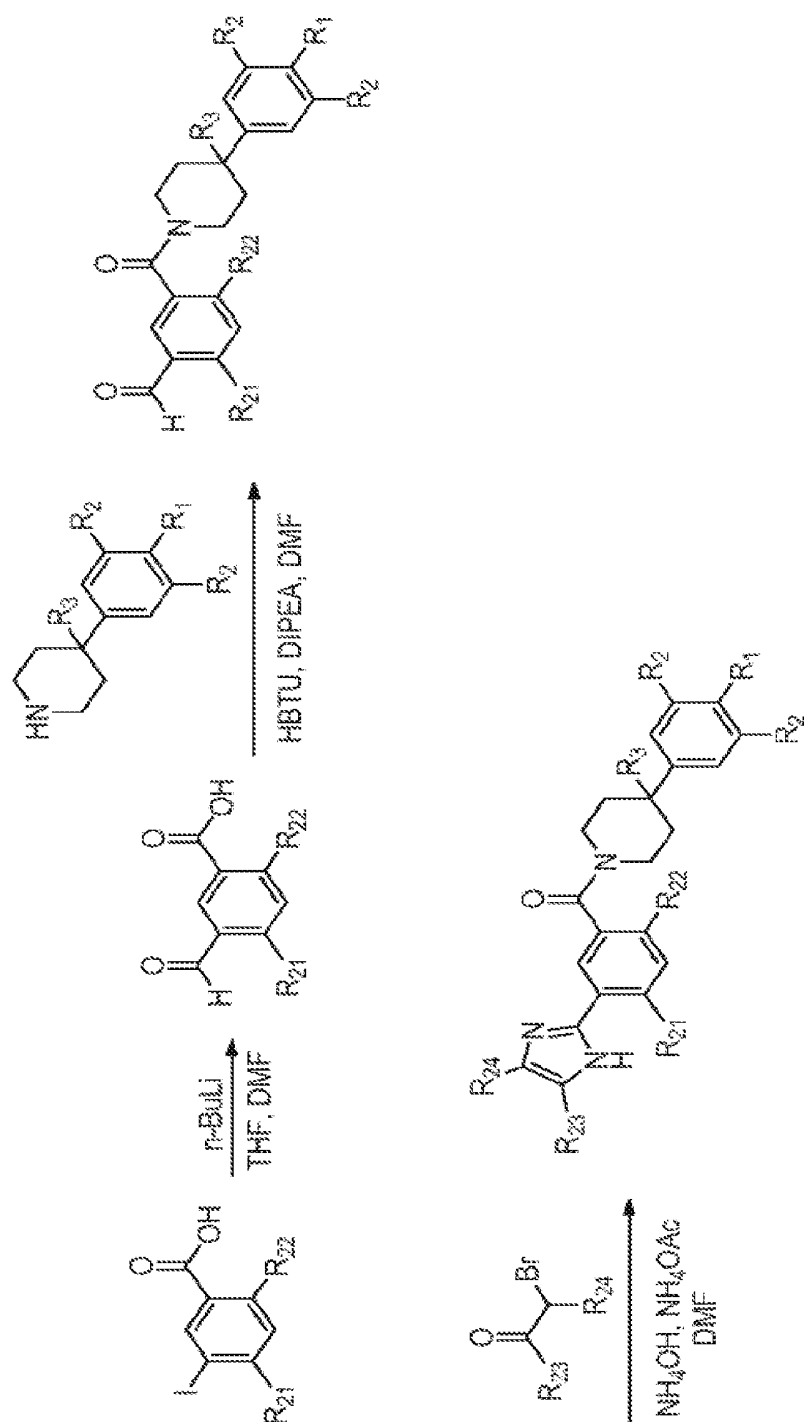
Esquema %



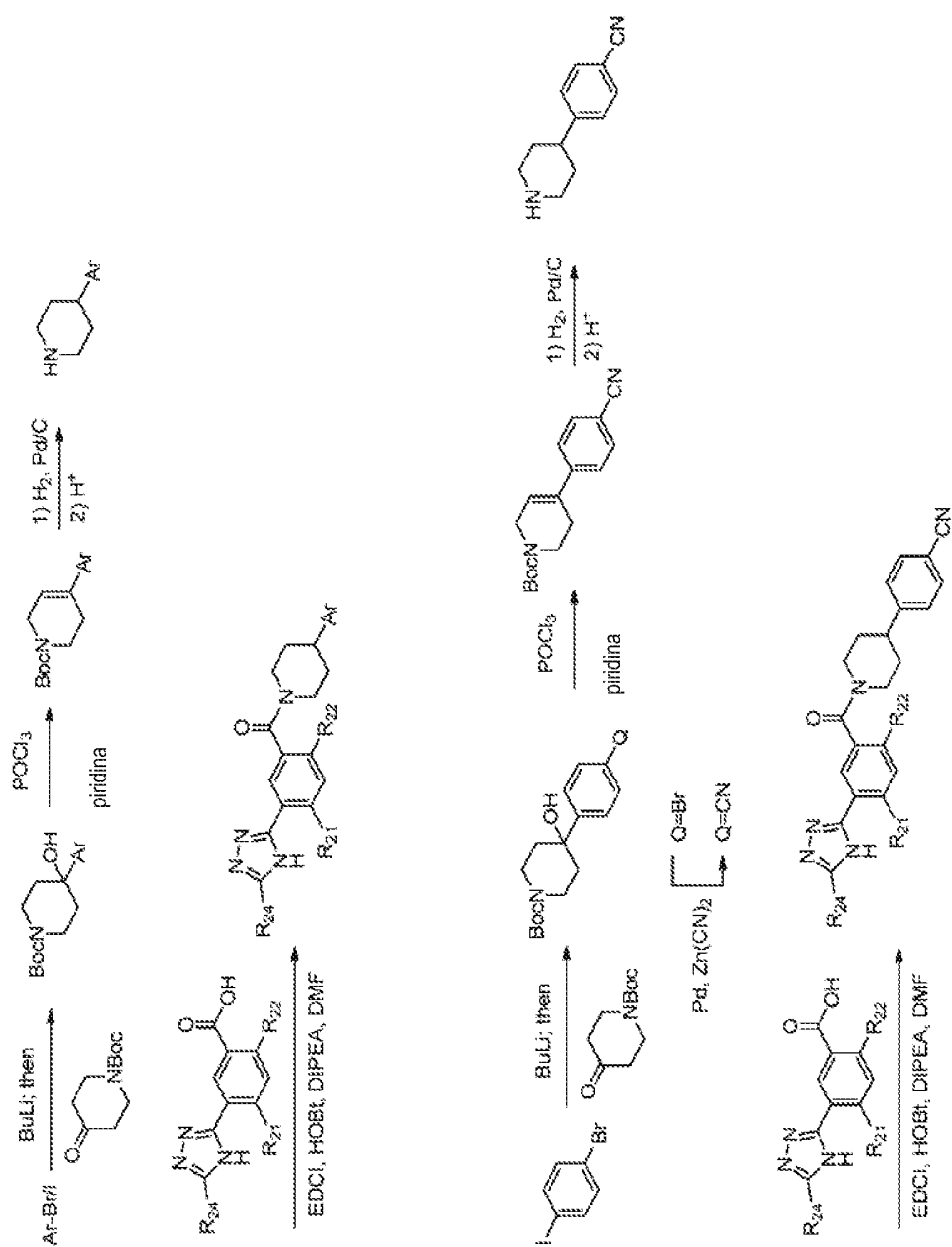
Esquema 10



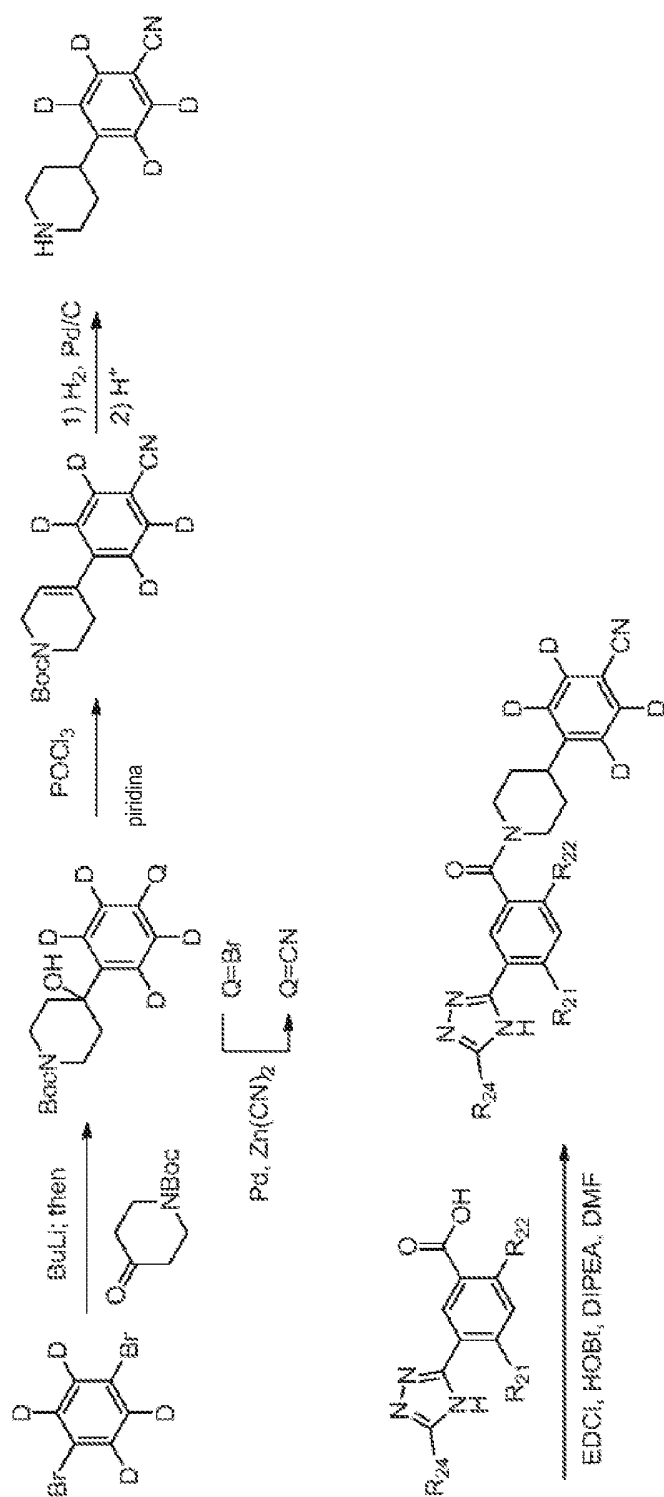
Esquema 11



Esquema 12



Esquema 13



Métodos adicionais para produzir os compostos particulares de acordo com a presente invenção são fornecidos nos EXEMPLOS. Um versado na técnica reconhecerá que outros compostos de estruturas podem ser feitos por modificações aos esquemas especificamente descritos que empregam métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Exemplos adicionais podem ser encontrados na Tabela 1.

Muitas dessas técnicas são bem conhecidas na técnica. No entanto, muitas das técnicas conhecidas são elaboradas no Resumo de Métodos Sintéticos Orgânicos (Vol. 1, 1971; Vol. 2, 1974; Vol. 3, 1977; Vol. 4, 1980; Vol. 5, 1984; e Vol. 6, bem como March in Advanced Organic Chemistry (1985); Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. Em 3 Volumes (1993); Advanced Organic Chemistry Part B: Reaction and Synthesis, Second Edition (1983); Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, Second Edition (1977); Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition; and Comprehensive Organic Transformations (1990) .

Vias de Infecção Viral

As células hospedeiras alvo inibidas pelos presentes compostos e métodos desempenham um papel na replicação do vírus e/ou nas vias de infecção. Segmentação de tais células hospedeiras alvo modula a replicação e/ou as vias de infecção do vírus. Em aspectos preferidos, as células hospedeiras alvo identificadas estão diretamente ou indiretamente moduladas utilizando as composições da presente invenção. A modulação de tais células hospedeiras alvo também pode ser realizada visando entidades nas vias de sinalização a montante ou a jusante das células

hospedeiras alvo.

De acordo com a presente invenção, infecção viral pode ser tratada visando a via de sínteses de ácido graxo, e em particular ácido graxo sintase. HRV é representativo de vírus que podem ser tratados de acordo com a presente invenção. Como outros vírus, a replicação de HRV envolve seis fases; a transmissão, a entrada, a replicação, a biossíntese, a montagem, e saída. Entrada ocorre por endocitose, replicação e montagem vRNP ocorre no núcleo, e o vírus embrião a partir da membrana plasmática. No paciente infetado, o vírus tem como alvo as células epiteliais das vias respiratórias. Os presentes compostos e métodos alvo e modulam pelo menos uma célula hospedeira alvo envolvida em tais vias.

Alguns vírus de muito progresso têm sido feitos na elucidação das etapas envolvidas durante a infecção de células hospedeiras. Por exemplo, as experiências iniciadas no início da década de 1980 mostraram que o vírus da gripe segue um programa de entrada endocítico, gradual com elementos compartilhados com outros vírus, tais como vírus alfa e vírus rabdo (Marsh and Helenius 1988; Whittaker 2006). As etapas incluem 1) ligação inicial de ácido siálico contendo recetores de glicoconjugados em superfície celular; 2) sinalização induzida pela partícula de vírus; 3) endocitose por mecanismo celular independente de clatrina e dependente de clatrina; 4) ácido induzido, penetração mediada por hemaglutinina (HA) a partir dos endossomos finais; 5) ácido ativado, proteína de matriz e M2 (M1) dependente do não-revestimento de capsídeo; e, 6) transporte intra-citosólico e importação nuclear de vRNPs. Estas etapas dependem da assistência a partir da célula hospedeira na forma de recetores de triagem, máquinas de

formação de vesículas, regulação mediada por quinase, acidificação de organela, e, muito provavelmente, atividades do citoesqueleto.

A fixação da gripe à superfície das células ocorre por meio de aglutinação da subunidade HA1 às glicoproteínas da superfície celular e glicolipídeos que transportam porções de oligossacarídeos com resíduos de ácido siálico terminais (Skehel and Wiley, 2000). A ligação através da qual o ácido siálico é ligado ao próximo sacarídeo contribui para a especificidade da espécie. Cepas aviárias incluindo H5N1 preferem uma ligação a-ú2,3 e ligação de cepas humanas a-ú2,6 (Matrosovich 2006). Em células epiteliais, a aglutinação ocorre preferencialmente a microvilosidades na superfície apical, e endocitose ocorre na base destas extensões (Matlin 1982). Se a aglutinação do receptor induz sinais que preparam a célula para a invasão é ainda não conhecida, mas é provavelmente porque a ativação da proteína quinase C e sínteses de fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P) são necessárias para uma entrada eficiente (Sieczkarski et al. 2003; Whittaker 2006).

Internalização endocítica ocorre em poucos minutos após a aglutinação (Matlin 1982; Yoshimura and Ohnishi 1984). Em vírus da gripe de células de cultura de tecido faz uso de três tipos diferentes de processos celulares; 1) depressões revestidas de clatrina preexistente, 2) depressões revestidas de clatrina induzida por vírus, e 3) endocitose em vesículas sem revestimento visível (Matlin 1982; Sieczkarski and Whittaker 2002; Rust et al. 2004). Microscopia por vídeo usando vírus fluorescentes mostrou que as partículas de vírus submetidas ao movimento rápido mediado por actina na periferia da célula seguida pela menor extremidade direcionada, transporte mediado por

microtúbulos para a área perinuclear da célula. Imagens de células vivas indicaram que as partículas de vírus pela primeira vez entraram em uma subpopulação de endossomos iniciais periféricos, móveis que ao carregá-los mais profundamente no citoplasma antes da penetração ocorrer [Lakadamyali et al. 2003; Rust et al. 2004]. O processo endocítico é regulado por cinases de proteína e de lipídeos, o proteassoma, bem como por fatores eletrônicos dependentes de ubiquitina e Rabs [Khor et al. 2003; Whittaker 2006].

A etapa de penetração da membrana é mediada pela ativação mediada pelo pH baixo do HA trimérico, metastável, e a conversão desse Tipo I de proteína de fusão viral para uma conformação competente de fusão de membrana [Maeda et al. 1981; White et al. 1982]. Isso ocorre em torno de 16 minutos após a internalização, e o limite de pH varia entre cepas na faixa de 5,0-5,6. A membrana alvo é a membrana limitante de intermediário ou endossomos posteriores. O mecanismo de fusão tem sido extensamente estudado [Kielian and Rey, 2006]. Além disso, observou-se que a própria fusão parece não exigir quaisquer componentes de células hospedeiras exceto uma membrana de bicamada de lipídeo e um sistema de acidificação funcional [Maeda et al. 1981; White et al. 1982]. A etapa de penetração é inibida por agentes tais como bases fracas lisossomotrópicas, ionóforos carboxílicos, e inibidores da bomba de prótons [Martin 1982; Whittaker 2006].

Para permitir a importação nuclear da entrada de vRNPs, o capsídeo tem de ser desmontado. Esta etapa envolve a acidificação do interior do vírus através dos canais M2 sensíveis à amantadina que provoca a dissociação de M1 a partir de vRNPs [Bukrinskaya et al. 1982; Martin ad

Helenius 1991; Pinto et al. 1992. O transporte dos vRNPs individuais para os complexos de poro nuclear e transferência para dentro do núcleo depende dos recetores de transporte nucleares celulares [O'Neill et al. 1995; Cros et al. 2005]. Replicação dos RNAs virais [sínteses de filamentos positivos e negativos], e a transcrição ocorrem em complexos fortemente associados com a cromatina no núcleo. É evidente que, apesar de muitos das etapas serem catalisadas pela polimerase viral, fatores celulares estão envolvidos incluindo fatores de ativação de RNA polimerase, um acompanhante HSP70, hCIE, e o fator de união humano UAP56. Expressão do gene viral é submetida ao controle celular complexo ao nível da transcrição, um sistema de controle dependente de quinases celulares [Whittaker, 2006].

A montagem final de uma partícula de influenza ocorre durante um processo de brotamento na membrana plasmática. Em células epiteliais, o brotamento ocorre somente no domínio da membrana apical [Rodriguez-Boulan 1983]. Em primeiro lugar, os vRNPs descendentes são transportados no interior do nucleoplasma para o envelope nuclear, em seguida, a partir do núcleo para o citoplasma, e finalmente os mesmos se acumulam na periferia da célula. Sair do núcleo é dependente sobre a proteína viral NEP e M1, e uma variedade de proteínas celulares incluindo CRM1 [um recetor de exportação nuclear], caspases, e possivelmente alguns acompanhantes de proteínas nucleares. Fosforilação desempenha um papel na exportação nuclear regulando as sínteses de M1 e NEP, e também através do sistema de MAPK/ERK [Bui et al. 1996; Ludwig 2006]. A proteína G e a sinalização de proteína quinase são envolvidas na brotação do vírus da gripe a partir das células hospedeiras infectadas [Hui E. and Nayak D, 2002].

As três proteínas da membrana do vírus são sintetizadas, dobradas e montadas em oligômeros no ER (Doms et al. 1993). As mesmas passam pelo complexo de Golgi; sofrem maturação através da modificação de suas porções de carboidrato e clivagem proteolítica. Após atingir a membrana plasmática as mesmas se associam com M1 e os vRNPs em um processo de brotamento que resulta na inclusão de todos os oito vRNPs e exclusão da maioria dos componentes da célula hospedeira exceto lipídeos.

Infeção por gripe é associada com a ativação de várias cascatas de sinalização incluindo a via MAPK (ERK, JNK, p38 e BMK-1/ERK5), o módulo de sinalização I κ B/NF- κ B, a cascata Raf/MEK/ERK, e morte celular programada (Ludwig 2006). Estas resultam de uma variedade de efeitos que limitam o curso da infecção, tais como a ativação transcricional de IFN β , a morte celular apoptótica, e um bloqueio no escape do vírus a partir dos endossomos posteriores (Ludwig 2006).

A maioria dos estudos prévios sobre interações vírus-célula foi realizada em cultura de tecido usando cepas de vírus adaptadas por ovo ou cultura de tecido. Os vírus nestes exemplos foram adaptados de tal maneira que alterações foram induzidas as quais afetam a aglutinação ao receptor e tropismo (Matrosovich 2006). A infecção com cepas patogênicas do tipo selvagem é fornecida em uma imagem mais natural de interação viral com proteínas hospedeiras. Sabe-se que no ser humano a gripe por vias aéreas A e B infeta principalmente as células epiteliais não-ciliadas na trato respiratório superior transportando NeuSAc a- α 2,6-Gal, enquanto que as cepas aviárias infetam as células epiteliais ciliadas com a- α 2,3-ligado a ácidos siálicos mais profunda nas vias aéreas (Matrosovich et al. 2004a).

Além disso, o progresso tem sido feito na elucidação das etapas envolvidas durante a infecção por HRV de células hospedeiras. Acontecimentos selecionados em infecção do rinovírus das vias respiratórias humanas normais podem ser considerados como ocorrendo sequencialmente. As etapas iniciais na patogênese de rinovírus são acreditadas para incluir a entrada do vírus através do nariz, o transporte mucociliar do vírus, a parte posterior da faringe, e iniciação da infecção em células epiteliais não-ciliadas e ciliadas das vias aéreas superiores. Picos de replicação viral, em média, dentro de 48h após o início da infecção persistem por até 3 semanas. Infecção é seguida pela activação de vários mecanismos inflamatórios, que podem incluir a liberação ou geração de interleucinas, bradicininas, prostaglandinas, e possivelmente histamina e estimulação de reflexos parassimpáticos. Processos patofisiológicos são iniciados, os quais incluem a vasodilatação dos vasos sanguíneos nasais, transudação de plasma, secreção glandular, e estimulação das fibras nervosas, causando dor e provocando espirros e reflexos de tosse. A doença clínica resultante é uma rinossinusite, faringite, e bronquite, que, em média, dura uma semana.

Mudanças nos perfis de expressão do gene durante as infecções por rinovírus *in vivo* foram identificadas úProud D. et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 178. pp %62-%68, 2008 . Raspagens epiteliais nasais foram obtidas antes e durante a infecção por rinovírus experimental, e expressão de gene foi avaliada por microensaio. Viperin é identificado como uma proteína antiviral induzida por interferon úIFN , infecções virais, e moléculas associadas ao patógeno. Naturalmente infecções por rinovírus adquiridas, células epiteliais humanas cultivadas, e knockdown de RNA interferente curto foram utilizados para

avaliar melhor o papel de viperin em infecções por rinovírus. Resultados dos sintomas e títulos virais foram medidos em indivíduos inoculados com rinovírus ou um controle simulado, e mudanças na expressão de gene foram avaliadas 8 e 48 horas após a inoculação. Alterações induzidas por rinovírus na expressão de gene não foram observadas em 8 horas após a infecção viral, mas 11.887 transcritos do gene foram significativamente alterados em raspagens obtidas 2 dias pós-inoculação. Principais grupos de genes super-regulados incluem quimiocinas, moléculas de sinalização, genes responsivos por interferon, e antivirais. Infecção por rinovírus altera significativamente a expressão de muitos genes associados com a resposta imunitária, incluindo quimiocinas e antivirais. Alguns dos genes induzidos marcadamente por infecção por HRV-16 incluem, mas não são limitados a, CCL2, CCL8, CXCL11, CXCL10, CXCL13, CXCL%, CCL20, IFIT2, GBP1, IFIT1, GIP2, IFIT4, IL28B, IRF7, CIG5, NOS2A, OAS3, OASL, OAS2, OAS1, MX2, MX1, PLSCR1, SOCS1, SOCS2, MDA5, RIGI, SOCS3, ICAM-1, HAPLN3, MMP12, EPSTI1, e TNC.

Vias de Sínteses de Ácido Graxo

Vários aspetos da presente invenção referem-se a composições e métodos que modulam a atividade da via de sínteses de ácido graxo para tratar uma infecção viral ou tratar o cancro. Vias de sínteses de ácido graxo em seres humanos podem ser utilizadas em quatro enzimas: 1º acetil-CoA carboxilase (ACC), que pode sintetizar malonil-CoA; 2º enzima málica, que pode produzir NADPH; 3º citratoliase, que pode sintetizar acetil-CoA; e 4º ácidos graxos sintase, que pode catalisar as sínteses dependentes de NADPH de ácidos graxos a partir de acetil-CoA e malonil-CoA. Em vários aspetos, a presente invenção refere-se ao tratamento

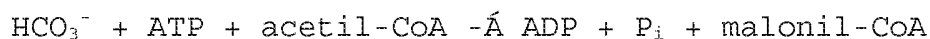
de infecções virais e cancro por modular a atividade da proteína de ácido graxo sintase.

Os produtos finais de ácidos graxos sintase são os ácidos graxos livres que podem ser utilizados para derivatização enzimática separada com coenzima- A para incorporação em outros produtos. Nos seres humanos, as sínteses de ácidos graxos podem ocorrer em dois locais: o fígado, onde o ácido palmítico pode ser feito (Roncari, 1974 *Can. J. Biochem.*, 52:221-230) e lactação da glândula mamária, onde C_6 - C_{14} ácidos graxos podem ser feitos (Thompson, et al., 1985 *Pediatr. Res.*, 19:13-143).

Os ácidos graxos podem ser sintetizados no citoplasma a partir de acetil-CoA. Acetil-CoA pode ser gerado a partir de piruvato por dehidrogenase piruvato (PDH) e por β -oxidação de ácidos graxos nas mitocôndrias. Um "citrato transportador" pode transportar o acetil-CoA a partir da mitocôndria para o citoplasma. Acetil-CoA pode reagir com o oxaloacetato para render citrato, e um tricarboxilato de translocase pode transportar citrato a partir de mitocôndria para o citosol. No citoplasma, o citrato pode ser clivado de volta para o oxaloacetato e acetil-CoA, uma reação que pode ser catalisada por ATP-citrato liase. Oxaloacetato pode ser convertido de volta para piruvato para a reentrada na mitocôndria.

Acetil-CoA pode ser convertido para malonil-CoA. Acetil-CoA carboxilase (ACC) é um complexo multifuncional, contendo biotina, sistema de enzima que pode catalisar a carboxilação da acetil-CoA para malonil-CoA. Esta conversão é uma etapa limitante de taxa, irreversível nas sínteses de ácido graxo. ACC pode realizar três funções: proteína veículo de biotina carboxi, biotina carboxilase e

carboxiltransferase. Carboxilação dependente de ATP da biotina, um grupo prostético úcofatorõ pode ser seguido por transferência do grupo carboxila para acetil-CoA.



Existem duas formas de ACC, alfa e beta, codificadas por dois genes diferentes ACC-alfa útambém conhecidas como ACC, ACAC, ACC1, ACCA, e ACACA) podem codificar proteínas altamente enriquecidas em tecidos lipogênicos. Várias variantes do transcrito de união alternativo divergentes na sequência e que codificam as isoformas distintas foram encontradas para este gene. ACC-beta útambém conhecido como ACC2, ACCB, HACC275, e ACACBõ pode codificar proteínas para controlar a oxidação dos ácidos graxos por meio da capacidade de malonil-CoA para inibir a carnitina-palmitoil-CoA-transferase I, a etapa limitante da taxa na velocidade na absorção de ácidos graxos e oxidação pela mitocôndria. ACC-beta pode estar envolvido na regulação da oxidação dos ácidos graxos, ao invés de biossínteses de ácidos graxos. Há evidência para a presença de duas isoformas ACC-beta.

O ACC pode ser regulado pela fosforilação'desfosforilação dos resíduos de serina alvo. Por exemplo, quinase ativada por AMP úAMPKõ pode fosforilar ACC, e esta fosforilação pode inibir a capacidade de ACC para produzir malonil-CoA. Em ACACA, AMPK pode fosforilar Ser7%, Ser1200, e Ser1215 úPark S.H. et al. ú2002õ *J. Appl. Physiol.* %2µ2475-82õ. AMPK pode fosforilar Ser218 em ACACB úHardie D.G. ú1%%2õ *Biochim. Biophys. Acta* 1123µ231-8õ. Além disso, a proteína quinase dependente de cAMP úProteína Quinase A, ou PKAõ pode fosforilar ACC.

ACC pode ser regulado por transformação alostérica pelo citrato ou palmitoil-CoA. Por exemplo, o citrato pode ser um efetor positivo úisto é, o citrato pode ativar alostericamente ACC. Concentração de citrato pode ser elevada quando não é adequada acetil-CoA entrar no Ciclo de Krebs. Excesso de acetil-CoA pode, em seguida, ser convertido através de malonil-CoA para ácidos graxos. Palmitoil-CoA pode ser um efetor negativo. Palmitoil-CoA, que é o produto de Ácido Graxo Sintase úFASN, pode promover a conformação inativa do ACC, o que pode reduzir a produção de malonil-CoA úum processo de inibição de feedback. AMP pode regular as sínteses de ácidos graxos através da regulação da disponibilidade de malonil-CoA. Insulina aglutinando um recetor pode ativar uma fosfatase para desfosforilar ACC, que pode remover o efeito inibitório.

O gene de ácido graxo sintase útambém conhecido como FAS, OA-51%, SDR27X1; MGC14367; MGC15706; FASN é envolvido nas sínteses de ácido graxo. A enzima codificada por este gene é uma proteína multifuncional de aproximadamente 272 kDa, com múltiplos domínios, cada um com atividades enzimáticas distintas que podem desempenhar um papel nas biossínteses de ácidos graxos. FASN pode catalisar as sínteses de palmitato a partir de acetil-CoA e malonil-CoA, na presença de NADPH, em ácidos graxos saturados de cadeia longa. Em algumas linhagens de células de cancro, a proteína FASN foi encontrada para ser fundida com o estrogênio de recetor alfa úER-alfa, na qual o N-terminal de FASN é fundido em estrutura com o C-terminal de ER-alfa.

Proteína FASN pode existir no citosol como um dímero de subunidades idênticas. FASN consiste em três domínios catalíticos na seção N-terminal úketoacil sintase úKS,

malonil'acetiltransferase (MAT), e desidrase (DH). A seção N-terminal é separada por uma região de núcleo de cerca de 600 aminoácidos de quatro domínios C-terminais: enol redutase (ER), ketoacil redutase (KR), proteína veículo acil (ACP), e tioesterase (TE). A estrutura cristã de um ácido graxo sintase de mamífero tem sido relatada (Maier, T. et al. 2008 Science 321:1315-1322). Cada um dos domínios catalíticos de FASN pode ser alvo nos métodos de tratamento da infecção viral da invenção fornecida.

As etapas enzimáticas de sínteses de ácidos graxos podem envolver condensação descarboxilativa, redução, desidratação, e outra redução e podem resultar em uma porção acil saturada. NADPH pode ser um doador de elétrons nas reações redutivas.

Atividade Antiviral

Em vários aspectos, a presente invenção fornece métodos para o tratamento da infecção viral em um indivíduo, o método que compreende administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento, uma quantidade eficaz de um composto de Estrutura IX ou como previsto na Tabela 1.

Em vários aspectos, a presente invenção fornece métodos para o tratamento da infecção viral, o método que compreende administrar os compostos da presente invenção a um indivíduo com necessidade do mesmo agente.

A presente invenção engloba o tratamento de qualquer infecção viral que tem como alvo a via das sínteses de ácido graxo em um hospedeiro, e, em particular, através da modulação da atividade de ácidos graxos sintase. Por exemplo, os presentes métodos podem ser utilizados para

tratar a infecção da gripe, a infecção por adenovírus, a infecção pelo vírus sincicial respiratório, a infecção por poxvírus, infecção por poliomielite, a infecção por hepatite C, a infecção por febre amarela, a infecção por febre da dengue, a infecção por rinovírus, e similares.

Em vários aspetos, a presente invenção fornece métodos para o tratamento da infecção por hepatite C administrando ao indivíduo um ou mais compostos aqui descritos. Na modulação, a via de FASN no indivíduo, a infecção por hepatite C é tratada. Tem sido demonstrado que a expressão de FASN é regulada positivamente em linhagens celulares de hepatoma humano Huh7, quando estas células são infetadas com o HCV. Inibição da produção de FASN com um inibidor FASN reduziu a produção de HCV. Assim, a administração a um indivíduo dos compostos da presente invenção úYang, W. et al. ú2008õ *Hepatology* 48ú5õµ13%6-1403õ é demonstrada nos EXEMPLOS, em que a inibição FASN se correlaciona com a inibição de HCV.

Em determinados aspetos, os métodos de inibição da infecção viral podem ser realizados *in vitro*. Em outros aspetos, os métodos de inibição da infecção viral podem ser realizados *in vivo*.

Em determinados aspetos, os compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação com outros tratamentos antivirais no tratamento de infecção viral.

Em vários aspetos, a infecção viral é uma infecção por febre amarela em ser humano. Em outros aspetos, a infecção viral é uma infecção por hepatite C em ser humano. Ainda em outros aspetos, a infecção viral é uma infecção rinoviral em ser humano.

Em vários aspetos, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para o tratamento de infeção de um sujeito animal, tal como um ser humano, por qualquer um de uma pletora de vírus.

Em certos aspetos, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para a inibição de um hospedeiro por um vírus respiratório. Os vírus respiratórios são mais comumente transmitidos por gotículas transmitidas pelo ar ou secreções nasais e podem levar a um amplo espectro de doenças. Os vírus respiratórios incluem o vírus respiratório sincicial úRSV, vírus da gripe, corovírus tais como SARS, adenovírus, vírus parainfluenza e rinovírus úHRV.

De acordo com um aspeto, a presente invenção pode ser utilizada para tratar a infeção por HRV. O gênero de rinovírus é um membro da família *Picornaviridae* de vírus. Gêneros dentro da família incluem os Gêneros *Enterovirus*, *Rhinovirus*, *Cardiovirus*, *Aphthovirus*, *Hepatovirus*, *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus*, *Teschovirus*. Rinovírus humano úHRV incluem os vírus mais comuns que infetam seres humanos e podem causar o resfriado comum. HRV são líticas na natureza. Rinovírus têm genomas de RNA de sentido positivo de filamento único dentre 7,2 e 8.5kb de comprimento. Na extremidade 5' desses genomas é uma proteína codificada pelo vírus, e como mRNA de mamífero, existe também uma parte traseira poli-A 3'. O UMP 5'-terminal do RNA viral é covalentemente ligado à pequena proteína viral VPg úPaul AV, et al. *Nature* 1988, 333:668-670. UTR 5' contém dois elementos estruturais. Um é a estrutura de folha de trevo 5' envolvida nas sínteses de RNA de filamento duplo e no processo de

interrupção de tradução para a replicação (Huang H, et al. *Biochemistry* 2001, 40: 278055-8064). O outro é o local da entrada ribossomal interno (IRES) que promove a tradução da poliproteína. Além disso, elementos de replicação atuando em cis interno de espécies específicas (creio) foram identificados em enterovírus humanos (VHE), HRV-A e HRV-B (Gerber K, Wimmer E, Paul AV, *J Virol* 2001, 75: 228107-108). As partículas virais em si não são envolvidas e são icosaédricas na estrutura. Rinovírus também crescem melhor em temperaturas entre 33-35°C. Os mesmos são também sensíveis ao ambiente ácido.

Proteínas virais por HRV são transcritas como um único polipeptídeo longo, que é clivado para as proteínas não-estruturais e estruturais virais. Rinovírus são compostos por um capsídeo, que contém quatro proteínas virais VP1, VP2, VP3 e VP4 (Rossmann M., et al. 1985 *Nature* 317: 60338145-53; Smith T, et al. 1986, *Science* 233: 477081286-38). Os nucleocapsídeos isométricos são 22-40 nm de diâmetro. VP1, VP2, e VP3 formam a maior parte do capsídeo de proteína. A proteína VP4 muito menor tem uma estrutura mais prolongada e encontra-se na interface entre o capsídeo e o genoma de RNA. Existem 60 cópias de cada uma destas proteínas montadas como um icosaedro. Os anticorpos humanos que os epítomos alvo encontram-se sobre as regiões exteriores de VP1-VP3 desempenham um papel na resposta imune a HRVs.

HRVs têm dois modos gerais de transmissão: 1º através de aerossóis de gotículas respiratórias e 2º a partir de superfícies contaminadas, incluindo o contato direto de pessoa para pessoa. A principal via de entrada para rinovírus é o trato respiratório superior. Depois, um HRV liga-se a ICAM-1 (Molécula de Adesão Inter- Celular 1º,

também conhecido como recetores CD54 úGrupo de Deferenciação 54õ nas células epiteliais respiratórias. À medida que o vírus se replica e se espalha, as células infetadas liberam citocinas e quimiocinas que, por sua vez, ativam os mediadores inflamatórios. A infeção ocorre rapidamente, com o rinovírus aderindo aos recetores de superfície de 15 minutos antes de entrar no trato respiratório. O período de incubação é geralmente de 8-10 horas antes que os sintomas começam a ocorrer. HRVs são a causa mais frequente de infeção em todas as faixas etárias da população humana. Replicação é muitas vezes restringida ao trato respiratório superior que conduz a doenças auto-limitadas, tal como o resfriado comum. No entanto, infeções por HRV também podem agravar desordens das vias respiratórias preexistentes, invadir o trato respiratório inferior e levar a complicações graves.

Em outro aspeto, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para o tratamento de infeção pelo vírus da gripe através de segmentação das vias que o vírus depende para replicação ou infeção. Os vírus da gripe pertencem à família Orthomyxoviridae de vírus. Esta família também inclui vírus de Thogoto e Dhoriviruses. Existem vários tipos e subtipos de vírus da gripe conhecidos, que infetam os seres humanos e outras espécies. Vírus A do tipo da gripe infetam pessoas, pássaros, porcos, cavalos, focas e outros animais, mas as aves selvagens são os hospedeiros naturais para estes vírus. Vírus A do tipo da gripe são divididos em subtipos e nomeados na base de duas proteínas na superfície dos vírusu hemaglutinina úHAõ e neuraminidase úNAõ. Por exemplo, um "vírus H7N2" designa um subtipo A de gripe que tem uma proteína HA 7 e uma proteína NA 2. Similarmente, um vírus "H5N1" tem uma proteína HA 5 e uma proteína NA 1. Há 16 subtipos de HA conhecidos e % subtipos

de NA conhecidos. Muitas combinações diferentes de proteínas HA e NA são possíveis. Apenas alguns subtipos de gripe A — isto é, H1N1, H1N2, e H3N2 — estão atualmente em circulação geral entre as pessoas. Outros subtipos são encontrados mais comumente em outras espécies animais. Por exemplo, vírus H7N7 e H3N8 causam doença em cavalos, e H3N8 também foi recentemente mostrado para causar a doença nos cães — ver, www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm.

Agentes antivirais os quais proteínas da célula hospedeira alvo envolvidas na infecção por gripe podem ser usados para proteger os grupos de alto risco — unidades hospitalares, instituições que cuidam de idosos, indivíduos imunodeprimidos, e em um caso por base de caso. Um uso potencial para agentes antivirais é para limitar a propagação e gravidade das futuras pandemias se causadas pela gripe aviária H5N1 ou outras cepas de vírus da gripe. Vírus da gripe A aviária dos subtipos H5 e H7, incluindo H5N1, H7N7, e vírus H7N3, têm sido associados com alta patogenicidade, e infecção humana e com estes vírus variam de leve — H7N3, H7N7 — para doença fatal e grave — H7N9, H5N1. Doença humana devido à infecção com o vírus de baixa patogenicidade tem sido documentada, incluindo sintomas muito leves — por exemplo, conjuntivite — para doenças semelhantes à gripe. Exemplos de vírus de baixa patogenicidade que infectaram seres humanos incluem H7N7, H5N2, e H7N2 — ver, www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm.

Vírus B da gripe são normalmente encontrados em seres humanos, mas também podem infectar selos. Ao contrário dos vírus da gripe A, esses vírus não são classificados de acordo com o subtipo. Os vírus da gripe B podem causar morbidade e mortalidade entre os seres humanos, mas em

geral são associados com epidemias menos graves do que os vírus da gripe A. Embora os vírus da gripe do tipo B possam causar epidemias em seres humanos, os mesmos não causaram pandemias. Ver, www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm.

Vírus da gripe do tipo C causam uma doença leve em seres humanos e não causam epidemias ou pandemias. Esses vírus também podem infectar cães e porcos. Estes vírus não são classificados de acordo com o subtipo. Ver, www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm.

Os vírus da gripe diferem um do outro no que diz respeito à especificidade do receptor de superfície celular e tropismo celular, porém os mesmos usam as vias de entrada comuns. Os compostos da presente invenção, vantajosamente, atingem as vias que são comuns a vários vírus, dando origem a uma atividade antiviral mais ampla. Assim, os presentes compostos podem também ser úteis contra os vírus não-relacionados que utilizam as vias similares. Por exemplo, os agentes podem proteger as células epiteliais das vias aéreas contra vários vírus diferentes, além dos vírus da gripe.

Em certos aspectos, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para o tratamento de infecção por adenovírus. A maioria dos adenovírus comumente causam doença respiratória; sintomas de doenças respiratórias causados por infecção de adenovírus varia a partir da síndrome de resfriado comum a pneumonia, difteria, e bronquite. Os pacientes com sistemas imunes comprometidos são especialmente suscetíveis a complicações graves de infecção de adenovírus. Doença respiratória aguda grave, pela primeira vez reconhecida entre os recrutas militares

durante a II Guerra Mundial, pode ser causada por infecções por adenovírus durante as condições de aglomeração e estresse. Os adenovírus são de tamanho médio 10-100 nm, vírus icosaédrico não-envelopado contendo DNA de filamento duplo. Existem 4 tipos imunologicamente distintos 6 subgêneros A a F que podem causar infecções humanas. Os adenovírus são excepcionalmente estáveis aos agentes químicos ou físicos e condições de pH adversas, permitindo a sobrevivência prolongada fora do corpo. Alguns adenovírus, tais como AD2 e Ad5 (espécie C) usam cápsula mediada por endocitose e macropinocitose para a entrada infecciosa. Outros adenovírus, tal como Ad3 (espécie B) usam endocitose dependente de dinamin e macropinocitose para a entrada infecciosa.

Em certos aspectos, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para o tratamento de infecção pelo vírus sincicial respiratório (RSV). RSV é a causa mais comum de bronquiolite e pneumonia entre as crianças e crianças com menos de 1 ano de idade. Doença começa mais frequentemente com febre, coriza, tosse, e às vezes pieira. Durante sua primeira infecção por RSV, entre 25% e 40% das crianças e jovens têm sinais ou sintomas de bronquiolite ou pneumonia, e 0,5% a 2% requerem hospitalização. A maioria das crianças se recupera da doença em 8 a 15 dias. A maioria das crianças hospitalizadas com infecção por RSV está com menos de 6 meses de idade. RSV também provoca infecções repetidas ao longo da vida, geralmente associado a sintomas gripais moderados a grave; no entanto, a doença do trato respiratório inferior grave pode ocorrer em qualquer idade, especialmente entre o idoso ou entre aqueles com sistemas cardíacos comprometidos, pulmonares, ou imunes. RSV é um vírus de RNA envelopado, negativo-sensível. O vírion é variável em forma e tamanho (diâmetro médio entre 120 e

300 nm, é instável no meio ambiente sobrevivendo apenas em algumas horas em superfícies ambientais, e é prontamente inativado com sabão e água e desinfetantes.

Em certos aspectos, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para o tratamento de infecção pelo vírus da parainfluenza humano (HPIV). HPIVs estão em segundo lugar para o vírus sincicial respiratório (RSV) como uma causa comum da doença do trato respiratório inferior em crianças pequenas. Similar ao RSV, HPIVs podem causar infecções repetidas ao longo da vida, geralmente se manifestam por uma doença do trato respiratório superior (por exemplo, a gripe e/ou dor de garganta). HPIVs também podem causar a doença do trato respiratório inferior grave com infecção de repetição (por exemplo, pneumonia, bronquite e bronquiolite), especialmente entre os idosos, e em pacientes com sistemas imunes comprometidos. Cada um dos quatro HPIVs tem diferentes características clínicas e epidemiológicas. A característica clínica mais marcante de HPIV-1 e HPIV-2 é a laringotraqueobronquite; HPIV-1 é a principal causa de laringotraqueobronquite em crianças, enquanto HPIV-2 é menos frequentemente detectado. Ambos HPIV-1 e -2 podem causar outras doenças do trato respiratório superior e inferior. HPIV-3 é mais frequentemente associado com bronquiolite e pneumonia. HPIV-4 é raramente detectado, possivelmente porque é menos provável de causar doença grave. O período de incubação para HPIVs é geralmente de 1 a 7 dias. HPIVs são de vírus de sentido negativo, vírus de RNA de filamento único que possuem fusão e "pícos" de glicoproteína hemaglutinina-neuraminidase na sua superfície. Existem quatro tipos de serotipos de HPIV (1 a 4) e dois subtipos (4a e 4b). O vírion varia em tamanho (diâmetro médio entre 150 e 300 nm) e forma, é instável no meio ambiente

úsobreviver a algumas horas em superfícies ambientais, e é facilmente inativado com sabão e água.

Em vários aspetos, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para o tratamento de infeção por coronavírus. Coronavírus é um gênero de vírus animal que pertence à família de Coronaviridae. Os coronavírus são vírus envelopados com um genoma de RNA de filamento único de sentido positivo e uma simetria helicoidal. O tamanho do genoma de coronavírus varia de aproximadamente 16 a 31 quilobases, extraordinariamente maiores para um vírus de RNA. O nome "coronavírus" é derivado a partir da corona Latin, que significa coroa, como o envelope do vírus aparece sob microscopia de elétron para ser coroado por um anel característico de pequenas estruturas protuberantes. Esta morfologia é efetivamente formada pelos peplômeros de picos virais, que são proteínas que povoam a superfície do vírus e determinam o tropismo hospedeiro. Os coronavírus são agrupados na ordem de Nidovirales, nomeados para o nidus Latin, o que significa ninho, como todos os vírus este fim para produzir um conjunto aninhado co-terminal 3' de mRNAs subgenômicos durante a infeção. As proteínas que contribuem para a estrutura geral de todos os coronavírus são o pico, o envelope, a membrana e o nucleocapsídeo. No caso específico de SARS um domínio de recetor-aglutinação em S medeia a ligação do vírus ao seu recetor celular, enzima conversora de angiotensina 2.

A presente invenção engloba o tratamento de qualquer infeção viral que tem como alvo a via de sínteses de ácido graxo em um hospedeiro, e, em particular, modular a atividade de ácido graxo sintase. Por exemplo, os presentes métodos podem ser utilizados para tratar infeções causadas por vírus da leucemia Abelson, vírus da leucemia de murino

Abelson, vírus de Abelson, vírus de laringotraqueobronquite aguda, vírus Adelaide River, grupo de vírus associado ao Adeno, Adenovírus, vírus da doença de cavalo Africano, vírus da peste suína Africano, vírus da AIDS, parvovírus de doença Aleutian mink, Alfaretrovírus, Alfavírus, vírus relacionado a ALV, vírus Amapari, Aftovírus, Aquareovírus, Arbovírus, Arbovírus C, grupo arbovírus A, grupo arbovírus B, grupo Arenavírus, vírus da febre hemorrágica Argentina, vírus da febre hemorrágica Argentina, Arterivírus, Astrovírus, grupo herpesvírus Ateline, vírus da doença Aujeszky, vírus Aura, vírus da doença Ausduk, lyssavírus de morcego Australiano, Aviadenovírus, vírus de eritroblastose de aves, vírus da bronquite infecciosa de aves, vírus da leucemia de aves, vírus da leucose de aves, vírus da linfomatose de aves, vírus mieloblastose de aves, paramixovírus de aves, vírus pneumoencefalite de aves, vírus reticuloendoteliose de aves, vírus do sarcoma de aves, grupo retrovírus C do tipo de aves, Avihepadnavírus, Avipoxvírus, vírus B, vírus B1%, vírus Babanki, herpesvírus babuíno, baculovírus, vírus Barmah Floresta, vírus Bebaru, vírus Berrimah, Betaretrovírus, Birnavírus, vírus Bittner, vírus BK, vírus Black Creek Canal, vírus da língua azul, vírus da febre hemorrágica Boliviano, vírus da doença Boma, doença limite do vírus da ovelha, vírus borna, alfaherpesvírus de bovino 1, alfaherpesvírus de bovino 2, coronavírus de bovino, vírus da febre efêmera de bovino, vírus de imunodeficiência de bovino, vírus da leucemia de bovino, vírus de leucose de bovino, vírus mamilitite de bovino, papiloma vírus de bovino, vírus da estomatite papular de bovino, parvovírus de bovino, vírus sincicial de bovino, oncovírus do tipo C de bovino, vírus da diarreia viral de bovino, vírus Buggy Creek, grupo de vírus em forma de bala, supergrupo de vírus Bunyamwera, Bunyavirus, vírus do linfoma de Burkitt, Febre Bwamba, vírus CA, Calicivírus,

vírus da encefalite de Califórnia, vírus camelpox, vírus de canários, herpesvírus de canídeo, coronavírus canino, vírus da cinomose canina, herpesvírus canino, vírus minuto canino, parvovirose, vírus Cano Delgadito, vírus de artrite de caprino, vírus da encefalite de caprino, Vírus da Herpes de caprino, vírus Capripox, Cardiovírus, herpesvírus caviid 1, herpesvírus Cercopithecid 1, herpesvírus Cercopitecino 1, herpesvírus Cercopitecino 2, vírus Chandipura, vírus Changuinola, vírus bagre do canal, vírus Charleville, vírus da varicela, vírus Chikungunya, herpesvírus de chimpanzé, reovírus caboz, vírus de salmão chum, vírus Cocal, reovírus de salmão Coho, vírus exantema coital, vírus da febre da carraça tick de Colorado, Coltivírus, vírus SK de Columbia, vírus da gripe comum, vírus ecthima contagioso, vírus de dermatite pustular contagioso, Coronavírus, vírus Corriparta, vírus da coriza, vírus da varíola bovina, vírus coxsackie, CPV úvírus de polihedrose citoplasmática, vírus de paralisia críquete, vírus da febre hemorrágica Crimean-Congo, vírus associado ao garrotilho, Criptovírus, Cipovírus, Citomegalovírus, grupo citomegalovírus, vírus de polihedrose citoplasmática, papiloma vírus de veado, deltaretrovírus, vírus da dengue, Densovírus, Dependovírus, vírus Dhorí, vírus diplorna, vírus C Drosophila, vírus da hepatite B de pato, vírus 1 da hepatite de pato, vírus 2 da hepatite de pato, duovírus, vírus Duvenhage, vírus DWV de asa deformada, vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina oriental, vírus EB, vírus Ebola, vírus do tipo Ebola, vírus echo, echovírus, echovírus 10, echovírus 28, echovírus %, vírus ectromelia, vírus EEE, vírus EIA, vírus EIA, vírus da encefalite, vírus do grupo da encefalomiocardite, vírus da encefalomiocardite, Enterovírus, vírus elevando enzima, vírus elevando enzima úLDH, vírus de febre hemorrágica epidêmica, vírus da doença hemorrágica epizootica, vírus Epstein-Barr,

alphaherpesvirus equid 1, alphaherpesvirus equid 4, herpesvírus equid 2, vírus do aborto equino, vírus da arterite equina, vírus da encefalomielite equina, vírus da anemia infecciosa equina, morbilivírus equino, vírus rhinopneumonitis equino, rinovírus equino, vírus Eubengu, papiloma vírus de alces Européia, vírus da febre suína Européia, vírus Everglades, vírus Eyach, herpesvírus felino 1, calicivírus felino, vírus fibrossarcoma felino, herpesvírus felino, vírus da imunodeficiência felino, vírus da peritonite infecciosa felino, leucemia felina'vírus sarcoma, vírus da leucemia felina, vírus da panleucopenia felina, parvovírus felino, vírus do sarcoma felino, vírus sincicial felino, Filovírus, vírus Flanders, Flavivírus, vírus da doença da boca e pé, vírus Fort Morgan, hantavírus Four Corners, adenovírus de ave 1, vírus da boubia aviária, vírus amigo, Gammaretrovirus, vírus da hepatite GB, vírus GB, vírus do sarampo Alemão, vírus Getah, vírus da leucemia de macaco gibão, vírus da febre glandular, vírus goatpox, vírus shinner dourado, vírus Gonometta, parvovírus de ganso, vírus de granulose, vírus Gross, vírus espermófilo-listado de hepatite B, arbovírus de grupo A, vírus Guanarito, cobaia de citomegalovírus, vírus de cobaia do tipo C, vírus Hantaan, Hantavírus, reovírus de molusco difícil, vírus de fibroma de lebre, HCMV úcitomegalovírus humano, vírus 2 de hemadsorção, vírus hemaglutinante do Japão, vírus da febre hemorrágica, vírus hendra, henipaviruses, Hepadnavírus, vírus da hepatite A, grupo de vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, vírus da hepatite D, vírus da hepatite delta, vírus da hepatite E, vírus da hepatite F, vírus da hepatite G, vírus da hepatite nonA nonB, vírus da hepatite, vírus da hepatite não-humano, reovírus 3 de hepatoencefalomielite, Hepatovírus, vírus da hepatite B de garça, vírus da herpes B, vírus da herpes simples, vírus da herpes simples 1, vírus da herpes simples 2, herpesvírus, herpesvírus 7,

Herpesvírus ateles, Herpesvírus hominis, infecção de Herpesvírus, Herpesvírus saimiri, Herpesvírus suis, Herpesvírus varicellae, vírus J Highlands, rhabdovirus Hirame, vírus da cólera de porco, adenovírus humano 2, vírus da herpes alfa humano 1, vírus da herpes alfa humano 2, vírus da herpes alfa humano 3, vírus linfotrópico humano B, vírus da herpes beta humano 5, coronavírus humano, grupo citomegalovírus humano, vírus espumoso humano, vírus da herpes gama humano 4, vírus da herpes gama humano 6, vírus humano de hepatite A, grupo 1 do vírus da herpes humano, grupo 2 do vírus da herpes humano, grupo 3 do vírus da herpes humano, grupo 4 do vírus da herpes humano, herpesvírus humano 6, herpesvírus humano 8, vírus de imunodeficiência humano, vírus de imunodeficiência humano 1, vírus de imunodeficiência humano 2, papiloma vírus humano, vírus da leucemia de células T humanas, vírus da leucemia de células T humanas, vírus da leucemia de células T humanas II, vírus da leucemia de células T humanas III, vírus do linfoma de células T humanas I, vírus do linfoma de células T humanas II, tipo 1 do vírus linfotrópico de células T humanas, tipo 2 do vírus linfotrópico de células T humanas, T vírus I linfotrópico humano, vírus II linfotrópico T humano, vírus III linfotrópico T humano, Ichnovirus, vírus da gastroenterite infantil, vírus da rinotraqueíte bovina infecciosa, vírus da necrose hematopoiética infecciosa, vírus da necrose pancreática infecciosa, vírus da gripe A, vírus da gripe B, vírus C da gripe, vírus D da gripe, vírus pr8 da gripe, vírus iridescente de inseto, vírus de inseto, iridovírus, vírus B Japonês, vírus da encefalite Japonês, vírus JC, vírus Junin, vírus da herpes associados ao sarcoma Kaposi, vírus Kemerovo, vírus do rato de Kilham, vírus Klamath, vírus Kolongo, vírus da febre hemorrágica Coreano, vírus Kumba, vírus da doença da floresta Kysanur, vírus Kyzylagach,

vírus La Crosse, vírus elevando dehidrogenase láctica, vírus de dehidrogenase láctica, vírus Lagos bat, vírus Langur, parvovírus lapine, vírus da febre de Lassa, vírus de Lassa, vírus de rato latente, vírus LCM, vírus Leaky, Lentivírus, Leporipoxvirus, vírus da leucemia, leukovirus, vírus da doença de pele lumpi, vírus associado a linfadenopatia, Linfocriptovírus, vírus de coriomeningite linfocítica, grupo de vírus linfoproliferativo, vírus Machupo, vírus da coceira louca, grupo oncovírus do tipo de mamífero B, retrovírus do tipo de mamífero B, grupo retrovírus do tipo de mamífero C, retrovírus do tipo de mamífero D, vírus do tumor mamário, vírus Mapuera, vírus Marburg, vírus do tipo Marburg, vírus de macaco Mason Pfizer, Mastadenovirus, vírus Mayaro, vírus ME, vírus do sarampo, vírus Menangle, vírus Mengo, Mengovirus, vírus Middelburg, vírus do nódulo ordenhadores, vírus da enterite vison, vírus minuto de camundongos, vírus relacionado a MLV, vírus MM, vírus Mokola, Molluscipoxvirus, vírus contagioso de molusco, vírus de macaco B, vírus de macaco pox, Mononegavirales, Morbillivirus, vírus Mount Elgon bat, citomegalovírus de camundongo, vírus da encefalomielite de camundongo, vírus da hepatite de camundongo, vírus de camundongo K, vírus da leucemia de camundongo, vírus do tumor mamário de camundongo, vírus minuto de camundongo, vírus de pneumonia de camundongo, vírus da poliomielite de camundongo, poliomavírus de camundongo, vírus do sarcoma de camundongo mouse, vírus mousepox, vírus de Moçambique, vírus Mucambo, vírus da doença da mucosa, vírus da caxumba, vírus da herpes beta de murid 1, citomegalovírus de murid 2, grupo citomegalovírus de murino, vírus da encefalomielite de murino, vírus da hepatite de murino, vírus da leucemia de murino, vírus induzindo nódulo de murino, poliomavírus de murino, vírus do sarcoma de murino, Muromegalovirus, vírus da encefalite Murray Valley, vírus

mixoma, Myxovirus, Myxovirus multiforme, Myxovirus parotitidis, vírus da doença de ovelha Nairobi, Nairovirus, Nanirnavirus, vírus Nariva, vírus Ndumo, vírus Neethling, vírus Nelson Bay, vírus neurotrópico, Novo Arenavírus Mundial, vírus pneumonite do recém-nascido, vírus da doença de Newcastle, vírus Nipah, vírus noncitopatogênico, vírus Norwalk, vírus de polihedrose nuclear úNPV, vírus de pescoço mamilo, vírus O'nyong'nyong, vírus Ockelbo, vírus oncogênico, partícula do tipo vírus oncogênico, oncornavirus, Orbivirus, vírus Orf, vírus Oropouche, Orthohepadnavirus, Orthomyxovirus, Orthopoxvirus, Orthoreovirus, Orungo, papiloma vírus ovinos, vírus da febre catarral ovinos, vírus da herpes de coruja macaco, vírus Palyam, Papiloma vírus, Papiloma vírus sylvilagi, Papovavírus, vírus da parainfluenza, vírus da parainfluenza tipo 1, vírus da parainfluenza tipo 2, vírus da parainfluenza tipo 3, vírus da parainfluenza tipo 4, Paramyxovirus, Parapoxvirus, vírus paravaccinia, Parvovírus, Parvovírus B1%, grupo parvovirose, Pestivirus, Phlebovirus, vírus da cinomose focina, Picodnavirus, Picornavirus, citomegalovírus de porco - vírus pigeonpox, vírus Piry, vírus Pixuna, vírus da pneumonia de camundongos, Pneumovírus, vírus da poliomielite, poliovírus, Polydnavirus, vírus poliédrico, vírus do polioma, Polyomavirus, Polyomavirus bovis, Polyomavirus cercopithecii, Polyomavirus hominis 2, Polyomavirus maccacae 1, Polyomavirus muris 1, Polyomavirus muris 2, Polyomavirus papionis 1, Polyomavirus papionis 2, Polyomavirus sylvilagi, Pongine herpes vírus 1, vírus da diarreia epidêmica suína, vírus da encefalomielite hemaglutinante suína, parvovírus suíno, vírus da gastroenterite transmissível suíno, vírus tipo C suíno, vírus da varíola, poxvirus, poxvirus Variolae, vírus Prospect Hill, Provírus, vírus pseudocowpox, vírus de pseudorraiva, vírus

psittacinepox, vírus quailpox, vírus fibroma de coelho, vírus vacuolating renal de coelho, papiloma vírus de coelho, vírus da raiva, parvovirose guaxinim, vírus raccoonpox, vírus Ranikhet, citomegalovírus de rato, parvovirose de rato, vírus de rato, vírus de Rauscher, vírus vaccinia recombinante, vírus recombinante, reovírus 1, reovírus 2, reovírus 3, vírus répteis do tipo C, vírus de infecção respiratória, vírus sincicial respiratório, vírus respiratório, vírus reticuloendoteliose, Rhabdovirus, Rhabdovirus Carpia, Rhadinovirus, Rinovírus, Rhizidiovirus, vírus da febre Rift Valley, vírus de Riley, vírus da peste bovina, vírus do tumor de RNA, vírus Ross River, Rotavírus, vírus rougeole, vírus do sarcoma de Rous, vírus da rubelle, vírus da rubéola, Rubi vírus, vírus encefalite de outono Russo, vírus símio SA 11, vírus SA2, vírus Sabiá, vírus Sagiyama, vírus da herpes de Saimirine 1, vírus da glândula salivar, grupo de vírus da febre sandfly, vírus Sandjimba, vírus de SARS, SDAV úviro sialodacryoadenitis, vírus sealpox, Vírus Semliki de Floresta, vírus Seoul, vírus sheeppox, vírus de fibroma Shope, vírus de papiloma Shope, vírus espumoso símio, vírus da hepatite A símio, vírus da imunodeficiência humano símio, vírus da imunodeficiência símio, vírus da parainfluenza símio, vírus linfotrópico de células T símio, vírus símio, vírus símio 40, Simplexvirus, vírus Sin Nombre, vírus Sindbis, vírus da varíola, vírus da febre hemorrágica da América do Sul, vírus sparrowpox, Spumavirus, vírus do fibroma de esquilo, retrovírus de macaco esquilo, grupo de vírus SSV 1, STLV úviro linfotrópico T símio do tipo I, STLV úviro linfotrópico T símio do tipo II, STLV úviro linfotrópico T símio do tipo III, vírus da estomatite papulosa, vírus submandibular, vírus da herpes alfa suid 1, vírus da herpes suid 2, Suipoxvirus, vírus da febre de pântano, vírus da varíola suína, vírus da leucemia de camundongo da Suíça,

vírus TAC, vírus complexo Tacaribe, vírus Tacaribe, vírus Tanapox, vírus Taterapox, reovírus Tench, vírus da encefalomyelitis de Theiler, vírus de Theiler, vírus Thogoto, vírus Thottapalayam, vírus da encefalite Tick borne, vírus Tioman, Togavírus, Torovírus, vírus de tumor, vírus Tupaia, vírus de rinotraqueíte, vírus turkeypox, retrovírus do tipo C, oncovírus do tipo D, grupo retrovírus do tipo D, rhabdovirus de doença ulcerativa, vírus Una, grupo de vírus Uukuniemi, vírus vaccinia, vírus vacuolating, vírus zoster varicela, Varicellovirus, vírus Varicola, vírus principal da varíola, vírus da varíola, vírus da doença Vasin Gishu, vírus VEE, vírus da encefalite equina da Venezuela, vírus da encefalomyelitis equina da Venezuela, vírus da febre hemorrágica da Venezuela, vírus da estomatite vesicular, Vesiculovírus, vírus Vilyuisk, retrovírus de víbora, vírus da septicemia hemorrágica viral, vírus Visna Maedi, vírus Visna, vírus volepox, VSV úviro da estomatite vesicular, vírus Wallal, vírus Warrego, vírus da verruga, vírus WEE, vírus West Nile, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalomyelitis equina ocidental, vírus Whartaroa, vírus do vômito de inverno, vírus marmota de hepatite B, vírus do sarcoma de macaco lanoso, vírus tumor de ferida, vírus WRSV, vírus tumor de macaco Yaba, vírus Yaba, Yatapoxvirus, vírus da febre amarela, e o vírus Yug Bogdanovac.

Utilidade nas Desordens Metabólicas

Em vários aspectos, os compostos da presente invenção têm utilidade no tratamento de doenças metabólicas. FASN demonstrou estar envolvido na regulação da glicose, metabolismo de lipídeos e colesterol. Camundongos com uma inativação específica do fígado de FASN têm fisiologia normal, a não ser que alimentados com uma dieta de teor de

gordura zero, no caso em que os mesmos desenvolvem hipoglicemia e fígado gordo, ambos os quais são invertidos com a gordura alimentar. úChakravarthy, M.V., et al. ú2005õ *Cell Metabolism* 1p30%-322õ. Camundongos Db'+ alimentados com uma dieta de alto teor de frutose exibem níveis de triglicerídeos do fígado reduzidos e melhoram a sensibilidade à insulina quando tratados por 28 dias com platensimicin, um inibidor covalente de FASN. úWu, M. et al. ú2011õ *PNAS* 108 ú13õp5378-5383õ. Os níveis de glicose no ambiente são também reduzidos em camundongos *db/db* seguindo tratamento com platensimicin. Estes resultados fornecem evidências de que a inibição de FASN pode trazer benefícios terapêuticos relevantes em modelos animais de diabetes e desordens metabólicas relacionadas. Assim, os inibidores de FASN descritos são ã teis no tratamento de doenças caracterizadas por desregulação nestes sistemas. Sem limitação, os exemplos incluem esteatose e diabete.

Atividade de Anticancro

Em vários aspetos, a presente invenção fornece métodos para tratar o cancro no indivíduo, o método que compreende administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de Estruturas úIõ, úIIõ, úIIIõ, úIVõ, úVõ, úVIõ, úVIIõ, úVIIIõ, úIXõ, úXõ, úXIõ, ou tal como previsto na Tabela 1. Em outros aspetos, os compostos possuindo a Estrutura úIõ, úIIõ, úIIIõ, úIVõ, úVõ, úVIõ, úVIIõ, úVIIIõ, úIXõ, úXõ, úXIõ ou tal como fornecidos na Tabela 1 podem ser utilizados para a fabricação de um medicamento para o tratamento do cancro.

Em certos aspetos, a presente invenção fornece um método para inibir o crescimento de células tumorais em um

indivíduo, o método que compreende administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de Estrutura $\text{úI}\text{ô}$, $\text{úII}\text{ô}$, $\text{úIII}\text{ô}$, $\text{úIV}\text{ô}$, $\text{úV}\text{ô}$, $\text{úVI}\text{ô}$, $\text{úVII}\text{ô}$, $\text{úVIII}\text{ô}$, $\text{úIX}\text{ô}$, $\text{úX}\text{ô}$, $\text{úXI}\text{ô}$, ou, tal como previsto na Tabela 1. Em outros aspetos, o tumor pode ser derivado a partir de ovário, mama, pulmão, tiroide, nódulo linfático, rim, uréter, bexiga, ovário, teste, próstata, osso, músculo esquelético, medula óssea, estômago, esófago, intestino delgado, cólon, reto, pâncreas, fígado, músculo liso, cérebro, medula espinal, nervos, ouvidos, olhos, nasofaringe, orofaringe, glândula salivar, ou tecido do coração. Em certos aspetos, os compostos presentes podem ser administrados concomitantemente com um ou mais tratamentos de anticâncer adicionais.

Células cancerosas se proliferam rapidamente para ativar a via de sínteses de ácido graxo para fornecer os altos níveis de lipídeos necessários para o conjunto de membrana e metabolismo oxidativo. ¶ Flavin, R. et al. ¶ 2010 *Future Oncology*. 6 ¶ 4 ¶ 551-562. Inibidores das sínteses de ácidos graxos foram demonstrados em atividade *in vivo* em modelos de cancro pré-clínicos. ¶ Orita, H. et al. ¶ 2007 *Clinical Cancer Research*. 13 ¶ 23 ¶ 713%-7145 and Puig, T. et al. ¶ 2011 *Breast Cancer Research*, 13 ¶ 6 ¶ R131. Além disso, as sínteses de ácidos graxos suportam nova formação de vasos sanguíneos e inibidores desta via têm atividade em modelos *in vitro* de angiogênese. ¶ Browne, C.D., et al. ¶ 2006, *The FASEB Journal*, 20 ¶ 12 ¶ 2027-2035. Os compostos presentemente descritos demonstraram a capacidade de induzir seletivamente a captura do ciclo de células em células HUVEC, sem causar a morte celular em geral por apoptose. Ver EXEMPLOS.

O tratamento do cancro da presente invenção inclui um

efeito antitumoral que pode ser avaliado por meios convencionais, tais como a taxa de resposta, o tempo para a progressão da doença e/ou a taxa de sobrevivência. Efeitos antitumorais da presente invenção incluem, mas não são limitados a, inibição do crescimento tumoral, atraso do crescimento tumoral, regressão do tumor, encolhimento do tumor, aumento do tempo de regeneração do tumor na cessação do tratamento e retardamento da progressão da doença. Por exemplo, o mesmo é esperado que quando a combinação da presente invenção é administrada a um animal de sangue quente, tal como um ser humano, em necessidade de tratamento para o cancro envolvendo um tumor sólido, um tal método de tratamento produzirá um efeito, como medido, por exemplo, um ou mais de: a extensão do efeito antitumoral, a taxa de resposta, o tempo para a progressão da doença e taxa de sobrevivência.

Métodos de Tratamento

Também aqui fornecidas são as composições farmacêuticas que compreendem os compostos da presente invenção. As composições presentes e métodos têm atividade antiviral e/ou anticancro.

Em vários aspetos, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem qualquer um dos compostos de Estruturas I , II , III , IV , V , VI , VII , VIII , IX , X , ou XI , e um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Em certos aspetos, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem qualquer um dos compostos da Tabela 1 e um veículo, excipiente, ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Certos aspetos da presente invenção referem-se a métodos de utilização de composições farmacêuticas e kits que compreendem um ou mais agentes que inibem as vias de sínteses de ácido graxo para inibir ou diminuir uma infeção viral ou para o tratamento de cancro. Certos aspetos da presente invenção referem-se a métodos de utilização de composições farmacêuticas e kits que compreendem um ou mais agentes que inibem ácido graxo sintase para inibir ou diminuir uma infeção viral ou para o tratamento de cancro. Outro aspeto da presente invenção proporciona métodos, composições farmacêuticas, e kits para o tratamento de indivíduos animais que têm uma infeção viral ou cancro ou em risco de desenvolver uma infeção viral ou cancro. O termo "indivíduo" como usado aqui inclui seres humanos bem como outros. O termo "tratamento" como usado aqui inclui atingir um benefício terapêutico e/ou um benefício profilático. Pelo benefício terapêutico significou a erradicação ou melhoria da infeção viral subjacente. Além disso, um benefício terapêutico é alcançado com a erradicação ou melhoria de um ou mais dos sintomas fisiológicos associados com a infeção viral subjacente tal que um aperfeiçoamento é observado no indivíduo animal, não obstante o fato de que o indivíduo ainda pode ser atingido com o vírus subjacente.

Durante os aspetos onde um benefício profilático é desejado, uma composição farmacêutica da invenção pode ser administrada a um paciente em risco de desenvolver infeção viral, tal como HRV, ou HIV, ou a um paciente com um mais dos sintomas fisiológicos de uma infeção viral, embora o diagnóstico da condição pode não ter sido feito. Administração pode prevenir a infeção viral a partir do desenvolvimento, ou pode reduzir, diminuir, encurtar e/ou

de outra forma melhorar o desenvolvimento da infecção viral. A composição farmacêutica pode modular a via de sínteses de ácido graxo, por exemplo, expressão do gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*. Em que, o termo modular inclui inibição da via de sínteses de ácido graxo, por exemplo, expressão do gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN* ou alternativamente ativação da via de sínteses de ácido graxo, por exemplo, expressão do gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*.

Reduzir a atividade da via de sínteses de ácido graxo, por exemplo, expressão do gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*, é também conhecida como "inibir" a via de sínteses de ácido graxo, por exemplo, expressão do gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*. O termo "inibir" e suas conjugações gramaticais, tal como "inibitório", não requerem a inibição completa, mas referem-se a uma redução na atividade de sínteses de ácido graxo, por exemplo, expressão do gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*. Em outro aspeto, essa redução é de pelo menos 50%, pelo menos 75%, pelo menos $\geq$ 0%, e pode ser de, pelo menos $\geq$ 5% da atividade da enzima na ausência do efeito inibidor, por exemplo, na ausência de um inibidor. Por outro lado, a frase "não inibir" e suas conjugações gramaticais referem-se a situações em que não há menos do que 20%, menos do que 10%, e pode ser menos do que 5%, de redução na atividade enzima na presença do agente. Além disso, a frase "não inibe substancialmente" e suas conjugações gramaticais referem-se a situações em que não é menos do que 30%, menos do que 20%, e em alguns aspetos, menos do que 10% de redução na atividade de enzima na presença do agente.

Aumentar a atividade da via de sínteses de ácido graxo, por exemplo, expressão do gene *FASN* ou atividade de proteína

FASN é também conhecida como "ativar" a via de sínteses de ácido graxo, por exemplo, expressão do gene *FASN* ou atividade de proteína FASN. O termo "ativado" e suas conjugações gramaticais, tal como "ativar", não necessitam de ativação completa, mas referem-se a um aumento na atividade da via de sínteses de ácido graxo, por exemplo, expressão do gene *FASN* ou atividade de proteína FASN. Em outro aspeto, tal aumento é de pelo menos 50%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, e pode ser de, pelo menos 85% da atividade da enzima na ausência do efeito de ativação, por exemplo, na ausência de um ativador. Por outro lado, a frase "não ativa" e suas conjugações gramaticais referem-se a situações em que não é menos do que 20%, menos do que 10%, e pode ser menos do que 5%, de um aumento na atividade de enzima na presença do agente. Além disso, a frase "não ativa substancialmente" e suas conjugações gramaticais referem-se a situações em que não é menos do que 30%, menos do que 20%, e em outro aspeto menos do que 10% de um aumento na atividade de enzima na presença do agente.

A capacidade de reduzir a atividade da enzima é uma medida da potência ou a atividade de um agente, ou combinação de agentes, para ou contra a enzima. Potência pode ser medida pela célula livre, células inteiras e/ou ensaios *in vivo* em termos de IC50, K_i e/ou os valores de ED50. Um valor de IC50 representa a concentração de um agente necessária para inibir a atividade da enzima para metade (50%), sob um determinado conjunto de condições. Um valor de K_i representa a constante de afinidade de equilíbrio para a aglutinação de um agente de inibição para a enzima. Um valor de ED50 representa a dose de um agente necessária para efetuar uma resposta semimáxima em um ensaio biológico. Mais detalhes sobre estas medidas serão apreciados por aqueles versados na técnica, e podem ser

encontrados em textos padrão na bioquímica, enzimologia, e similares.

A presente invenção também inclui kits que podem ser usados para tratar infecções virais ou tratar cancro. Estes kits compreendem um agente ou combinação de agentes que inibem a via de síntese de ácido graxo, por exemplo, expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN* e, opcionalmente, instruções ensinando o uso do kit de acordo com os vários métodos e abordagens descritos aqui. Tais kits também podem incluir informações, tais como referências de literatura, materiais de instrução de embalagem, resultados de processo clínico e/ou resumos destes e similares, as quais indicam ou estabelecem as atividades e/ou vantagens do agente. Tais informações podem ser baseadas nos resultados de vários estudos, por exemplo, estudos usando animais experimentais envolvendo modelos *in vivo* e estudos baseados em processos clínicos com ser humano. Os kits descritos aqui podem ser fornecidos, comercializados e/ou promovidos para profissionais de saúde, incluindo médicos, enfermeiros, farmacêuticos, funcionários de farmácia e terapêutica, e similares.

Formulações, Vias de Administração e Doses Eficazes

Outro aspeto da presente invenção refere-se a formulações, vias de administração e doses eficazes para composições farmacêuticas compreendendo um agente ou combinação de agentes da presente invenção. Tais composições farmacêuticas podem ser usadas para tratar infecções virais, conforme descrito acima.

Compostos da invenção podem ser administrados como formulações farmacêuticas incluindo aquelas adequadas para

administração oral incluindo bucal e sublingual, retal, nasal, tópica, por adesivo transdérmico, pulmonar, vaginal, por supositório ou parenteral incluindo intramuscular, intra-arterial, intratecal, intradérmica, intraperitoneal, subcutânea e intravenosa ou em uma forma adequada para administração por aerossol, inalação ou insuflação. Informações gerais sobre sistemas de administração de droga podem ser encontradas em Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. 1975).

Em vários aspectos, a composição farmacêutica inclui veículos e excipientes incluindo, mas não limitado a, tampões, carboidratos, manitol, proteínas, polipeptídeos ou aminoácidos, tais como glicina, antioxidantes, bacteriostáticos, agentes quelantes, agentes de suspensão, agentes espessantes e/ou conservantes, água, óleos incluindo aqueles de petróleo, de origem animal, vegetal ou sintética, tais como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo e similares, soluções salinas, soluções de dextrose e glicerol aquosas, agentes aromatizantes, agentes corantes, removedores de autocolantes e outros aditivos, adjuvantes ou ligantes aceitáveis, outras substâncias auxiliares farmacêuticamente aceitáveis, conforme necessário, para aproximar condições fisiológicas, tais como agentes tamponantes de pH, agentes de ajuste de tonicidade, agentes emulsificantes, agentes umectantes e similares. Exemplos de excipientes incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado seco, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e similares. Em outro aspecto, a preparação farmacêutica é substancialmente livre de conservantes. Em outro aspecto, a

preparação farmacêutica pode conter pelo menos um conservante. Metodologia geral sobre formas de dosagem farmacêuticas é encontrada em Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems úLippencott Williams É Wilkins, Baltimore Md. ú1%%õõ. Será reconhecido que, embora qualquer veículo adequado conhecido àqueles versados na técnica possa ser empregado para administrar as composições desta invenção, o tipo de veículo variará dependendo do modo de administração.

Os compostos também podem ser encapsulados dentro de lipossomas usando tecnologia bem conhecida. Microesferas biodegradáveis também podem ser empregues como veículos para as composições farmacêuticas desta invenção. Microesferas biodegradáveis adequadas são divulgadas, por exemplo, nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 4.877.726, 5.075.107, 5.288.647, 5.811.128, 5.820.883, 5.853.633, 5.814.344 e 5.842.252.

O composto pode ser administrado em lipossomas ou microesferas úou micropartículasõ. Métodos para preparar lipossomas e microesferas para administração a um paciente são bem conhecidos àqueles versados na técnica. A Patente dos Estados Unidos No. 4.788.734, cujo conteúdo é incorporado aqui por referência, descreve métodos para encapsular materiais biológicos em lipossomas. Essencialmente, o material é dissolvido em uma solução aquosa, os fosfolipídeos e lipídeos adequados adicionados, juntamente com tensoativos se necessário, e o material dialisado ou sonicado, conforme necessário. Uma revisão de métodos conhecidos é fornecida por G. Gregoriadis, Capítulo 14, "Liposomes", Drug Carriers in Biology and Medicine, pp. 287-341 úImpressão Acadêmica, 1978õ.

Microesferas formadas de polímeros ou proteínas são bem conhecidas àqueles versados na técnica e podem ser adaptadas para a passagem através do trato gastrointestinal diretamente para a corrente sanguínea. Alternativamente, o composto pode ser incorporado e as microesferas, ou compósito de microesferas, implantadas para liberação lenta ao longo de um período de tempo variando de dias a meses. Ver, por exemplo, Patentes dos Estados Unidos Nos. 4.06.474, 4.25.673 e 3.625.214, e Jein, TIPS 155-157 (1978), cujos conteúdos são incorporados aqui por referência.

A concentração de droga pode ser ajustada, o pH da solução tamponada e a isotonicidade ajustados para serem compatíveis com injeção intravenosa, como é bem conhecido na técnica.

Os compostos da invenção podem ser formulados como uma solução ou suspensão estéril, em veículos adequados, bem conhecida na técnica. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais bem conhecidas ou podem ser esterilizadas por filtração. As soluções aquosas resultantes podem ser embaladas para uso no estado em que se encontram ou liofilizadas, a preparação liofilizada sendo combinada com uma solução estéril antes da administração. Formulações e veículos adicionais adequados são descritos em Remington "The Science and Practice of Pharmacy" 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD, cujos ensinamentos são incorporados aqui por referência em suas totalidades.

Os agentes ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser fornecidos isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes diferentes, ou com uma ou mais formas diferentes.

Por exemplo, uma formulação pode compreender um ou mais agentes em proporções específicas, dependendo das potências relativas de cada agente e da indicação pretendida. Por exemplo, em composições para atingir dois alvos hospedeiros diferentes e onde potências são similares, cerca de uma proporção de 1:1 de agentes pode ser usada. As duas formas podem ser formuladas em conjunto, na mesma unidade de dosagem, por exemplo, em um creme, supositório, comprimido, cápsula, spray aerossol, ou pacote de pó para ser dissolvido em uma bebida; ou cada forma pode ser formulada em uma unidade separada, por exemplo, dois cremes, dois supositórios, dois comprimidos, duas cápsulas, um comprimido e um líquido para dissolver o comprimido, dois sprays aerossol, ou um pacote de pó e um líquido para dissolver o pó, etc.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se àqueles sais que mantêm a eficácia e propriedades biológicas dos agentes usados na presente invenção, e os quais não são biologicamente, ou de outra forma, indesejáveis. Por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável não interfere no efeito benéfico de um agente da invenção de inibição da via de síntese de ácido graxo, por exemplo, inibindo expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*.

Sais típicos são aqueles dos íons inorgânicos, tais como, por exemplo, íons de sódio, potássio, cálcio, magnésio, e similares. Tais sais incluem sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido lático, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido maleico. Além disso, se o agente(s) contiver um grupo

carbóxi ou outro grupo ácido, este pode ser convertido em um sal de adição farmacêuticamente aceitável com bases inorgânicas ou orgânicas. Exemplos de bases adequadas incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, amônia, ciclohexilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, e similares.

Um éster ou amida farmacêuticamente aceitável refere-se àqueles que mantêm eficácia e propriedades biológicas dos agentes usados na presente invenção, e os quais não são biologicamente, ou de outra forma, indesejáveis. Por exemplo, o éster ou amida não interfere no efeito benéfico de um agente da invenção de inibição da via de síntese de ácido graxo, por exemplo, inibindo expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*. Ésteres típicos incluem etil, metil, isobutil, etilenoglicol, e similares. Amidas típicas incluem amidas não substituídas, alquil amidas, dialquil amidas, e similares.

Em outro aspeto, um agente pode ser administrado em combinação com um ou mais compostos, formas e/ou agentes diferentes, por exemplo, conforme descrito acima. Composições farmacêuticas compreendendo combinações de um inibidor de via de síntese de ácido graxo, por exemplo, um inibidor de expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*, com um ou mais agentes ativos diferentes podem ser formuladas para compreender algumas proporções molares. Por exemplo, proporções molares de cerca de 1:1 a cerca de 1:100 de um inibidor de via de síntese de ácido graxo, por exemplo, um inibidor de expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*, para o outro agente ativo podem ser usadas. Em um subconjunto dos aspetos, a faixa de proporções molares de inibidor de via de síntese de ácido graxo, por exemplo, um inibidor de expressão de gene *FASN*

ou atividade de proteína FASN; outro agente ativo é selecionada de cerca de 80µ20 a cerca de 20µ80, cerca de 75µ25 a cerca de 25µ75, cerca de 70µ30 a cerca de 30µ70, cerca de 66µ33 a cerca de 33µ66, cerca de 60µ40 a cerca de 40µ60, cerca de 50µ50, e cerca de 10µ10 a cerca de 10µ0. A proporção molar de um inibidor de via de síntese de ácido graxo, por exemplo, um inibidor de expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína FASN; outro agente ativo pode ser de cerca de 1µ% e, em outro aspeto, pode ser de cerca de 1µl. Os dois agentes, formas e/ou compostos podem ser formulados em conjunto, na mesma unidade de dosagem, por exemplo, em um creme, supositório, comprimido, cápsula ou pacote de pó para ser dissolvido em uma bebida; ou cada agente, forma e/ou composto pode ser formulado em unidades separadas, por exemplo, dois cremes, supositórios, comprimidos, duas cápsulas, um comprimido e um líquido para dissolver o comprimido, um spray aerossol, um pacote de pó e um líquido para dissolver o pó, etc.

Se necessário ou desejável, os agentes e/ou combinações de agentes ainda podem ser administrados com outros agentes. A escolha dos agentes que podem ser coadministrados com os agentes e/ou combinações de agentes da presente invenção pode depender, pelo menos em parte, da condição a ser tratada. Agentes de uso específico nas formulações da presente invenção incluem, por exemplo, qualquer agente tendo um efeito terapêutico para uma infecção viral, incluindo, por exemplo, drogas usadas para tratar condições inflamatórias. Por exemplo, em tratamentos para HRV, em alguns aspetos, as formulações da presente invenção podem adicionalmente conter uma ou mais drogas anti-inflamatórias convencionais, tal como uma NSAID, por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, cetoprofeno ou aspirina. Em alguns aspetos alternativos para o tratamento de influenza,

as formulações da presente invenção podem adicionalmente conter um ou mais agentes antivirais de influenza convencionais, tais como amantadina, rimantadina, zanamivir e oseltamivir. Em tratamentos para infecções retrovirais, tal como HIV, as formulações da presente invenção podem adicionalmente conter uma ou mais drogas antivirais convencionais, tais como inibidores de protease úlopinavir'ritonavir úKaletra[®], indinavir úCrixiva[®], ritonavir úNorvir[®], nelfinavir úViracept[®], cápsulas rígidas em gel de saquinavir úInvirase[®], atazanavir úReyata[®], amprenavir úAgenerase[®], fosamprenavir úTdzir[®], tipinavir úAptivus[®] [®], inibidores de transcriptase reversa, incluindo inibidores não nucleosídeos e nucleosídeos'nucleotídeos úAZT úzidovudina, Retrovir[®], ddI údidanosina, Vide[®], 3TC úlamivudina, Epivir[®], d4T ústavudina, Zerit[®], abacavir úZiagen[®], FTC úemtricitabina, Emtriva[®], tenofovir úViread[®], efavirenz úSustiva[®] e nevirapina úViramune[®] [®], inibidores de fusão T20 úenfuvirtida, Fuzeon[®], inibidores de integrase úMK- 0518 e GS- 137[®], e inibidores de maturação úA-457 úBevirimat[®] [®]. Como outro exemplo, as formulações podem adicionalmente conter um ou mais suplementos, tais como vitamina C, E e outros antioxidantes.

Em alguns aspetos, os compostos da presente divulgação podem ser administrados em combinação com um agente terapêutico de cancro conhecido. Por exemplo, os compostos podem ser administrados em combinação com paclitaxel úcomercialmente disponível como Taxol, Bristol-Myers Squibb[®], doxorubicina útambém conhecida com o nome comercial de adriamicina[®], vincristina úconhecida com os nomes comerciais de oncovin, vincasar PES e vincrex[®], actinomicina D, altretamina, asparaginase, bleomicina, bussulfano, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, citarabina,

dacarbazina, daunorrubicina, epirubicina, etoposide, fludarabina, fluorouracil, gemcitabina, hidroxiureia, idarrubicina, ifosfamida, irinotecano, lomustina, melfalano, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitozantrona, oxaliplatina, procarbazona, esteroides, estreptozocina, taxotere, tamozolomida, tioguanina, tiotepa, tomudex, topotecano, treosulfan, UFT úracil-tegufur, vinblastina e vindesina, ou similares.

O agente ativo ou sais, ésteres ou amidas farmacologicamente aceitáveis do mesmo pode ser administrado por si só ou na forma de uma composição farmacêutica em que o agente ativo está em uma mistura ou solução com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis. Uma composição farmacêutica, conforme usado aqui, pode ser qualquer composição preparada para administração a um indivíduo. Composições farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção podem ser formuladas de um modo convencional usando um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis, compreendendo excipientes, diluentes e/ou auxiliares, por exemplo, os quais facilitam o processamento dos agentes ativos em preparações que podem ser administradas. Formulação adequada pode depender, pelo menos em parte, da via de administração escolhida. O agente ativo ou sais, ésteres ou amidas farmacologicamente aceitáveis do mesmo, pode ser administrado a um paciente usando uma série de vias ou modos de administração, incluindo aplicações oral, bucal, tópica, retal, transdérmica, transmucosa, subcutânea, intravenosa e intramuscular, bem como por inalação.

Para a administração oral, os agentes podem ser formulados facilmente por combinação do agente ativo com veículos farmacologicamente aceitáveis bem conhecidos na técnica.

Tais veículos permitem que os agentes da invenção sejam formulados como comprimidos, incluindo comprimidos mastigáveis, pílulas, drágeas, cápsulas, pastilhas, balas, líquidos, géis, xaropes, pastas, pós, suspensões, elixires, wafers, e similares, para ingestão oral por um paciente a ser tratado. Tais formulações podem compreender veículos farmacêuticamente aceitáveis incluindo diluentes ou excipientes sólidos, meios aquosos estéreis e vários solventes orgânicos não tóxicos. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que também podem atuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, conservantes, agentes de desintegração de comprimido, ou um material encapsulante. Em pós, o veículo é geralmente um sólido finamente dividido que é uma mistura com o componente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o componente ativo é geralmente misturado com o veículo tendo a capacidade de ligação necessária em proporções adequadas e compactados na forma e tamanho desejados. Os pós e comprimidos preferencialmente contêm de cerca de um (1) a cerca de setenta (70) por cento do composto ativo. Veículos adequados incluem, mas não estão limitados a, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau, e similares. Geralmente, os agentes da invenção serão incluídos em níveis de concentração variando de cerca de 0,5%, cerca de 5%, cerca de 10%, cerca de 20%, ou cerca de 30% a cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80% ou cerca de 100% em peso da composição total de formas de dosagem orais, em uma quantidade suficiente para fornecer uma unidade de dosagem desejada.

As suspensões aquosas para utilização oral podem conter

agenteusõ desta invenção com excipientes farmacêuticamente aceitáveis, tais como um agente de suspensão úpor exemplo, metilceluloseõ, um agente umectante úpor exemplo, lecitina, lisolecitina e'ou um álcool graxo de cadeia longaõ, bem como agentes corantes, conservantes, agentes aromatizantes, e similares.

Em outro aspeto, óleos ou solventes não aquosos podem ser requeridos para que os agentes resultem em uma solução, devido a, por exemplo, presença de grandes porçõ es lipofílicas. Alternativamente, emulsõ es, suspensõ es ou outras preparaçõ es, por exemplo, preparaçõ es lipoemais, podem ser usadas. No que diz respeito às preparaçõ es lipossomais, quaisquer métodos conhecidos de preparação de lipossomas para o tratamento de uma condição podem ser usados. Ver, por exemplo, Bangham et al., J. Mol. Biol. 23p238-252 ú1%65õ e Szoka et al. Proc. Natl Acad. Sci. Estados Unidos 75p41%4-41%8 ú1%78õ, incorporados aqui por referência. Ligantes também podem ser vinculados aos lipossomas para direcionar essas composiçõ es a sítõs de ação específicos. Agentes desta invenção também podem ser integrados em alimentos, por exemplo, creme de queijo, manteiga, molho de salada ou sorvete para facilitar solubilização, administração e'ou adesão em algumas populaçõ es de paciente.

As preparaçõ es farmacêuticas para uso oral podem se obtidas como um excipiente sólido, opcionalmente triturando uma mistura resultante, processando a mistura de grânulos e, então, adicionando auxiliares adequados, se desejado, para obter comprimidos ou nõ cleos de drágea. Excipientes adequados são, em particular, excipientes tais como açõ cares, incluindo lactose, sacarose, manitol ou orbitol; elementos aromatizantes, preparaçõ es de celulose tais como,

por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e/ou polivinilpirrolidona úPVP. Se desejado, agentes de desintegração podem ser adicionados, tais como a polivinilpirrolidona reticulada, Agar, ou ácido algínico ou um sal do mesmo tal como alginato de sódio. Os agentes também podem ser formulados como uma preparação de liberação sustentada.

Núcleos de drágea podem ser fornecidos com revestimentos adequados. Para este fim, soluções concentradas de açúcar podem ser usadas, as quais podem opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenoglicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos ou misturas de solvente adequadas. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimentos de drágea para identificação ou caracterização de diferentes combinações de agentes ativos.

As preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas duras feitas de gelatina, bem como cápsulas moles seladas feitas de gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas duras podem conter os ingredientes ativos em mescla com excipiente tal como lactose, ligantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tal como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Nas cápsulas moles, os agentes ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida ou polietilenoglicóis líquidos. Além disso, estabilizantes podem ser adicionados. Todas as formulações para administração oral devem estar em dosagens adequadas

para administração.

Outras formas adequadas para administração oral incluem preparações em forma líquida incluindo emulsões, xaropes, elixires, soluções aquosas, suspensões aquosas, ou preparações em forma sólida que são destinadas a serem convertidas, pouco antes da utilização, para preparações em forma líquida. As emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo, em soluções de propilenoglicol aquosas ou podem conter agentes emulsificantes, por exemplo, tais como lecitina, monooleato de sorbitano ou acácia. As soluções aquosas podem ser preparadas por dissolução do componente ativo em água e adição de agentes corantes, aromatizantes, estabilizantes e espessantes adequados. As suspensões aquosas podem ser preparadas por dispersão do componente ativo finamente dividido em água com material viscoso, tais como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e outros agentes de suspensão bem conhecidos. Excipientes ou veículos adequados com os quais as composições podem ser administradas incluem Agar, álcool, gorduras, lactose, amido, derivados de celulose, polissacarídeos, polivinilpirrolidona, sílica, salina estéril, e similares, ou misturas dos mesmos usadas em quantidades adequadas. As preparações em forma sólida incluem soluções, suspensões e emulsões, e podem conter, além do componente ativo, agentes corantes, aromatizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, solubilizantes, e similares.

Um xarope ou suspensão pode ser feito por adição do composto ativo a uma solução aquosa concentrada de um açúcar, por exemplo, sacarose, à qual também podem ser adicionados quaisquer ingredientes acessórios. Tais

ingredientes acessórios podem incluir aromatizante, um agente para retardar a cristalização do açúcar ou um agente para aumentar a solubilidade de qualquer outro ingrediente, por exemplo, como um álcool poli-hídrico, por exemplo, glicerol ou sorbitol.

Ao formular os compostos da invenção para administração oral, pode ser desejável utilizar formulações gastrorretentivas para aumentar a absorção do trato gastrointestinal [GI]. Uma formulação que é retida no estômago por várias horas pode liberar compostos da invenção lentamente e fornecer uma liberação sustentada que pode ser usada em métodos da invenção. Divulgação de tais formulações gastrorretentivas é encontrada em Klausner, E.A.; Lavy, E.; Barta, M.; Cserepes, E.; Friedman, M.; Hoffman, A. 2003 "Novel gastroretentive dosage forms: evaluation of gastroretentivity and its effects on levodopa in humans". Pharm. Res. 20, 1466-73, Hoffman, A.; Stepensky, D.; Lavy, E.; Eyal, S. Klausner, E.; Friedman, M. 2004 "Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of gastroretentive dosage forms" Int. J. Pharm. 11, 141-53, Streubel, A.; Siepmann, J.; Bodmeier, R.; 2006 "Gastroretentive drug delivery systems" Expert Opin. Drug Deliver. 3, 217-3, e Chavanpatil, M.D.; Jain, P.; Chaudhari, S.; Shear, R.; Vavia, P.R. "Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin" Int. J. Pharm. Publicação Eletrônica 24 de março de 2006. Técnicas flutuantes e bioadesivas expansíveis podem ser utilizadas para maximizar a absorção dos compostos da invenção.

Os compostos da invenção podem ser formulados para administração parenteral [por exemplo, por injeção, por exemplo, injeção de bolus ou infusão contínua] e podem ser

apresentados em forma de dose única em ampolas, seringas pré-enchidas, infusão de volume pequeno ou em recipientes multidose com um conservante adicionado. As composições podem conter formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, por exemplo, soluções em polietilenoglicol aquoso.

Para formulações injetáveis, o veículo pode ser escolhido entre aqueles conhecidos na técnica como sendo adequados, incluindo soluções aquosas ou suspensões de óleo, ou emulsões, com óleo de sésamo, óleo de milho, óleo de semente de algodão, ou óleo de amendoim, bem como elixires, manitol, dextrose, ou uma solução aquosa estéril, e veículos farmacêuticos similares. A formulação também pode compreender composições de polímero que são biocompatíveis e biodegradáveis, tal como ácido poli (lático-co-glicólico). Estes materiais podem ser transformados em micro ou nanoesferas, carregados com droga e adicionalmente revestidos ou derivatizados para fornecer desempenho superior de liberação sustentada. Os veículos adequados para injeção periocular ou intraocular incluem, por exemplo, suspensões de agente terapêutico em água de grau de injeção, lipossomas e veículos adequados para substâncias lipofílicas. Outros veículos para injeção periocular ou intraocular são bem conhecidos na técnica.

Em um aspeto preferido, a composição é formulada, de acordo com procedimentos de rotina, como uma composição farmacêutica adaptada para administração intravenosa em seres humanos. Tipicamente, as composições para administração intravenosa são soluções em tampão aquoso isotónico estéril. Sempre que necessário, a composição também pode incluir um agente solubilizante e um anestésico local, tal como lidocaína, para aliviar a dor no sítio da

injeção. Geralmente, os ingredientes são fornecidos separadamente ou misturados em conjunto em uma forma de dose única, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentrado livre de água em um recipiente hermeticamente selado, tal como uma ampola ou saqueta, indicando a quantidade de agente ativo. Quando a composição é administrada por infusão, esta pode ser dispensada com um frasco de infusão contendo salina ou água de grau farmacêutico estéril. Quando a composição é administrada por injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou salina pode ser fornecida de modo que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

Quando a administração é por injeção, o composto ativo pode ser formulado em soluções aquosas, especificamente em tampões fisiologicamente compatíveis, tais como solução de Hanks, solução de Ringer, ou tampão de salina fisiológica. A solução pode conter agentes de formulação, tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, o composto ativo pode estar na forma de um pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água livre de pirogênico estéril, antes da utilização. Em outro aspeto, a composição farmacêutica não compreende um adjuvante ou qualquer outra substância adicionada para aumentar a resposta imune estimulada pelo peptídeo. Em outro aspeto, a composição farmacêutica compreende uma substância que inibe uma resposta imune ao peptídeo. Métodos de formulação são conhecidos na técnica, por exemplo, como divulgado em Remington's Pharmaceutical Sciences, última edição, Publicação Mack Co., Easton P.

Além das formulações descritas anteriormente, os agentes também podem ser formulados como uma preparação de depósito. Tais formulações de longa atuação podem ser

administradas por implantação ou administração transcutânea úpor exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente, injeção intramuscular ou uso de um adesivo transdêrmico. Assim, por exemplo, os agentes podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados úpor exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável ou resinas de troca iônica, ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

Em outro aspeto, as composições farmacêuticas compreendendo um ou mais agentes da presente invenção exercem efeitos locais e regionais quando administradas topicamente ou injetadas em ou perto dos sítios específicos de infecção. Aplicação tópica direta, por exemplo, de um líquido viscoso, solução, suspensão, soluções à base de dimetilsulfóxido (DMSO), formulações lipossomais, gel, geleia, creme, loção, pomada, supositório, espuma ou spray aerossol, pode ser usada para administração local, para produzir, por exemplo, efeitos locais e/ou regionais. Veículos farmacêuticamente adequados para tal formulação incluem, por exemplo, álcoois alifáticos inferiores, poliglicóis úpor exemplo, glicerol ou polietilenoglicol, ésteres de ácidos graxos, óleos, gorduras, silicones, e similares. Tais preparações também podem incluir conservantes úpor exemplo, ésteres de ácido p-hidroxibenzóico e/ou antioxidantes úpor exemplo, ácido ascórbico e tocoferol. Ver também *Dermatological Formulations*u *Percutaneous absorption*, Barry (Ed.), Marcel Dekker Incl, 1983. Em outro aspeto, as formulações local/tópica compreendendo um inibidor de via de síntese de ácido graxo, por exemplo, um inibidor de expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*, são usadas para tratar infecções virais da epiderme ou mucosa.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem

conter um veículo cosmeticamente ou dermatologicamente aceitável. Tais veículos são compatíveis com pele, unhas, membranas mucosas, tecidos e/ou cabelo, e podem incluir qualquer veículo cosmético ou dermatológico convencionalmente utilizado satisfazendo estes requisitos. Tais veículos podem ser facilmente selecionados por uma pessoa versada na técnica. Na formulação de pomadas de pele, um agente ou combinação de agentes da presente invenção pode ser formulada em uma base de hidrocarboneto oleaginoso, uma base de absorção anidra, uma base de absorção de água em óleo, uma base removível por água de óleo em água e/ou uma base solúvel em água. Exemplos de tais veículos e excipientes incluem, mas não estão limitados a, umectantes $\times$ por exemplo, ureia, glicóis $\times$ por exemplo, propilenoglicol, álcoois $\times$ por exemplo, etanol, ácidos graxos $\times$ por exemplo, ácido oleico, tensoativos $\times$ por exemplo, isopropil miristato e lauril sulfato de sódio, pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos $\times$ por exemplo, mentol, aminas, amidas, alcanos, alcanóis, água, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, derivados de celulose, gelatina, e polímeros, tais como polietilenoglicóis.

As pomadas e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou gelificantes adequados. As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e, em geral, também conterão um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes ou agentes corantes. A construção e uso de adesivos transdérmicos para a administração de agentes farmacêuticos são bem conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Patentes dos Estados Unidos Nos. 5.023.252 , 4.422.445 e 5.001.133. Tais adesivos podem ser construídos

para administração contínua, pulsátil ou sob demanda de agentes farmacêuticos.

Lubrificantes que podem ser usados para formar composições farmacêuticas e formas de dosagem da invenção incluem, mas não estão limitados a, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenoglicol, outros glicóis, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, óleo vegetal hidrogenado (por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de sésamo, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja), estearato de zinco, etil oleato, etil laureato, Agar, ou misturas dos mesmos. Lubrificantes adicionais incluem, por exemplo, um gel de sílica Syloid, um aerossol coagulado de sílica sintética, ou misturas dos mesmos. Um lubrificante pode opcionalmente ser adicionado em uma quantidade de menos de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica.

As composições, de acordo com a presente invenção, podem estar em qualquer forma adequada para aplicação tópica, incluindo soluções aquosas, aquoso-alcoólicas ou oleosas, dispersões de loção ou soro, géis aquosos, anidros ou oleosos, emulsões obtidas por dispersão de uma fase graxa em uma fase aquosa (O'W ou óleo em água) ou, de modo inverso, (W'O ou água em óleo), microemulsões ou alternativamente dispersões de microcápsulas, micropartículas ou vesícula lipídica de tipo iônico e/ou não iônico. Estas composições podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais. Exceto os agentes da invenção, as quantidades dos vários constituintes das composições de acordo com a invenção são aquelas usadas convencionalmente na técnica. Estas composições, em particular, constituem cremes, leites, loções, géis ou

espumas de proteção, tratamento ou cuidado para a face, para as mãos, para o corpo e/ou para as membranas mucosas, ou para a limpeza da pele. As composições também podem consistir em preparações sólidas constituindo sabões ou barras de limpeza.

As composições da presente invenção também podem conter adjuvantes comuns aos campos cosmético e dermatológico, tais como agentes gelificantes hidrofílicos ou lipofílicos, agentes ativos hidrofílicos ou lipofílicos, agentes conservantes, antioxidantes, solventes, fragrâncias, excipientes, protetores solares, absorvedores de odor e corantes. As quantidades destes vários adjuvantes são aquelas convencionalmente usadas nos campos considerados e, por exemplo, são de cerca de 0,01% a cerca de 20% do peso total da composição. Dependendo de suas naturezas, estes adjuvantes podem ser introduzidos na fase graxa, na fase aquosa e/ou nas vesículas lipídicas.

Em outro aspeto, infeções virais oculares podem ser eficazmente tratadas com soluções, suspensões, pomadas ou insertos oftálmicos compreendendo um agente ou combinação de agentes da presente invenção. Colírios podem ser preparados por dissolução do ingrediente ativo em uma solução aquosa estéril tais como, salina fisiológica, solução de tampão, etc., ou por combinação de composições em pó a serem dissolvidas antes da utilização. Outros veículos podem ser escolhidos, como é conhecido na técnica, incluindo, mas não limitados a: solução de sal equilibrada, solução salina, poliéteres solúveis em água tal como polietilenoglicol, polivinil tais como polivinil álcool e povidona, derivados de celulose tais como metilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose, derivados de petróleo tais como óleo mineral e vaselina branca, gorduras animais tal como

lanolina, polímeros de ácido acrílico tal como gel de carboxipolimetileno, gorduras vegetais tal como óleo de amendoim e polissacarídeos tais como dextranos, e glicosaminoglicanos tal como hialuronato de sódio. Se desejado, aditivos normalmente usados em colírios podem ser adicionados. Tais aditivos incluem agentes isotonizantes úpor exemplo, cloreto de sódio, etc. , agente de tampão úpor exemplo, ácido bórico, monohidrogénio fosfato de sódio, dihidrogénio fosfato de sódio, etc. , conservantes úpor exemplo, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, clorobutanol, etc. , espessantes úpor exemplo, sacarídeo tais como lactose, manitol, maltose, etc., por exemplo, ácido hialurônico ou um sal do mesmo tais como hialuronato de sódio, hialuronato de potássio, etc., por exemplo, mucopolissacarídeo tal como sulfato de condroitina, etc., por exemplo, poliacrilato de sódio, carboxivinil polímero, poliacrilato reticulado, polivinil álcool, polivinilpirrolidona, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose ou outros agentes conhecidos por aqueles versados na técnica.

A solubilidade dos componentes das presentes composições pode ser aumentada por um tensoativo ou outro cossolvente adequado na composição. Tais cossolventes incluem polissorbato 20, 60 e 80, Pluronic F68, F-84 e P-103, ciclodextrina, ou outros agentes conhecidos àqueles versados na técnica. Tais cossolventes podem ser empregados em um nível de cerca de 0,01% a 2% em peso.

As composições da invenção podem ser embaladas em forma multidosse. Conservantes podem ser preferidos para prevenir contaminação microbiana durante a utilização. Conservantes adequados incluem cloreto de benzalcônio, timerosal,

clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, feniletil álcool, edetato dissódico, ácido sórbico, Onamer M, ou outros agentes conhecidos àqueles versados na técnica. Nos produtos oftálmicos da técnica anterior, tais conservantes podem ser empregados em um nível de cerca de 0,004% a 0,02 %. Nas composições do presente pedido, o conservante, de preferência cloreto de benzalcônio, pode ser empregado em um nível de cerca de 0,001% para menos de 0,01%, por exemplo, de 0,001% a 0,008%, preferencialmente cerca de 0,005% em peso. Descobriu-se que uma concentração de cloreto de benzalcônio de 0,005% pode ser suficiente para proteger as composições da presente invenção de ataque microbiano.

Em outro aspeto, infecções virais do ouvido podem ser eficazmente tratadas com soluções, suspensões, pomadas ou insertos óticos compreendendo um agente ou combinação de agentes da presente invenção.

Em outro aspeto, os agentes da presente invenção são administrados em forma solúvel em vez de suspensão, o que permite uma absorção mais rápida e quantitativa aos sítios de ação. Em geral, formulações tais como geleias, cremes, loções, supositórios e pomadas podem fornecer uma área com uma exposição mais prolongada aos agentes da presente invenção, enquanto que formulações em solução, por exemplo, sprays, fornecem uma exposição mais imediata e de curto prazo.

Em outro aspeto relativo à aplicação tópica/local, as composições farmacêuticas podem incluir um ou mais potenciadores de penetração. Por exemplo, as formulações podem compreender veículos ou excipientes em fase sólida ou em gel adequados que aumentam a penetração ou ajudam a

administração de agentes ou combinação de agentes da invenção através de uma barreira de permeabilidade, por exemplo, a pele. Muitos destes compostos de aumento de penetração são conhecidos na técnica de formulação tópica, e incluem, por exemplo, água, álcoois [por exemplo, terpenos tais como metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxidos [por exemplo, dimetil sulfóxido, decilmetil sulfóxido, tetradecilmetil sulfóxido], pirrolidonas [por exemplo, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-2-hidroxietil pirrolidona], laurocapram, acetona, dimetilacetamida, dimetilformamida, tetrahidrofurfuril álcool, L- α -aminoácidos, tensoativos aniônicos, catiônicos, anfotéricos ou não iônicos [por exemplo, isopropil miristato e lauril sulfato de sódio], ácidos graxos, álcoois graxos [por exemplo, ácido oleico], aminas, amidas, amidas de ácido clofíbrico, lauramida de hexametileno, enzimas proteolíticas, α -bisabolol, d-limoneno, ureia e N,N-dietil-m-toluamida, e similares. Exemplos adicionais incluem umectantes [por exemplo, ureia], glicóis [por exemplo, propilenoglicol e polietilenoglicol], monolaurato de glicerol, alcanos, alcanóis, ORGELASE, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, derivados de celulose, gelatina, e/ou outros polímeros. Em outro aspeto, as composições farmacêuticas incluirão um ou mais dos referidos potenciadores de penetração.

Em outro aspeto, as composições farmacêuticas para aplicação local/tópica podem incluir um ou mais conservantes antimicrobianos, tais como compostos quaternários de amônio, mercuriais orgânicos, p-hidroxibenzoatos, álcoois aromáticos, clorobutanol, e similares.

Infeções virais gastrointestinais podem ser eficazmente

tratadas com soluções, suspensões, pomadas, clisteres e/ou supositórios administrados por via oral ou retal compreendendo um agente ou combinação de agentes da presente invenção.

Infeções virais respiratórias podem ser eficazmente tratadas com soluções, suspensões ou pós secos em aerossol compreendendo um agente ou combinação de agentes da presente invenção. Administração por inalação é particularmente útil no tratamento de infecções virais do pulmão, tal como uma infecção por HRV. O aerossol pode ser administrado através do sistema respiratório ou passagens nasais. Por exemplo, uma pessoa versada na técnica reconhecerá que uma composição da presente invenção pode ser suspensa ou dissolvida em um veículo adequado, por exemplo, um propulsor farmacologicamente aceitável, e administrada diretamente nos pulmões usando um spray ou inalante nasal. Por exemplo, uma formulação em aerossol compreendendo um inibidor de via de síntese de ácido graxo, por exemplo, um inibidor de expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*, pode ser dissolvida, suspensa ou emulsificada em um propulsor ou uma mistura de solvente e propulsor, por exemplo, para administração como um spray ou inalante nasal. As formulações em aerossol podem conter qualquer propulsor aceitável sob pressão, tal como um propulsor cosmeticamente, dermatologicamente ou farmacologicamente aceitável, como convencionalmente usado na técnica.

Uma formulação em aerossol para administração nasal é geralmente uma solução aquosa destinada a ser administrada às passagens nasais em gotas ou sprays. As soluções nasais podem ser semelhantes às secreções nasais, em que estas são geralmente isotônicas e ligeiramente tamponadas para manter

um pH de cerca de 5,5 a cerca de 6,5, embora valores de pH fora desta faixa possam ser adicionalmente usados. Agentes ou conservantes antimicrobianos também podem ser incluídos na formulação.

Uma formulação em aerossol para inalações e inalantes pode ser destinada de modo que o agente ou combinação de agentes da presente invenção seja levado para a árvore respiratória do indivíduo quando administrado pela via respiratória nasal ou oral. As soluções de inalação podem ser administradas, por exemplo, por um nebulizador. Inalações ou insuflações compreendendo drogas líquidas ou em pó fino podem ser administradas ao sistema respiratório como um aerossol farmacêutico de uma solução ou suspensão do agente ou combinação de agentes em um propulsor, por exemplo, para auxiliar no custeamento. Propulsores podem ser gases liquefeitos, incluindo halocarbonetos, por exemplo, fluorcarbonetos tais como hidrocarbonetos clorados fluorados, hidroclorofluorcarbonetos e hidroclorocarbonetos, bem como hidrocarbonetos e éteres hidrocarbonados.

Propulsores de halocarboneto úteis na presente invenção incluem propulsores de fluorcarboneto, no quais todos os hidrogénios são substituídos por flúor, propulsores de clorofluorcarboneto, nos quais todos os hidrogénios são substituídos por cloro e pelo menos um flúor, propulsores de fluorcarboneto contendo hidrogénio, e propulsores de clorofluorcarboneto contendo hidrogénio. Propulsores de halocarboneto são descritos em Jolmson, Patente dos Estados Unidos No. 5.376.35%, concedida em 27 de dezembro de 1994; Byron et al., Patente dos Estados Unidos No. 5.100.02%, concedida em 02 de março de 1993; e Purewal et al., Patente dos Estados Unidos No. 5.776.434, concedida em 7 de julho

de 1%8. Propulsores de hidrocarboneto úteis na invenção incluem, por exemplo, propano, isobutano, n-butano, pentano, isopentano e neopentano. Uma mistura de hidrocarbonetos também pode ser usada como um propulsor. Propulsores de éter incluem, por exemplo, dimetil éter, bem como os éteres. Uma formulação em aerossol da invenção também pode compreender mais de um propulsor. Por exemplo, a formulação em aerossol pode compreender mais de um propulsor da mesma classe, tais como dois ou mais fluorcarbonetos; ou mais de um, mais de dois, mais de três propulsores de classes diferentes, tais como um fluorhidrocarboneto e um hidrocarboneto. As composições farmacêuticas da presente invenção também podem ser dispensadas com um gás comprimido, por exemplo, um gás inerte, tais como dióxido de carbono, óxido nitroso ou nitrogênio.

As formulações em aerossol também podem incluir outros componentes, por exemplo, etanol, isopropanol, propilenoglicol, bem como tensoativos ou outros componentes, tais como óleos e detergentes. Estes componentes podem servir para estabilizar a formulação e/ou lubrificar componentes de válvula.

A formulação em aerossol pode ser embalada sob pressão e pode ser formulada como um aerossol usando preparações de soluções, suspensões, emulsões, pós e semissólidos. Por exemplo, uma formulação em aerossol de solução pode compreender uma solução de um agente da invenção, tal como um inibidor de via de síntese de ácido graxo, por exemplo, um inibidor de expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*, em (substancialmente) propulsor puro ou como uma mistura de propulsor e solvente. O solvente pode ser usado para dissolver o agente e/ou retardar a evaporação do

propulsor. Solventes úteis na invenção incluem, por exemplo, água, etanol e glicóis. Qualquer combinação de solventes adequados pode ser usada, opcionalmente combinados com conservantes, antioxidantes e/ou outros componentes em aerossol.

Uma formulação em aerossol também pode ser uma dispersão ou suspensão. Uma formulação em aerossol de suspensão pode compreender uma suspensão de um agente ou combinação de agentes da presente invenção, por exemplo, um inibidor de via de síntese de ácido graxo, por exemplo, um inibidor de expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*, e um agente dispersante. Agentes dispersantes úteis na invenção incluem, por exemplo, trioleato de sorbitano, oleil álcool, ácido oleico, lecitina e óleo de milho. Uma formulação em aerossol de suspensão também pode incluir lubrificantes, conservantes, antioxidantes, e/ou outros componentes em aerossol.

Uma formulação em aerossol pode ser semelhantemente formulada como uma emulsão. Uma formulação em aerossol de emulsão pode incluir, por exemplo, um álcool, tal como etanol, um tensoativo, água e um propulsor, bem como um agente ou combinação de agentes da invenção, por exemplo, um inibidor de via de síntese de ácido graxo, por exemplo, um inibidor de expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*. O tensoativo usado pode ser não iônico, aniônico ou catiônico. Um exemplo de uma formulação em aerossol de emulsão compreende, por exemplo, etanol, tensoativo, água e propulsor. Outro exemplo de uma formulação em aerossol de emulsão compreende, por exemplo, óleo vegetal, gliceril monoestearato e propano.

Os compostos da invenção podem ser formulados para

administração como supositórios. Uma cera de baixo ponto de fusão, tal como uma mistura de triglicerídeos, glicerídeos de ácido graxo, Witepsol S55 [X] marca registrada de Dynamite Nobel Chemical, Alemanha, ou manteiga de cacau é primeiramente fundida e o componente ativo é disperso homogeneamente, por exemplo, por agitação. A mistura homogênea fundida é então derramada em moldes de tamanho conveniente, deixada esfriar e solidificar.

Os compostos da invenção podem ser formulados para administração vaginal. Pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou sprays contendo além do ingrediente ativo tais veículos conhecidos na técnica como sendo adequados.

Adicionalmente, prevê-se que os compostos da invenção podem ser ligados de forma removível a polímeros biocompatíveis para uso em formulações de liberação sustentada sobre, em ou ligadas a insertos para administração tópica, intraocular, periocular ou sistêmica. Além disso, a liberação controlada de um polímero biocompatível pode ser utilizada com um polímero solúvel em água para formar uma formulação de instilação. A liberação controlada de um polímero biocompatível, tal como, por exemplo, microesferas ou nanoesferas de PLGA, também pode ser utilizada em uma formulação adequada para implantação ou injeção intraocular para administração de liberação sustentada. Qualquer polímero biodegradável e biocompatível adequado pode ser usado.

Composições farmacêuticas adequadas para uso na presente invenção incluem composições em que os ingredientes ativos estão presentes em uma quantidade eficaz, ou seja, em uma quantidade eficaz para alcançar benefício terapêutico e/ou

profilático em um hospedeiro com pelo menos uma infecção viral ou em um indivíduo com cancro. A quantidade real eficaz para uma aplicação específica dependerá da condição ou condições sendo tratadas, da condição do indivíduo, da formulação e da via de administração, bem como de outros fatores conhecidos àqueles versados na técnica. A determinação de uma quantidade eficaz de um inibidor de via de síntese de ácido graxo, por exemplo, um inibidor de expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*, está bem dentro das capacidades daqueles versados na técnica, em face da presente divulgação, e será determinada usando técnicas de otimização de rotina.

A quantidade eficaz para uso em seres humanos pode ser determinada a partir de modelos animais. Por exemplo, uma dose para seres humanos pode ser formulada para alcançar concentrações hepáticas, tópicas e/ou gastrointestinais circulantes, as quais demonstraram ser eficazes em animais. Uma pessoa versada na técnica pode determinar a quantidade eficaz para uso humano, especialmente em face dos dados experimentais de modelo animal descritos aqui. Com base nos dados de animal, e outros tipos de dados semelhantes, aqueles versados na técnica podem determinar as quantidades eficazes de composições da presente invenção adequadas para seres humanos.

A quantidade eficaz, referindo-se a um agente ou combinação de agentes da invenção, geralmente significará as faixas de dosagem, modos de administração, formulações, etc., que foram recomendados ou aprovados por quaisquer das várias organizações regulatórias ou consultivas nas técnicas médica ou farmacêutica (por exemplo, FDA, AMA) ou pelo fabricante ou fornecedor.

Além disso, doses adequadas para um inibidor de via de

síntese de ácido graxo, por exemplo, um inibidor de expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*, podem ser determinadas com base em resultados experimentais *in vitro*. Por exemplo, a potência *in vitro* de um agente de inibição de um componente de via de síntese de ácido graxo, por exemplo, expressão de gene *FASN* ou atividade de proteína *FASN*, fornece informação útil no desenvolvimento de dosagens *in vivo* eficazes para alcançar efeitos biológicos semelhantes.

Em outro aspeto, a administração de agentes da presente invenção pode ser intermitente, por exemplo, administração uma vez a cada dois dias, a cada três dias, a cada cinco dias, uma vez por semana, uma vez ou duas vezes por mês, e similares. Em outro aspeto, a quantidade, formas, e/ou quantidades das diferentes formas podem ser variadas em diferentes tempos de administração.

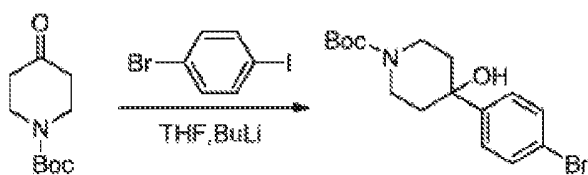
Uma pessoa versada na técnica será capaz de monitorar em um paciente o efeito da administração de um agente específico. Por exemplo, níveis de carga viral de HIV podem ser determinados por meio de técnicas padrão na técnica, tais como medição de contagens de célula CD4, e/ou níveis virais conforme detectados por PCR. Outras técnicas serão evidentes a uma pessoa versada na técnica.

Após a descrição geral de vários aspetos e aspetos da invenção, a mesma será mais facilmente compreendida através da referência aos seguintes exemplos, os quais são fornecidos a título de ilustração, e não são destinados a serem limitantes, a menos que especificado.

EXEMPLOS

Exemplos que não se encontram no âmbito das reivindicações para propósitos ilustrativos. Exemplo - Síntese de Compostos da Presente Divulgação

Geralmente Todas as reações e manipulações descritas foram realizadas em capelas químicas bem ventiladas. As operações e reações realizadas em pressão elevada ou reduzida foram realizadas atrás de escudos contra explosão. Abreviações: ACN, acetonitrila; AcOH, ácido acético; AIBN, azobisisobutironitrila; BuLi, butil lítio; CDI, 1,1-carbonildiimidazol; DBU, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCE, 1,2-dicloroetano; DCM, diclorometano ou cloreto de metileno; DIEA, N,N-diisopropiletilamina; DMAP, 4-dimetilaminopiridina; DMF, N,N-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; EDC, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; EDCI, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; EtOAc, etil acetato; EtOH, Etanol; HATU, hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio; HBTU, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-urônio-hexafluoro-fosfato ou hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamínio; HMPA, hexametilfosforamida; HOAc, ácido acético, HOBT, 1-hidroxibenzotriazol; LDA, diisopropilamina de lítio, MeOH, metanol; MsCl, cloreto de metanossulfonil; MsOH, ácido metanossulfônico; NBS, N-bromosuccinimida; NIS, N-iodosuccinimida; PE, éter de petróleo; PTAT, tribrometo de feniltrimetilamônio; PTSA, ácido p-toluenossulfônico; Py, piridina; Pyr, piridina, TEA, trietilamina; TFA, ácido trifluoracético; THF, tetrahidrofurano; TMSCl, cloro-trimetilsilano; TsOH, ácido p-toluenossulfônico.

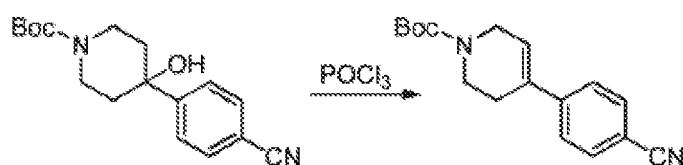


Composto 1.1. *tert*-Butil 4- β -4-bromofenil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato. A uma solução agitada de 1-bromo-4-iodobenzeno $3,7\text{ g}$, $331,21\text{ mmol}$, $1,10\text{ equiv}$ em tetrahidrofurano 800 mL sob nitrogênio a -78°C foi adicionada, gota a gota, uma solução de butil lítio 150 mL ; $2,43\text{ M}$ em THF, $1,05\text{ equiv}$ por 30 minutos. A solução resultante foi agitada por 2 horas a -78°C . Foi então adicionada uma solução de *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato 60 g , $301,13\text{ mmol}$, $1,00\text{ equiv}$ em tetrahidrofurano 800 mL gota a gota com agitação a -78°C por 30 minutos. Após agitação por 1 hora a -78°C , a reação foi cuidadosamente resfriada bruscamente com 350 mL de H_2O . A mistura resultante foi extraída com $2 \times 400\text{ mL}$ de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo $1:200-1:10$ como eluente para produzir 85% do composto titular como um óleo amarelo.



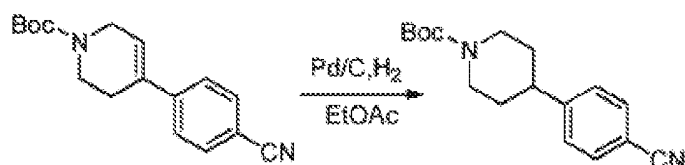
Composto 1.2. *tert*-Butil 4- β -4-cianofenil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato. Uma solução de *tert*-butil 4- β -4-bromofenil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (composto 1.1), 36 g , $101,05\text{ mmol}$, $1,00\text{ equiv}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ $11,7\text{ g}$, $10,12\text{ mmol}$, $0,05\text{ equiv}$, e $\text{Zn}(\text{CN})_2$ $17,5\text{ g}$, $152,44$

mmol, 1,51 equivõ em DMF ú400 mLõ sob nitrogênio foi agitada durante a noite a 80°C. Após atingir temperatura ambiente, a reação foi então resfriada bruscamente pela adição de 600 mL de FeSO₄ úaq., sat.õ e diluída com etil acetato. A mistura resultante foi vigorosamente agitada, filtrada através de celite e lavada com 1 M FeSO₄, água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x300 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x200 mL de carbonato de potássio úaq., sat.õ seguido por 1x200 mL de salmoura, secas úNa₂SO₄õ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato'éter de petróleo ú1µ200-1µ5õ como eluente para produzir 23 g ú75%õ do composto titular como um sólido branco.

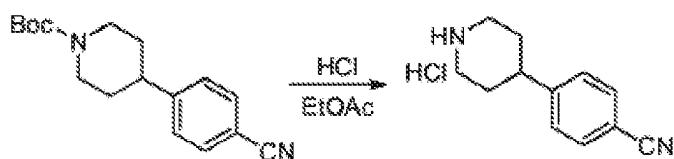


Composto 1.3. *terc*-Butil 4-ú4-cianofenilõ-5,6-dihidropiridina-1ú2Hõ-carboxilato. Em um balão de vidro, foi colocada uma solução de *terc*-butil 4-ú4-cianofenilõ-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato úcomposto 1.2, 2 g, 6,61 mmol, 1,00 equivõ em piridina ú40 mLõ. POCl₃ ú10,16 g, 66,26 mmol, 10,02 equivõ foi cuidadosamente adicionado. A mistura resultante foi agitada sob nitrogênio durante a noite à temperatura ambiente e, em seguida, concentrada sob vácuo. O resíduo foi colocado em 20 mL de DCM, lavado com 2x20 mL de bicarbonato de sódio úaqõ, seco úNa₂SO₄õ e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com PE'EtOAc ú100µl-30µlõ como eluente para produzir 1,4 g

ú74% do composto titular como um sólido branco.

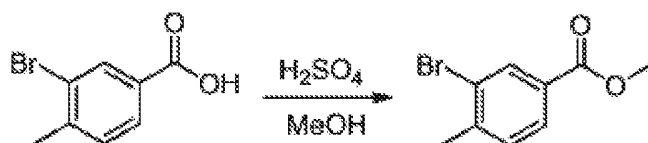


Composto 1.4. *terc*-Butil 4-(4-cianofenil)-5,6-dihidropiridina-1-carboxilato. Um balão de vidro contendo uma solução de *terc*-butil 4-(4-cianofenil)-5,6-dihidropiridina-1-carboxilato (composto 1.3, 500 mg, 1,76 mmol, 1,00 equiv) em etil acetato (20 mL) foi expurgado com gás nitrogênio. À solução foi então adicionado paládio em carbono (0,1 g, 10%, 60% de água) e, em seguida, o balão de vidro foi adicionalmente expurgado com nitrogênio. A atmosfera foi então mudada para hidrogênio e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Após a expurgação do sistema com nitrogênio, os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 0,2 g (40%) do composto titular como um óleo amarelo.

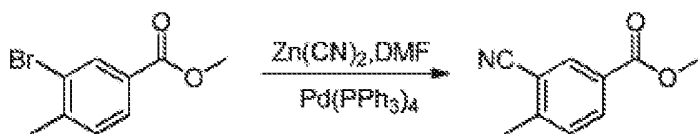


Composto 1.5. Cloridrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrila. Dentro de um balão de vidro com 3 gargalos de 100 mL foi colocada uma solução de *terc*-butil 4-(4-cianofenil)-piperidina-1-carboxilato (composto 1.4, 4 g, 13,3 mmol, 1,00 equiv) em etil acetato (60 mL). Cloreto de hidrogênio (gás) foi borbulhado através da solução e a mistura resultante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. O precipitado formado foi coletado por filtração e seco para

produzir 2,2 g ú716õ do composto titular como um sólido branco. m/z úES+ 187 úm+ H. ^1H RMN ú300 MHz, CD_3OD ã 7,72 úd, $J = 8,4$ Hz, 2H , 7,50 úd, $J = 8,4$ Hz, 2H , 3,54 úd com estrutura fina, $J = 12,6$ Hz, 2H , 3,18 út com estrutura fina, $J = 12,2$ Hz, 2H , 3,12-1,7 úm, 1H , 2,11 úd com estrutura fina, $J = 14,1$ Hz, 2H , 2,04-1,84 úm, 2H

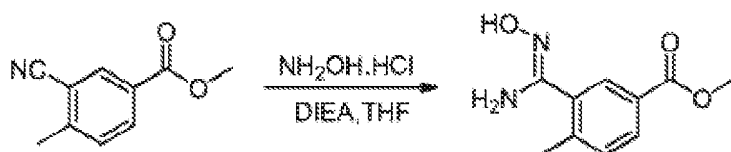


Composto 1.6. Metil 3-bromo-4-metilbenzoato. Uma solução de ácido 3-bromo-4-metilbenzúico ú20 g, 3,00 mmol, 100 equivõ e ácido sulfúrico ú20 mLõ em metanol ú100 mLõ foi agitada durante a noite a 80°C. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com 500 mL de etil acetato. A mistura resultante foi lavada com 3x200 mL de água, 1x200 mL de bicarbonato de sódio úaq.õ, seguido por 1x200 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida e seca para produzir 20 g ú4õ do composto titular como um óleo vermelho escuro.



Composto 1.7. Metil 3-ciano-4-metilbenzoato. Uma mistura de metil 3-bromo-4-metilbenzoato úcomposto 1.6, 18 g, 78,58 mmol, 1,00 equivõ, Zn úCNõ2 ú11,1 g; 4,87 mmol, 1,20 equivõ e Pd úPPh3õ4 ú7,3 g, 6,32 mmol, 0,08 equivõ em N,N-dimetilformamida ú250 mLõ foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 100°C durante a noite. Após arrefecimento para

temperatura ambiente, a reação foi então resfriada bruscamente por adição cuidadosa de 200 mL de FeSO_4 aq., sat. e diluída com etil acetato. A mistura resultante foi agitada vigorosamente, em seguida, filtrada através de celite e lavada com 1 M FeSO_4 , água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x500 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3x200 mL de salmoura, secas sobre Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:50 como eluente para produzir 11 g (76%) do composto titular como um sólido esbranquiçado.

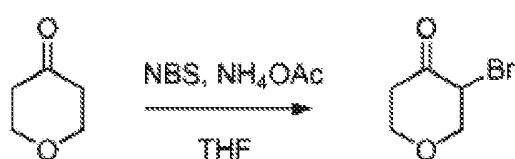


Composto 1.8. Metil 3- N' -hidroxicarbamimidoil 4-metilbenzoato. Uma mistura de metil 3-ciano-4-metilbenzoato (composto 1.7, 8 g, 43,38 mmol, 1,00 equiv, 5%), $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (3,785 g, 54,86 mmol, 1,20 equiv), e N,N -diisopropiletilamina (DIEA, 17,7 g, 136,5 mmol, 3,00 equiv) em tetrahidrofurano (100 mL) foi agitada durante a noite a 70°C . Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi colocado em água e o pH foi ajustado para 2-3 com cloreto de hidrogênio aquoso, 1 M. Após lavagem da mistura com 3x40 mL de etil acetato, o pH da camada aquosa foi ajustado para 8-9 com NaOH aquoso, 2 M, seguido por extração com 3x30 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida para produzir 2,76 g (2%) do composto

titular como um sólido branco.

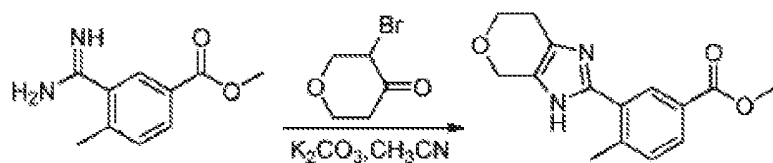


Composto 1.%. Metil 3-carbamimidoil-4-metilbenzoato. Um balão de vidro contendo uma solução de metil 3-úN'-hidroxicarbamimidoilô-4-metilbenzoato úcomposto 1.8, 8 g, 36,50 mmol, 1,00 equiv, %5ôô em metanol ú150 mLô foi expurgado com gás nitrogênio. À solução foi adicionado paládio em carbono ú% g, 10ô, 60ô de águaô e, em seguida, o balão de vidro foi adicionalmente expurgado com gás nitrogênio. A atmosfera foi então mudada para hidrogênio e a mistura foi agitada durante a noite a 25°C sob um balão. Apô s expurgação do sistema com nitrogênio, os sô lôô foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 4 g ú54ôô do composto titular como um sô lido marrom.

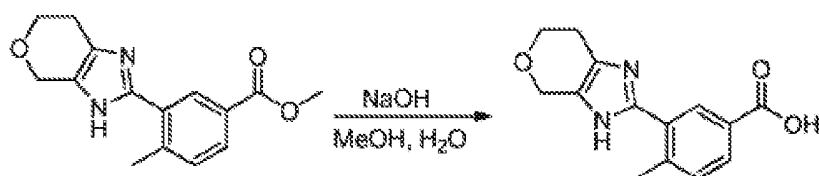


Composto 1.10.13-Bromodihidro-2H-piran-4ú3Hô-ona. A uma mistura de dihidro-2H-piran-4ú3Hô-ona ú10 g, %,88 mmol, 1,00 equivô e NH₄OAc ú3,56 g, 46,23 mmolô em tetrahydrofurano ú100 mLô a 0°C sob nitrogênio foi adicionada, em vários lotes, N-bromossuccinimida ú17,8 g, 100,00 mmol, 1,00 equivô. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 30°C sob nitrogênio. A mistura de reação foi então filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo

foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:10-1:50 como eluente para produzir 15 g 50% do composto titular como um óleo marrom.

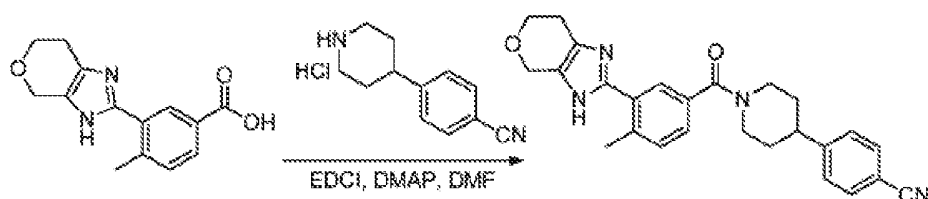


Composto 1.10. Metil 4-metil-3-(3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoato. Uma mistura de metil 3-carbamimidoil-4-metilbenzoato (composto 1.%, 400 mg, 1,8 mmol, 1,00 equiv, 50%), 3-bromodihidro-2H-piran-4-il-3H-ona (composto 1.10.1, 750 mg, 2,0 mmol, 1,00 equiv), e carbonato de potássio (580 mg, 4,20 mmol, 2,00 equiv) em CH₃CN (15 mL) foi agitada durante a noite a 80°C sob nitrogênio. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 50 mL de etil acetato e lavado com 2x10 mL de H₂O. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica e purificado usando etil acetato/éter de petróleo 1:30 para produzir 0,21 g 37% do composto titular como um sólido branco.



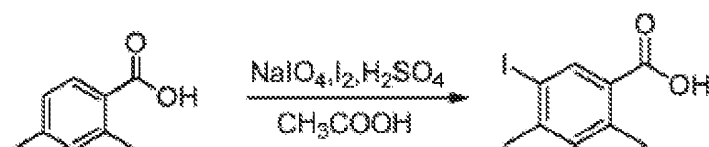
Composto 1.11. Ácido 4-metil-3-(3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzóico. Uma mistura

de metil 4-metil-3- β ,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il benzoato β composto 1.10, 210 mg, 0,73 mmol, 1,00 equiv, β 5% β e hidróxido de sódio β 2,65 mg, 2,32 mmol, 3,00 equiv β em 12 mL de metanol β foi agitada a 60°C em um banho de óleo. Após 2 horas, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi colocado em 5 mL de H₂O. A mistura resultante foi lavada com 3x10 mL de etil acetato e o pH da camada aquosa foi então ajustado para 2-3 usando cloreto de hidrogénio β aq., 2 M. A mistura resultante foi extraída com 3x30 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas β Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida para produzir 0,21 g β 8% β do composto titular como um sólido branco.



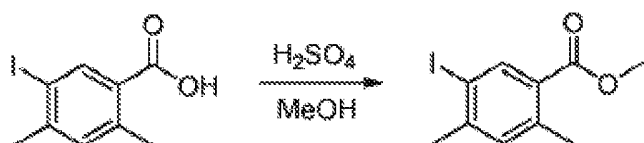
Composto 1. Metil 4- β -4-metil-3- β ,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il β benzoil β piperidin-4-il β benzonitrila. Uma mistura de ácido 4-metil-3- β ,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]-imidazol-2-il β benzóico β composto 1.11, 60 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv, β 5% β , EDCI β 884 mg, 0,46 mmol, 2,00 equiv, DMAP β 85,12 mg, 0,70 mmol, 3,00 equiv e cloridrato de 4- β piperidin-4-il β benzonitrila β composto 1.5, 52 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv em DMF foi agitada à temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura de reação foi diluída com 40 mL de DCM e lavada com 2x10 mL de NH₄Cl β aq., sat. β seguido por 2x10 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca β Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto β ~100 mg β foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições β 1#-Pre-HPLC-006 β Waters β β β Coluna, SunFire Prep C18, 1% β 150mm 5 β m; fase

móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN ú15,0% CH₃CN at42,0% em 12 minutos, até 100,0% em 1 minuto; Detector, UV 254/220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 32,8 mg ú34% do composto titular como um sólido branco. *m/z* úES+ 427 úM+ H⁺. ¹H RMN ú300 MHz, CD₃OD δ 7,73-7,65 úm, 4H, 7,61 úd, *J* = 5,7 Hz, 1H, 7,50 úd, *J* = 6,0 Hz, 2H, 4,8%-4,78 úm parcialmente obscurecido por pico de água, 4,81 ús, 2H, 4,10 út, *J* = 4,1 Hz, 2H, 3,4-3,81 úm, 1H, ~3,35 úm parcialmente obscurecido por pico de solvente metanol, 3,08-1,85 úm, 2H, 2,2 út, *J* = 4,1 Hz, 2H, 2,52 ús, 3H, 2,08-1,82 úm, 1H, 1,2-1,65 úm, 3H. ¹H RMN ú400 MHz, CDCl₃ δ 7,63 úd, *J* = 8,3 Hz, 2H, 7,34 úd, *J* = 8,3 Hz, 2H, 7,30 ús, 1H, 7,50 úm, 2H, 4,8% úd, *J* = 13,0 Hz, 1H, 4,81 ús, 2H, 4,05 út, *J* = 5,2 Hz, 2H, 3,77 úd, *J* = 13,2 Hz, 1H, 3,30 út, *J* = 13,0 Hz, 1H, 3,01-2,84 úm, 4H, 2,34 ús, 3H, 2,06 úd, *J* = 13,7 Hz, 1H, 1,86 úd, *J* = 12,8 Hz, 1H, 1,76 úq, *J* = 12,8 Hz, 1H, 1,57 úq, *J* = 11,7 Hz, 1H.

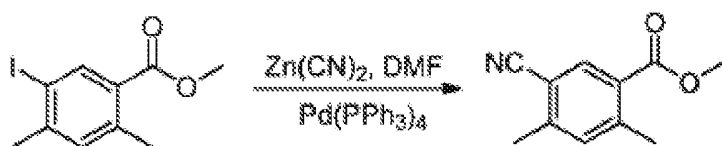


Composto 2.1. Ácido 5-iodo-2,4-dimetilbenzóico. Uma solução de ácido 2,4-dimetilbenzóico ú20 g, 133,18 mmol, 1,00 equiv, periodato de sódio ú14,27 g, 66,72 mmol, 0,50 equiv, iodo ú37,25 g, 146,76 mmol, 1,10 equiv, e ácido sulfúico ú1,86 g, 18,8 mmol, 0,15 equiv em ácido acético ú150 mL foi agitada a 110°C em um banho de óleo. Após 6 horas, a mistura de reação foi permitida atingir temperatura ambiente e foi então diluída com 1,2 L de água. Em seguida, foram cuidadosamente adicionados 800 mL de Na₂S₂O₃ aq úaq., sat. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração,

dissolvidos em 1,2 L de etil acetato e lavados com 1x300 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq., sat. seguido por 1x400 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi recristalizado de etanol/ H_2O para produzir 30 g de produto do composto titular como um sólido branco.

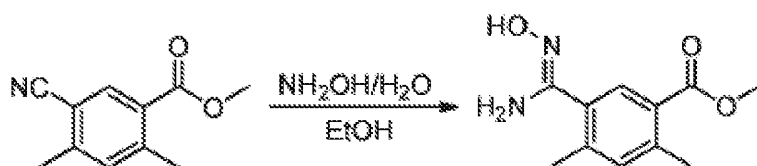


Composto 2.2. Metil 5-iodo-2,4-dimetilbenzoato. Uma solução de ácido 5-iodo-2,4-dimetilbenzóico (composto 2.1, 10 g, 32,60 mmol, 1,00 equiv, 100% e ácido sulfúrico 10 mL em metanol 100 mL) foi agitada durante a noite a 80°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com 200 mL de etil acetato. A mistura resultante foi lavada com 3x50 mL de água, 2x50 mL de bicarbonato de sódio aq., sat., seguido por 2x50 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para produzir 2 g de produto do composto titular como um óleo amarelo.

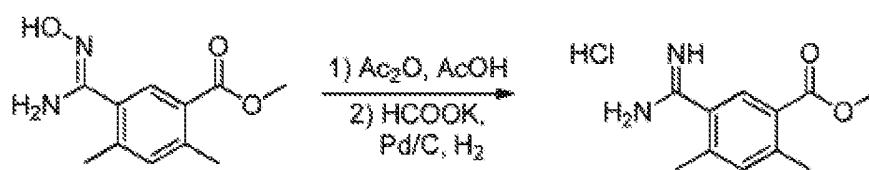


Composto 2.3. Metil 5-ciano-2,4-dimetilbenzoato. Uma solução de metil 5-iodo-2,4-dimetilbenzoato (composto 2.2, 2 g, 31,71 mmol, 1,00 equiv, $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 4,46 g, 38,12 mmol, 1,20 equiv e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 2,54 g, 2,54 mmol, 0,08

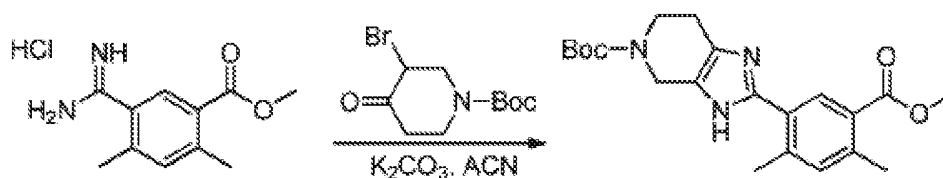
equiv $\times$ em N,N-dimetilformamida $\times$ 120 mL $\times$ foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 100°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi então resfriada bruscamente por adição cuidadosa de 100 mL de FeSO $_4$ $\times$ aq., sat.õ e diluída com etil acetato. A mistura resultante foi agitada vigorosamente, em seguida, filtrada através de celite e lavada com 1M FeSO $_4$, água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 $\times$ 100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2 $\times$ 20 mL de salmoura, secas $\times$ Na $_2$ SO $_4$ õ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo $\times$ 1 $\times$ 5õ como eluente para produzir 6,2 g $\times$ 3õ do composto titular como um sólido branco.



Composto 2.4. Metil 5- $\times$ N'-hidroxicarbamimidoilõ-2,4-dimetilbenzoato. Uma solução de metil 5-ciano-2,4-dimetilbenzoato $\times$ composto 2.3, 6 g, 28,54 mmol, 1,00 equiv, $\times$ 0õ e NH $_2$ OH $\times$ 10 mL, 5,00 equiv, 50% em águaõ em EtOH $\times$ 20 mLõ foi agitada a 100°C em um banho de óleo. Após 2 horas, a mistura foi arrefecida para temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 100 mL de etil acetato, lavado com 2 $\times$ 20 mL de salmoura, seco $\times$ Na $_2$ SO $_4$ õ e concentrado sob pressão reduzida para produzir 4,66 g $\times$ 6õ do composto titular como um sólido branco.

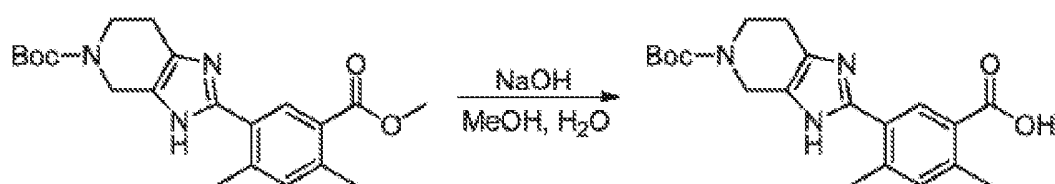


Composto 2.5. Cloridrato de metil 5-carbamimidoil-2,4-dimetilbenzoato. Uma solução de metil 5-úN'-hidroxicarbamimidoil-2,4-dimetilbenzoato úcomposto 2.4, 4,66 g, 18,87 mmol, 1,00 equiv, %0ó e Ac₂O ú2,36 g, 23,0% mmol, 1,10 equivõ em AcOH ú21 mLõ foi agitada à temperatura ambiente. Após 5 minutos, o balão de vidro foi expurgado com nitrogênio e HCOOK ú8,8 g, 104,76 mmol, 5,00 equivõ e paládio em carbono ú10ó, 2,33 gõ foram adicionados. O balão de vidro foi expurgado com nitrogênio seguido por hidrogênio. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio úbalãoõ à temperatura ambiente por 4 horas. Após expurgação do sistema com nitrogênio, os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 50 mL de etanol e o pH foi ajustado para 5-6 com cloreto de hidrogênio úaq. , 5Mõ. Os sólidos resultantes foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 4 g do composto titular como um sólido branco.



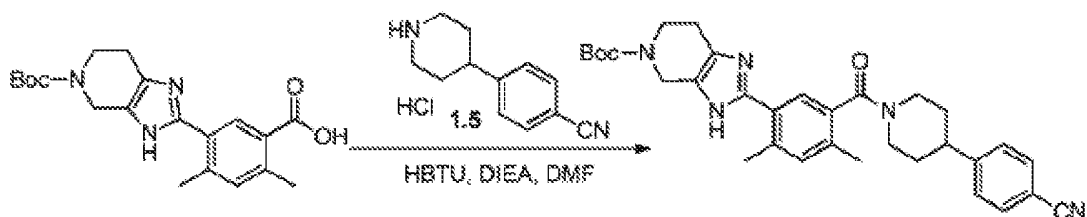
Composto 2.6. *tert*-Butil 2-ú5-úmetoxicarbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5ú4Hõ-carboxilato. Uma mistura de cloridrato de metil 5-

carbamimidoil-2,4-dimetilbenzoato úcomposto 2.5, 500 mg, 0,66 mmol, terc-butyl 3-bromo-4-oxopiperidina-1-carboxilato ú860 mg, 2,78 mmol e carbonato de potássio ú570 mg, 4,12 mmol em CH₃CN ú15 mL foi agitada durante a noite sob nitrogênio a 80°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 25 mL de etil acetato e lavado com 2x10 mL de H₂O. A fase orgânica foi seca úNa₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo ú1µ3 como eluente para produzir 0,3 g do composto titular como um sólido branco.

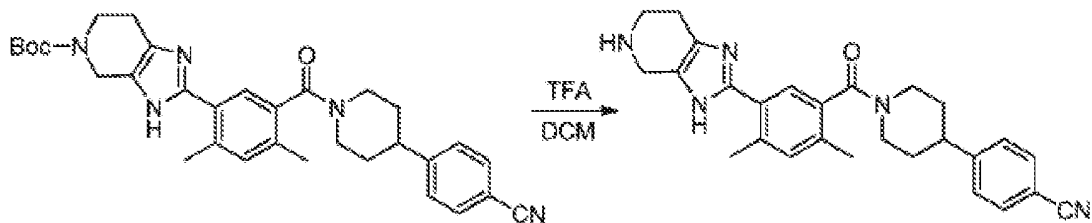


Composto 2.7. Ácido 5-ú5-úterc-butoxicarbonilõ-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzóico. Uma mistura de terc-butyl 2-ú5-úmetoxicarbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5ú4Hõ- carboxilato úcomposto 2.6, 300 mg, 0,70 mmol, 1,00 equiv, 0,66 mmol e hidróxido de sódio ú62 mg, 1,55 mmol, 2,00 equivõ em 15 mL metanol/H₂O ú2µlõ foi agitada a 40°C em um banho de óleo. Após 2 horas a mistura de reação foi concentrada para cerca de 1/3 do volume sob pressão reduzida. O valor do pH da mistura remanescente foi ajustado para 3-4 com cloreto de hidrogênio úaq., 1Mõ. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração e secos em um forno sob pressão reduzida para produzir 0,2 g ú6%õ do composto titular como

um sólido amarelo.

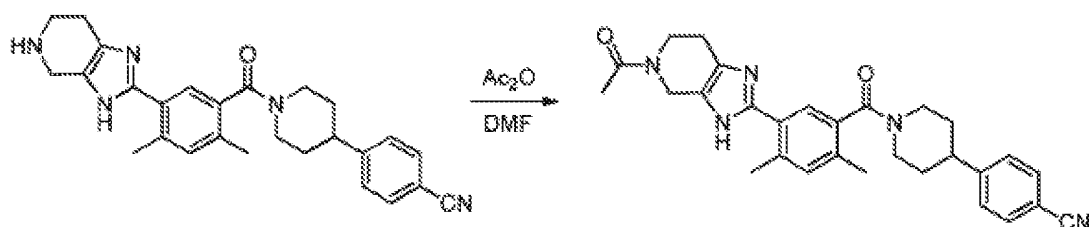


Composto 2.8. *tert*-Butil 2-(5-(4-cianofenil)-piperidina-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato. Uma solução do composto 2.7 (125 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv, 0,05 M), DIEA (130,5 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv), HBTU (256,2 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv) e cloridrato de 4-(piperidin-4-il) benzonitrila (composto 1.5, 75 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv) em DMF (5 mL) foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então diluída com 50 mL de etil acetato, lavada com 2x20 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica e purificado usando etil acetato/éter de petróleo (1/1) para produzir 0,1 g (55%) do composto titular como um sólido amarelo.



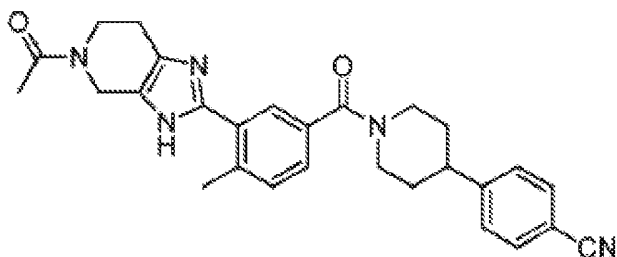
Composto 2.9. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrila. A uma solução de *tert*-butil 2-(5-(4-cianofenil)-piperidina-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil-6,7-

dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il-carboxilato
 composto 2.8, 100 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv, 0,05 em
 diclorometano 3 mL foi adicionado ácido trifluoroacético
 1 mL. A mistura resultante foi agitada à temperatura
 ambiente. Após 2 horas, a mistura de reação foi concentrada
 sob pressão reduzida. O resíduo foi colocado em
 diclorometano e lavado com bicarbonato de sódio aq.,
 sat. A fase orgânica foi seca Na_2SO_4 e concentrada sob
 pressão reduzida para produzir 0,1g 68 do composto
 titular como um sólido amarelo.

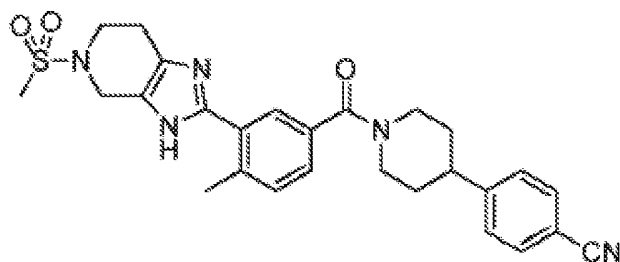


Composto 2. 4-(4-ciano-2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-il-5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-benzonitrila. A uma mistura agitada de 4-(4-ciano-2,4-dimetil-5-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-benzoil)piperidin-4-il-benzonitrila composto 2., 20 mg, 0,02 mmol, 1,00 equiv, 0,05 em DMF 2 mL sob nitrogênio foi adicionada uma solução de Ac_2O 2,4 mg, 0,02 mmol, 1,00 equiv em DMF 0,2 mL gota a gota a 0°C. A solução resultante foi agitada por 1 hora a 0~3°C em um banho de água/gelo. A mistura de reação foi então diluída com 50 mL de etil acetato e lavada com 2x20 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto 50 mg foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: #1-Pre-HPLC-006 Waters: Coluna, xbridge C18; fase móvel, água com 0,05% NH_4OH , H_2O e CH_3CN retenção 5 min em 2 minutos, até 20 min -46 min em 10 minutos, até 100 min em 12 minutos, abaixo de 20 min em 41

minutos ; Detectoru UV 254/220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 5,5 mg do composto titular como um sólido branco. m/z ES^+ 482 $M+H^+$. 1H RMN 300 MHz, CD_3OD δ 7,6% δ , $J = 8,1$ Hz, 2H, 7,48 δ , $J = 8,1$ Hz, 2H, 7,3%-7,28 δ , 2H, 4,0 δ , 1H, parcialmente obscurecido pelo pico de solvente, 4,67 e 4,62 δ 2 singletos, rotâmeros de acetamida, $MeCONCH_2$ -imidazol, 2H, 3,2 δ , 2H, 3,66 δ , 1H, 3,23 δ , 1H, 3,00 δ , 2H, 2,85-2,76 δ , 2H, 2,48 δ , 3H, 2,41 e 2,31 δ 2 singletos, rotâmeros de aril amida, $ArCH_3$, 3H, 2,25 e 2,22 δ 2 singletos, rotâmeros de acetamida, CH_3CON , 3H, 2,04 δ , 1H, 1,2-1,20 δ , 3H.

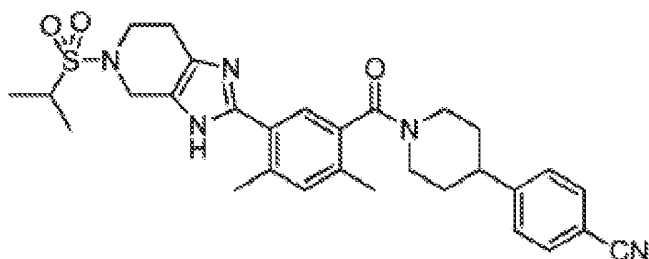


Composto 3. 4-(1-(4-metil-5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c] piridin-2-il)-4-metilbenzoil)-piperidin-4-il)-benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2. m/z ES^+ 468 $M+H^+$.

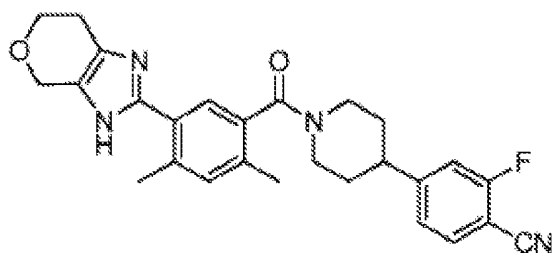


Composto 4. 4-(1-(4-Metil-3-(5-metilsulfonil)-4,5,6,7-

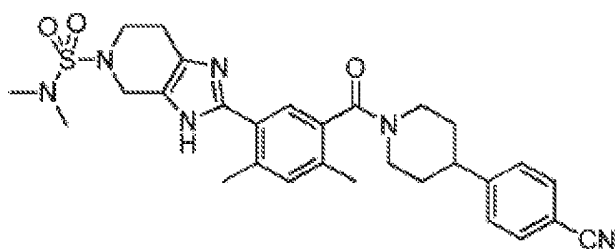
tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il benzoil pèridin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2. m/z ES^+ 504 $\text{M}+\text{H}^+$.



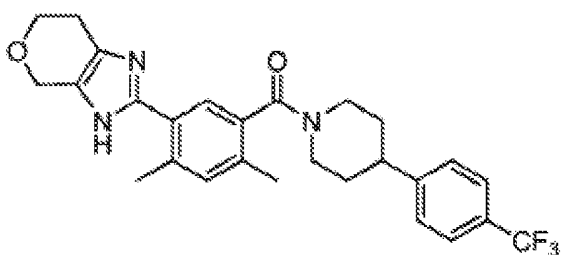
Composto 5. 4-(4-ciano-fenil)-1-(4-(2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2. m/z ES^+ 546 $\text{M}+\text{H}^+$.



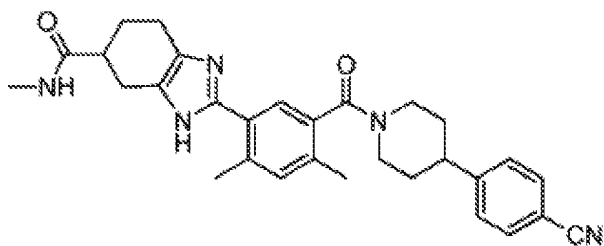
Composto 6. 4-(2,4-Dimetil-5-(3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil)piperidin-4-il-2-fluorobenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2. m/z ES^+ 45% $\text{M}+\text{H}^+$.



Composto 7. 2-ú5-ú4-ú4-Cianofenil- piperidina-1-carbnil- - 2,4-dimetilfenil- -N,N-dimetil-6,7-dihidro-3H-imidaø[4,5-c]piridina-5ú4H- -sulfonamida. O composto titular fê preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2. m/z úES+ 547 úM+H.

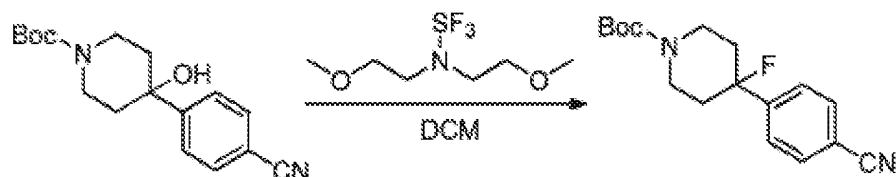


Composto 8. ú2,4-Dimetil-5-ú3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il- fenil- ú4-ú4- útrifluorometil- fenil- piperidin-1-il- metanona. O mposto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2. m/z úES+ 484 úM+H.

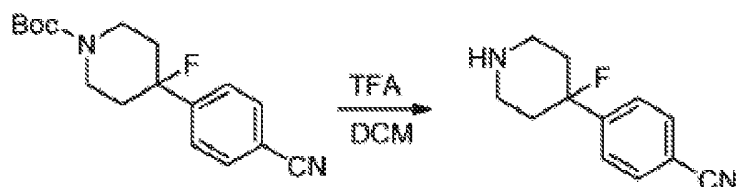


Composto 9. 2-ú5-ú4-ú4-Cianofenil- piperidina-1-carbnil- -

2,4-dimetilfenil]-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2. m/z $[\text{ES}]^+$ 46 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

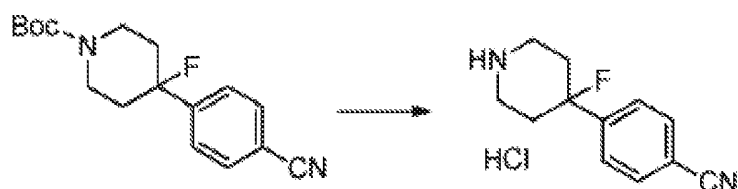


Composto 11.1. *tert*-Butil 4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato. A uma solução agitada do composto 1.2 $\pm$ 5 g, 16,54 mmol, 1,00 equiv em diclorometano $\pm$ 250 mL sob nitrogênio a -78°C foi adicionado, gota a gota, Deoxo-Fluor[®] $\pm$ 4,4 g, 19,8 mmol, 1,20 equiv. A mistura resultante foi agitada por 1 hora a -78°C . A mistura de reação foi então cuidadosamente resfriada bruscamente pela adição de 50 mL de bicarbonato de sódio aq., sat. e extraída com 3x100 mL de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 150 mL de salmoura, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1: 30 como eluente para produzir 2,5 g $\pm$ 35% do composto titular como um sólido branco.

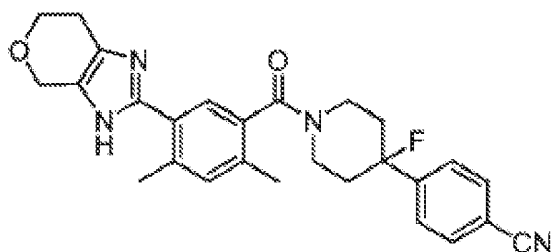


Composto 11.2. 4-(4-Fluoropiperidin-4-il) benzonitrila. A uma solução agitada do composto 11.1 $\pm$ 620 mg, 1,02 mmol,

1,00 equiv, 5060 em DCM 40 mL foi adicionado, gota a gota, ácido trifluoroacético 6 g, 52,62 mmol, 51,66 equiv. Após agitação à temperatura ambiente por 2 horas, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi colocado em DCM e tratado com bicarbonato de sódio aquoso. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com 2x50 mL de DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida para produzir 0,4 g do composto titular como um sólido amarelo claro. m/z ES+ 205 $M+H^+$.

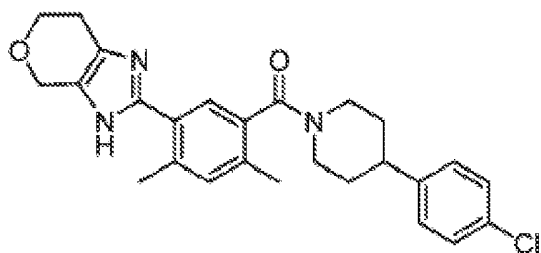


Composto sal HCl 11.2. Cloridrato de 4-(4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 1.5 e usando o composto 11.1 em vez do composto 1.4. m/z ES+ 205 $M+H^+$. 1H RMN 300 MHz, CD_3OD δ 7,83 μ , J = 6,3 Hz, 2H, 7,68 μ , J = 6,3 Hz, 2H, 3,55-3,32 μ , 4H, 2,58-2,40 μ , 2H, 2,28-2,22 μ , 2H.

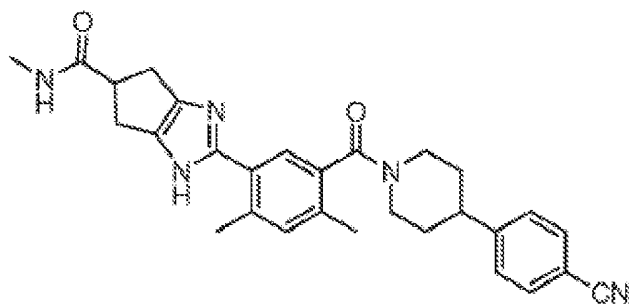


Composto 11. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrila. O composto titular foi

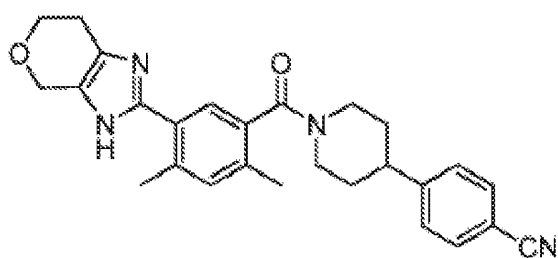
preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2 e usando o composto 11.2 em vez do composto 1.5. m/z $[\text{ES}+\text{H}]^+$ 45% $[\text{M}+\text{H}]^+$.



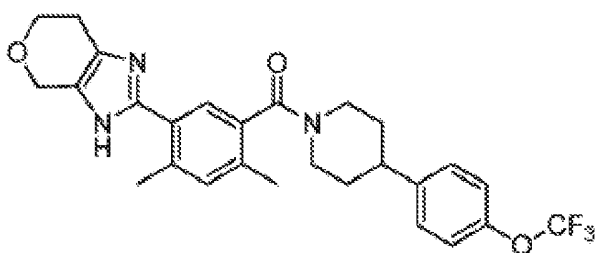
Composto 12. 2-(4-Clorofenil)piperidin-1-il-2,4-dimetil-5-(3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)fenil metanona. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2. m/z $[\text{ES}+\text{H}]^+$ 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



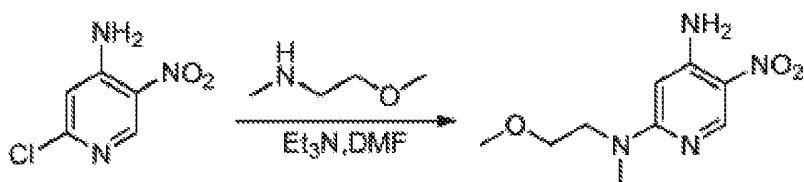
Composto 13. 2-(5-(4-Cianofenil)piperidina-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil-N-metil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-5-carboxamida. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2. m/z $[\text{ES}+\text{H}]^+$ 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Composto 14. 4-(4-ciano-2,4-dimetil-5-(3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil)piperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2. m/z ES^+ 441 $M+H^+$.

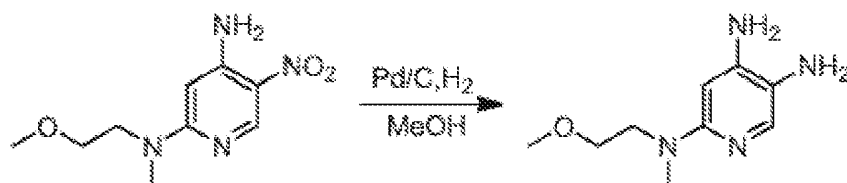


Composto 15. 2,4-Dimetil-5-(3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzil 4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il metanona. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2. m/z ES^+ 500 $M+H^+$.



Composto 16.1. N^2 -2-Metoxietil- N^2 -metil-5-nitropiridina-2,4-diamina. Uma solução de 2-cloro-5-nitropiridin-4-amina (500 mg, 2,88 mmol, 1,00 equiv), trietilamina (1,167 g,

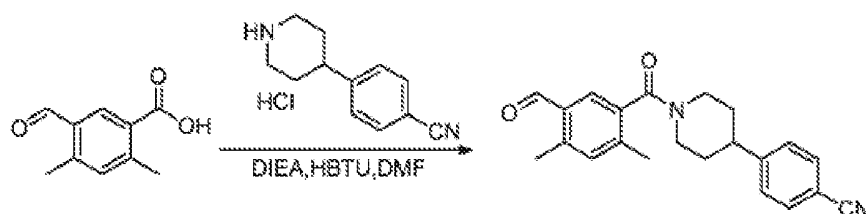
11,53 mmol, 4,00 equiv e 2-metoxietilmetilamina 514 mg, 5,77 mmol, 2,00 equiv em DMF 20 mL foi agitada em um tubo selado a 55°C atrás de um escudo contra explosão durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com 100 mL de água e extraída com 3x150 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida para produzir 723 mg bruto do composto titular como um óleo vermelho escuro.



Composto 16.2. N²-2-Metoxietil-N²-metilpiridina-2,4,5-triamina. Um balão de vidro contendo uma solução do composto 16.1 400 mg, 1,77 mmol, 1,00 equiv em metanol 30 mL foi expurgado com gás nitrogênio. À solução foi então adicionado paládio em carbono 40 mg, 10%, 60% de água. O balão de vidro foi adicionalmente expurgado com nitrogênio e a atmosfera foi então mudada para hidrogênio. A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob um balão com hidrogênio por 4 horas. Após expurgação do sistema com nitrogênio, os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 300 mg 86% do composto titular como um sólido marrom claro. O produto bruto foi considerado instável e usado imediatamente.

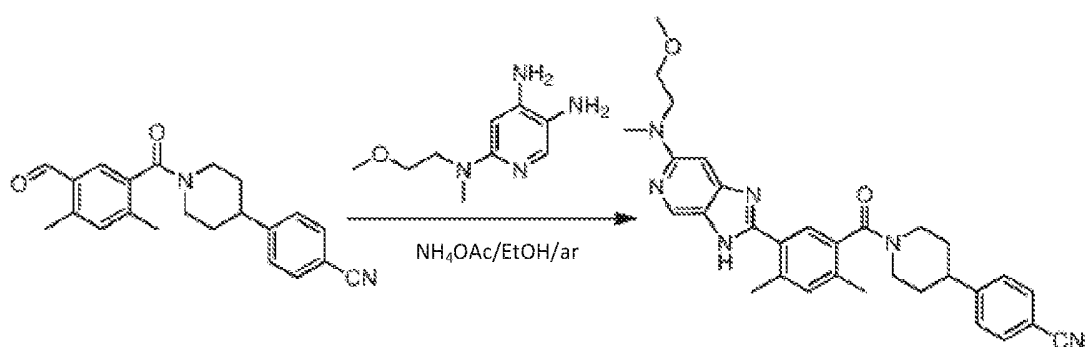


Composto 16.3. Ácido 5-formil-2,4-dimetilbenzóico. A uma solução agitada de ácido 5-iodo-2,4-dimetilbenzóico úcomposto 2.1, 5 g, 18,11 mmol, 1,00 equivõ em tetrahidrofurano ú150 mLõ sob nitrogênio a -78°C foi adicionado n-BuLi ú2,5 M em THF, 18 mL, 2,50 equivõ gota a gota. Após agitação a -78°C por 1 hora, DMF ú5 g, 68,4 mmol, 3,80 equivõ foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi agitada a -78°C por um período adicional de 0,5 hora e então cuidadosamente resfriada bruscamente por lenta adição de 50 mL de água. O pH foi então ajustado para ~3-4 usando HCl aquoso úaq., 6 Mõ. A mistura foi extraída com 3x200 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas úNa₂SO₄õ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato'éter de petróleo ú1µ10-1µ5õ como gradiente para produzir 2,4 g ú74%õ do composto titular como um sólido branco.



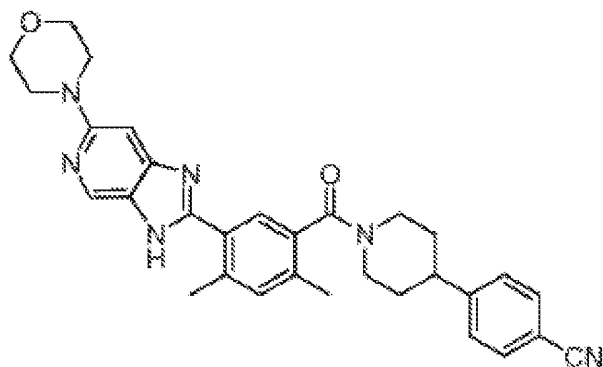
Composto 16.4. 4-ú1-ú5-Formil-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõ benzonitrila. A uma solução agitada de ácido 5-formil-2,4-dimetilbenzóico úcomposto 16.3, 950 mg, 5,33 mmol, 1,10 equivõ em DMF ú15 mLõ adicionou-se DIEA ú2,48 g, 19,19 mmol, 4,00 equivõ seguido por HBTU ú3,67 g, 9,68 mmol, 2,00 equivõ e cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5, 1,07 g, 4,80 mmol, 1,00 equivõ. Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a reação foi resfriada bruscamente pela adição de

60 mL de água. A mistura resultante foi extraída com 3x150 mL de etil acetato e as camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 10-130 como eluente para produzir 1,4 g 84% do composto titular como um óleo marrom.

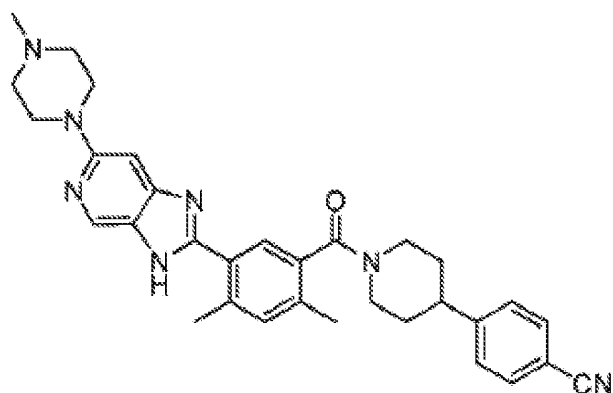


Composto 16. 4-(4-cianofenil)-1-(2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-ilimidazo[4,5-c]piridin-2-il-2,4-dimetilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. Uma solução do composto 16.2 300 mg, 1,53 mmol, 1,30 equiv, composto 16.4 407 mg, 1,17 mmol, 1,00 equiv e acetato de amônio 362 mg, 4,70 mmol, 4,00 equiv em etanol 20 mL foi agitada durante a noite a 70°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi então concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 10-200 como eluente para produzir ~200 mg de produto, o qual foi adicionalmente purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições 1#-Pre-HPLC-006 Waters Coluna, SunFire Prep C18, 19*150mm 5µm; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH3CN 5,0% CH3CN em 2 minutos, até 25,0% em 1 minuto, até 55,0% em 12 minutos, até 100,0% em 1 minuto; Detector, UV 254/220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir

150 mg ú24 º do composto titular como um sólido branco. m/z úES+ º 523 úM+H º. ^1H ú300 MHz, CDCl_3 º $\mu\delta$ 8,57-8,38 úm, 1H º, 7,78-7,53 úm, 4H º, 7,34 úd, $J = 7,5$ Hz, 2H º, 7,28-7,12 úm, 2H º, 5,06-4,88 úm, 1H º, 3,71 úapp s, 5H º, 3,50 ús, 3,41-3,05 úm, 4H º, 3,01-2,75 úm, 2H º, 2,68 ús, 3H º, 2,42 É 2,31 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH_3 , 3H º, 2,12-1, º3 úm, 1H º, 1, º3-1,3 º úm, 3H º.

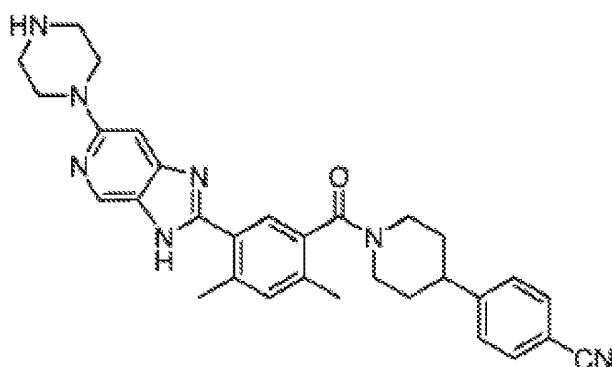


Composto 17. 4-(4-cianofenil)piperidin-1-il 2,4-Dimetil-5-ú6-morfolino-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il ºbenzoil ºpiperidin-4-il ºbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulaçõ es químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z úES+ º 521 úM+H º.

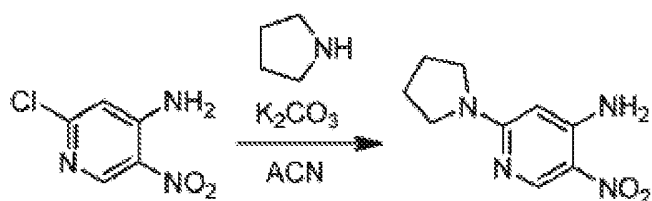


Composto 18. 4-(4-cianofenil)piperazin-1-il 2,4-Dimetil-5-ú6-ú4-metilpiperazin-1-il º-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il ºbenzoil ºpiperidin-4-

il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z $ES+O$ 534 $UM+HO^+$. 1H RMN 300 MHz, $DMSO-d_6$ $8,73$ δ , $1H$, $7,76$ δ , $J = 7,5$ Hz, $2H$, $7,66$ δ $7,56$ δ 2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, $1H$, $7,4$ δ , $J = 8,1$ Hz, $2H$, $7,37$ δ , $1H$, $7,12$ δ , $1H$, $4,81-4,67$ δ , $1H$, $4,30$ δ br s, $2H$, $3,70-3,37$ δ , $3H$, $3,37-3,05$ δ , $5H$, $3,05-1,80$ δ , $5H$, $2,60$ δ , $3H$, $2,37$ δ $2,27$ δ 2 singletos, rotâmeros de amida, Ar- CH_3 , $3H$, $2,02-1,87$ δ , $1H$, $1,87-2,40$ δ , $3H$.

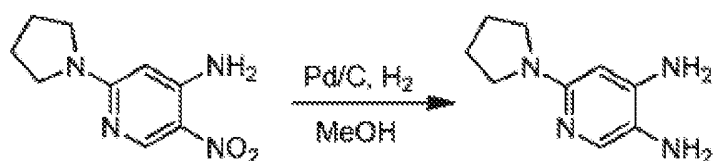


Composto 1%. 4-(1,2,4-Dimetil-5-(6-piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-benzoil-piperidin-4-il-benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z $ES+O$ 51% $UM+HO^+$.



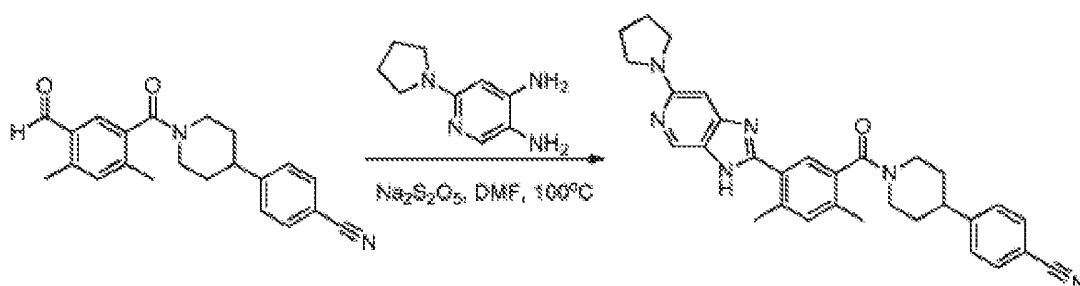
Composto 20.1. 5-Nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina. Um balão de vidro de 500 mL equipado com um condensador de

refluxo foi carregado com 2-cloro-5-nitropiridin-4-amina 2,00 g, 11,5 mmol, 1,0 equiv, pirrolidina 2,86 g, 34,6 mmol, 3,0 equiv, carbonato de potássio 4,78 g, 34,6 mmol, 3,0 equiv e acetonitrila 50 mL. A mistura foi aquecida a 70°C durante a noite sob nitrogênio e depois arrefecida para temperatura ambiente. Os sólidos amarelos foram coletados por filtração e lavados com acetonitrila, água e hexanos. Os sólidos foram secos para obtenção do composto titular como um sólido amarelo claro 1,43 g, primeira coleta. Os solventes do filtrado foram removidos e a solução aquosa foi extraída com etil acetato. Os extratos orgânicos foram secos Na_2SO_4 , filtrados e removidos *in vacuo* para obtenção de produto adicional como um sólido laranja/amarelo 820 mg, segunda coleta. A segunda coleta de produto foi triturada com etil acetato 3 mL, então filtrada e lavada com etil acetato 2x1 mL e dietil éter 3 mL para obtenção de um sólido amarelo claro 751 mg. O rendimento total de 5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina obtido foi 2,18 g 100%. m/z ES+ 201,1 $M+H^+$. ^1H RMN 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 8,7% (s, 1H), 7,3% (br s, 2H), 5,63 (s, 1H), 3,40 (br s, 4H), 1,3% (br s, 4H).



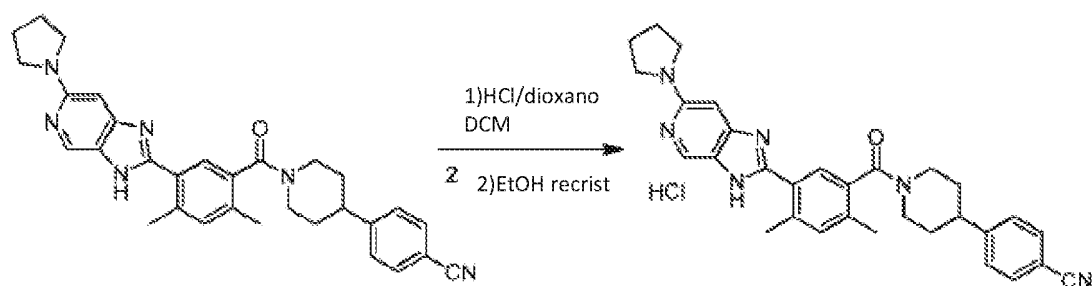
Composto 20.2. 6-(pirrolidin-1-il)piridina-3,4-diamina. A um balão de vidro de 100 mL adicionou-se 5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina (composto 20.1, 800 mg, 3,84 mmol, 1,0 equiv) e Pd em carbono 10% em peso Pd, 400 mg, 0,38 mmol, 0,1 equiv. O sistema foi expurgado com nitrogênio e carregado com metanol 1% mL seguido por hidrogênio. A mistura foi agitada à temperatura ambiente

sob hidrogênio por 4 horas e então expurgada com nitrogênio. A mistura foi filtrada através de celite e lavada extensivamente com MeOH. Os solventes foram removidos *in vacuo* para obtenção do composto titular como um sólido roxo 641 mg, M/z ES^+ 173,3 $M+H^+$. 1H RMN 400 MHz, DMSO- d_6 δ 7,27 μs , 1H, 5,62 μs , 1H, 5,14 μs , 2H, 3,67 μs , 2H, 3,23-3,13 μs , 4H, 1,1-1,7 μs , 4H.



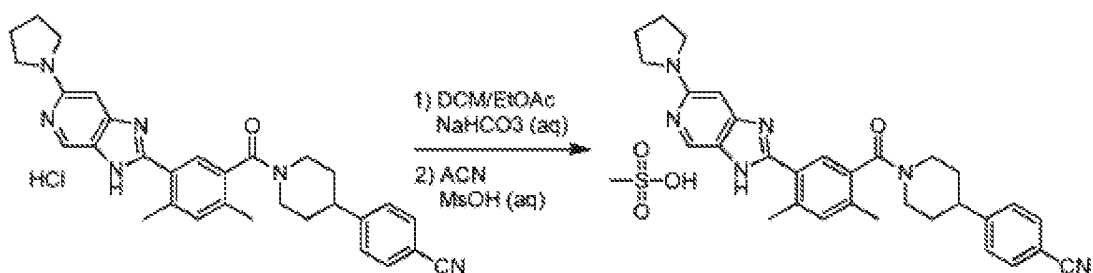
Composto 20. 4-(1,2,4-Dimetil-5-(pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoilpiperidin-4-il)benzonitrila. A um balão de vidro de 100 mL adicionou-se 6-(pirrolidin-1-il)piridina-3,4-diamina (composto 20.2, 641 mg, 3,60 mmol, 1,0 equiv), 4-(1,5-formil-2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrila (composto 16.4, 1,25 g, 3,60 mmol, 1,0 equiv), metabissulfito de sódio (8% 0 mg, 4,68 mmol, 1,3 equiv) e DMF (36 mL). A mistura foi aquecida a 100°C sob ar por 22 horas e então permitida arrefecer para temperatura ambiente. Água (80 mL) foi adicionada lentamente à solução agitada até que nenhum produto adicional se precipitasse. Os sólidos foram filtrados, lavados com água (2x15 mL) e secos para um sólido marrom (1,42 g). Produto adicional precipitado do filtrado após repouso foi filtrado e lavado com água (2x10 mL) para obtenção de um sólido esbranquiçado (241 mg). A reação acima foi repetida uma segunda vez da mesma forma e quantidades conforme descrito para produção de produto adicional (1,26 g

de sólido marrom com precipitação inicial, mais 288 mg de sólido esbranquiçado da precipitação adicional. Os filtrados aquosos destas duas reações foram combinados e NaHCO_3 aquoso foi adicionado para ajustar o pH para 7. A aquosa foi extraída com DCM 2% MeOH 300 mL, seca Na_2SO_4 , filtrada e evaporada para a obtenção de um sólido marrom 547 mg. Todos os produtos obtidos foram combinados e purificados por cromatografia de gel de sílica DCM/MeOH para obtenção do composto titular como um sólido amarelo 2,37 g, 65% com base no rendimento teórico para as duas reações. m/z $[\text{ES}+\text{H}]^+$ 505,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ δ 12,41 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 82\text{ Hz}$, 2H), 7,66 & 7,56 (2 br singletos, rotâmeros de amida, ArH), 7,4 (s, $J = 8,2\text{ Hz}$, 2H), 7,2 (s, 1H), 6,31 (br s, 1H), 4,7-4,67 (m, 1H), 3,34-3,4 (m, 5H), 3,17 (app t, $J = 11,8$, 1H), 2,8-2,8 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,33 & 2,24 (2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH_3), 2,03-1,87 (m, 5H), 1,82-1,38 (m, 3H). Análise fundamental $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O} \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$, 528,04, encontrado C 70,66 H 7,51, N 15,78 O 15,2.



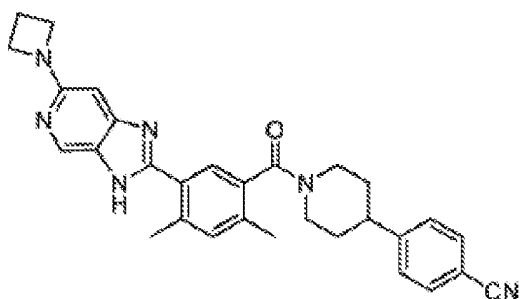
Composto sal HCl 20. Cloridrato de 4-(1-(2,4-dimetil-5-(6-(pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrila. Diclorometano ~50 mL foi adicionado a 4-(1-(2,4-dimetil-5-(6-(pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrila (composto 20 base livre, 2,31 g, 4,58 mmol) até sua completa dissolução e, em seguida, 4M HCl em

dioxano 15 mL, 20 mmol, 4,3 equiv foi adicionado. Os solventes foram removidos e o resíduo foi dissolvido em DCM e removido *in vacuo*. O sal cloridrato resultante foi recristalizado de etanol fervente 180 mL e permitido arrefecer lentamente para temperatura ambiente. A mistura foi deixada à temperatura ambiente durante a noite e, em seguida, colocada no freezer por 4 horas. Os sólidos resultantes foram filtrados e lavados com etanol frio 25 mL seguido por dietil éter 25 mL. Os sólidos foram secos para obtenção de um sólido esbranquiçado a cinza claro 1,82 g, 73%. ^1H RMN 400 MHz, DMSO- d_6 δ 13,5 & 13,46 2 br singletos, NH-tautômeros de imidazol, 1H, 13,2 1br s, 1H, 8,62 1br s, 1H, 7,83 & 7,67 2 singletos, rotâmeros de amida, ArH, 1H, 7,78 dd, $J = 7,8$ Hz, 2H, 7,58-7,45 um, 2H, 7,37 us, 1H, 6,71 1br s, 1H, 4,80-4,68 um, 1H, 3,65-3,38 um, 5H, 3,25-3,12 um, 1H, 3,00-2,82 um, 2H, 2,66 us, 3H, 2,37 & 2,27 2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3H, 2,13-2,01 um, 4H, 1,8-1,87 um, 1H, 1,82-1,40 um, 3H. Análise fundamental $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O} \cdot 1,0 \text{HCl} \cdot 2,4 \text{H}_2\text{O}$, 584,32, encontrado calculado, C 63,80 63,72, H 6,32 6,52; N 14,25 14,38.



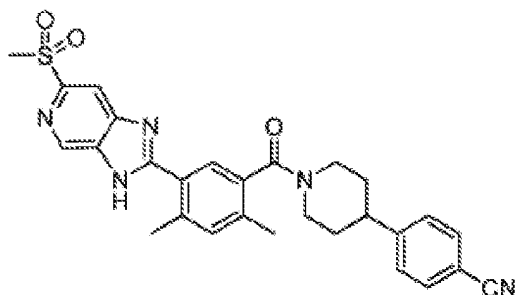
Composto sal MeOH 20. Metanossulfonato de 4-(1-(2,4-dimetil-5-(6-pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoyl)piperidin-4-il benzonitrila. Cloridrato de 4-(1-(2,4-dimetil-5-(6-pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoyl)piperidin-4-il benzonitrila

O composto sal HCl 20, 1,82 g, 3,36 mmol foi adicionado à água 100 mL com NaHCO₃ saturado 50 mL e extraído com 1 mL DCM/EtOAc 500 mL mais MeOH 25 mL. Após a completa dissolução de todo o produto, as camadas foram separadas e a aquosa foi extraída com 1 mL DCM/EtOAc adicional 100 mL. As orgânicas combinadas foram secas Na₂SO₄, filtradas e evaporadas para um pó amarelo claro 1,68 g, 3,33 mmol. O material de base livre foi dissolvido em acetonitrila quente 10 mL, então, uma solução de ácido metanossulfônico aquosa 1,0 M 3,33 mL, 3,33 mmol, 1,0 equiv foi adicionada e bem misturada. Água adicional 6 mL foi adicionada e a mistura foi congelada e seca no liofilizador para obtenção de um pó amarelo 1,1 g, 1,1 mmol. ¹H RMN 400 MHz, DMSO-d₆ δ 13,2 (br s, 1H), 13,10 (br s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,74 & 7,64 (2 singletos, rotâmeros de amida, ArH, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 3,65-3,8 (m, 5H), 3,26-3,12 (m, 1H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,37 & 2,27 (2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 4H), 1,8-1,88 (m, 1H), 1,82-1,3 (m, 3H). Análise Fundamental C₃₁H₃₂N₆O•1,0 MeOH•1,7 H₂O, 631,36, encontrado calculado, C₃₁H₃₂N₆O 60,88, H 6,14 6,2; N 13,21 13,31, S 5,08 5,08.

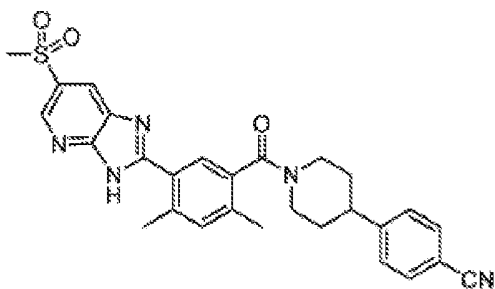


Composto 21. 4-(1-(5-(6-(azetidin-1-yl)-3H-imidazo[c]piridin-2-yl)-2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrila. O composto titular foi preparado usando

manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z $ES+O$ 414 $M+H^+$.

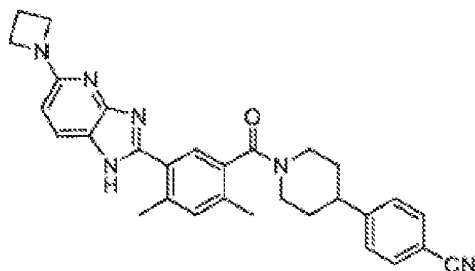


Composto 22. 4-(4-cianofenil)piperidin-4-il benzoil 2-(4-(dimetilsulfonil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z $ES+O$ 514 $M+H^+$.

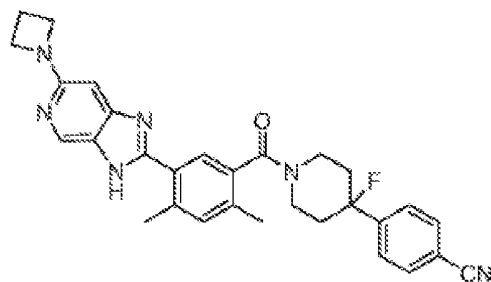


Composto 23. 4-(4-cianofenil)piperidin-4-il benzoil 2-(4-(dimetilsulfonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z $ES+O$ 514 $M+H^+$. 1H RMN 300 MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$ δ 8,87 δ , $J = 1,8$ Hz, 1H, 8,52 δ , $J = 2,1$ Hz, 1H, 7,74 δ , $J = 7,5$ Hz, 2H, 7,66 É 7,56 δ 2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, 1H, 7,48 δ , $J = 8,4$ Hz, 2H, 7,38 δ br s, 1H, 4,76-4,63

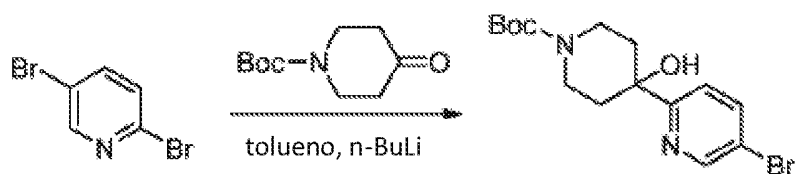
úm, 1H $\square$, 3,57-3,38 úm, 1H $\square$, 3,31 ús, 3H $\square$, 3,28-3,13m, 1H $\square$, 3,03-2,85 úm, 2H $\square$, 2,60 ús, 3H $\square$, 2,35 É 2,27 ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-CH₃, 3H $\square$, 2,00-1,85 úm, 1H $\square$, 1,85-1,32 úm, 3H $\square$.



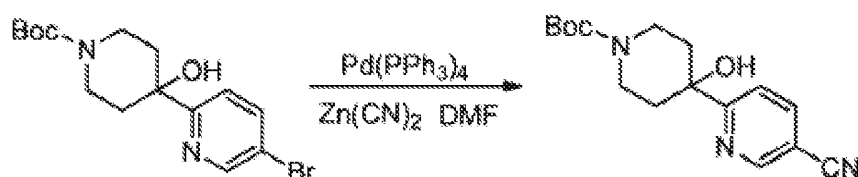
Composto 24. 4-ú1-ú5-ú5-úAzetidin-1-il $\square$ -1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il $\square$ -2,4-dimetilbenzoil $\square$ piperidin-4-il $\square$ benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16, mas usando 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina e cloridrato de azetidina em vez de 2-cloro-5-nitropiridin-4-amina e ú2-metoxietil $\square$ metil $\square$ amina, respectivamente. m/z úES+ $\square$ 4%1 úM+H $\square$ ⁺. ¹H NMR ú300 MHz, CD₃OD $\square$ δ 8,06 úd, J = %,0 Hz, 1H $\square$, 7,70-7,42 úm, 6H $\square$, 6,60 úd, J = %,0 Hz, 1H $\square$, 4,%,0 úm, 1H, parcialmente obscurecido pelo pico de solvente $\square$, 4,32 úm, 4H $\square$, 3,65 úm, 1H $\square$, 3,03 úm, 1H $\square$, 2,62 ús, 3H $\square$, 2,57 úm, 3H $\square$, 2,48 e 2,38 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3H $\square$, 2,04 úm, 1H $\square$, 1,%,6-1,68 úm, 4H $\square$.



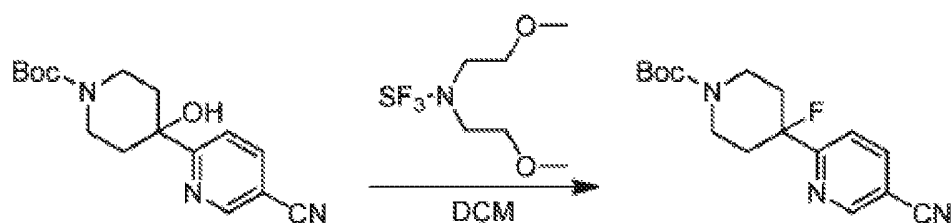
Composto 25. 4- β -5- β -6- β -Azetidin-1-il-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-2,4-dimetilbenzoil-4-fluoropiperid-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16 e usando o composto 11.2 em vez do composto 1.5. m/z ES^+ 50% $M+H^+$.



Composto 26.1. *tert*-Butil 4- β -5-bromopiridin-2-il-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato. A uma solução agitada de 2,5-dibromopiridina 10 g , $42,1\text{ mmol}$, $1,00$ equivô em tolueno 1000 mL sob nitrogênio a -78°C foi adicionado, gota a gota, $n-BuLi$ 18 mL , $2,5\text{ M}$ em tolueno. Após 1 hora a -78°C , uma solução de *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato 10 g , $50,25\text{ mmol}$, $1,1$ equivô em tolueno 200 mL foi adicionada gota a gota durante agitação. Após 2 horas adicionais de agitação a -78°C , a reação foi então cuidadosamente resfriada bruscamente pela adição de 300 mL de água. A mistura resultante foi extraída com $3 \times 500\text{ mL}$ de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $1 \times 300\text{ mL}$ de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo $1:100-1:50$ para produzir $6,5\text{ g}$ 42% do composto titular como um óleo amarelo.

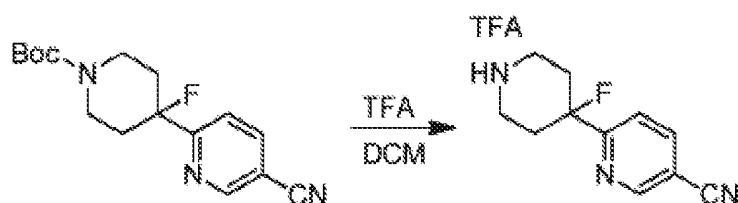


Composto 26.2. *tert*-Butil 4- α 5-cianopiridin-2-il-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato. Uma mistura de *tert*-butil 4- α 5-bromopiridin-2-il-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato α composto 26.1, 1 g, 2,80 mmol, 1,00 equiv, cianeto de zinco α 400 mg, 3,42 mmol, 1,22 equiv, Pd α PPH₃ α 200 mg, 0,17 mmol, 0,06 equiv em DMF α 50 mL foi agitada sob nitrogênio por 2 horas a 100°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi então resfriada bruscamente pela adição cuidadosa de 300 mL de FeSO₄ α aq., sat. e diluída com etil acetato. A mistura resultante foi agitada vigorosamente, em seguida, filtrada através de celite e lavada com 1M FeSO₄, água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x100 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo α 1p100-1p40 para produzir 0,5 g α 58% do composto titular como um óleo amarelo.

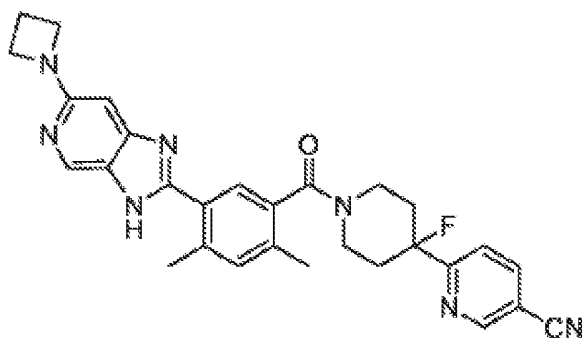


Composto 26.3. *tert*-Butil 4- α 5-cianopiridin-2-il-4-fluoropiperidina-1-carboxilato. A uma solução de *tert*-butil 4- α 5-cianopiridin-2-il-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato α composto 26.2, 1 g, 3,13 mmol, 1,00 equiv, 95% em diclorometano α 50 mL sob nitrogênio a -78°C foi adicionada, gota a gota, uma solução de trifluoreto de

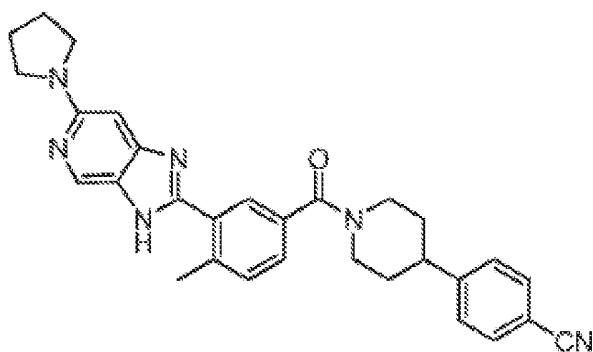
bis(2-metoxietil) aminosulfur 830 mg, 3,75 mmol, 120 equiv em diclorometano 10 mL durante o curso del minuto. A mistura resultante foi agitada por 1 hora a -78°C. A reação foi então cuidadosamente resfriada bruscamente por adição gota a gota de água e lavada com 2x20 mL de bicarbonato de sódio aq.õ, em seguida com 3x20 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1/10 para produzir 0,38 g 38% do composto titular como um sólido branco.



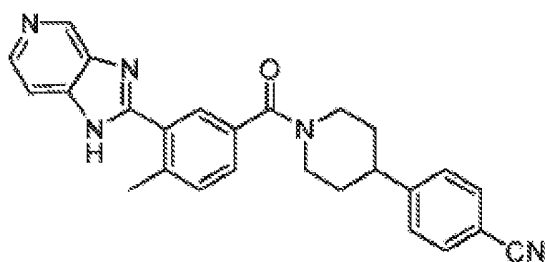
Composto 26.4. Trifluoroacetato de 6-(4-fluoropiperidin-4-il)nicotinonitrila. A uma solução agitada de terc-butil 4-(5-cianopiridin-2-il)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (composto 26.3, 1 g, 3,11 mmol, 1,00 equiv, 5% em diclorometano 20 mL) foi adicionado, gota a gota, TFA 3,75 g, 32,8 mmol, 10,57 equivõ. Após agitação por 1 hora a 25°C, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 0,5 g do composto titular como um óleo marrom.



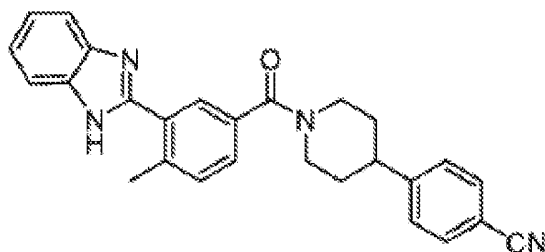
[0525] Composto 26. 6-ú1-ú5-ú6-úAzetidin-1-il -3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il -2,4-dimetilbenzoil -4-fluoropiperidin-4-il nicotinonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16, mas usando o composto 26.4 em vez do composto 1.5. m/z úES+ 50% úM+H.



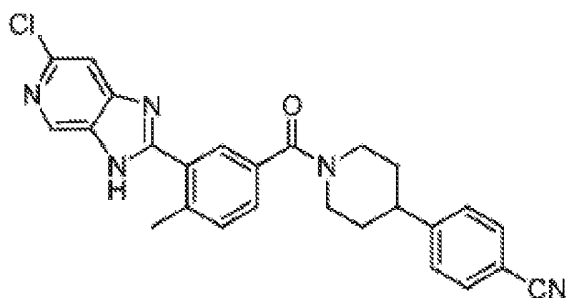
Composto 27. 4-ú1-ú4-Metil-3-ú6-úpirrolidin-1-il -H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il benzoil piperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16, mas usando ácido 3-bromo-4-metilbenzóico em vez de ácido 5-iodo-2,4-dimetilbenzóico. m/z úES+ 4%1 úM+H.



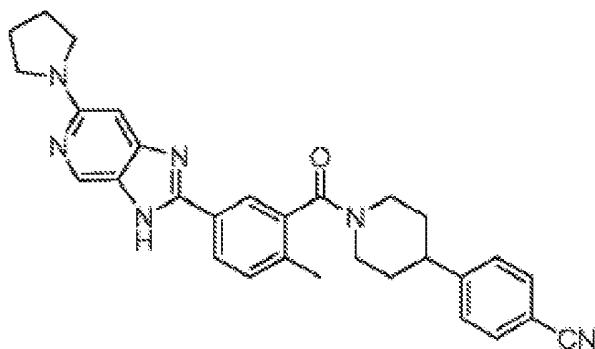
Composto 28. 4-ú1-ú3-ú1H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-il -4-metilbenzoil - piperidin-4-il benzonitrila. O compost titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 16 e 27. m/z úES+ 422 úM+H. ^1H RMN ú300 MHz, CD_3OD $\mu\delta$ %,35 ús, 1H , 8,60 úd, $J = 6,6$ Hz, 1H , 8,1% úd, $J = 6,6$ Hz, 1H , 7,%2 ús, 1H , 7,73-7,58 úm, 4H , 0,5 úd, $J = 8,1$ Hz, 1H , ~4,% ú1H, parcialmente obscurecido por pico de água , 4,06-3,87 úm, 1H , 3,13-2,%5 úm, 3H , 2,73 ús, 3H , 2,11-1,63 úm, 4H .



Composto 29. 4-ú1-ú3-ú1H-Benzo[d]imidazol-2-il -4-metilbenzoil - piperidin-4-il benzonitrila. O compost titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 16 e 27. m/z úES+ 421 úM+H. ^1H RMN ú300 MHz, CD_3OD $\mu\delta$ 7,87-7,77 úm, 3H , 7,75-7,60 úm, 4H , 7,60-7,47 úm, 4H , ~4,85 ú1H, parcialmente obscurecido pr pico de água , 4,04-3,8% úm, 1H , 3,13-2,%5 úm, 3H , 2,6 ús, 3H , 2,11-1,6% úm, 4H .

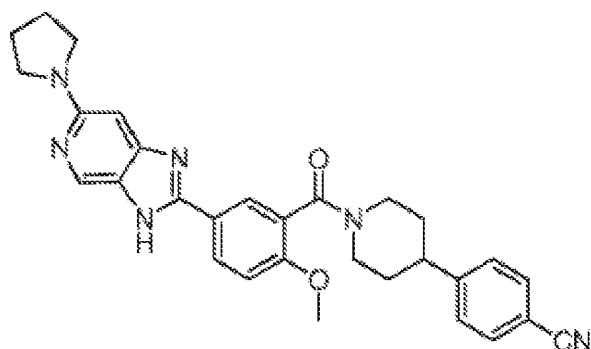


Composto 30. 4-ú1-ú3-ú6-Cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il -4-metilbenzoil piperidin-4-il benzonitrila. Composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 16 e 27. m/z úES+ 456 úM+H.

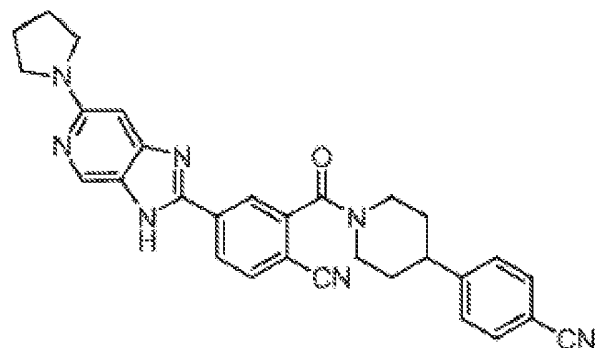


Composto 31. 4-ú1-ú2-Metil-5-ú6-úpirrolidin-1-il -H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il benzoil piperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16, mas usando ácido 5-bromo-2-metilbenzóico em vez de ácido 5-iodo-2,4-dimetilbenzóico úcomposto 2.1. m/z úES+ 441 úM+H. ^1H RMN ú300 MHz, DMSO- d_6 $\mu\delta$ 12,63 úbr s, 1H, 8,06 úd, J = 7,8 Hz, 1H, 8,01 & 7,91 ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, 1H, 7,81 úd, J = 6,6 Hz, 2H, 7,58-7,42 úm, 3H, 6,31 ús, 1H, 4,85 úm, 1H, 3,57-3,35 úm, 5H, 3,30-3,13 úm, 1H, 3,07-1,85 úm, 2H, 2,3% & 2,2% ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar- CH_3 , 3H, 2,10-1,8% úm, 5H, 1,87-

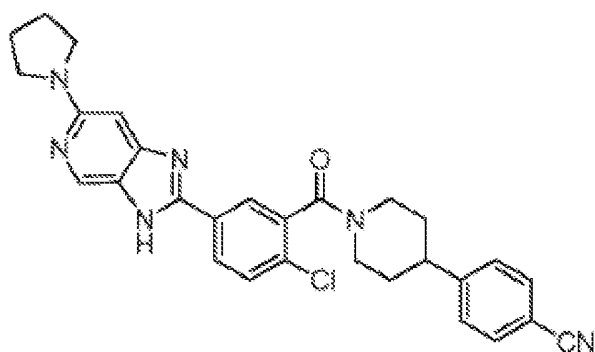
1,40 μm , 3H δ .



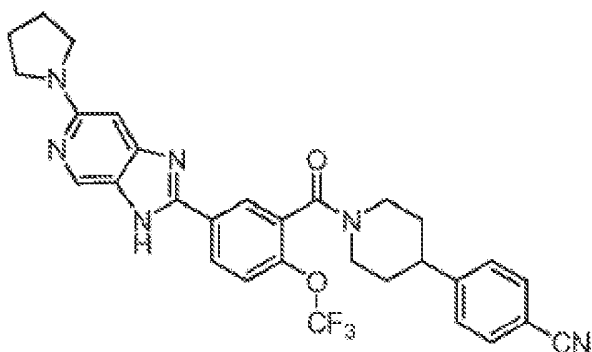
Composto 32. 4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-il)-1-il-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il benzoil piperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z ES^+ 507 $\text{M}+\text{H}^+$.



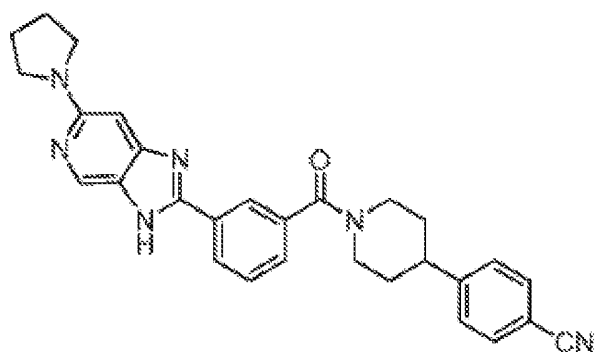
Composto 33. 2-(4-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil)-4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z ES^+ 502 $\text{M}+\text{H}^+$.



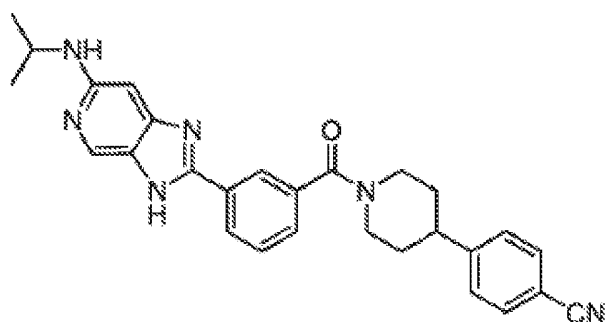
Composto 34. 4-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il benzoil-2-(4-cloro-2-((1-(pirrolidin-1-il)-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoi)fenil)benzoi)benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z ES^+ 511 $M+H^+$.



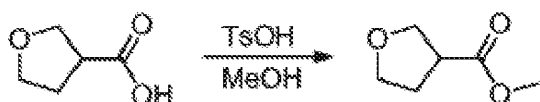
Composto 35. 4-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il 2-(4-(trifluorometoxi)benzoi)-2-((1-(pirrolidin-1-il)-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoi)benzoi)benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z ES^+ 561 $M+H^+$.



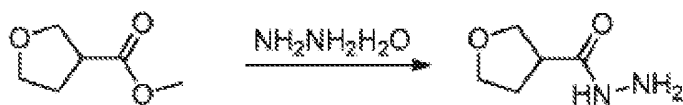
Composto 36. 4-(1-(3-(4-(4-cianofenil)piperidin-1-il) benzoil) piperidin-4-il) benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z $ES+O$ 477 $M+H^+$. 1H RMN 300 MHz, CD_3OD δ 8,44 s , 1H , 8,25-8,17 m , 2H , 7,77-7,63 m , 4H , 7,51 d , $J = 8,1$ Hz, 2H , 6,5 s , 1H , ~4,85 $1H$, parcialmente obscurecido por pico de água , 3,8-3,83 m , 1H , 3,61-3,48 m , 4H , ~3,4 $1H$, parcialmente obscurecido por pico de solvente metanol , 3,12-2,8 m , 2H , 2,22-2,0 m , 4H , 2,0-1,5 m , 1H , 1,5 m .



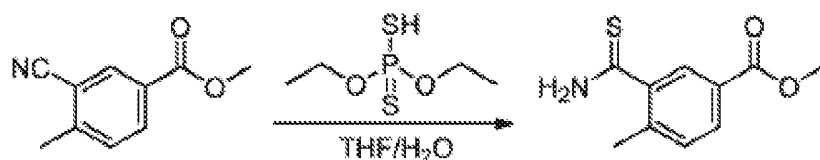
Composto 37. 4-(1-(3-(4-(4-cianofenil)piperidin-1-il) benzoil) piperidin-4-il) benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 16. m/z $ES+O$ 465 $M+H^+$.



Composto 38.1. Metil tetrahidrofuran-3-carboxilato. Uma solução de ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico ú540 mg, 4,65 mmol, 1,00 equivõ e TsOH ú10 mg, 0,06 mmol, 0,01 equivõ em metanol ú40 mLõ foi agitada a 66°C em um banho de óleo. Após 16 horas, a mistura resultante foi arrefecida para temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 10 mL de éter, lavado com 1x20 mL de NaHCO₃ úaq., sat.õ seguido por 3x20 mL de salmoura e concentrado sob pressão reduzida para produzir 0,40 g ú66%õ do composto titular como um óleo incolor.

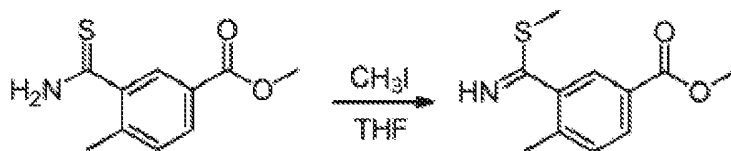


Composto 38.2. Tetrahidrofuran-3-carbohidrazida. Em um balão de vidro foi colocado hidrato de hidrazina ú20 mLõ. Então, foi adicionado metil tetrahidrofuran-3-carboxilato úcomposto 38.1, 3õ 0 mg, 3,00 mmol, 1,00 equivõ gotaa gota com agitação. A mistura resultante foi agitada a 50°C em um banho de óleo. Após 3 horas, a mistura de reação foi concentrada e seca sob pressão reduzida para produzir 0,2õ g ú74%õ do composto titular como um óleo incolor.

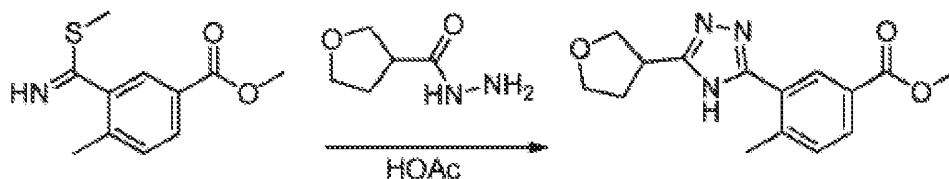


Composto 38.3. Metil 3-carbamotioil-4-metilbenzoato. Uma solução de metil 3-ciano-4-metilbenzoato úcomposto 1.7, 880

mg, 5,02 mmol, 1,00 equiv e 0,0'-dietil ditiofosfo ú1,41 g, 8,2% mmol, 1,50 equiv em THF'ú40 mL foi agitada a 80°C úPRECAUÇÃu ocorrência de evolução de gás significativa - esta e todas as outras reações descritas aqui devem ser realizadas em capelas químicas bem ventiladas. Após 3 horas, o solvente orgânico foiremovido sob pressão reduzida e a fase aquosa residual foi extraída com 3x20 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida para produzir 0,85 g ú7% do composto titular como umóido amarelo claro.

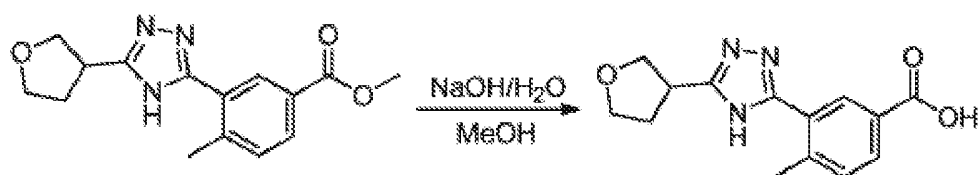


Composto 38.4. Metil 3-úiminoúmetiltio metil -4-metilbenzoato. A uma solução agitada de metil 3-carbamotioil-4-metilbenzoato úcomposto 38.3, 2,10 g, %,85 mmol, 1,00 equiv em tetrahydrofurano ú30 mL foi adicionado iodometano ú2,8 g, 1%,73 mmol, 2,00 equiv gota a gota. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi seco sob vácuo para produzir 1,6 g ú73% do composto titular como umóido amarelo claro.

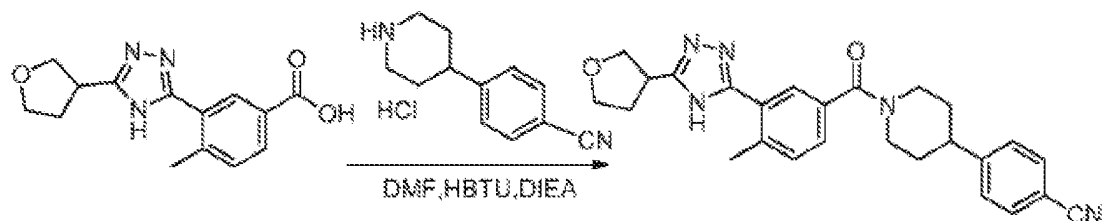


Composto 38.5. Metil 4-metil-3-ú5-útetrahydrofuran-3-il - 4H-1,2,4-triazol-3-il benzoato. Uma solução de

tetrahidrofuran-3-carbohidrazida úcomposto 38.2, 1%5 mg, 1,50 mmol, 1,50 equiv e composto 38.4 ú223 mg, 1,0 mmol, 1,00 equivõ em AcOH ú30 mLõ foi agitada a 80°C. Após 4 horas, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi seco sob alto vácuo para produzir 153 mg ú53õ do composto titular como um óleo amarelo.



Composto 38.6. Ácido 4-metil-3-ú5-útetrahidrofuran-3-ilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzóico. A uma solução agitada do composto 38.5 ú57 mg, 0,20 mmol, 1,00 equivõ em metanol ú20 mLõ foi adicionado hidróxido de sódio úaquoso, 1M, 0,2 mLõ gota a gota. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente. Após 4 horas, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. A camada aquosa residual foi lavada com 2x20 mL de etil acetato. O pH da fase aquosa foi então ajustado para 4 com cloreto de hidrogénio úaq., 1M e os sólidos resultantes foram coletados por filtração e secos para produzir 23 mg ú42õ do composto titular como um sólido amarelo claro.

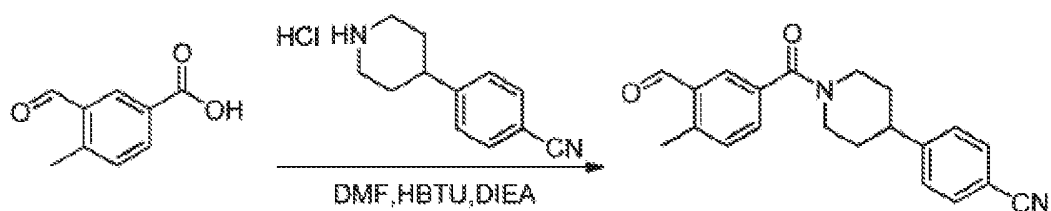


Composto 38. 4-ú1-ú4-Metil-3-ú5-útetrahidrofuran-3-ilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. Uma mistura do composto 38.6 ú137 mg, 0,50 mmol, 1,00

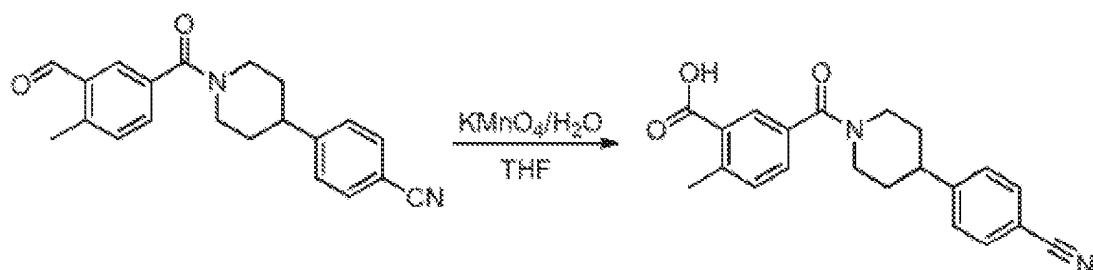
equiv $\square$, HBTU $\acute{u}$ 228 mg, 0,60 mmol, 1,20 equiv $\square$, DIEA 162 mg, 1,25 mmol, 2,50 equiv $\square$ e cloridrato de 4- $\acute{u}$ piperidin4-il $\square$ benzonitrila $\acute{u}$ 1.5, 111 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv $\square$ em DMF $\acute{u}$ 20 mL $\acute{o}$ foi agitada $\acute{a}$ temperatura ambiente. Ap $\acute{o}$ s 1 hora, a rea $\acute{c}$ ~ao foi resfriada bruscamente pela adi $\acute{c}$ ~ao de 20 mL de $\acute{a}$ gua e a mistura resultante foi extra $\acute{i}$ da com 3x20 mL de etil acetato. As fases org $\acute{a}$ nicas combinadas foram secas $\acute{u}$ Na $_2$ SO $_4$ $\acute{o}$ e concentradas sob press $\acute{a}$ o reduzida. O res $\acute{i}$ duo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de s $\acute{i}$ lica com etil acetato/ $\acute{e}$ ter de petr $\acute{o}$ leo $\acute{u}$ 1/100-1/3 $\acute{o}$ para produzir 35 mg $\acute{u}$ 16% $\acute{o}$ do composto titular como um s $\acute{o}$ lido marrom. m/z $\acute{u}$ ES $^{+}$ $\acute{o}$ 442 $\acute{u}$ M+H $^{+}$.



Composto 3 $\square$.1. $\acute{A}$ cido 3-formil-4-metilbenz $\acute{o}$ ico. A um solu $\acute{c}$ ~ao agitada de $\acute{a}$ cido 3-bromo-4-metilbenz $\acute{o}$ ico $\acute{u}$ 2,14 g, 10,00 mmol, 1,00 equiv $\acute{o}$ em tetrahidrofurano $\acute{u}$ 30 mL $\acute{o}$ sob nitrog $\acute{e}$ nio a -78°C foi adicionado n-BuLi $\acute{u}$ 10 mL, 2,5 M em THF, 2,50 equiv $\acute{o}$ gota a gota. Ap $\acute{o}$ s agita $\acute{c}$ ~ao por 1 hora abaixo de -70°C , DMF $\acute{u}$ 5 mL $\acute{o}$ foi adicionada lentamente. A solu $\acute{c}$ ~ao resultante foi aquecida lentamente para temperatura ambiente e agitada por 1 hora. Ap $\acute{o}$ s o resfriamento cuidadoso da rea $\acute{c}$ ~ao por adi $\acute{c}$ ~ao lenta de 50 mL de $\acute{a}$ gua, o pH foi ajustado para $\sim$ 3-4 usando HCl aquoso $\acute{u}$ 6M $\acute{o}$. A mistura resultante foi extra $\acute{i}$ da com 2x50 mL de etil acetato e as camadas org $\acute{a}$ nicas combinadas foram secas sobre sulfato de s $\acute{o}$ dio anidro e concentradas sob press $\acute{a}$ o reduzida para produzir 1,6 g $\acute{u}$ 8% $\acute{o}$ do composto titular como um s $\acute{o}$ lido amarelo.

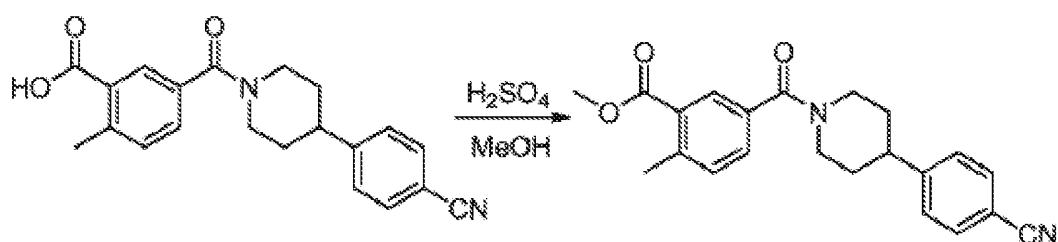


Composto 3%.2. 4-ú1-ú3-Formil-4-metilbenzoil- piperðin-4-il- benzonitrila. Uma mistura de ácido 3-formil-4-metilbenzóico úcomposto 3%.1, 660 mg, 4,02 mmol, 1,00 equivõ, HBTU ú2 g, 5,28 mmol, 1,30 equivõ em N,N-dimetilformamida ú20 mLõ foi agitada à temperatura ambiente. Após 1 hora, cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõbenzonitrila ú1.5, 8%0 mg, 4,01 mmol, 1,00 equivõ e DIEA ú1,03 g, 7,%8 mmol, 2,00 equivõ foram adicionados. A mistura resultante foi agitada por 5 horas à temperatura ambiente e, em seguida, durante a noite a 60°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com 100 mL de EtOAc e lavada com 2x50 mL de NH₄Cl úaq., sat.õ seguido por 2x50 mL de bicarbonato de sódio úaq., sat.õ. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para produzir 1 g ú75%õ do composto titular como um óleo marrom.

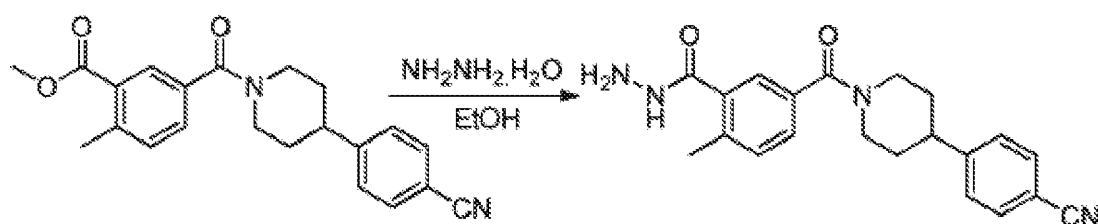


Composto 3%.3. Ácido 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina1-carbonilõ-2-metilbenzóico. A uma mistura agitada de 4-ú1-ú3-formil-4-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõ benzonitrila úcomposto 3%.2, 600 mg, 1,81 mmol, 1,00 equivõ em MF ú5 mLõ foi adicionada, gota a gota, uma solução de KMnO₄ ú1 gõ

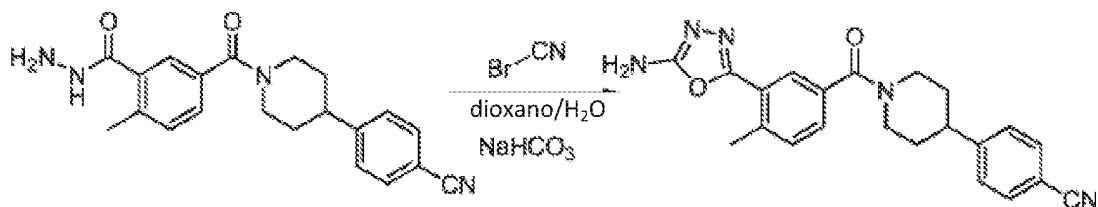
em água 10 mL. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 60°C em um banho de óleo. Após arrefecimento para temperatura ambiente, os sólidos foram removidos por filtração e o pH do filtrado foi ajustado para ≥ 10 com hidróxido de sódio aquoso, 1M. A mistura resultante foi lavada com 20 mL de etil acetato. 1M HCl aquoso foi então empregado para ajustar o pH da camada aquosa para ~ 4 . A fase aquosa resultante foi extraída com 2x100 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para produzir 500 mg 80% do composto titular como um óleo amarelo claro.



Composto 3.4. Metil 5-(4-(4-cianofenil)opiperidin-1-il)-2-metilbenzoato. A uma mistura agitada de ácido 5-(4-(4-cianofenil)opiperidin-1-il)-2-metilbenzóico (composto 3.3, 1,32 g, 4,00 mmol, 1,00 equiv) em metanol (50 mL) foi adicionado ácido sulfúrico (784 mg, 7,77 mmol, 2,00 equiv) gota a gota. A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante a noite em um banho de óleo. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 20 mL de EtOAc e lavado com 1x100 mL de bicarbonato de sódio saturado (aq.) seguido por 1x100 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida para produzir 1,303 g 80% do composto titular como um sólido branco.

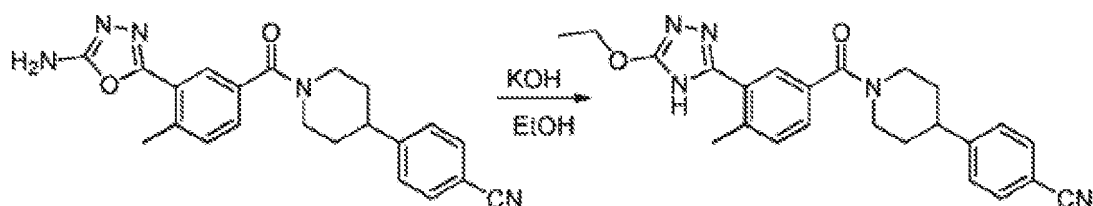


Composto 3%.5. 5-ú4-ú4-Cianofenil piperidina-1-carbnil -2-metilbenzohidrazida. Uma solução do composto 3%.4 ú1,503 g, 4,15 mmol, 1,00 equiv e hidrato de hidrazina ú10 m em etanol ú50 mL foi aquecida a refluxo em um banho d óleo. Após 2 horas, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de EtOAc. A mistura resultante foi lavada com 1x50 mL de H_2O e 1x50 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca ú Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para produzir 1,353g ú0% do composto titular como um sólido branco.



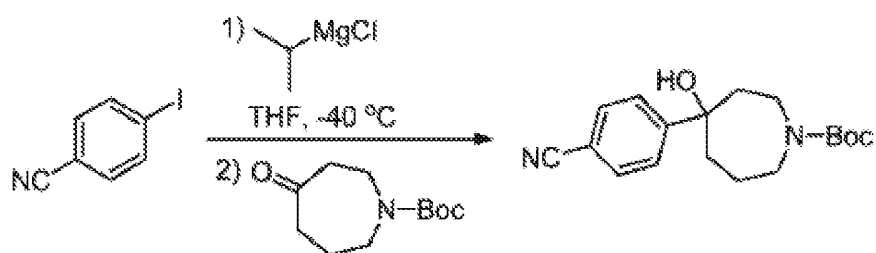
Composto 3%.6. 4-ú1-ú3-ú5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-1õ-4-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. Uma mistura do composto 3%.5 ú380 mg, 1,05 mmol, 1,00 equivõ e bicarbonato de sódio ú105,8 mg, 1,26 mmol, 1,20 equivõ em dioxano/ H_2O ú1õ ú50 mLõ foi agitada à temperatura ambiente. Após 5 minutos, brometo de cianogênio ú212 mg, 2,00 mmol, 2,00 equivõ foi adicionado. A mistura resultante foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente, resfriada bruscamente com 30 mL de FeSO_4 úaq., sat.õ e diluída com etil acetato. A mistura resultante foi agitada vigorosamente, em seguida, filtrada através de celite e

lavada com 1M FeSO₄, água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 3,7 mg de um sólido esbranquiçado.



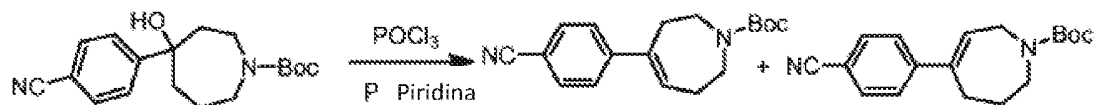
Composto 3%. 4-ú1-ú3-ú5-Etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-4-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. Uma mistura do composto 3,6 mg, 1,02 mmol, 1,00 equivõ e hidróxido de potássio 287 mg, 5,12 mmol, 5,00 equivõ em etanol 25 mLõ foi aquecida a refluxo durante a noite. Após arrefecimento da mistura de reação para temperatura ambiente com um banho de água, o pH foi ajustado para ~7 com ácido acético. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi colocado em etil acetato e lavado com água. A camada orgânica foi seca úNa₂SO₄õ e concentrada. O resíduo bruto foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo ú1:5-1:0õ. O produto foi adicionalmente purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições ú1#-Pre-HPLC-006 úWatersõõ Coluna, SunFire Prep C18, 5µm, 1#*150mm; fase móvel, água com 0,05% TFAe CH₃CN úretenção 5,0% CH₃CN em 2 minutos, até 30,0% em 1 minuto, até 5,0% em 12 minutos, até 100,0% em 2 minutosõ; Detector, UV 254/220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 51,2 mg do composto titular como um sólido branco. *m/z* úES+õ 416

$\text{M} + \text{H}^+$.

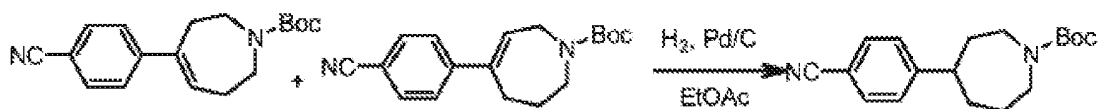


Composto 40.1. *tert*-Butil 4-(4-cianofenil)-4-hidroxi-1,4-diazepano-1-carboxilato. Uma solução de 4-iodobenzonitrila (510 mg, 2,22 mmol, 1,1 equiv) em THF (3 mL) foi adicionada a um balão de vidro de 10 mL e o sistema foi expurgado com nitrogênio. A mistura foi arrefecida para -40°C , em seguida, cloreto de isopropilmagnésio (1,16 mL de uma solução 2.0 M em THF, 2,32 mmol, 1,15 equiv) foi adicionado gota a gota por 20 minutos. A mistura resultante foi agitada a -40°C por 2 horas e, em seguida, *tert*-butil 4-oxoazepano-1-carboxilato (431 mg, 2,02 mmol, 1,0 equiv) em THF (0,5 mL) foi adicionado gota a gota por 15 minutos. A mistura resultante foi agitada a -40°C por 1 hora, então, diluída em etil acetato (15 mL) e lavada com 0,2M HCl (10 mL), 0,1M HCl (5 mL), bicarbonato de sódio saturado (5 mL) e depois salmoura (5 mL). As orgânicas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e evaporadas. Para remoção de subproduto aldólico e cetona remanescentes, o resíduo foi dissolvido em acetonitrila (3 mL), então, hidrazina (0,2 mL) foi adicionada e aquecida a 60°C por 4 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (20 mL) e lavada com água (20 mL), seguido por 0,5M ácido fosfórico (3x20 mL), bicarbonato de sódio saturado (10 mL) e salmoura (10 mL). As orgânicas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexanos/etil acetato) para obtenção do composto titular como um óleo rosa, o qual se solidificou após repouso (303

mg, 476 $\bar{\text{O}}$. m/z $\bar{\text{u}}\text{ES}+\bar{\text{u}}$ 317 $\bar{\text{u}}\text{M}+\text{H}\bar{\text{u}}$.

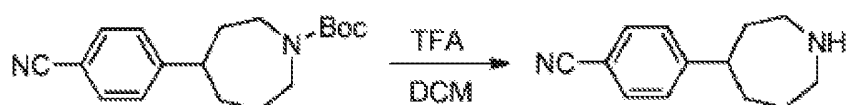


Composto 40.2. *terc*-Butil 4- $\bar{\text{u}}4$ -cianofenil $\bar{\text{u}}$ -2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato e *terc*-butil 5- $\bar{\text{u}}4$ -cianofenil $\bar{\text{u}}$ -2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato. Em um frasco contendo *terc*-butil 4- $\bar{\text{u}}4$ -cianofenil $\bar{\text{u}}$ -4-hidroxiazepano-1-carboxilato $\bar{\text{u}}$ composto 40.1, 200 mg, 0,63 mmol, 1,0 equiv $\bar{\text{u}}$ foi adicionada piridina $\bar{\text{u}}3$ mL $\bar{\text{u}}$ e oxicleto de f3sforo $\bar{\text{u}}438$ μL , 4,7 mmol, 7,5 equiv $\bar{\text{u}}$ e a mistura foi agitada $\bar{\text{a}}$ temperatura ambiente por 45 horas. Os solventes foram removidos *in vacuo* e o res3duo foi dissolvido em DCM $\bar{\text{u}}5$ mL $\bar{\text{u}}$ e lavado com $\bar{\text{a}}\text{gua}$ $\bar{\text{u}}10$ mL $\bar{\text{u}}$. A camada aquosa foi extra3da com DCM $\bar{\text{u}}5$ mL $\bar{\text{u}}$ e as org $\bar{\text{a}}\text{nicas}$ combinadas foram lavadas com bicarbonato de s3dio saturado $\bar{\text{u}}2\times10$ mL $\bar{\text{u}}$, secas $\bar{\text{u}}\text{Na}_2\text{SO}_4\bar{\text{u}}$, filtradas e concentradas para obten3 $\bar{\text{u}}$ de uma mistura do composto titular como um 3leo amarelo claro $\bar{\text{u}}167$ mg, 8% $\bar{\text{u}}$ $\bar{\text{u}}.m/z$ $\bar{\text{u}}\text{ES}+\bar{\text{u}}$ 2% $\bar{\text{u}}$ $\bar{\text{u}}\text{M}+\text{H}\bar{\text{u}}^+$.

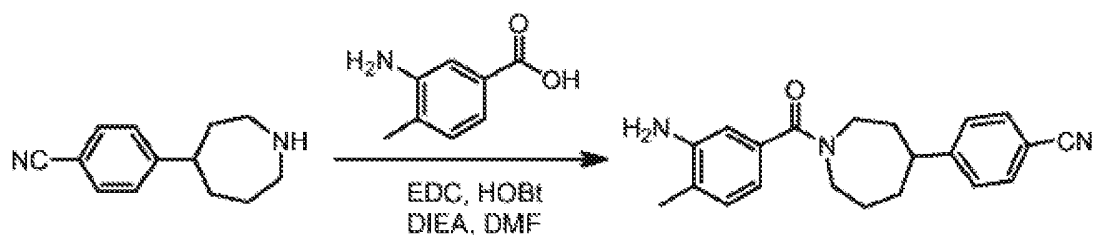


[0553] Composto 40.3. *terc*-Butil 4- $\bar{\text{u}}4$ -cianofenil3azepano-1-carboxilato. A um bal3o de vidro de 25 mL contendo uma mistura de *terc*-butil 4- $\bar{\text{u}}4$ -cianofenil3-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato e *terc*-butil 5- $\bar{\text{u}}4$ -cianofenil3-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato $\bar{\text{u}}$ composto 40.2, 167 mg, 0,56 mmol3 adicionou-se 10% de pal3dio em $\bar{\text{a}}$ rbono $\bar{\text{u}}40$ mg3 e etil acetato $\bar{\text{u}}6$ mL $\bar{\text{u}}$. O sistema foi expurgado com nitrog3nio, ent3o carregado com hidrog3nio e agitado $\bar{\text{a}}$ temperatura ambiente. Ap3s expurga3 $\bar{\text{u}}$ do sistema com

nitrogênio, a mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para obtenção de uma cera incolor 77 mg, 45%. m/z ES+ 245 M menos t -butil+ H .

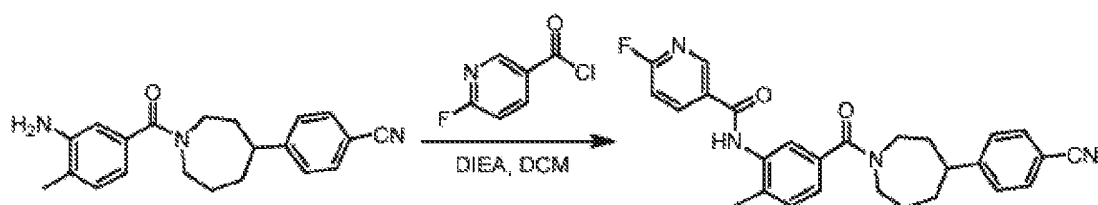


Composto 40.4. 4-(4-cianofenil)azepano-1-carboxilato. A um frasco contendo terc-butil 4-(4-cianofenil)azepano-1-carboxilato (composto 40.3, 77 mg, 0,257 mmol, 1,0 equiv) adicionou-se DCM 500 μ L e ácido trifluoroacético 18 μ L, 2,57 mmol, 10 equiv e a mistura foi agitada com ventilação por 10 minutos. A mistura foi diluída em etil acetato 5 mL e lavada com bicarbonato de sódio saturado 5 mL. A aquosa foi ajustada para pH 10-11 e extraída com adição de etil acetato até que nenhum produto remanescesse. As orgânicas combinadas foram secas Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para obtenção do composto titular como um óleo amarelo 51 mg, teórico. m/z ES+ 201 $M+H^+$.

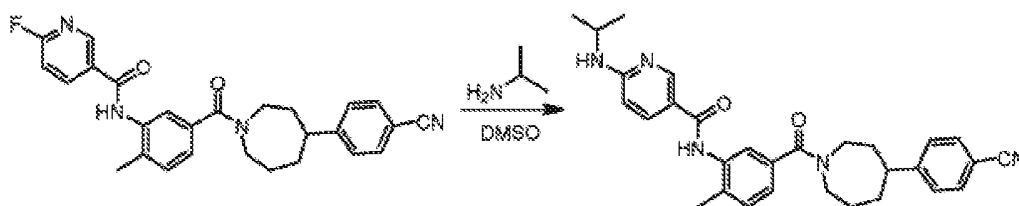


Composto 40.5. 4-(1-(3-amino-4-metilbenzoil)azepan-4-il)benzonitrila. A um frasco de 4 mL adicionou-se ácido 3-amino-4-metilbenzóico 27 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv, 4-(4-cianofenil)azepano-1-carboxilato (composto 40.4, 40 mg, 0,2 mmol, 1,1 equiv, hidroxibenzotriazol 3% mg de 20 em peso de H_2O , 0,23 mmol, 1,3 equiv, 1-etil-3-(3-

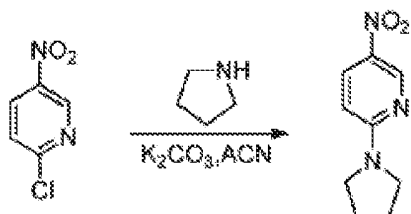
dimetilaminopropil carbodiimida 44 mg, 0,23 mmol, 1,3 equiv, DMF 1 mL, *N,N*-diisopropiletilamina 3 µL, 0,54 mmol, 3,0 equiv. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, em seguida, diluída em etil acetato 10 mL e lavada com salmoura 10 mL. A aquosa foi extraída com etil acetato 3 mL e as orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 10 mL, 1M NaH₂PO₄ 5 mL e salmoura 10 mL. As orgânicas foram secas Na₂SO₄, filtradas e concentradas para obtenção do composto titular como um sólido marrom 45 mg, 74%. *m/z* ES+ 334 *m*+H⁺.



Composto 40.6. N-(5-(4-(4-cianofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-cianofenil)-6-fluoronicotinamida. A um frasco de 4 mL contendo 4-(1-(4-amino-4-metilbenzoil)-4-ilbenzonitrila) composto 40.5, 44 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv adicionou-se diclorometano 1 mL e *N,N*-diisopropiletilamina 35 µL, 0,20 mmol, 1,5 equiv. Uma solução de cloreto de 6-fluoronicotinoil 22 mg, 0,14 mmol, 1,05 equiv em diclorometano 1 mL foi adicionada gota a gota por aproximadamente 2 minutos. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, então diluída com diclorometano 5 mL e lavada com 1M NaH₂PO₄ 3 mL, bicarbonato de sódio saturado 3 mL e salmoura 3 mL. As orgânicas foram secas Na₂SO₄, filtradas e concentradas para obtenção do composto titular como uma cera marrom 64 mg, teórico. *m/z* ES+ 457 *m*+H⁺.



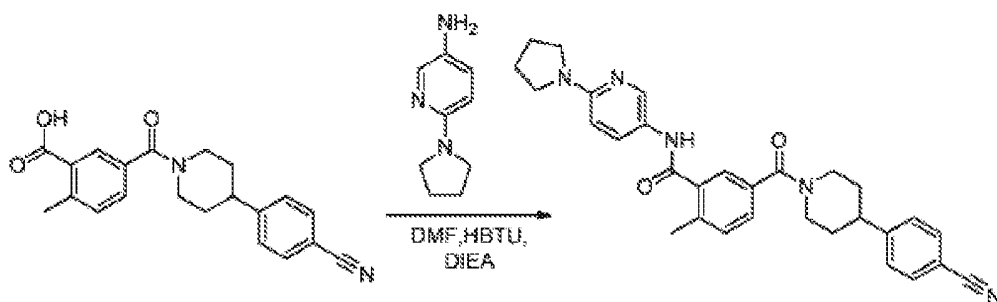
Composto 40. N-(5-(4-cianofenil)azepano-1-carbonil)-2-metilfenil-6-úisopropilamino nicotinamida. A um frasco contendo N-(5-(4-cianofenil)azepano-1-carbonil)-2-metilfenil-6-fluoronicotinamida (composto 40.6, 61 mg, 0,13 mmol) adicionou-se dimetilsulfóxido (1 mL) e isopropilamina (1 mL). A mistura foi agitada a 35°C por 2 horas e depois à temperatura ambiente por 16 horas, em seguida, a 35°C por 4 horas adicionais. O excesso de isopropilamina foi removido *in vacuo* e a solução remanescente foi purificada por HPLC preparativa para produzir o produto como um pó esbranquiado (sal TFA, 3% mg, 4% m/z úES^+ 4% $\text{úM}+\text{H}$).



Composto 41.1. 5-Nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina. Uma mistura de 2-cloro-5-nitropiridina (1,58 g, 10,00 mmol, 1,00 equiv), pirrolidina (710 mg, 10,00 mmol, 1,00equiv) e carbonato de potássio (2,76 g, 20,00 mmol, 2,00 equiv) em CH_3CN (20 mL) foi agitada a 60°C em um banho de óleo. Após 2 horas, a mistura de reação foi permitida atingir a temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com 1x20 mL de éter de petróleo para produzir 1,8 g (3%) do composto titular como um sólido amarelo.

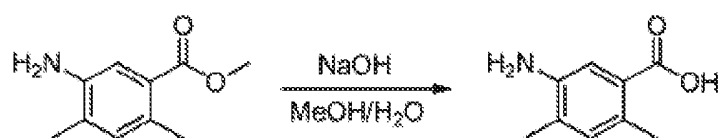


Composto 41.2. 6-(pirrolidin-1-il) piridin-3-amina. Um balão de vidro contendo uma solução de 5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina (composto 40.1, 1,3 g, 10,00 mmol, 1,00 equivô em etanol 30 mL) foi expurgado com nitrogênio. Paládio em carbono (0,4 g, 106, 606 de água) foi adicionado. Após expurgação adicional do sistema com nitrogênio, a atmosfera foi mudada para hidrogênio e a mistura resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Após expurgação do sistema com nitrogênio, os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e seco para produzir 1,6 g (80%) do composto titular como um sólido marrom.

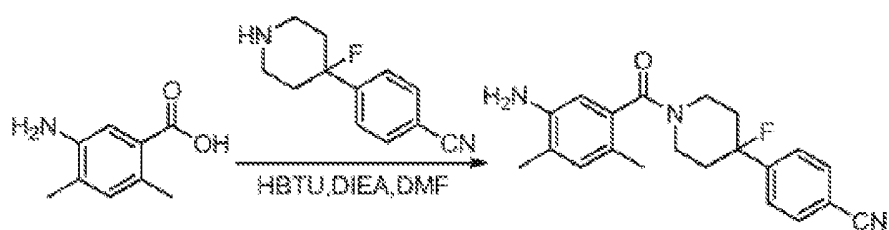


Composto 41. 5-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil-2-metil-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)benzamida. Uma mistura do composto 3.3 (528 mg, 1,52 mmol, 1,00 equivô e HBTU (635 mg, 2,28 mmol, 1,50 equivô em DMF 30 mL) foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. A esta mistura adicionou-se 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina (composto 41.2, 2% mg, 1,82 mmol, 1,20 equivô e DIEA 50

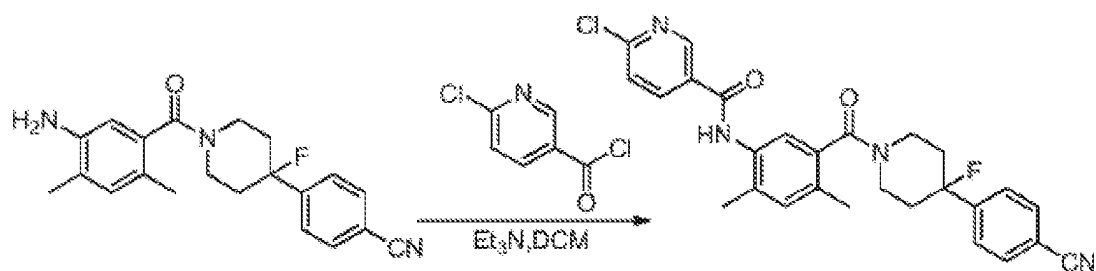
mg . A mistura resultante foi agitada durante a noite a 60°C em um banho de óleo. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com 50 mL de EtOAc e lavada com 2x30 mL de NH₄Cl aq., sat., seguido por 2x30 mL de bicarbonato de sódio aq., sat. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: #Pre-HPLC-016 Waters Coluna, SunFire Prep C18, 150 mm x 5 mm; fase móvel, água com 50 mmol NH₄HCO₃ e CH₃CN 10% CH₃CN até 32 % em 3 minutos, até 51% em 20 minutos, até 100% em 1 minuto, abaixo de 10% em 1 minuto; Detector, UV 220 nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 50 mg do composto titular como um sólido. *m/z* ES+ 44 *M*+H.



Composto 42.1. Ácido 5-amino-2,4-dimetilbenzóico. Uma mistura de metil 5-amino-2,4-dimetilbenzoato 1,2 g, 6,70 mmol, 1,00 equiv e hidróxido de sódio 1,5 g, 37,50 mmol, 5,60 equiv em metanol/H₂O 20/20 mL foi agitada durante a noite a 50°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a fase orgânica foi removida sob pressão reduzida. O pH da camada aquosa remanescente foi ajustado para ~4-5 com cloreto de hidrogénio aq., 2M. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração e secos para produzir 1,0 g de um sólido amarelo.

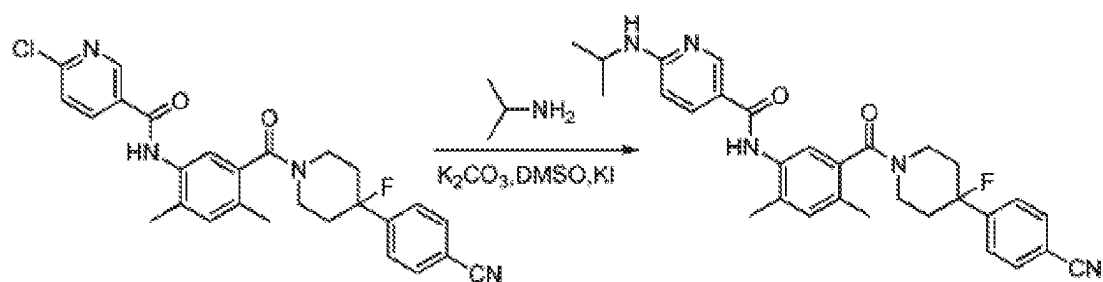


Composto 42.2. 4-ú1-ú5-Amino-2,4-dimetilbenzoil-4-fluoropiperidin-4-il- benzonitrila. Uma mistura de áido 5-amino-2,4-dimetilbenzóico úcomposto 42.1, 2,264 g, 13,71 mmol, 1,00 equivõ, HBTU ú7,803 g, 20,5 mmol, 1,50equivõ, 4-ú4- fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 11.2, 2,8 g, 13,71 mmol, 1,00 equivõ e DIEA ú3,541 g, 27,45 mmol, 2,00 equivõ em DMF ú50 mLõ foi agitada à temperatura ambiente. Após 1 hora, a mistura foi diluída com 100 mL de EtOAc e lavada com 1x100 mL de água, seguido por 1x100 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para produzir 3,51 g ú73%õ do composto titular como um sólido branco.



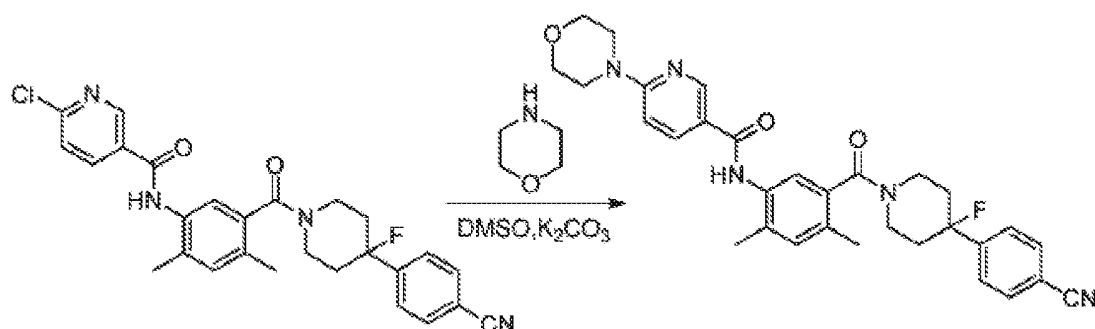
Composto 42.3. 6-Cloro-N-ú5-ú4-ú4-cianofenilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõnicotinamida. A uma mistura do composto 42.2 ú3,51 g, 13,71 mmol, 1,00 equivõ e trietilamina ú2,02 g, 18,26 mmol, 2,00 equivõ em DCM ú50 mLõ sob nitrogênio a 0°C foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloreto de 6-cloropiridina-3-carbonil ú1,36 g, 11,00 mmol, 1,10 equivõ em DCM ú50 mLõ. Após agitação por 1 hora a 0°C, a mistura de reação foi

resfriada bruscamente por adição cuidadosa de 50 mL de água e extraída com 2x50 mL de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para produzir 4,41 g $\approx 10\%$ do composto titular como um sólido amarelo.



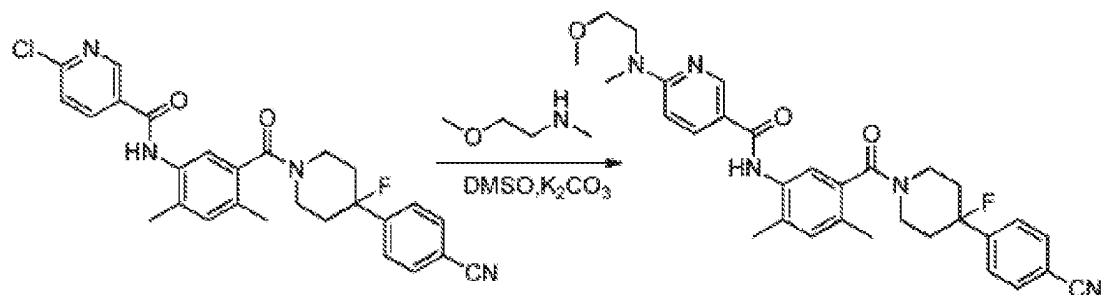
Composto 42. N-5-4-4-Cianofenil-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2,4-dimetilfenil-6-ísopropilamino-3-nicotinamida. Uma mistura do composto 42.3 ≈ 2 mg, 0,80 mmol, 100 equiv, propan-2-amina 472 mg, 7,7 mmol, 10,00 equiv, carbonato de potássio 221 mg, 1,60 mmol, 2,01 equiv, KI 66,4 mg, 0,40 mmol, 0,50 equiv em DMSO 10 mL foi aquecida a 100°C em um tubo selado atrás de um escudo contra explosão. Após 48 horas, a mistura foi permitida atingir a temperatura ambiente e foi então diluída com 20 mL de EtOAc. A mistura foi lavada com 1x20 mL de água, seguido por 1x20 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto ≈ 300 mg foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: #1-Pre-HPLC-02 Agilent Coluna, Sunfire Prep C18, 1x150mm 5um; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH3CN 15,0% CH3CN até 40,0% em 6 minutos, até 100,0% em 2 minutos, abaixo de 15,0% em 2 minutos; Detector UV 220&254nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 158 mg $\approx 10\%$ do composto titular como um sólido

esbranquiçado. m/z ^{+}ES 514 $^{+}M+H$. 1H RMN $^{+}300$ MHz, CD_3OD , ppm $\mu\delta$ 8,4% δ s, 1H, 8,32 δ d, $J = 8,1$ Hz, 1H, 7,7% δ d, $J = 8,1$ Hz, 2H, 7,67 δ d, $J = 7,5$ Hz, 2H, 7,40-7,22 δ m, 2H, 7,07 δ d, $J = 8,6$ Hz, 1H, 4,85 δ m, 1H, 4,03 δ m, 1H, 3,80-3,42 δ m, 2H, 3,2% δ m, 1H, 2,48-2,03 δ m, 6H, 1,3% δ d, $J = 6,3$ Hz, 6H.

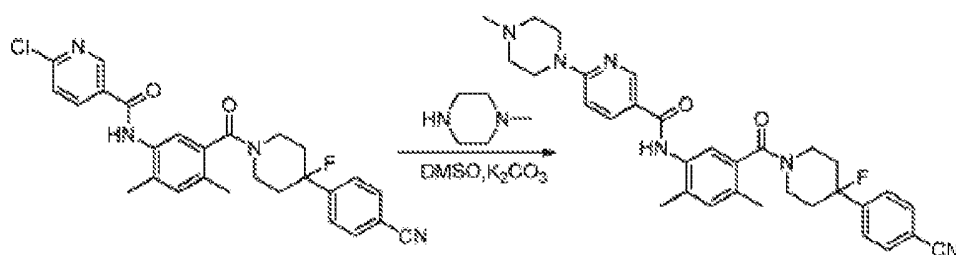


Composto 43. N-(5-(4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-6-morfolinonicotinamida. Uma mistura do composto 42.3 (2 mg, 0,80 mmol, 1,00 equiv), morfolina (348 mg, 3,60 mmol, 5,00 equiv) e carbonato de potássio (221 mg, 1,60 mmol, 2,01 equiv) em DMSO (10 mL) foi agitada durante a noite a 100°C em um tubo selado atrás de um escudo contra explosão. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com 20 mL de EtOAc e lavada com 1x20 mL de água, seguido por 1x20 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto (300 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: 1#-Pre-HPLC-002 (Agilent) coluna, 1#-PrepC-005 (Xbridge C18 1%*150 186002%7% 170130047113 030, n; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN (15,0% CH₃CN até 50,0% em 10 minutos, até 100,0% em 1 minuto, retenção 100,0% em 1 minuto, abaixo de 15,0% em 2 minutos); Detector UV 220&254nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 106 mg (25%)

do composto titular como um sólido branco. m/z ES^+ 542 $M+H^+$.

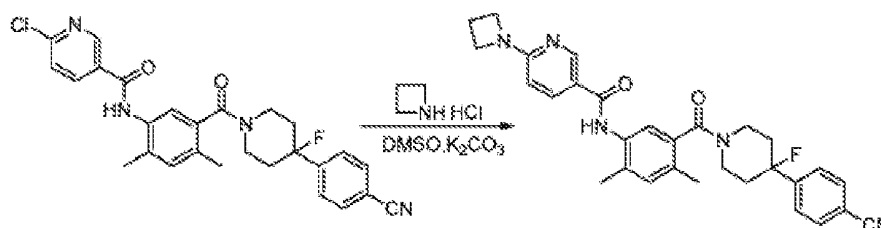


Composto 44. N-(5-(4-Cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil-6-(2-metoxietil)-metil amino nicotinamida. O composto titular foi sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para o composto 43 para produzir um sólido branco 21 mg, 50%. m/z ES^+ 544 $M+H^+$. 1H RMN 300 MHz, CD_3OD δ 8,56 s com estrutura fina, 1H, 8,41 d com estrutura fina, $J = 8,1$ Hz, 1H, 7,77 br d, $J = 8,1$ Hz, 2H, 7,67 br d, $J = 6,0$ Hz, 2H, 7,44-7,14 m, 3H, 4,88-4,73 m, 1H, 3,94 t, $J = 5,0$ Hz, 2H, 3,73 t, $J = 5,0$ Hz, 2H, 3,70-3,47 m, 2H, 3,36 s, 3H, 3,36-3,21 m, 1H, 2,46-2,22, 6H, 2,22-1,85 m, 4H.

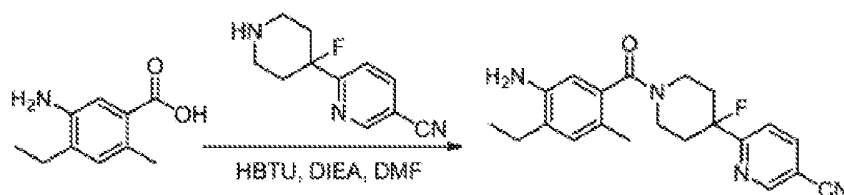


Composto 45. N-(5-(4-Cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil-6-(4-metilpiperazin-1-il) nicotinamida. O composto titular foi sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para o composto 43 para produzir um sólido branco 180 mg, 44%. m/z ES^+ 555

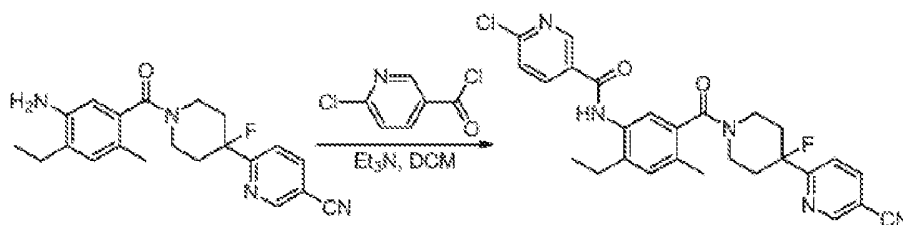
$\text{M} + \text{H}^+$.



Composto 46. 6-(Azetidin-1-il)-N-(5-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil nicotinamida. O composto titular foi sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para o composto 43 para produzir um sólido branco 180 mg, 44%. m/z ES+ 512 $\text{M} + \text{H}^+$.

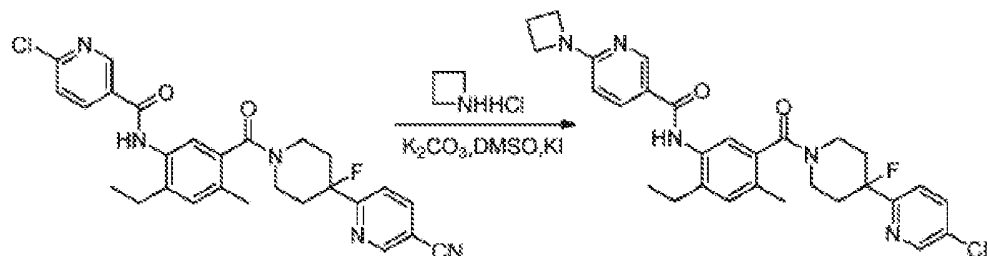


Composto 47.1. 6-(5-Amino-4-etil-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il nicotinonitrila. O composto titular foi sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para 42.2 e usando o composto 26.4 em vez do composto 1.5 para produzir um óleo marrom 280 mg, 8%.

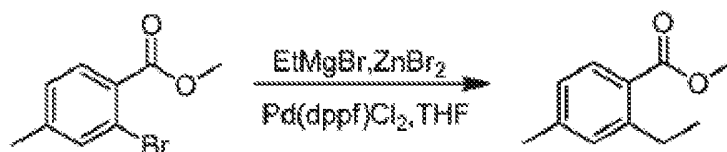


Composto 47.2. 6-Cloro-N-(5-(4-cianopiridin-2-il)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2-etil-4-metilfenil nicotinamida. O composto titular foi sintetizado

de um modo semelhante àquele descrito para o composto 42.3 para produzir um óleo marrom 350 mg, 1%.

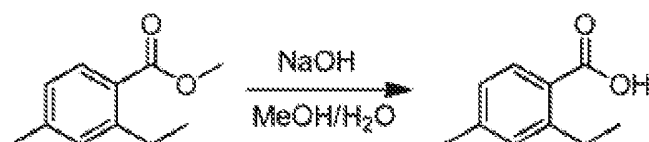


Composto 47. 6-azetidín-1-íl-N-5-4-5-cianopiridin-2-íl-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2-etil-4-metilfenilnicotinamida. O composto titular foi sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para o composto 43 para produzir um sólido branco 187 mg, 54%. m/z ES+ 527 $[M+H]^+$. 1H RMN 300 MHz, DMSO- d_6 δ 8,88 s, 1H, 8,06 s, 1H, 8,54 d, $J = 1,8$ Hz, 1H, 8,43 ddd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, 8,23 d, $J = 3,3$ Hz, 1H, 7,81 d, $J = 8,1$ Hz, 1H, 7,22 s, 1H, 7,17 br s, 1H, 6,74 d, $J = 3,0$ Hz, 1H, 4,68-4,53 m, 1H, 4,23 t, $J = 7,7$ Hz, 4H, 3,54-3,32 m, 2H, 3,22-3,05 m, 1H, 2,54 q, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2,50-2,38 m, 2H, 2,35-1,80 m, 7H, 1,14 t, 3H.

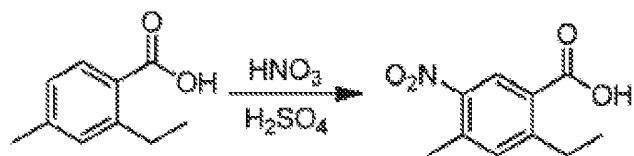


Composto 48.1. Metil 2-etil-4-metilbenzoato. A uma mistura agitada de $ZnBr_2$ 13 g, 57,72 mmol, 2,00 equiv em THF 230 mL sob nitrogênio a 0°C foi adicionado, gota a gota, EtMgBr 15,5 mL, 3M em THF. Após 30 minutos a 0°C, a temperatura foi baixada para -78°C e $Pd(dppf)Cl_2$ 2 g, 2,73 mmol, 0,0% equiv foi adicionado, seguido por adição gota a gota de uma solução de metil 2-bromo-4-metilbenzoato 6,6

g, 28,81 mmol, 1,00 equiv $\square$ em tetrahidrofurano $\acute{u}$ 200mL $\square$. A mistura resultante foi permitida atingir lentamente a temperatura ambiente e agitada sob nitrogênio durante a noite. A mistura de reação foi resfriada bruscamente pela adição cuidadosa de 20 mL de NH₄Cl $\acute{u}$ aq., sat.õ e extraída com 3x100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x200 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato'éter de petróleo $\acute{u}$ 1u30õ como eluente para produzir 3,7 g $\acute{u}$ 72%õ do composto titular como um óleo incolor.

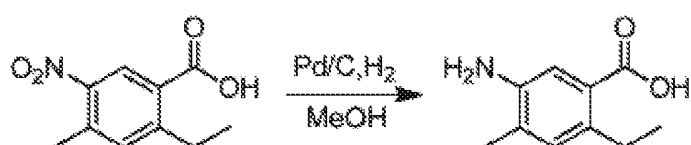


Composto 48.2. Ácido 2-etil-4-metilbenzóico. Uma mistura do composto 48.1 $\acute{u}$ 3,7 g, 20,76 mmol, 1,00 equivõ e hidróxido de sódio $\acute{u}$ 4 g, 100,01 mmol, 4,82 equivõ em metanol'H₂O $\acute{u}$ 30'20 mLõ foi agitada durante a noite a 50°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. O pH da camada aquosa residual foi ajustado para 3-4 com cloreto de hidrogênio $\acute{u}$ aq., 1Mõ. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para produzir 3,0 g $\acute{u}$ 83%õ do composto titular como um sólido branco.

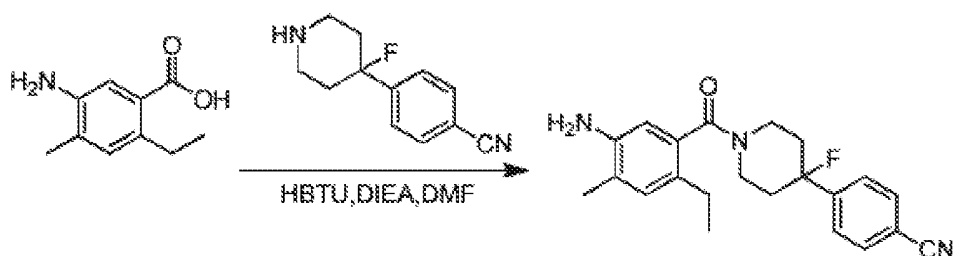


Composto 48.3. Ácido 2-etil-4-metil-5-nitrobenzóico. A uma

mistura agitada de ácido 2-etil-4-metilbenzóico úcomposto 48.2, 2 g, 12,18 mmol, 1,00 equivõ em ácido sulfúrico ú30 mLõ a -10°C foi adicionada, gota a gota, uma solução de ácido nítrico ú1,6 g, 16,50 mmol, 2,08 equivõ em ácido sulfúrico 10 mLõ. Após agitação por 30 minutos a 10°C, 200 mL de H₂O'gelo foram cuidadosamente adicionados e a mistura resultante foi extraída com 50 mL de etil acetato. A fase orgânica foi lavada com 2x50 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por recristalização de etil acetato'éter de petróleo na proporção de 1u10 para produzir 1,0 g 37%õ de ácido 2-etil-4-metil-5-nitrobenzóico como um sólido amarelo claro.

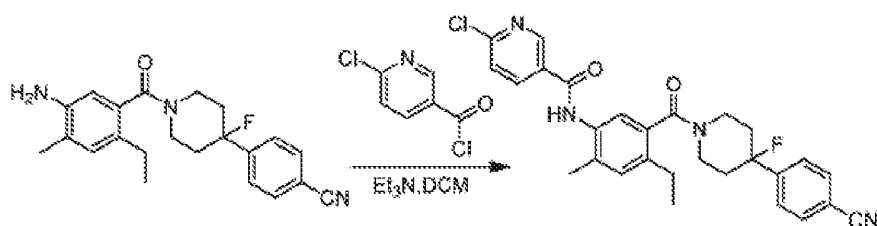


Composto 48.4. Ácido 5-amino-2-etil-4-metilbenzóico. O composto titular foi sintetizado do 48.3 1 g, 4,78mmolõ usando um procedimento similar àquele descrito para a preparação do 1.9 para produzir o composto titular como um sólido rosa claro 900 mg, 97%õ.

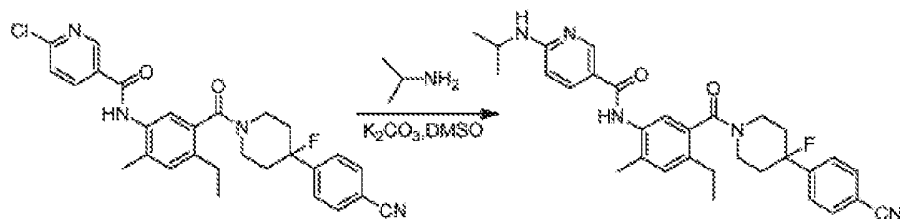


Composto 48.5. 4-(1-(5-Amino-2-etil-4-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. Uma mistura de ácido 5-amino-2-etil-4-metilbenzóico 100 mg 0,56

mmol, 1,00 equiv, 4-(4-fluoropiperidin-4-yl) benzophenone
 composto 11.2, 140 mg, 0,6 mmol, 1,23 equiv, HBT 320
 mg, 0,84 mmol, 1,51 equiv e DIEA 150 mg, 1,16 mmol, 2,08
 equiv em DMF 20 mL foi agitada por 48 horas à
 temperatura ambiente. Água 30 mL foi adicionada e a
 mistura resultante foi extraída com 3x20 mL de etil
 acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com
 1x50 mL de salmoura, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob
 pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando
 cromatografia em coluna de gel de sílica com PEtOAc 1/1
 para produzir 130 mg 38% do composto titular como um
 sólido amarelo claro.

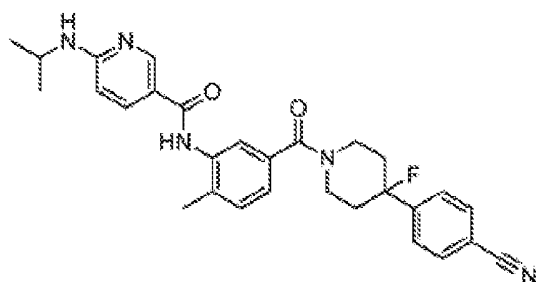


Composto 48.6. 6-Chloro-N-(4-(4-(4-(4-cyanofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-4-etil-2-metilfenil)nicotinamida. O composto titular foi sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para o composto 42.3 e usando o composto 48.5 em vez do composto 42.2 para produzir um sólido amarelo claro 200 mg, 87%.

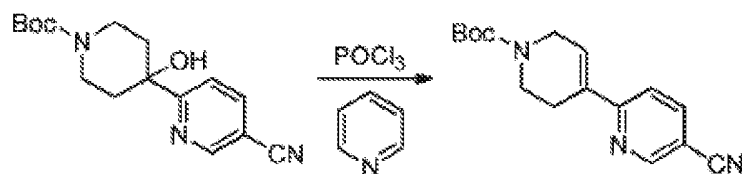


Composto 48. N-(4-(4-(4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-4-etil-2-metilfenil)-6-íisopropilamino-nicotinamida. O composto titular foi

sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para o composto 43 e usando o composto 48.6 em vez do composto 42.3 para produzir um sólido esbranquiçado 32 mg, 306. m/z ES+ 528 $M+H^+$.

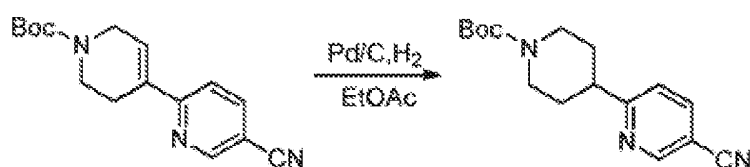


Composto 4%. N-5-4-4-Cianofenil-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2-metilfenil-6-isopropilamino-nicotinamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 43. m/z ES+ 500 $M+H^+$.

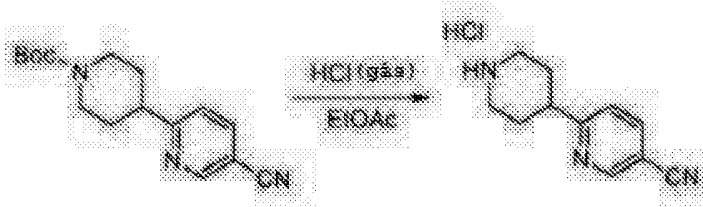


Composto 50.1. *tert*-Butil 5-ciano-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'-2'H-carboxilato. A uma mistura agitada de *tert*-butil 4-5-cianopiridin-2-il-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (composto 26.2, 500 mg, 1,65 mmol, 1,00 equiv) em piridina (20 mL) foi adicionado, gota a gota, fosforil tricloreto (2,5 g, 16,34 mmol, 10 equiv) a 10-15°C. A solução resultante foi agitada por 18 horas a 15-20°C. A reação foi então cuidadosamente resfriada bruscamente pela adição de 20 mL de água e extraída com 3x100 mL de etil acetato. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 2x50 mL de HCl aquoso (1M), seguido por 1x100 mL de

salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:10 a 1:70 como eluente para produzir 0,3 g (64%) do composto titular como um sólido amarelo.

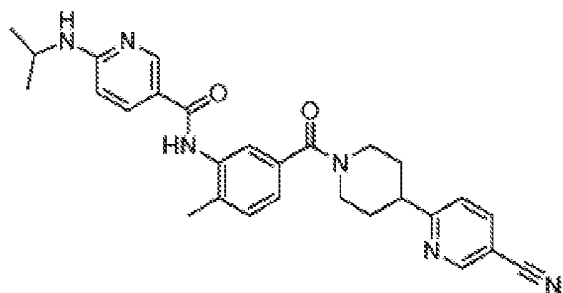


Composto 50.2. *tert*-Butil 4-(5-cianopiridin-2-il)opiperidina-1-carboxilato. Um balão de vidro contendo uma solução do composto 50.1 (300 mg, 1,05 mmol, 1,00 equiv) em etil acetato (20 mL) foi expurgado com gás nitrogênio. À solução foi então adicionado paládio em carbono (40 mg, 10%) e o balão de vidro foi adicionalmente expurgado com gás nitrogênio. A atmosfera foi então mudada para hidrogênio e a mistura foi agitada por 16 horas a 15-20°C. Após expurgação do sistema com nitrogênio, os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 0,2 g (66 %) do composto titular como um óleo amarelo.

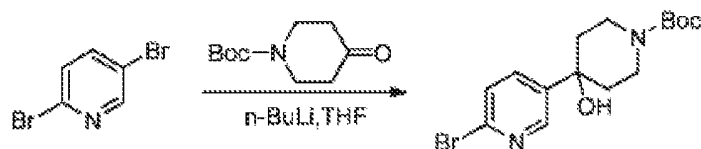


Composto 50.3. Cloridrato de 6-(piperidin-4-il)nicotinonitrila. Através de uma solução de *tert*-butil 4-(5-cianopiridin-2-il)opiperidina-1-carboxilato (composto

50.2, 200 mg, 0,70 mmol, 1,00 equivõ em etil acetato ú20 mL foi borbulhado gás HCl. A mistura resultante fõ agitada por 40 minutos a 5-10°C. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para produzir 150 mg ú76õ do composto titular como um sõ lido branco.

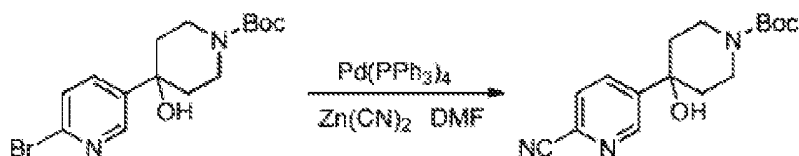


Composto 50. N-ú5-ú4-ú5-Cianopiridin-2-ilõpiperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-6-úisopropilaminoõnicotinamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 43, mas usando o composto 50.3 em vez do composto 11.2. m/z úES+õ 483 úM+Hõ⁺.



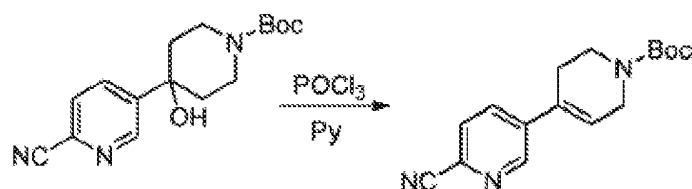
Composto 51.1. *tert*-Butil 4-ú6-bromopiridin-3-ilõ-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato. A uma solução de 2,5-dibromopiridina 10 g, 42,55 mmol, 1,00 equivõ em tetrahidrofurano ú400 mLõ sob nitrogênio a -78°C foi adicionado, gota a gota, *n*-BuLi ú1 mL, 2,4M em THFõ. Após 1 hora a -78°C, uma solução de *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato ú5 g, 47,74 mmol, 1,12 equivõ em tetrahidrofurano ú100 mLõ foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi agitada por 1 hora adicional a -

78°C. A reação foi então aquecida para -30°C e cuidadosamente resfriada bruscamente pela adição de 300 mL de água. A mistura resultante foi extraída com 3x200 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x200 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 3/7 como eluente para produzir 5 g de produto do composto titular como um sólido amarelo.

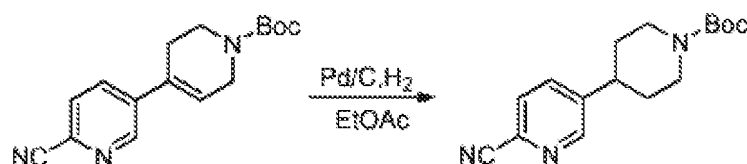


Composto 51.2. *tert*-Butil 4-(6-cianopiridin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato. A uma mistura de *tert*-butil 4-(6-bromopiridin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (composto 51.1, 1 g, 2,81 mmol, 1,00 equiv) em DMF (50 mL) sob nitrogênio a 50°C foi adicionado Zn(CN)₂ (400 mg, 3,42 mmol, 1,22 equiv) a 50°C, seguido por Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,17 mmol, 0,06 equiv) a 80°C. A mistura resultante foi então agitada por 1 hora a 120°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi resfriada bruscamente pela adição de 200 mL de FeSO₄ aq., sat. e diluída com etil acetato. A mistura resultante foi agitada vigorosamente, em seguida, filtrada através de celite e lavada com 1M FeSO₄, água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x200 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de

gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:5 como eluente para produzir 0,6 g 70% do composto titular como um óleo amarelo claro.

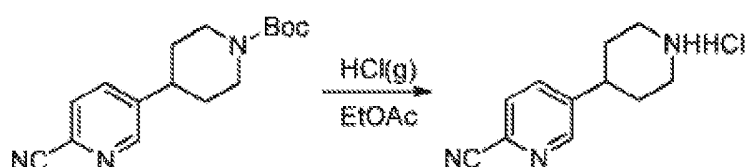


Composto 51.3. *tert*-Butil 6-ciano-5,6-dihidro-[3,4-bipiridina]-1(2H)-carboxilato. A uma solução de *tert*-butil 4-(6-cianopiridin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (composto 51.2, 600 mg, 1,8 mmol, 1,00 equiv) em piridina 15 mL sob nitrogênio a 10-15°C foi adicionado cuidadosamente POCl₃ 3 g, 1,74 mmol, 1,7 equiv. Após agitação durante a noite sob nitrogênio em um banho de água/gelo, a mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em 50 mL de etil acetato. A fase orgânica foi lavada com 1x50 mL de cloreto de hidrogênio aq. 1M, seguido por 1x50 mL de bicarbonato de sódio aq., sat. A camada orgânica foi então seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:10 como o eluente para produzir 0,26 g 46% do composto titular como um sólido branco.

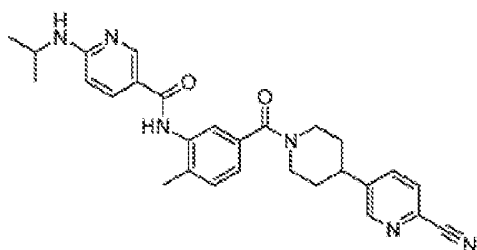


Composto 51.4. *tert*-Butil 4-(6-cianopiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato. Um balão de vidro contendo uma solução do composto 51.3 260 mg, 0,1 mmol, 1,00 equiv em

etil acetato 40 mL foi expurgado com gás nitrogênio. À solução foi então adicionado paládio em carbono 0,1 g, 10%, 60% de água e o balão de vidro foi adicionalmente expurgado com gás nitrogênio. A atmosfera foi então mudada para hidrogênio e a mistura foi agitada por 16 horas a 15-20°C. Após expurgação do sistema com nitrogênio, os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1/5. Isto resultou em 0,18 g 6% do composto titular como um óleo incolor.

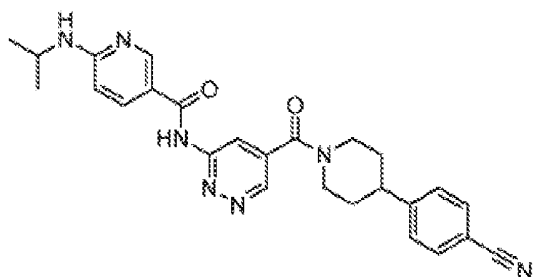


Composto 51.5. Cloridrato de 5-piperidin-4-ilpicolinonitrila. Em uma solução arrefecida 5-10°C de terc-butil 4-(6-cianopiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato 51.4, 180 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv em etil acetato 30 mL foi borbulhado gás cloreto de hidrogênio. A mistura foi agitada por 30 minutos a 5-10°C e os sólidos resultantes foram coletados por filtração e secos para produzir 0,11 g 78% de cloridrato de 5-piperidin-4-ilpicolinonitrila como um sólido branco.

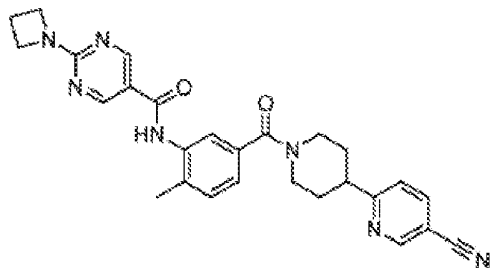


Composto 51. N-(5-(4-(4-cianopiridin-3-il)piperidina-1-

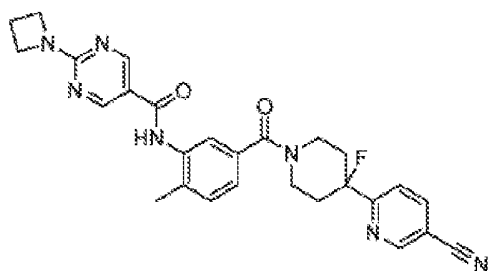
carbonil-2-metilfenil-6-úisopropilamino-3-piridinamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 43, mas usando o composto 51.5 em vez do composto 11.2. m/z úES+õ 483 úM+Hõ⁺.



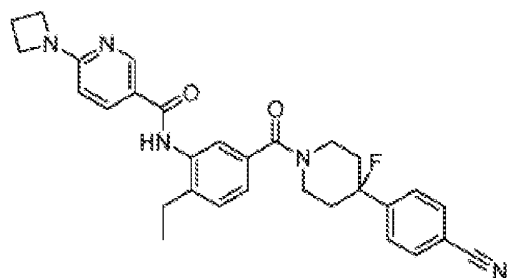
Composto 52. N-ú5-ú4-ú4-Cianofenil-õpiperidina-1-carbonil-õpiridazin-3-il-õ-6-úisopropilamino-õnicotinamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 43. m/z úES+õ 470 úM+Hõ⁺.



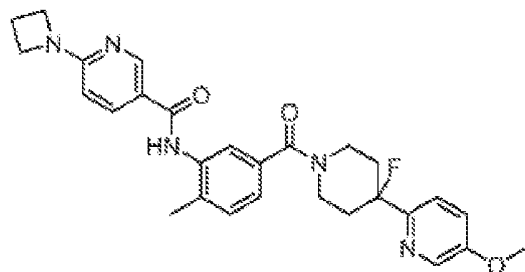
Composto 53. 2-úAzetidin-1-il-õ-N-ú5-ú4-ú5-cianopiridin-2-il-õpiperidina-1-carbonil-õ-2-metilfenil-õpirimidina-5-carboxamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 50. m/z úES+õ 482 úM+Hõ⁺.



Composto 54. 2- β -Azetidin-1-il- α -N- β -5- β -4- β -5-cianopiridin-2-il- α -4-fluoropiperidina-1-carbonil- α -2-metilfenil- β -pirimidina-5-carboxamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 47. m/z β ES- α 500 β M+H α ⁺.

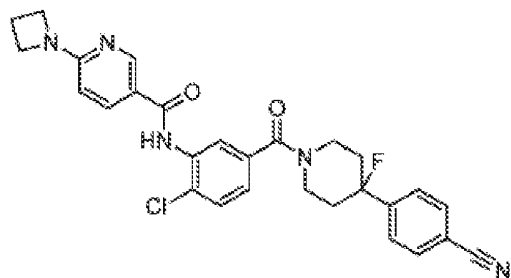


Composto 55. 6- β -azetidino-1-il- α -N- β - β - β -cianofenil-4-fluoropiperidino-1-carbonil-2-etilfenilnicotinamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 43. m/z β ES+ 512 β M+H β +.

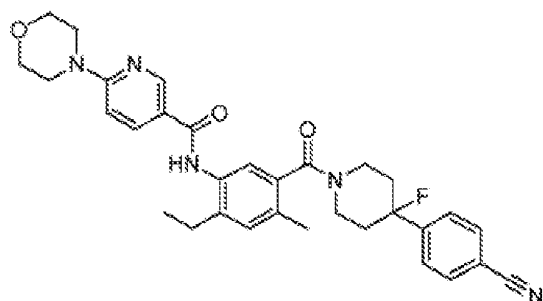


Composto 56. 6-úAzetidin-1-ilõ-N-ú5-ú4-fluoro-4-ú5-metoxipiridin-2-ilõpiperidina-1-carbonilõ-2-

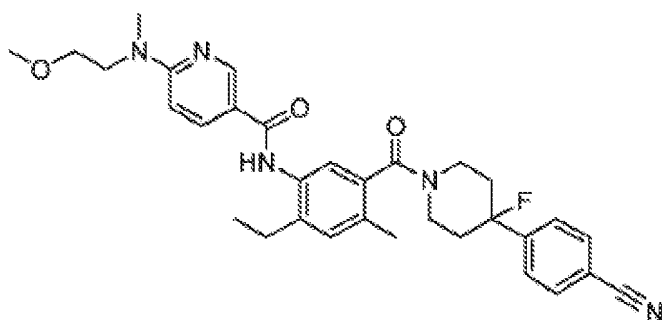
metilfenilõnicotinamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 43. m/z ES^+ 504 $\text{M}+\text{H}^+$.



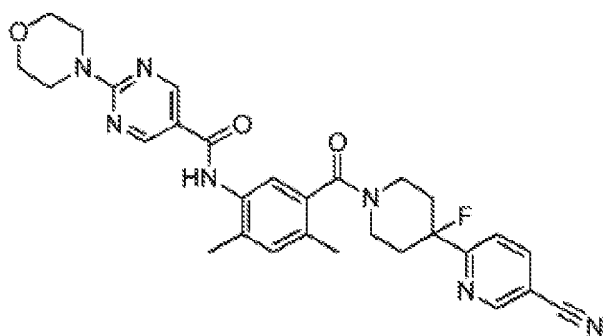
Composto 57. 6-(azetidin-1-il)-N-(2-cloro-5-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2-metilfenilõnicotinamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 43. m/z ES^+ 518 $\text{M}+\text{H}^+$.



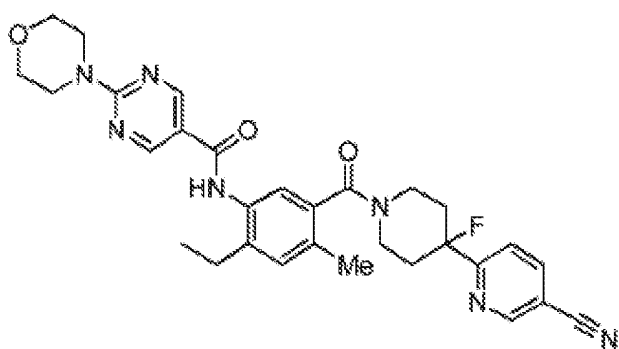
Composto 58. N-(5-(4-(2-etil-4-metilfenil)-6-morfolinonil)-4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2-etil-4-metilfenilõnicotinamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 43. m/z ES^+ 556 $\text{M}+\text{H}^+$.



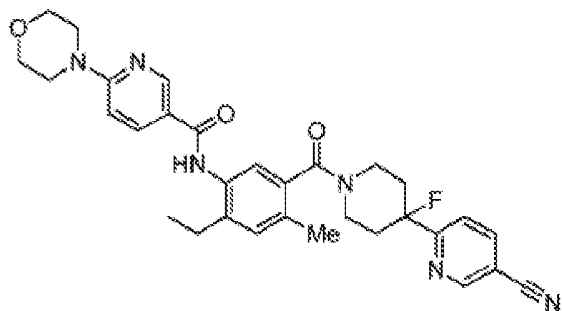
Composto 60. N-ú5-ú4-ú4-Cianofenilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-etil-4-metilfenilõ-6-úú2-metoxietilõúmetilõaminoõnicotinamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 43. m/z úES+õ 558 úM+Hõ⁺.



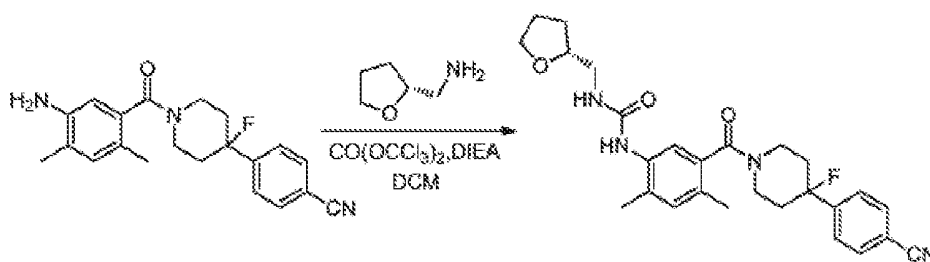
Composto 61. N-ú5-ú4-ú5-Cianopiridin-2-ilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-2-morfolinopirimidina-5-carboxamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 47. m/z úES+õ 544 úM+Hõ⁺.



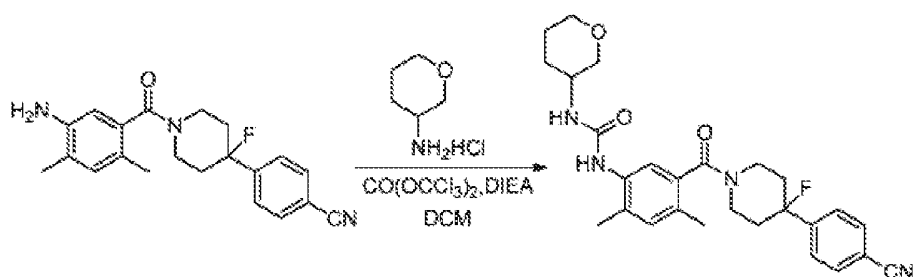
Composto 62. N-ú5-ú4-ú5-Cianopiridin-2-ilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-etil-4-metilfenilõ-2-morfolinopirimidina-5-carboxamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 47. m/z úES+õ 558 úM+Hõ⁺.



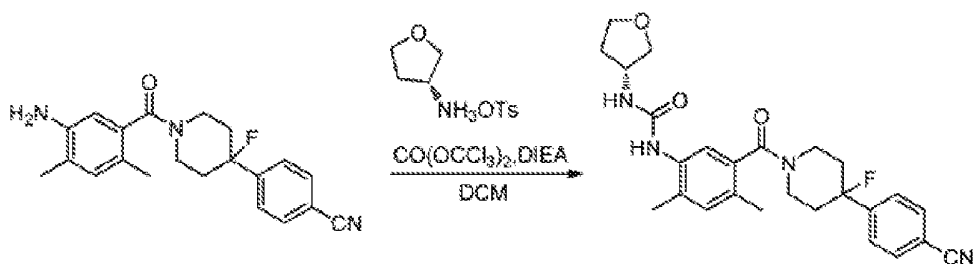
Composto 63. N-ú5-ú4-ú5-Cianopiridin-2-ilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-etil-4-metilfenilõ-6-morfolinonicotinamida. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 47. m/z úES+õ 557 úM+Hõ⁺.



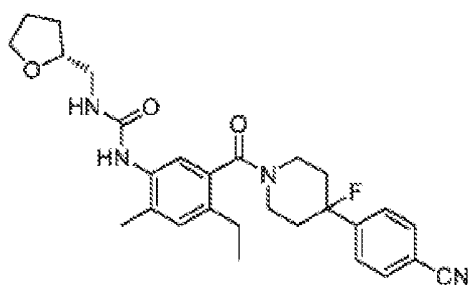
Composto 64. 4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2,4-dimetilfenil-3-úttetrahidrofuran-2-ilometilõureia. Uma mistura de 4-ú1-ú5-amino-2,4-dimetilbenzoil-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 42.2, 150 mg, 0,43 mmol, 1,00 equivõ, DIEA ú560 mg, 4,33 mmol, 10,15 equivõ e COúOCCl3ú2 ú160 mg, 0,54 mmol, 1,26 equivõ em DCM ú50 mLõ foi agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente. Após 0,5 hora, úRõ-úttetrahidrofuran-2-ilõmetanamina ú52 mg, 0,51 mmol, 1,20 equivõ foi adicionada. Após agitação por 2 horas à temperatura ambiente, a mistura foi lavada com 2x50 mL de água e 1x50 mL de salmoura. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo ú~200 mgõ foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições ú1#-Pre-HPLC-006 úWatersúõµ Coluna, SunFire Prep C18, 1%*150mm 5um; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH3CN úretenção 5,0% CH3CN em 2 minutos, até 35,0% em 1 minuto, até 65,0% em 12 minutos, até 100,0% em 1 minuto; e Detector, UV 254/220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 110 mg ú54%õ do composto titular como um sólido amarelo claro. m/z úES+õ 47% úM+Hõ+. ^1H RMN ú300 MHz, DMSO, ppmõµ δ 7,81 dd , $J = 8,1$ Hz, 2Hõ, 7,77-7,6% um , 4Hõ, 7,04 us , 1Hõ, 6,68 us , 1Hõ, 4,64 um , 1Hõ, 3,8%-3,82 um , 2Hõ, 3,71 um , 1Hõ, 3,33-3,23 um , 3Hõ, 3,11-3,0% um , 2Hõ, 2,18-2,03 um , 8Hõ, 1,87-1,84 um , 4Hõ, 1,57 um , 1Hõ.



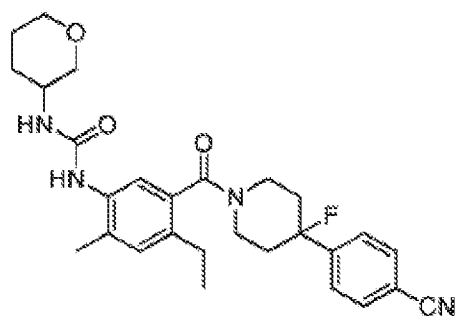
Composto 65. 1-ú5-ú4-ú4-Cianofenilô-4-fluoropiperidina-1-carbonilô-2,4-dimetilfenilô-3-útetrahidro-2H-piran-3-ilôureia. O composto titular foi sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para o composto 64 para produzir um sólido amarelo ú111 mg, 53%ô. m/z úES+ô 47ú úM+Hô. ^1H RMN ú300 MHz, CD_3OD ú δ 7,80 úd, $J = 8,1$ Hz, 2Hô, 7,78-7,50 úm, 3Hô, 7,13 ús, 1Hô, 4,88-4,72 úm, 1Hô, 3,ú4-8,82 úm, 1Hô, 3,82-3,68 úm, 2Hô, 3,68-3,33 úm, 3Hô, 3,33-3,1ú úm, 2Hô, 2,42-2,08 úm, 8Hô, 2,08-1,74 úm, 4Hô, 1,74-1,54 úm, 2Hô.



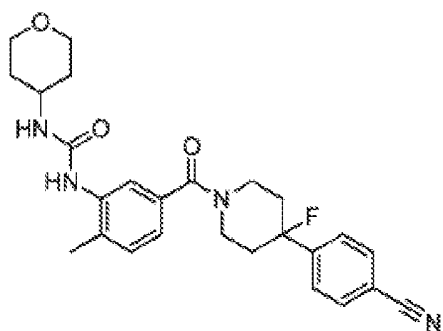
Composto 66. úRô-1-ú5-ú4-ú4-Cianofenilô-4-fluoropiperidina-1-carbonilô-2,4-dimetilfenilô-3-útetrahidrofuran-3-ilôureia. O composto titular foi sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para o composto 64 para produzir um sólido amarelo claro ú105 mg, 53%ô. m/z úES+ô 465 úM+Hô $^+$.



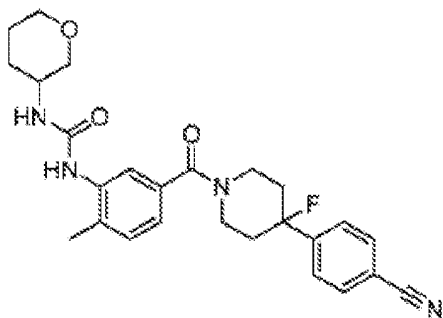
Composto 67. 1-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-4-etil-2-metilfenil-3-(2-metil-2-oxotetrahidrofuran-2-il)metilureia. O composto titular foi sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para o composto 64, mas usando o composto 48.5 em vez do composto 42.2. m/z $ES+O$ 433 $M+H^+$.



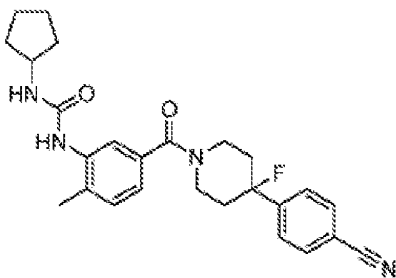
Composto 68. 1-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-4-etil-2-metilfenil-3-(2-tetrahidro-2H-piran-3-il)ureia. O composto titular foi sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para o composto 64, mas usando o composto 48.5 em vez do composto 42.2. m/z $ES+O$ 433 $M+H^+$.



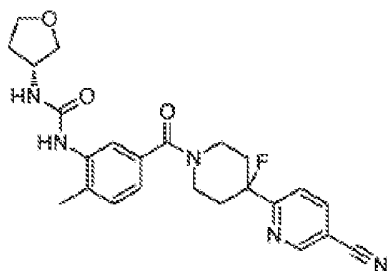
Composto 64. 1-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato-2-metilfenil-3-(4-((2-metilfenil)carbamil)-2H-pirano-3-il)ureia. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 64. m/z ES^+ 465 $M+H^+$.



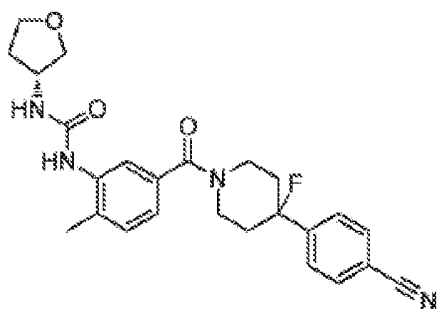
Composto 70. 1-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato-2-metilfenil-3-(4-((2-metilfenil)carbamil)-2H-pirano-3-il)ureia. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 64. m/z ES^+ 465 $M+H^+$.



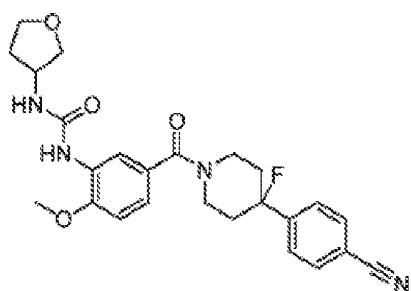
Composto 71. 1-ú5-ú4-ú4-Cianofenilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-3-ciclopentilureia. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 64. m/z úES+õ 44% úM+Hõ⁺.



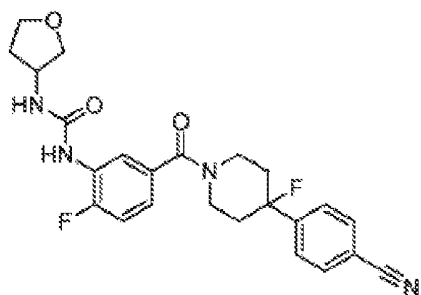
Composto 72. úRõ-1-ú5-ú4-ú5-Cianopiridin-2-ilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-3-útetrahidrofuran-3-ilõureia. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 64. m/z úES+õ 452 úM+Hõ⁺.



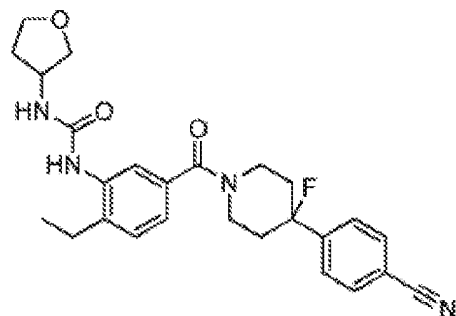
Composto 73. úRõ-1-ú5-ú4-ú4-Cianofenilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-3-útetrahidrofuran-3-ilõureia. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 64. m/z úES+õ 451 úM+Hõ⁺.



Composto 74. 1-(5-(4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2-metoxifenil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)ureia. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 64. m/z ES^+ 467 $M+H^+$.



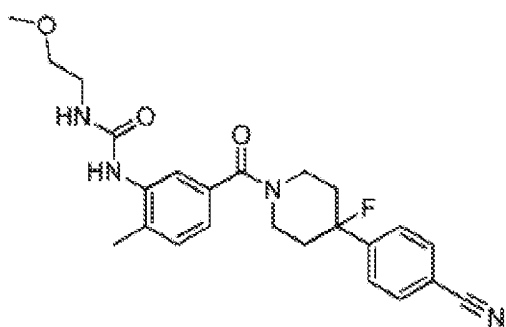
Composto 75. 1-(5-(4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)ureia. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 64. m/z ES^+ 455 $M+H^+$.



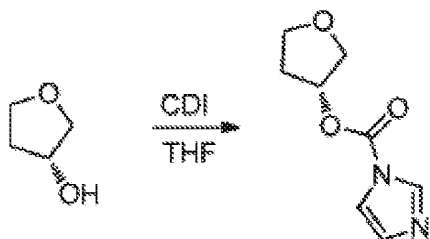
Composto 76. 1-(5-(4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2-etilfenil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)ureia. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 64. m/z ES^+ 479 $M+H^+$.

N#Cc1ccc(cc1)C2(F)CCCN2C(=O)c3ccc(cc3NC(=O)N4CCOCC4)C(F)(F)FN#Cc1ccc(cc1)C2(F)CCCN2C(=O)c3ccc(cc3NC(=O)N[C@@H]4CCOC4)C

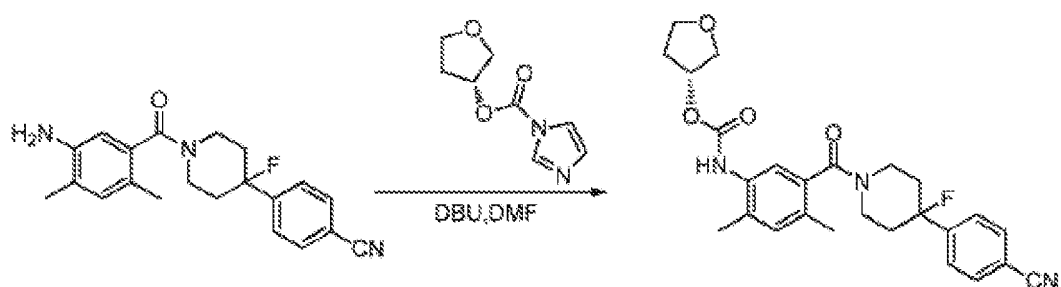
1%1



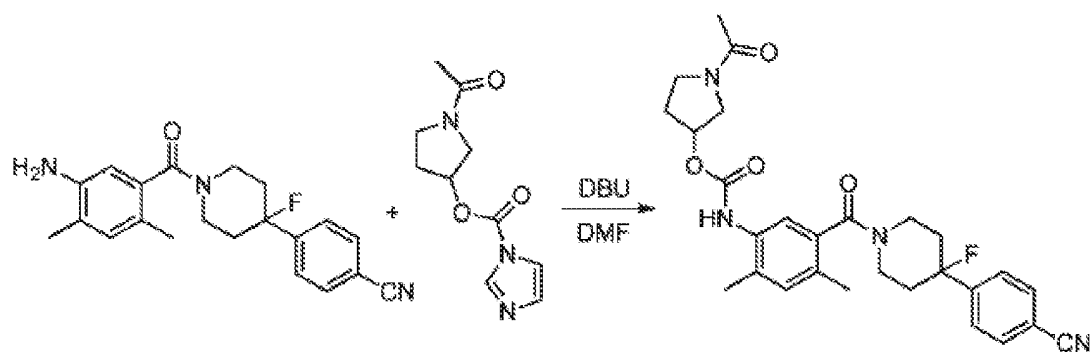
Composto 7%. 1-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2-metilfenil-3-(2-metoxietil)ureia. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 64. m/z ES^+ 43% $M+H^+$.



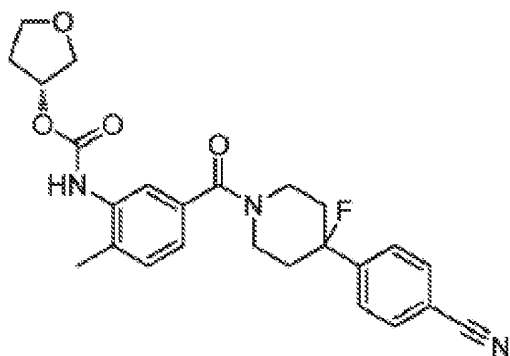
[0617] Composto 80.1. 3-(Tetrahydrofuran-3-yl) 1H-imidazol-1-carboxilato. Uma solução de 3-tetrahydrofuran-3-ol (500 mg, 5,68 mmol, 1,00 equiv) e CDI (2 g, 12,33 mmol, 2,17 equiv) em tetrahydrofurano (50 mL) foi agitada durante a noite sob nitrogênio a 60°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 30 mL de DCM e lavado com 1x50 mL de H₂O. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo (1:1) para produzir 0,5 g (2%) do composto titular como um sólido branco.



Composto 80. 3-(Tetrahydrofuran-3-il)-5-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2,4-dimetilfenilcarbamato. Uma mistura do composto 42.2 (200 mg, 0,57 mmol, 1,00 equiv), 3-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-imidazol-1-carboxilato (80.1, 124 mg, 0,68 mmol, 1,20 equiv) e DBU (2,6 mg, 0,02 mmol, 0,03 equiv) em DMF (50 mL) foi agitada por 16 horas sob nitrogênio a 120°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi resfriada bruscamente pela adição de 200 mL de água. A mistura resultante foi extraída com 3x100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x100 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo (200 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: #1-Pre-HPLC-002 (Agilent) Coluna, Sunfire Prep C18, 1%*150mm 5µm; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN (40,0% CH₃CN até 45,0% em 8 minutos, retenção 45,0% em 2 minutos, até 100,0% em 1 minuto, abaixo de 40,0% em 2 minutos); Detector UV 220 254nm. 47,4 mg de produto foram obtidos. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 47,4 mg (18%) do composto titular como um sólido branco. *m/z* (ES+) 466 (M+H⁺).



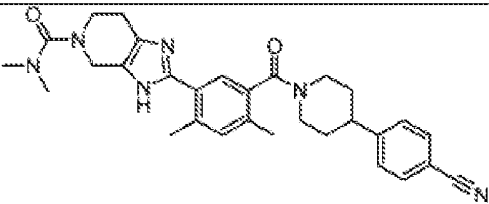
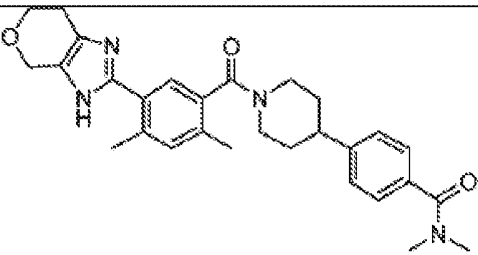
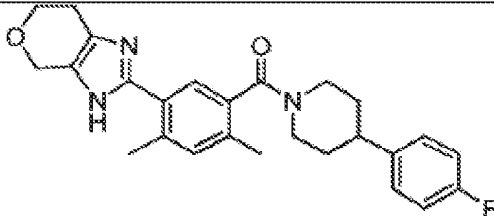
Composto 81. 1-Acetilpirrolidin-3-il-5-(4-cianofenil)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2,4-dimetilfenilcarbamato. O composto titular foi sintetizado de um modo semelhante àquele descrito para o composto 80 para produzir um sólido branco 113 mg, 3% de rendimento. m/z (ESI+) 507 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,77-7,61 (m, 2H), 7,52 e 7,33 (2 br singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,41-5,28 (m, 1H), 4,87-4,72 (m, 1H), 3,88-3,42 (m, 6H), 3,33-3,1% (m, 1H), 2,42-1,82 (m, 15H).

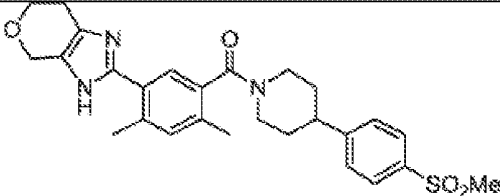
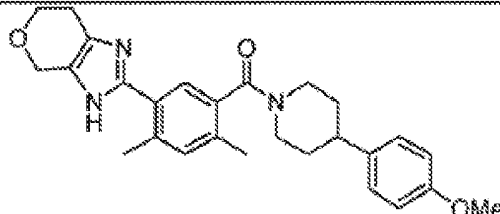
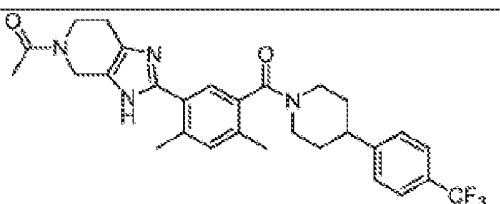
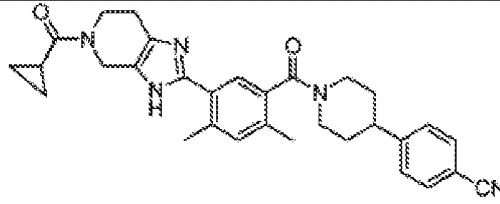


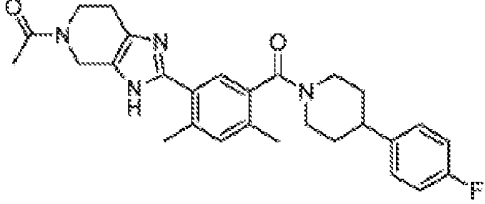
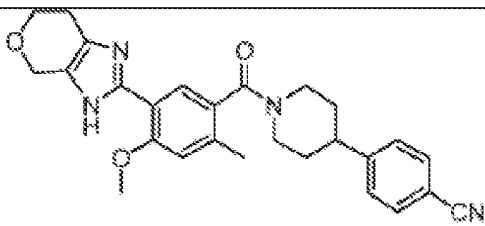
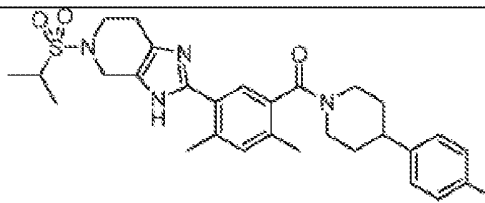
[0620] Composto 82. 1-(2,4-dimetilfenil)-3-(4-cianofenil)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2-metilfenilcarbamato. O composto titular foi sintetizado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles descritos para o composto 80. m/z (ESI+) 452 $[M+H]^+$.

[0621] Os compostos na tabela a seguir foram preparados

usando manipulações químicas padrão, materiais primários prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2μ

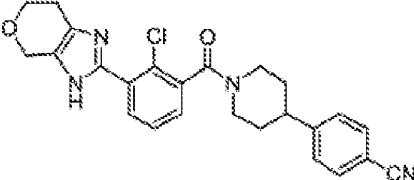
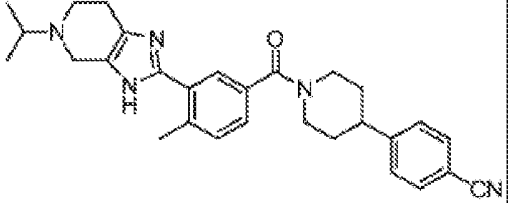
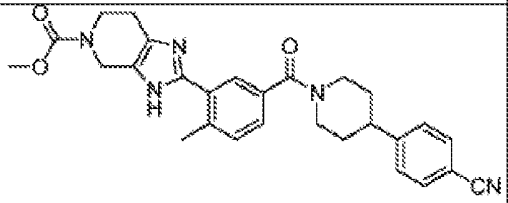
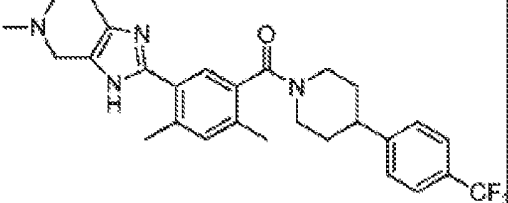
Composto #	Nome de Composto	Estrutura de Composto	m/z úES+Ô
83	2-ú5-ú4-ú4- cianofenilôpiper idina-1- carbonilô-2,4- dimetilfenilô- N,N-dimetil-6,7- dihidro-3H- imidazo[4,5- c]piridina-5ú4Hô- carboxamida		511 úM+Hô +
84	4-ú1-ú2,4- dimetil-5- ú3,4,6,7- tetrahidropirano [3,4-d]imidazol- 2- ilôbenzoilôpiper idin-4-ilô-N,N- dimetilbenzamida		487 úM+Hô +
85	ú2,4-dimetil-5- ú3,4,6,7- tetrahidropirano [3,4-d]imidazol- 2-ilôfenilôú4-ú4- fluorofenilôpipe ridin-1- ilômetanona		434 úM+Hô +

Composto	Nome de Composto	Estrutura de Composto	m/z
Í			úES+Õ
86	ú2,4-dimetil-5- ú3,4,6,7- tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2- ilõfenilõú4-ú4- úmetilsulfonilõfen ilõpiperidin-1- ilõmetanona		4%4 úM+HÕ +
87	ú2,4-dimetil-5- ú3,4,6,7- tetrahidropirano [3,4-d]imidazol- 2-ilõfenilõú4-ú4- metoxifenilõpipe ridin-1- ilõmetanona		446 úM+HÕ +
88	1-ú2-ú2,4-dimetil- 5-ú4-ú4- útrifluorometilõfe nilõpiperidina-1- carbonilõfenilõ- 6,7-dihidro-3H- imidazo[4,5- c]piridin-5ú4HÕ- ilõetanona		525 úM+HÕ +
8%	4-ú1-ú5-ú5- úciclopropano- carbonilõ-4,5,6,7- tetrahidro-3H- imidazo[4,5-		508 úM+HÕ +

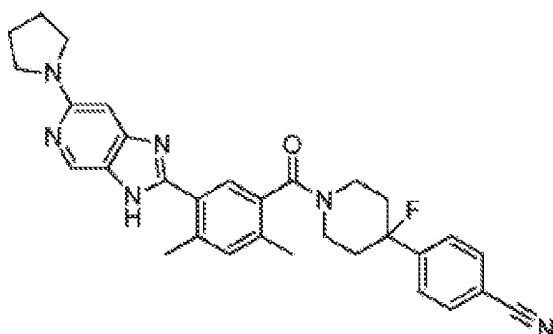
Composto	Nome de Composto	Estrutura de Composto	m/z
Í			úES+õ
	c]piridin-2-ilõ- 2,4- dimetilbenzoilõ piperidin-4- ilõbenzonitrila		
%0	1-ú2-ú5-ú4-ú4- fluorofenilõ piperidina-1- carbonilõ-2,4- dimetilfenilõ-6,7- dihidro-3H- imidazo[4,5- c]piridin-5ú4Hõ- ilõetanona		475 úM+Hõ +
%1	4-ú1-ú4-metoxi-2- metil-5-ú3,4,6,7- tetrahidropirano[3 ,4-d]imidazol-2- ilõbenzoilõpiperid in-4- ilõbenzonitrila		457 úM+Hõ +
%2	ú4-ú4- fluorofenilõpiperi din-1-ilõú5-ú5- úisopropilsulfonil õ -4,5,6,7- tetrahidro-3H- imidazo[4,5- c]piridin-2-ilõ- 2,4- dimetilfenilõmetan ona		53% úM+Hõ +

Composto	Nome de Composto	Estrutura de Composto	m/z
Í			úES+õ
%3	1-ú2-ú5-ú4-ú4-fluorofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-6,7-dihidro-3H-imidazo [4,5-c]piridin-5ú4Hõ-ilõ-2-metilpropan-1-ona		503 úM+Hõ +
%4	ú2,4-dimetil-5-ú3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõfenilõú4-fenilpiperidin-1-ilõmetanona		416 úM+Hõ +
%5	metil 2-ú5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5ú4Hõ-carboxilato		4%8 úM+Hõ +
%6	4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú5-propionil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõ		4%6 úM+Hõ +

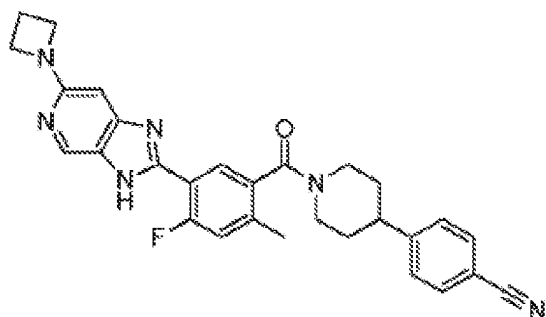
Composto	Nome de Composto	Estrutura de Composto	m/z
Í			úES+õ
	piperidin-4-ilõbenzonitrila		
%7	4-ú1-ú5-ú5-isobutiril-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõ piperidin-4-ilõbenzonitrila		510 úM+Hõ +
%8	ú2,4-dimetil-5-ú3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõfenilõú4-úp-tolilõpiperidin-1-ilõmetanona		430 úM+Hõ +
%%	4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila		43% úM+Hõ +
100	4-ú1-ú2,3-dimetil-5-ú3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõbenzoilõpiperid		441 úM+Hõ +

Composto	Nome de Composto	Estrutura de Composto	m/z
Í			úES+ô
	in-4- ilôbenzonitrila		
101	4-ú1-ú2-cloro-3- ú3,4,6,7- tetrahidropirano[3 ,4-d]i midazol-2- ilôbenzoilô piperidin-4- ilôbenzonitrila		447 úM+Hô +
102	4-ú1-ú3-ú5- isopropil-4,5,6,7- tetrahidro-3H- imidazo[4,5- c]piridin-2-ilô-4- metilbenzoilôpiper idin-4- ilôbenzonitrila		468 úM+Hô +
103	metil 2-ú5-ú4-ú4- cianofenilôpiperid ina-1-carbonilô-2- metilfenilô-6,7- dihidro-3H- imidazo[4,5- c]piridina-5ú4Hô- carboxilato		484 úM+Hô +
104	ú2,4-dimetil-5-ú5- metil-4,5,6,7- tetrahidro-3H- imidazo[4,5- c]piridin-2- ilôfenilôú4-ú4-		4%7 úM+Hô +

Composto	Nome de Composto	Estrutura de Composto	m/z
Í			úES+õ
	útrifluorometilõ fenilõpiperidin-1- ilõ metanona		



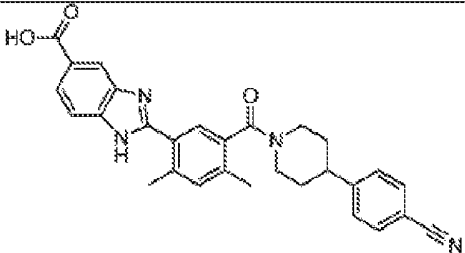
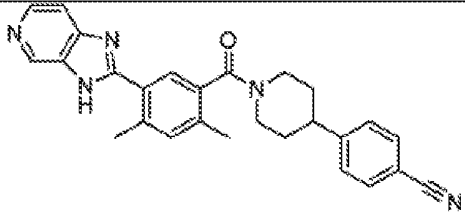
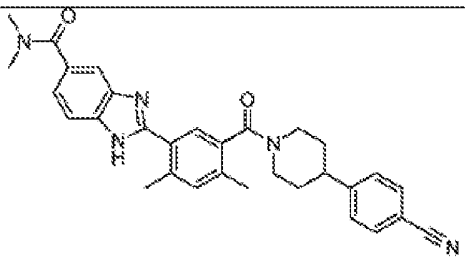
Composto 105. 4- ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú6-úpirrolidin-1-ilõ-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 20, com exceção do composto sal HCl 11.2 sendo usado em vez do composto 1.5. m/z úES+õ 523 úM+Hõ⁺.

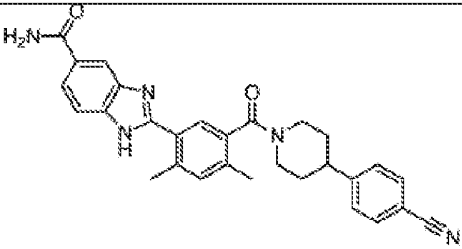
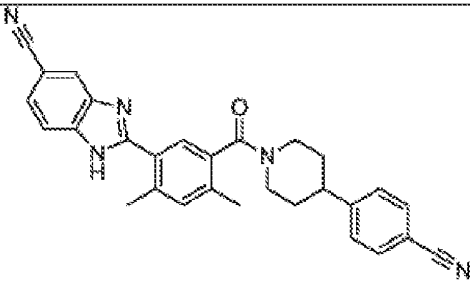
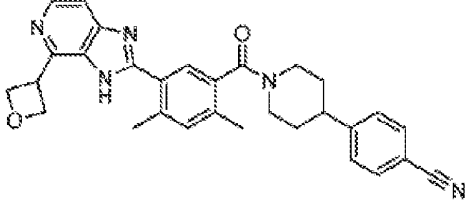
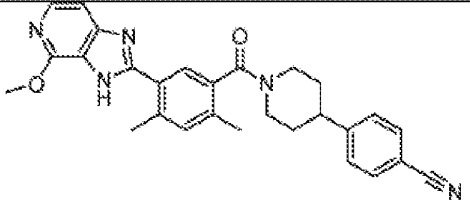


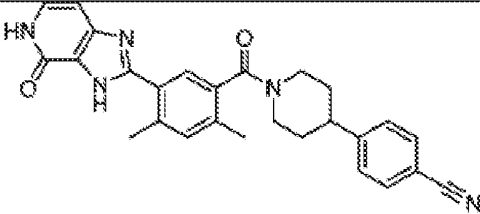
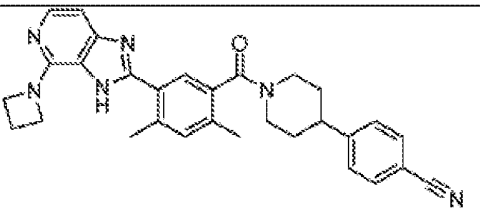
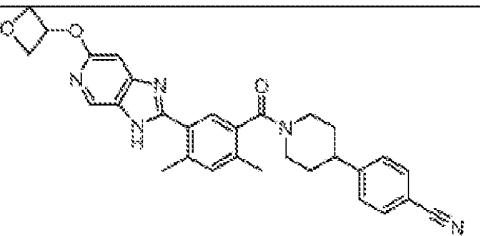
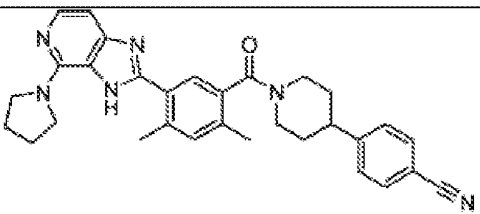
Composto 106. 4-ú1-ú5-ú6-úAzetidin-1-ilõ-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-4-fluoro-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando

manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 20, com exceção de ácido 4-fluoro-2-metilbenzóico e azetidina sendo usados em vez de ácido 2,4-dimetilbenzóico e pirrolidina, respectivamente. m/z ES^+ 435 $\text{M}+\text{H}^+$.

Os compostos na tabela a seguir foram preparados usando manipulações químicas padrão, materiais primários prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 20.

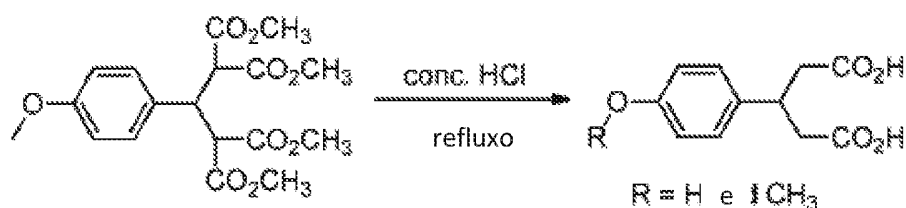
Composto #	Nome de Composto	Estrutura de Composto	m/z ES^+
107	ácido 2-(5-(4-(cianofenil)piperidin-1-carbonyl)-2,4-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico		47% $\text{M}+\text{H}^+$
108	4-(1-(5-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-yl)-2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-yl) benzonitrila		436 $\text{M}+\text{H}^+$
109	2-(5-(4-(4-(cianofenil)piperidin-1-carbonyl)-2,4-dimetilfenil)-N,N-dimetil-1H-benzo[d]		506 $\text{M}+\text{H}^+$

Composto	Nome de Composto	Estrutura de Composto	m/z
Í			úES+õ
	imidazol-5-carboxamida		
110	2-ú5-ú4-ú4-cianofenilõ piperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida		478 úM+Hõ ⁺
111	2-ú5-ú4-ú4-cianofenilõ piperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrila		460 úM+Hõ ⁺
112	4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú4-úoxetan-3-ilõ-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõ piperidin-4-ilõbenzonitrila		4%2 úM+Hõ ⁺
113	4-ú1-ú5-ú4-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõ piperidin-4-		466 úM+Hõ ⁺

Composto	Nome de Composto	Estrutura de Composto	m/z
Í			úES+õ
	ilõbenzonitrila		
114	4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú4-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ benzoilõpiperidin-4-ilõ benzonitrila		452 úM+Hõ ⁺
115	4-ú1-ú5-ú4-azetidin-1-ilõ-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila		4%1 úM+Hõ ⁺
116	4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú6-úoxetan-3-iloxiõ-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila		508 úM+Hõ ⁺
117	4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú4-úpirrolidin-1-ilõ-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ benzoilõpiperidin-		505 úM+Hõ ⁺

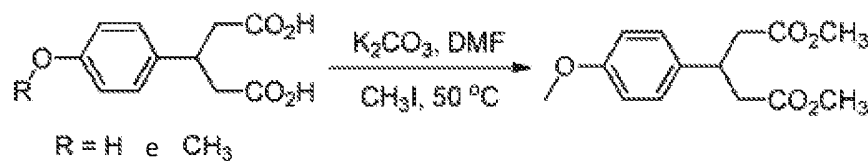
Composto	Nome de Composto	Estrutura de Composto	m/z
Í			úES+õ
	4-ilõ benzonitrila		

Composto 118.1. Tetrametil 2-ú4-metoxifenilõpropano-1,1,3,3-tetracarboxilato. Uma mistura de úEõ-N-ú4-metoxibenzilidenoõ-4- metilbenzenossulfonamida ú2,8% g, 10 mmolõ, dimetil malonato ú3,43 mL, 30 mmolõ, *t*-BuOK ú2,24 g, 20 mmolõ em *t*-BuOH anidro ú20 mLõ foi aquecida a 50°C por 4 horas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi despejada em NH₄Cl aquoso saturado e extraída com CH₂Cl₂ ú3xõ. A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO₄, filtrada e então concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash com EtOAc em hexano ú10%, 20%, 30% e, então, 40%õ para produzir o composto titular como um óleo límpido ú3,255 g, 85% de rendimentoõ.

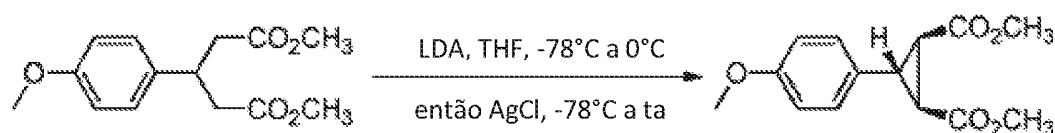


Composto 118.2. Ácido 3-ú4-metoxifenilõpentanodióico e ácido 3-ú4-hidroxifenilõpentanodióico. Uma mistura de tetrametil 2-ú4-metoxifenilõpropano-1,1,3,3-tetracarboxilato úcomposto 118.1, 6,0 g, 15,7 mmolõ em HCl concentrado ú37%, 80 mLõ foi aquecida sob refluxo durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a suspensão foi filtrada. O filtrado foi lavado com água e seco sob vácuo para produzir 2,66 g de produto como uma mistura de ácido 3-ú4-metoxifenilõpentanodióico úmaior, LCMS observado [M-H]⁻ 237õ

e ácido 3-ú4-hidroxifenilôpentanodiôico úmenor, LCMS observado $[M-H]^-$ 223ô.

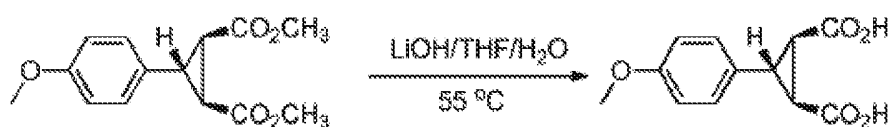


Composto 118.3. Dimetil 3-ú4-metoxifenilôpentanodioato. Uma mistura do produto úcomposto 118.2ô obtido da etapa anterior ú2,66 gô, K_2CO_3 ú6,56 g, 47,5 mmolô e CH_3I ú3 mL, 47,5 mmolô em DMF ú10 mLô foi aquecida a 50°C em um tubo de pressão durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi despejada em $NaHCO_3$ aquoso saturado e extraída com EtOAc ú3xô. O extrato orgânico combinado foi seco sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash com EtOAc em hexano ú20%, 30%, 40% e, então, 50ô para produzir o composto titular como um óleo límpido ú2,0 g, 48% de rendimento ao longo de duas etapasô.

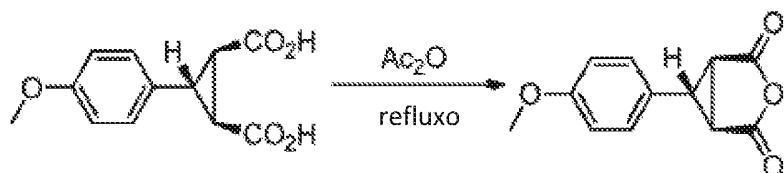


[0628] Composto 118.4. Dimetil 3-ú4-metoxifenilôciclopropano-1,2-dicarboxilato. A uma solução de LDA ú18,8 mmolô em THF ú60 mLô a -78°C foi adicionada uma solução de dimetil 3-ú4-metoxifenilôpentanodioato ú2,0 g, 7,52 mmolô em THF ú10 mLô gota a gota. Após agitação a -78°C por 1 hora, o banho de gelo seco-acetona foi removido. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos antes de ser arrefecida para -78°C. Sólido $AgCl$ ú2,2 g, 15,4 mmolô foi adicionado de uma só vez. A mistura de reação foi agitada a

-78°C por 1 hora e depois à temperatura ambiente durante a noite. NH₄Cl aquoso saturado foi adicionado. A mistura foi vigorosamente agitada por 10 minutos. A suspensão foi filtrada através de celite. O filtrado foi extraído com EtOAc ú3xõ. O extrato orgânico combinado foi seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash com EtOAc em hexano ú10%, 15%, 20% e, então, 30%õ para produzir o composto titular como um sólido amarelo claro ú0,87 g, 44% de rendimentoõ. ¹H RMN úCDCl₃, 400Hzõµ δ 7,08 úd, *J* = 8,8 Hz, 2Hõ, 6,86 úd, *J* = 8,8 Hz, 2Hõ, 3,82 ús, 3Hõ, 3,77 ús, 6Hõ, 3,17 út, *J* = 7,6 Hz, 1Hõ, 2,36 úd, *J* = 7,6 Hz, 2Hõ.

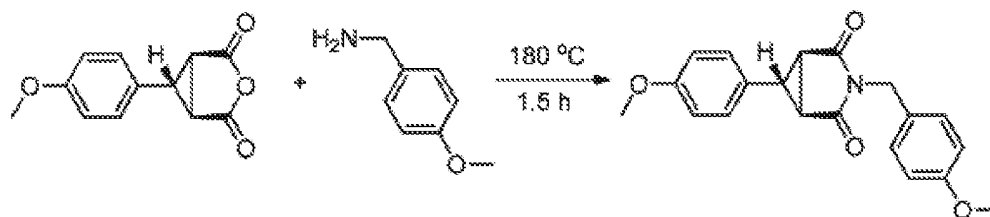


Composto 118.5. Ácido 3-ú4-metoxifenilõciclopropano-1,2-dicarboxílico. Uma mistura de dimetil 3-ú4-metoxifenilõciclopropano-1,2-dicarboxilato ú0,88 g, 3,33 mmolõ e LiOH ú2 M em H₂O, 10 mLõ em THF ú30 mLõ foi agitada a 55°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi despejada em 1N HCl e extraída com EtOAc ú3xõ. O extrato orgânico combinado foi seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado para produzir o composto titular como um sólido amarelo claro.

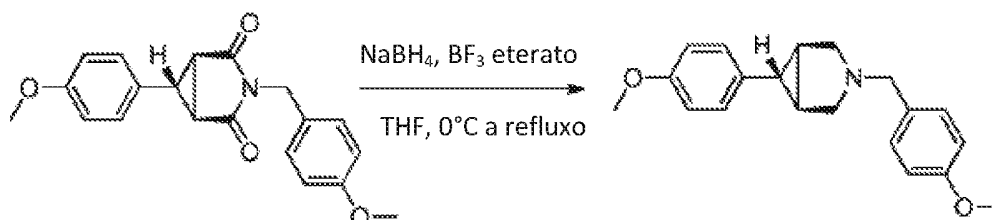


Composto 118.6. 6-ú4-Metoxifenilõ-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona. Uma mistura de ácido 3-

4-metoxifenilciclopropano-1,2-dicarboxílico ú produto bruto da etapa anterior em Ac₂O ú 20 mL foi aquecida sob refluxo por 1 hora. O excesso de Ac₂O foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

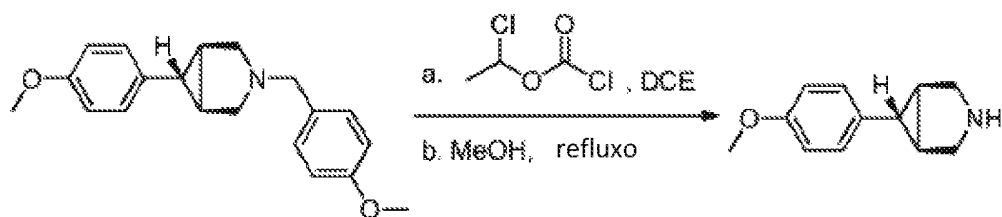


Composto 118.7. 3-4-Metoxibenzil-6-4-metoxifenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona. Uma mistura de 6-4-metoxifenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona ú produto bruto da etapa anterior e 4-metoxifenilmetanamina foi aquecida a 180°C por 1,5 hora. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi dissolvida em CH₂Cl₂ e purificada por cromatografia em coluna flash com EtOAc em hexano ú 20%, 30% e, então, 40% para produzir o composto titular como um sólido amarelo ú 0,71 g, 63% de rendimento ao longo de três etapas. MS [M+H]⁺ μ 338.

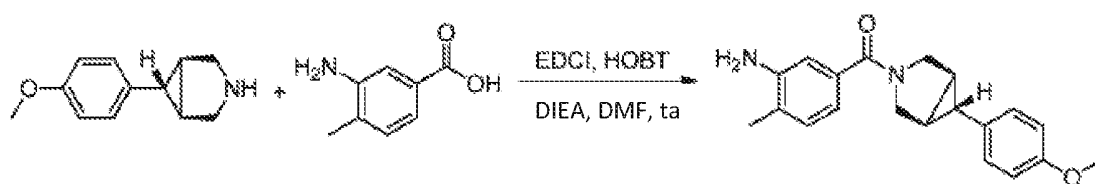


Composto 118.8. 3-4-Metoxibenzil-6-4-metoxifenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Uma mistura de 3-4-metoxibenzil-6-4-metoxifenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona ú 0,86 g, 2,6 mmol, NaBH₄ ú 0,2 g, 7,8 mmol e BF₃ eterato ú 1,0 mL, 7,8 mmol em THF foi aquecida sob refluxo durante a noite. Após arrefecimento para 0°C, uma solução de

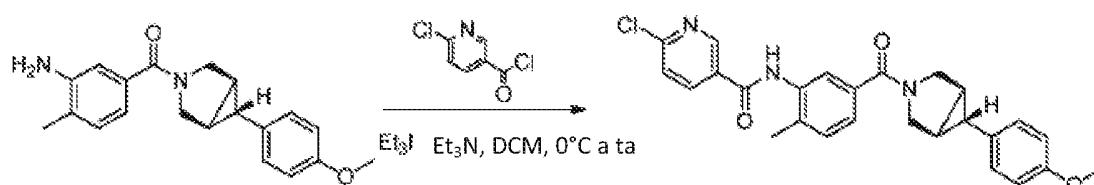
piperazina 2 g em H₂O 20 mL foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, despejada em H₂O e extraída com EtOAc 3x. O extrato orgânico combinado foi seco sobre MgSO₄, filtrado e então concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash com EtOAc em hexano 10/90, 20/80 e, então, 30/70 para produzir um sólido branco. A uma suspensão do sólido em THF 20 mL e H₂O 10 mL foi adicionada piperazina 3 g. Após aquecimento da mistura sob refluxo durante a noite, esta foi despejada em salmoura e extraída com EtOAc 3x. O extrato orgânico combinado foi seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado para produzir o composto titular como um sólido branco 0,51 g, 65% de rendimento. MS [M+H]⁺ m/z 310.



Composto 118. COc1ccc(cc1)[C@H]2C[C@H]3CCN(C3)C2Cc4ccc(OC)cc4. 6-(4-Metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. A uma solução de 1R,5S,6S-6-(4-metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano 0,5 g, 1,6 mmol em DCE 30 mL a 0°C foi adicionado 1-cloroetil cloroformato 0,21 mL, 1,6 mmol, 1,2 equiv. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 30 minutos, aquecida sob refluxo por 1 hora e então concentrada sob pressão reduzida. MeOH 20 mL foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida sob refluxo por 40 minutos e então concentrada. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para produzir o composto titular como um sólido cristalino branco 155 mg, 51% de rendimento. MS [M+H]⁺ m/z 180.

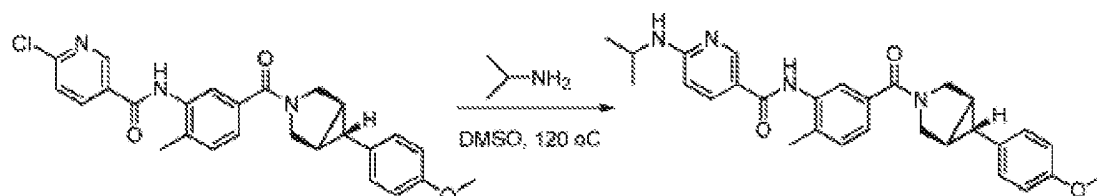


Composto 118.10. 3-Amino-4-metilfenil-6-(4-metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il metanona. Uma mistura de 6-(4-metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano $0,124\text{ g}$, $0,82\text{ mmol}$, ácido 3-amino-4-metilbenzóico $0,155\text{ g}$, $0,82\text{ mmol}$, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), $0,172\text{ g}$, $0,82\text{ mmol}$, 1-hidroxibenzotriazol-2(1H)-ão (HOBT), $0,122\text{ g}$, $0,82\text{ mmol}$ e diisopropiletilamina $0,71\text{ mL}$, $4,1\text{ mmol}$ em DMF 3 mL foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi despejada em NaHCO_3 aquoso saturado e extraída com EtOAc $3\times$. O extrato orgânico combinado foi seco sobre MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash com EtOAc em hexano 60% e, então, 100% para produzir o composto titular como uma espuma branca $0,15\text{ g}$, 57% de rendimento.

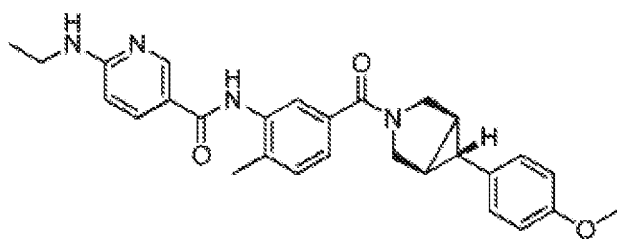


Composto 118.11. 6-Cloro-N-(5-(6-(4-metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-2-metilfenil)nicotinamida. A uma solução de 3-amino-4-metilfenil-6-(4-metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il metanona 150 mg , $0,47\text{ mmol}$ e Et_3N $0,25\text{ mL}$, $1,8\text{ mmol}$ em CH_2Cl_2 4 mL a 0°C foi adicionado 6-cloronicotinoil cloreto 106 mg , $0,6\text{ mmol}$. O banho de gelo foi removido após a adição. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 horas e, em seguida,

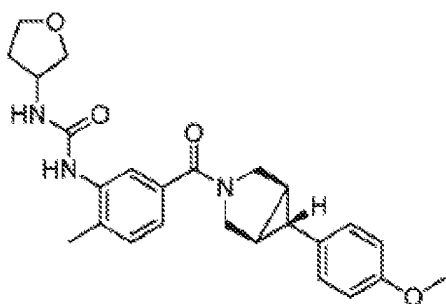
purificada por cromatografia em coluna flash com EtOAc em hexano ú60% e, então, 100%õ para produzir o composto titular como uma espuma branca ú0,172 g, 80% de rendimentoõ. MS [M+H]⁺ µ 462, 464.



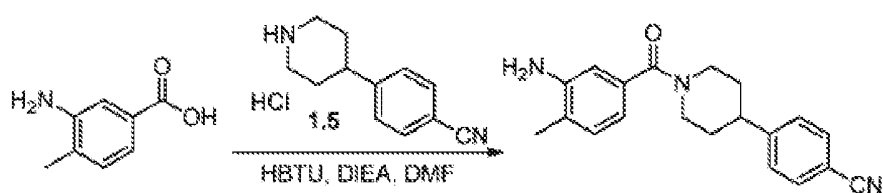
Composto 118. 6-úIsopropilaminoõ-N-ú5-ú6-ú4-metoxifenilõ-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carbonilõ-2-metilfenilõnicotinamida. Uma mistura de 6-cloro-N-ú5-ú6-ú4-metoxifenilõ-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carbonilõ-2-metilfenilõnicotinamida úcomposto 118.11, 0,107 g, 0,23 mmolõ e isopropilamina ú1,5 mLõ em DMSO ú1,5 mLõ foi aquecida a 120°C em um tubo de pressão selado durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi despejada em NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc ú3xõ. O extrato orgânico combinado foi seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi triturado com hexano para produzir o composto titular como um p% branco ú40 mg, 36ó de rendimentoõ. MS [M+H]⁺ µ 485. ¹H RMN úDMSO-d₆, 400Hz õµ õ %,63 ús, 1Hõ, 8,6% úd, *J* = 3 Hz, 1Hõ, 7,5-7,0 úm, 1Hõ, 7,55-7,51 úm, 1Hõ, 7,3%-7,30 úm, 2Hõ, 7,10-7,03 úm, 3Hõ, 6,84 úd, *J* = %,2 Hz, 2Hõ, 6,52 úd, *J* = %,2 Hz, 1Hõ, 4,17-4,07 úm, 2Hõ, 3,85-3,77 úm, 1Hõ, 3,74 ús, 3Hõ, 3,65-3,51 úm, 2Hõ, 2,30 ús, 3Hõ, 1,87 ús, 2Hõ, 1,6% út, *J* = 3,7 Hz, 1Hõ, 1,20 úd, *J* = 7,2 Hz, 6Hõ.



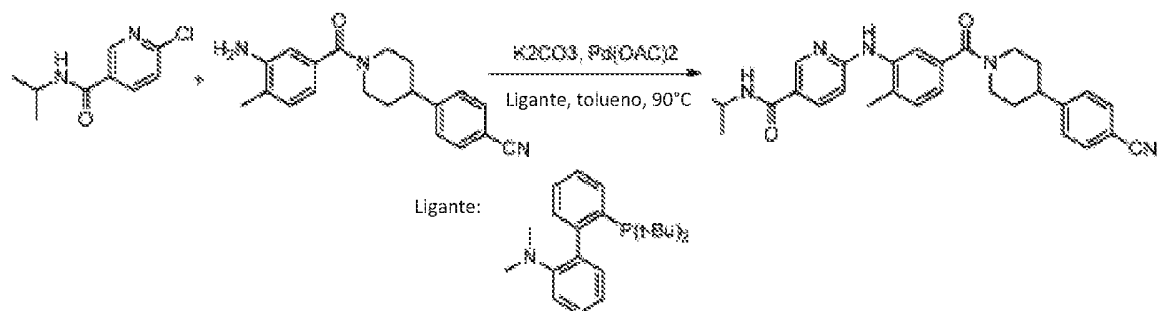
Composto 118. 6-Étilamino-N-(4-metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil-2-metilfenilnicotinamida. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 118. MS $[M+H]^+$ m/z 471. 1H RMN δ DMSO- d_6 , 400Hz δ %,62 ús, 1H, 8,66 úd, $J = 2,4$ Hz, 1H, 7,61 údd, $J = 2,4$, %,0 Hz, 1H, 7,50 ús, 1H, 7,34-7,24 úm, 2H, 7,18 út, $J = 6,0$ Hz, 1H, 7,02 úd, $J = 8,8$ Hz, 2H, 6,81 úd, $J = 8,8$ Hz, 2H, 6,50 úd, $J = %,2$ Hz, 1H, 4,08 úd, $J = 12,4$ Hz, 1H, 3,81-3,75 úm, 1H, 3,70 ús, 3H, 3,5% úd, $J = 11,2$ Hz, 1H, 3,52 úd, $J = 13,2$ Hz, 1H, 3,37-3,30 úm, 2H, 2,26 ús, 3H, 1,84 ús, 2H, 1,66 út, $J = 3,2$ Hz, 1H, 1,16 út, $J = 8,4$ Hz, 3H.



Composto 120. 1-(4-Metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil-2-metilfenil-3-úrtetrahidrofuran-3-ilureia. O composto titular foi preparado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 64 e 118. m/z ES^+ 436 $[M+H]^+$.

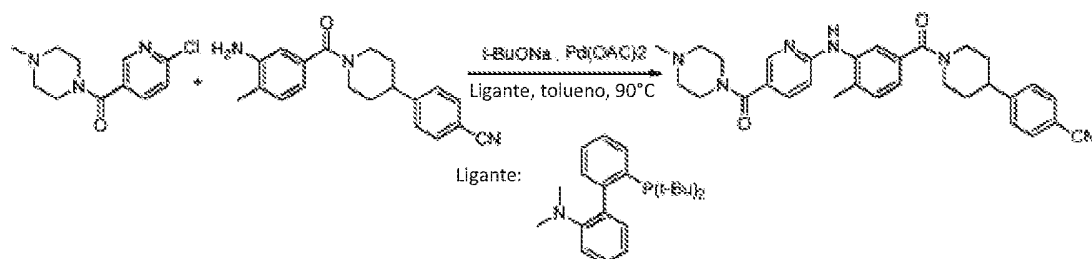


Composto 121.1. 4-ú1-ú3-Amino-4-metilbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila. Uma solução de ácido 3-amino-4-metilbenzóico ú1,36 g, %,0 mmolô, sal HCl de ú4-úpiperidin-4-ilôbenzonitrila úcomposto 1.5, 2,0 g, %,0 mmolô, EDCI ú1,8% g, %, % mmolô, HOBT ú1,66 g, %, % mmol, com 20% H₂O e DIEA ú3,13mL, 18.0 mmolô em DMF ú50 mlô foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi despejada em água fria ú300 mlô e os sólidos esbranquiçados precipitados. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco sob pressão reduzida em um forno para produzir 2,88 g ú100% do composto titular. *m/z* úES+ô 320 úM+Hô⁺.

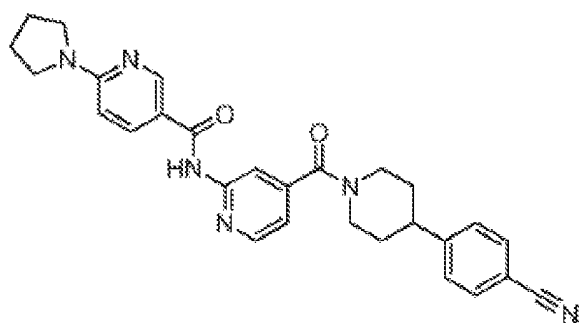


Composto 121. 6-ú5-ú4-ú4-Cianofenilôpiperidina-1-carbonilô-2-metilfenilôaminoô-N-isopropilnicotinamida. Uma mistura de 6-cloro-N-isopropilnicotinamida ú0,055 g, 0,26 mmolô, 4-ú1-ú3-amino-4-metilbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila ú121.1, 0,1 g, 0,31 mmolô, K₂CO₃ ú0,171 g, 1,24 mmolô, PdúOAcô₂ ú6,7 mg, 0,03 mmolô e o ligante ú10,2 mg, 0,03 mmolô em tolueno ú5 mLô foi aquecida a %0°C sob argônio por 3 horas. Após arrefecimento para temperatura

ambiente, a mistura de reação foi diluída com H₂O e extraída com EtOAc. O extrato orgânico combinado foi seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash com EtOAc em hexano 60/40, 80/20 e, então, 100/0 para produzir o composto titular como um pó esbranquiçado após liofilização de CH₃CN/H₂O 11,2 mg, 10% de rendimento. *m/z* ES+ 482 *M*+H⁺.

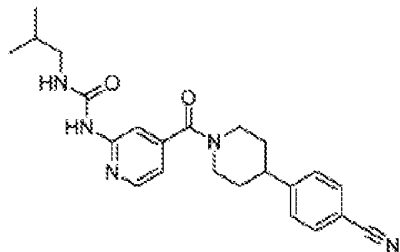


Composto 122. 4-(1-(4-Metil-3-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)amino)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 121, substituindo K₂CO₃ por t-BuONa. *m/z* ES+ 524 *M*+H⁺.

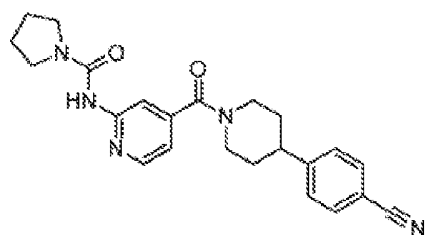


Composto 123. N-(4-(4-(4-Cianofenil)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(1-pirrolidin-1-il)nicotinamida. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 43, e usando ácido 2-

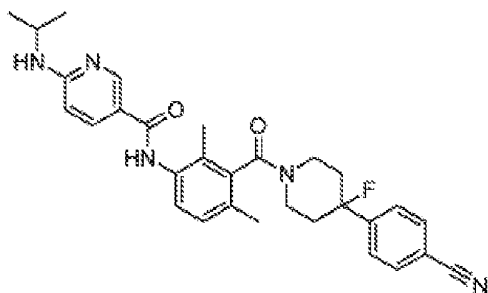
aminoisonicotínico em vez de ácido 3-amino-4-metilbenzóico.
 m/z úES+Ö 481 úM+HÖ⁺.



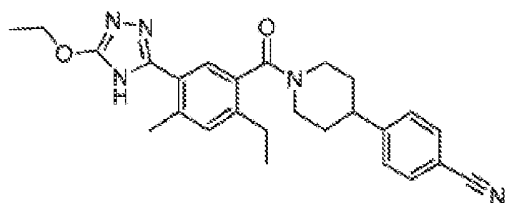
Composto 124. 1-ú4-ú4-ú4-Cianofenilõpiperidina-1-carbonilõpiridin-2-ilõ-3-isobutilureia. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 64, e usando ácido 2-aminoisonicotínico em vez de ácido 3-amino-4-metilbenzóico. m/z úES+ 406 úM+H.



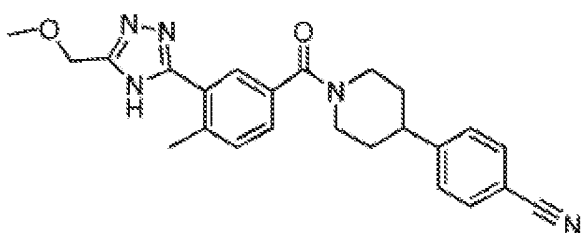
Composto 125. N-ú4-ú4-ú4-Cianofenil piperidina-1-carbonil piridin-2-il pirrolidina-1-carboxamida. Composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 64, e usando ácido 2-aminoisonicotínico em vez de ácido 3-amino-4-metilbenzóico. m/z úES+ 404 úM+H.



Composto 126. N-(3-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil-6-ísopropilamino nicotinamida. O composto titular foi preparado usando reagentes prontamente disponíveis e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 43, e usando ácido 3-amino-2,6-dimetilbenzóico em vez de ácido 3-amino-4-metilbenzóico. m/z ES^+ 514 $M+H^+$.

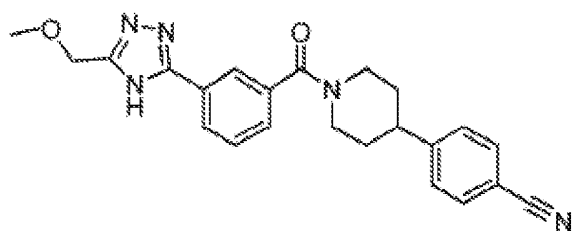


Composto 127. 4-(1-(3-(4-cianofenil)-4-etilpiperidin-1-yl)-2-etil-4-metilbenzoil)-5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-etil-4-metilbenzoato. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 3%. m/z ES^+ 445 $M+H^+$.

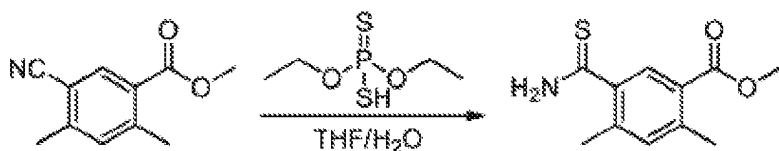


Composto 128. 4-(1-(3-(4-cianofenil)-4-metoximetilpiperidin-1-yl)-2-metoximetil-4-metilbenzoil)-5-metoximetil-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metoximetil-4-metilbenzoato.

ilõ-4-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-metil-3-ú5-útetrahydrofuran-3-il -4H-1,2,4-triazol-3-il benzoil piperidin-4-il benzonitrila úcompostø8 . m/z úES+ø 416 úM+Hø⁺.



Composto 12%. 4-ú1-ú3-ú5-úMetoximetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 38. m/z úES+ø 402 úM+Hø⁺.

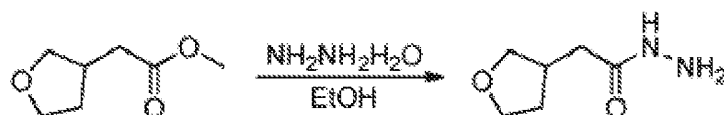


Composto 130.1. Metil 5-carbamotioil-2,4-dimetilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 5-ciano-2,4-dimetilbenzoato úcomposto 2.3, 1,78 g, 4,41 mmol, 1,00 equivõ em tetrahydrofurano/H₂O ú30'3 mLõ. O,O -diethyl ditiofosfato ú3,30 g, 17,7 mmol, 2,00 equivõ foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 2 dias a 85°C úPRECAUÇÃO: ocorrência de evolução de gás significativa - esta e todas as outras reações descritas aqui devem ser realizadas em capelas químicas bem ventiladas . Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi

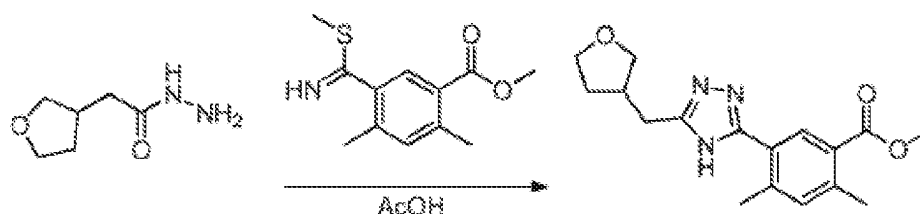
CC(=O)Oc1cc(C)c(C(=S)N)c(C)c1>[CH3]I, THF>CC(=O)Oc1cc(C)c(C(=S)N)C(S)C1OC(=O)CC1OCCO1>H2SO4, MeOH>COC(=O)CC1OCCO1

218

evolução de gás e 2x 20 mL de salmoura. A fase orgânica foi então seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo* para produzir 1,50 g 68% do composto titular como um óleo amarelo.

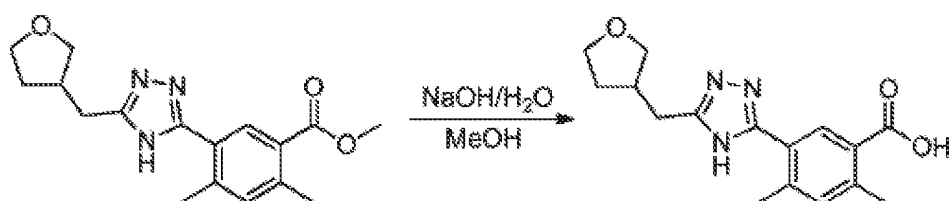


Composto 130.4. 2-(2-(2-(2-methoxy-2-oxoethyl)tetrahydrofuran-3-yl)acetate)hydrazide. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 2-(2-(2-(2-methoxy-2-oxoethyl)tetrahydrofuran-3-yl)acetate)hydrazide (composto 130.3, 1,50g, 10,4 mmol, 1,00 equiv) e $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,04 g, 20,8 mmol, 2,00 equiv) em metanol (15 mL). A mistura resultante foi agitada durante a noite a 80°C em um banho de óleo. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrado *in vacuo* para produzir 1,20 g 80% do composto titular como um óleo amarelo.

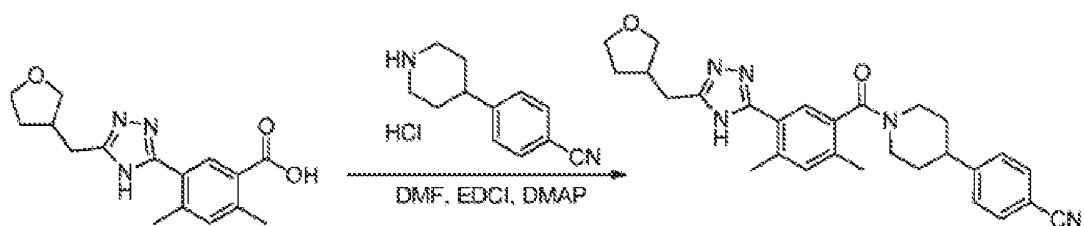


Composto 130.5. Metil 2,4-dimetil-5-(2-(2-(2-methoxy-2-oxoethyl)tetrahydrofuran-3-yl)acetate)hydrazide benzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de 2-(2-(2-(2-methoxy-2-oxoethyl)tetrahydrofuran-3-yl)acetate)hydrazide (composto 130.4, 1,20 g, 8,32 mmol, 1,50 equiv) em ácido acético (4 mL). Metil 2,4-dimetil-5-(2-methylsulfanylbenzoyl)carboximidate benzoato (composto 130.2, 1,30 g, 5,48 mmol, 1,00 equiv) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante a noite a 100°C em um banho de óleo. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a

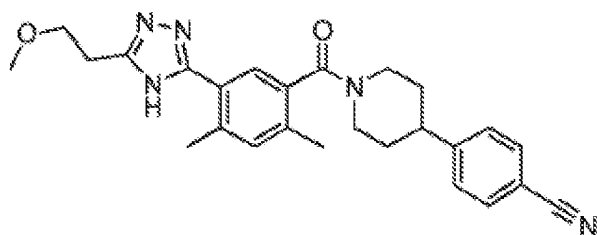
mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com 50 mL de etil acetato, depois lavado com 2x20 mL de água e 2x20 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 10:1-10:1 como eluente para fornecer 0,600 g (35%) do composto titular como um sólido amarelo.



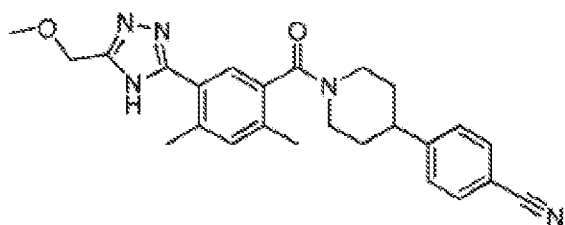
Composto 130.6. Ácido 2,4-dimetil-5-(5-(tetrahydrofuran-3-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-ilbenzóico. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 2,4-dimetil-5-(5-(tetrahydrofuran-3-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-ilbenzoato (composto 130.5, 600 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv) em metanol (10 mL). Uma solução de hidróxido de sódio (381 mg, 1,53 mmol, 5,00 equiv) em água (5 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada por 3 horas a 70°C em um banho de óleo. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi então removido sob pressão reduzida e o pH da fase aquosa remanescente foi ajustado para 3-4 com cloreto de hidrogênio aq., 1M. Os sólidos resultantes foram coletados através de filtração e secos em um forno sob pressão reduzida para produzir 0,500 g (87%) do composto titular como um sólido amarelo.



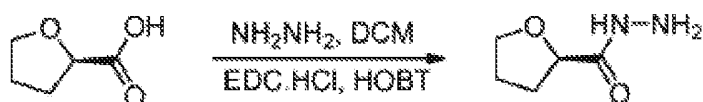
Composto 130. 4-ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú5-úútetrahidrofuran-3-ilõmetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. Uma mistura do composto 130.6 ú200 mg, 0,660 mmol, 1,00 equivõ, EDCI ú253 mg, 1,32 mmol, 2,00 equivõ, DMAP ú243 mg, 1,%% mmol, 3,00 equivõ e cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5, 148 mg, 0,660 mmol, 1,00 equivõ em DMF ú5 mLõ foi agitada por 3 horas a 25°C, então diluída com 50 mL de etil acetato. A camada orgânica foi lavada com 2x10 mL de água, 2x10 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O produto bruto ú~300 mgõ foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condiçõ es ú1#-Pre-HPLC-01 úShimadzuõõµ Coluna, SunFire Prep C18, 1%*150mm 5um; fase móvel, água com 0,05% TFA e CHCN ú28% CHCN até 52% em 8 minutos, até 100% em 1 minuto, abaixo de 28% em 1 minutoõ; Detector, Waters 248% 254&220nm. As fraçõ es contendõ composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 168 mg ú52% õ do composto titular como um sólido branco. *m/z* úES+õ 470 úM+Hõ+. ¹H RMN ú400 Hz, CD₃ODõµ õ 7,68 úd, *J* = 8,0 Hz, 2Hõ, 7.61 ús, 1Hõ, 7,50-7,4% úm, 2Hõ, 7,33-7,31 úm, 1Hõ, 4,%0-4,88 úm, 1Hõ, 3,%5-3,%2 úm, 2Hõ, 3,%0-3,81 úm, 1Hõ, 3,7%-3,77 úm, 1Hõ, 3,6%-3,55 úm, 1Hõ, 3,28-3,25 úm, 1Hõ, 3,03-2,%4 úm, 4Hõ, 2,81-2,73 úm, 1Hõ, 2,53 ús, 3Hõ, 2,43 e 2,33 ú2s, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3Hõ, 2,1%-2,15 úm, 1Hõ, 2,13-2,05 úm, 1Hõ, 1,%4-1,68 úm, 4Hõ.



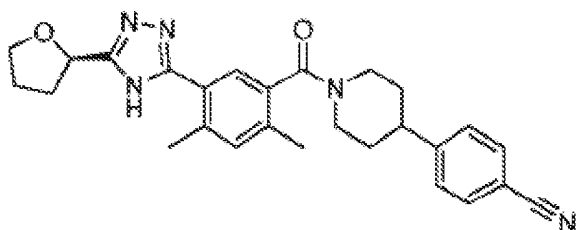
Composto 131. 4-(4-cianofenil)piperidin-1(2H)-ona-3-il-2,4-dimetilbenzoil-5-(2-metoxietil)-1,2,4-triazol-3-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-cianofenil)piperidin-1(2H)-ona-3-il-2,4-dimetil-5-(2-metoxipropil)-1,2,4-triazol-3-il benzonitrila (composto 130), usando 3-metoxipropionohidrazida (composto 143.1) em vez de 2-(2-metoxipropil)-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il acetohidrazida (composto 130.4). m/z ES^+ 444 $M+H^+$.



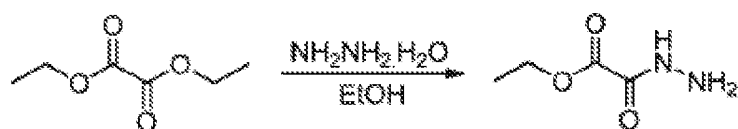
Composto 132. 4-(4-cianofenil)piperidin-1(2H)-ona-3-il-2,4-dimetilbenzoil-5-(2-metoxietil)-1,2,4-triazol-3-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-cianofenil)piperidin-1(2H)-ona-3-il-2,4-dimetil-5-(2-metoxipropil)-1,2,4-triazol-3-il benzonitrila (composto 130), usando 2-metoxiacetohidrazida (composto 10.6) em vez de 2-(2-metoxipropil)-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il acetohidrazida (composto 130.4). m/z ES^+ 430 $M+H^+$.



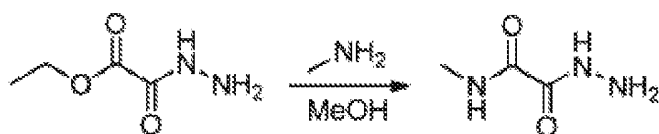
Composto 133.1. 2-Tetrahidrofuran-2-carbohidrazida. Uma mistura de ácido 2-tetrahidrofuran-2-carboxílico 5,00 g, 43,1 mmol, 1,00 equiv, EDCI 12,4 g, 64,6 mmol, 1,50 equiv e HOBT 8,70 g, 64,4 mmol, 1,50 equiv em diclorometano 100 mL foi agitada por 30 minutos a 25°C. À mistura foi então adicionada hidrazina 2,00 g, 62,4 mmol, 1,50 equiv gota a gota. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 25°C. Os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para fornecer 25,0 g úbruto de 2-tetrahidrofuran-2-carbohidrazida como um óleo amarelo.



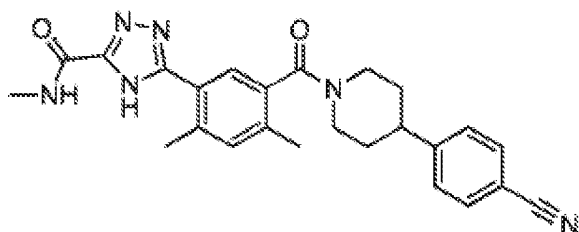
Composto 133. 2-(4-(4-cianofenil)piperidin-4-il)benzoil-5-(2,4-dimetil-5-tetrahidrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(2,4-dimetil-5-tetrahidrofuran-3-il)-5-(2,4-dimetil-5-tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il benzoil-piperidin-4-il benzonitrila (composto 130), usando 2-tetrahidrofuran-2-carbohidrazida (composto 133.1) em vez de 2-tetrahidrofuran-3-il acetohidrazida (composto 130.4). m/z ES+ 446 $M+H^+$.



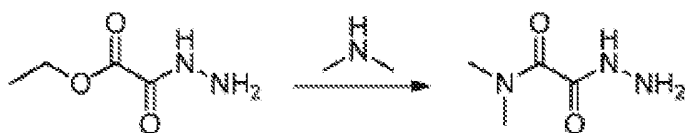
Composto 134.1. Etil 2-hidrazinil-2-oxoacetato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de dietil oxalato ú10,0 g, 68,4 mmol, 1,00 equivõ em etanol ú100 mLõ. Hidrato de hidrazina ú2,75 g, 85,8 mmol, 1,00 equivõ foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 3 horas a 80°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, os sólidos foram removidos via filtração e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir 8,00 g ú80õõ do composto titular como um óleo incolor.



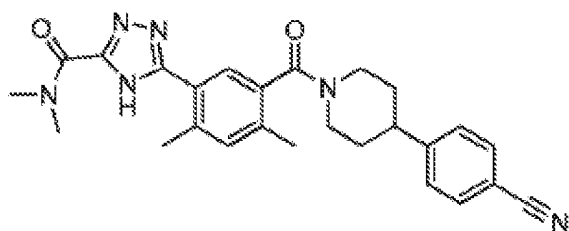
Composto 134.2. 2-Hidrazinil-N-metil-2-oxoacetamida. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de etil 2-hidrazinil-2-oxoacetato úcomposto 134.1, 300 mg, 2,04 mmol, 1,00 equiv, %0õõ em metanol ú10 mLõ. Metil amina ú10 mL, 40% em águaõ foi adicionada e a mistura resultante foi agitada durante a noite a 70°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, os sólidos foram coletados por filtração e secos para produzir 250 mg ú4%õõ do composto titular como um sólido branco.



Composto 134. 5-ú5-ú4-ú4-Cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-N-metil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 130, usando o composto 134.2 em vez do composto 130.4. m/z úES+õ 443 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú300 MHz, CD₃ODõµ δ 7,6% úd, $J = 8,1$ Hz, 2Hõ, 7,62-7,43 úm, 3Hõ, 7,32 ús, 1Hõ, ~4,% ú1H parcialmente obscurecido por pico de água , 3,73-3,58 úm, 1H , 3,32-3,18 úm, 1H parciaente obscurecido por pico de solvente metanol , 3,07-1,8 úm, 5Hõ, 2,58 ús, 3Hõ, 2,43 & 2,33 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3Hõ, 2,10-1,83 úm, 1Hõ, 1,83-1,52 úm, 3Hõ.

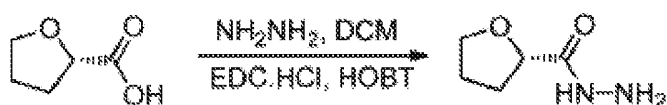


Composto 135.1. 2-Hidrazinil-*N,N*-dimetil-2-oxoacetamida. A um balão de vidro foi adicionado etil 2-hidrazinil-2-oxoacetato úcomposto 134.1, 2,00 g, 13,6 mmol, 1,00 equiv, %õ. Dimetilamina ú10 mLõ foi adicionada à reação e, em seguida, a reação foi agitada durante a noite a 70°C em um banho de óleo. A mistura foi arrefecida para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* para produzir 1,50 g ú76%õ do composto titular como um óleo incolor.

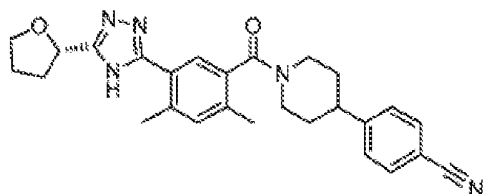


Composto 135. 5-ú5-ú4-ú4-Cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-*N,N*-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-

carboxamida. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú5-úútetrahydrofuran-3-ilõmetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 130õ, usando 2-hidrazinil-*N,N*-dimetil-2-oxoacetamida úcomposto 135.1õ em vez de 2-útetrahydrofuran-3-ilõacetohidrazida úcomposto 130.4õ. *m/z* úES+õ 457 úM+Hõ⁺.



Composto 136.1. úSõ-Tetrahydrofuran-2-carbohidrazida. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de ácido úSõ-tetrahydrofuran-2-carboxílico ú3,00 g, 23,3 mmol, 1,00 equiv, %0õ em diclorometano ú40 mLõ. NH₂NH₂ ú2 mL, 2,00 equivõ, HOBT ú5,20 g, 38,5 mmol, 1,50 equivõ e EDCI ú7,50 g, 3%,1 mmol, 1,50 equivõ foram adicionados e a mistura resultante foi agitada durante a noite a 25°C. Os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para fornecer 2,50 g ú74%õ de úSõ-tetrahydrofuran-2-carbohidrazida como um óleo amarelo.

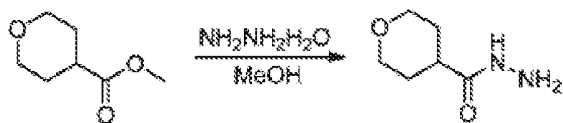


Composto 136. úSõ-4-ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú5-útetrahydrofuran-2-ilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú5-

4- β -(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)benzoilpiperidin-4-il benzonitrila $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6$,
 usando 5- β -(4-tetrahidrofuran-2-carbohidrazida) 4- β -(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)benzoilpiperidin-4-il benzonitrila $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6$ em vez de 2- β -(4-tetrahidrofuran-3-il)acetohidrazida $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. m/z ES^+ 456 M^+H^+ .

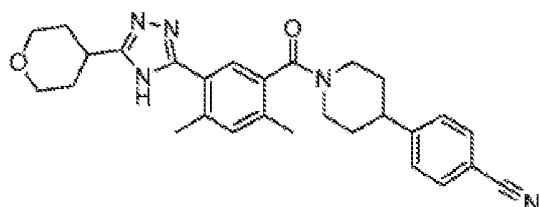


Composto 137.1. Metil tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato. A uma solução de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico 520 mg, 4,00 mmol, 1,00 equivõ em metanol 50 mLõ foi adicionado PTSA 35,0 mg, 0,200 mmolõ. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 80°C em um banho de óleo, depois arrefecida para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com 30 mL de água e extraído com 3x30 mL de DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 500 mg 87% de metil tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato como um óleo incolor.

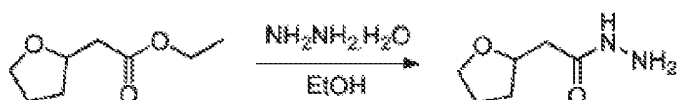


Composto 137.2. Tetrahidro-2H-piran-4-carbohidrazida. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato (composto 137.1, 5,00 g, 31,2 mmol, 1,00 equiv, 100% em metanol) (50 mL). Hidrato de hidrazina (5,20 g, 83,2 mmol, 3,00 equiv) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante a noite a 40°C em um banho de óleo. Após arrefecimento para temperatura ambiente,

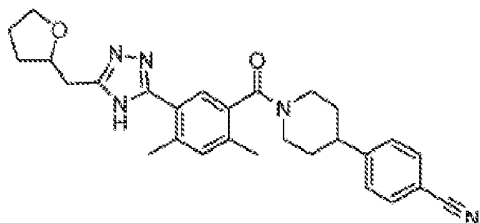
a mistura foi concentrada *in vacuo* para produzir 4,00 g
 80% de tetrahydro-2H-piran-4-carbohidrazida como um sólido
 branco.



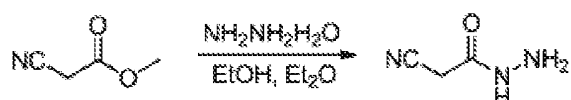
Composto 137. 4-(4-metil-5-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-
 yl)-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metilfenil)-1,2,4-triazol-3-
 yl)-benzoinitrila. O composto titular foi preparado usando
 manipulações químicas padrão e procedimentos similares
 àqueles usados para a preparação de 4-(4-metil-5-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-
 yl)-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metilfenil)-1,2,4-triazol-3-
 yl)-benzoinitrila (composto 133),
 usando tetrahydro-2H-piran-4-carbohidrazida (composto
 137.2) em vez de 2-(tetrahydrofuran-3-yl)-acetohidrazida
 (composto 130.4). m/z ES^+ 470 $M+H$.



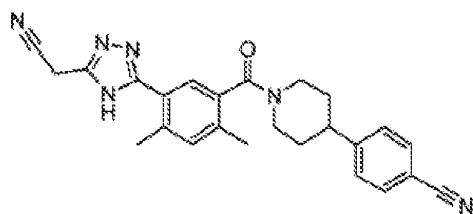
Composto 138.1. 2-(Tetrahydrofuran-2-yl)-acetohidrazida. A
 um balão de vidro foi adicionada uma solução de etil 2-
 (tetrahydrofuran-2-yl)-acetato (2,00 g, 12,6 mmol, 100
 equiv) em etanol (20 mL). $NH_2 \cdot H_2O$ (1,27 g, 25,4 mmol,
 2,00 equiv) foi adicionado à reação. A solução resultante
 foi agitada durante a noite a 80°C em um banho de óleo,
 depois arrefecida para temperatura ambiente e concentrada
in vacuo. Isto resultou em 2,10 g (82%) de 2-
 (tetrahydrofuran-2-yl)-acetohidrazida como um óleo amarelado.



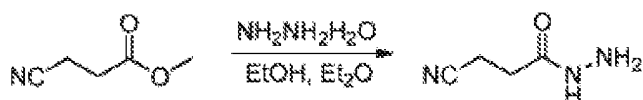
Composto 138. 4-ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú5-úútetrahidrofuran-2-ilõmetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú5-úútetrahidrofuran-3-ilõmetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 130õ, usando 2-útetrahidrofuran-2-ilõacetohidrazida úcomposto 138.1õ em vez de 2-útetrahidrofuran-3-ilõacetohidrazida úcomposto 130.4õ. m/z úES+õ 470 úM+Hõ⁺.



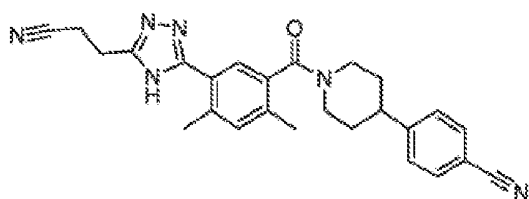
Composto 13%.1. 2-Cianoacetohidrazida. A uma solução de $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ú3,50 g, 70,0 mmol, 1,00 equivõ em uma mistura solvente de etanol e Et_2O ú35'35 mLõ a 0°C foi adicionada, gota a gota, uma solução de metil 2-cianoacetato ú7,00 g, 70,6 mmol, 1,00 equivõ em etanol ú5 mLõ. A mistura resultante foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente, em seguida lavada com 2x30 mL de éter. Os sólidos foram coletados por filtração para produzir 5,00 g ú68%õ de 2-cianoacetohidrazida como um sólido branco.



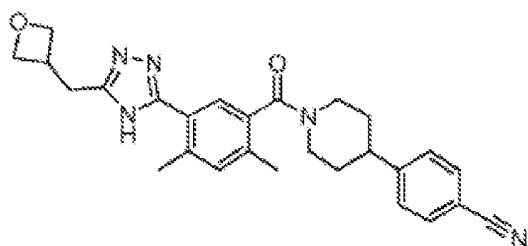
Composto 13%. 4-ú1-ú5-ú5-úCianometilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2,4- dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú5-úútetrahydrofuran-3-ilõmetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 130õ, usando 2-cianoacetohidrazida úcomposto 13%.1õ em vez de 2-útetrahydrofuran-3-ilõacetohidrazida úcomposto 130.4õ. m/z úES+õ 425 úM+Hõ+. $^1\text{H-NMR}$ ú300 Hz, CD_3OD õ δ 7,70 úd, $J = 8,4$ Hz, 2Hõ, 7,54-7,42 úm, 3Hõ, 7,35 ús, 1Hõ, 4,87-4,80 úm, 1Hõ, 4,12 ús, 2Hõ, 3,77-3,65 úm, 1Hõ, 3,27-3,23 úm, 1Hõ, 3,0%-2,%% úm, 2Hõ, 2,55 ús, 3Hõ, 2,43 e 2,33 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH_3 , 3Hõ, 2,05-2,00 úm, 1Hõ, 1,83-1,76 úm, 3Hõ.



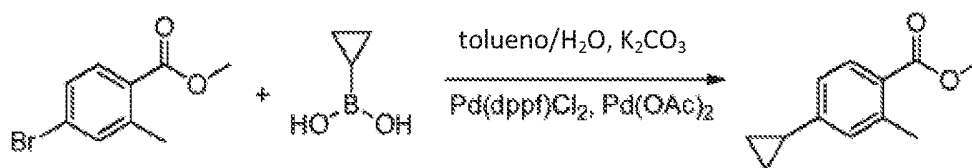
Composto 140.1. 3-Cianopropanohidrazida. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ú1,25 g, 25,1 mmol, 1,00 equivõ em éter'EtOH 8'8 mLõ. Foi então adicionado metil 3-cianopropanoato 2,84 g, 25,1 mmol, 1,00 equivõ gota a gota. A solução resultante foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente, depois concentrada *in vacuo*. Isto resultou em 1,40 g ú4%%õ de 3- cianopropanohidrazida como um óleo incolor.



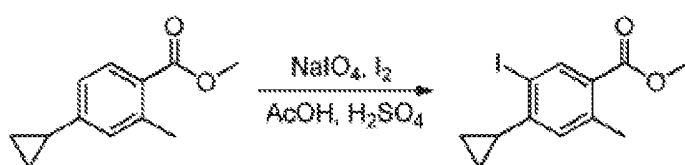
Composto 140. 4-(4-cianoetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-2,4-dimetilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-cianoetil)-2,4-dimetil-5-(2-cianoetil)-2,3,4,5-tetrahidrofuran-3-ilmetil-4H-1,2,4-triazol-3-ilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila (composto 130), usando 3-cianopropanohidrazida (composto 140.1) em vez de 2-(2-tetrahidrofuran-3-il)acetohidrazida (composto 130.4). m/z ES^+ 437 $M+H^+$. 1H -NMR 300 Hz, CD_3OD δ 7,68 dd, 2H, 7,58-4,47 m, 3H, 7,30 s, 1H, 4,8%-4,80 m, 1H, 3,65-3,62 m, 1H, 3,32-3,30 m, 1H, 3,15 t, 2H, 3,03-2,95 m, 4H, 2,50 s, 3H, 2,42 e 2,32 2 singletos, rotâmeros de amida, $ArCH_3$, 3H, 2,03-2,00 m, 1H, 1,83-1,78 m, 3H.



Composto 141. 4-(4-cianoetil)-2,4-Dimetil-5-(2-oxetan-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-ilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-cianoetil)-2,4-dimetil-5-(2-cianoetil)-2,3,4,5-tetrahidrofuran-3-ilmetil-4H-1,2,4-triazol-3-ilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila (composto 130). m/z ES^+ 456 $M+H^+$.



Composto 142.1. Metil 4-ciclopropil-2-metilbenzoato. A uma solução de metil 4-bromo-2-metilbenzoato 5,00 g, 20,7 mmol, 1,00 equiv, 5% em uma mistura de tolueno e H_2O 20 mL'1 mL foram adicionados carbonato de potássio 6,10 g, 44,1 mmol, 2,00 equiv, ácido ciclopropilborônico 2,30 g, 26,8 mmol, 1,20 equiv, $Pd(dppf)Cl_2$ 400 mg, 1,23 mmol, 0,05 equiv e $Pd(OAc)_2$ 250 mg, 1,12 mmol, 0,05 equiv. A mistura de reação foi expurgada com nitrogênio e agitada a 80°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi então concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:50 como eluente para produzir 2,68 g 61% de metil 4-ciclopropil-2-metilbenzoato como um óleo incolor.

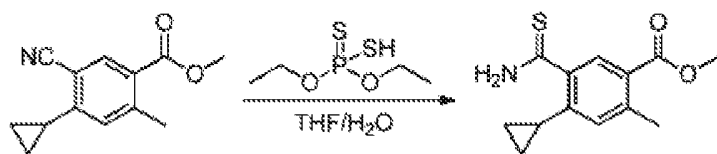


Composto 142.2. Metil 4-ciclopropil-5-iodo-2-metilbenzoato. A uma solução de metil 4-ciclopropil-2-metilbenzoato (composto 142.1, 2,68 g, 13,4 mmol, 1,00 equiv, 5% em AcOH 50 mL) foram adicionados $NaIO_4$ 1,51 g, 7,08 mmol, 0,50 equiv, I_2 3,58 g, 14,1 mmol, 1,00 equiv e ácido sulfúrico 201 mg, 2,01 mmol, 0,15 equiv, 8%. A mistura de reação foi agitada a 110°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, 100 mL de água foram adicionados. A

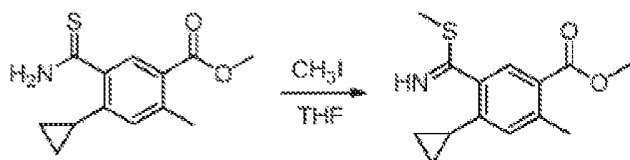
mistura resultante foi diluída com 100 mL de etil acetato, então lavada com 3x30 mL de Na₂S₂O₃ úaq., sat. e 1x30 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com de etil acetato'éter de petróleo ú1'50õ como eluente para produzir 2,00 g ú45%õ de metil 4-ciclopropil-5-iodo-2-metilbenzoato como um óleo incolor.



Composto 142.3. Metil 5-ciano-4-ciclopropil-2-metilbenzoato. A uma solução de metil 4-ciclopropil-5-iodo-2-metilbenzoato úcomposto 142.2, 2,00 g, 6,01 mmol, 1,00 equiv, %5õ em DMF ú16 mLõ foram adicionados ZnúCNõ ú8%0 mg, 7,58 mmol, 1,27 equivõ e PdúPPh₃õ₄ ú731 mg, 0,630 mmol, 0,11 equivõ. A solução resultante foi agitada a 100°C sob nitrogênio durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi então resfriada bruscamente pela adição de 100 mL de FeSO₄ úaq., sat.õ e diluída com etil acetato. A mistura resultante foi agitada vigorosamente, então filtrada através de celite e lavada com 1M FeSO₄, água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x100 mL de etil acetato. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato'éter de petróleo ú1'50õ como eluente para produzir 1,10 g ú81õ de metil-5-ciano-4-ciclopropil-2-metilbenzoato como um óleo amarelo claro.

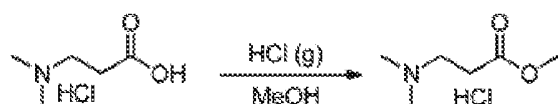


Composto 142.4. Metil 5-carbamotioil-4-ciclopropil-2-metilbenzoato. A uma solução de metil 5-ciano-4-ciclopropil-2-metilbenzoato úcomposto 142.3, 1,65 g, 7,28 mmol, 1,00 equiv, 5% ã em uma mistura de tetrahidrofurano e H₂O ú20 mL'5 mLõ foi adicionado O,O'-dietilfosforoditioato ú3,7% g, 22,3 mmol, 2,00 equivõ. A mistura resultante foi agitada a 80°C durante a noite úPRECAUÇÃOµ ocorrência de evolução de gás significativa - esta e todas as outras reações descritas aqui devem ser realizadas em capelas químicas bem ventiladas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi resfriada bruscamente com 100 mL de água. A solução resultante foi extraída com 100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3x30 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato'éter de petróleo ú1'5% como eluente pãa fornecer 0,880 g ú46% de metil 5-carbamotioil-4-ciclopropil-2-metilbenzoato como um sólido branco.

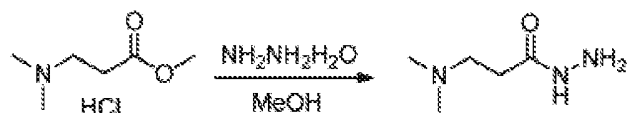


Composto 142.5. Metil 4-ciclopropil-2-metil-5-úmetilsulfanil carboximidoilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 5-carbamotioil-4-ciclopropil-2-metilbenzoato úcomposto 142.4, 880 mg, 3,35 mmol, 1,00 equiv, 5% ã em tetrahidrofurano ú10 mL. .

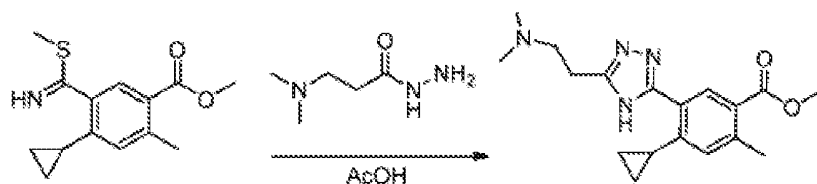
Iodometano 1,00 g, 7,05 mmol, 2,00 equiv^o foi adicionado e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então concentrada *in vacuo* para produzir 0,800 g 86% de metil 4-ciclopropil-2-metil-5-úmetilsulfanilócarboximidoilbenzoato como um líquido incolor.



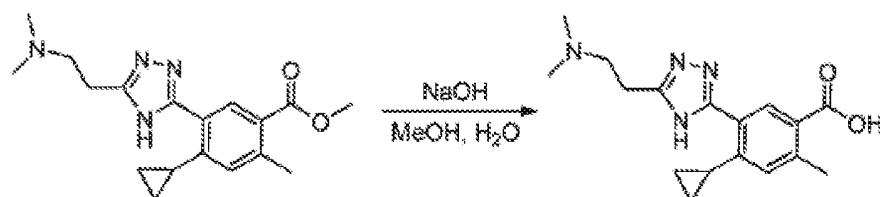
Composto 142.6. Cloridrato de metil 3-údimetilamino^o propanoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de ácido 3-údimetilamino^opropanóico 2,00 g, 17,1 mmol, 1,00 equiv^o em metanol 60 mL. Cloreto de hidrogénio úg^o foi borbulhado na mistura de reação e a solução resultante foi agitada por 4 horas a 25°C. Concentração da mistura de reação *in vacuo* forneceu 2,00 g do composto titular como um óleo incolor.



Composto 142.7. 3-úDimetilamino^opropanohidrazida. A uma solução de cloridrato de metil 3-údimetilamino^opropanoato úcomposto 142.6, 2,00 g, 15,3 mmol, 1,00 equiv^o em metanol 40 mL foi adicionado hidrato de hidrazina 6 mL, 6,00 equiv^o. A mistura de reação foi agitada a 70°C por 3 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo*, então dissolvida em 50 mL de H₂O e lavada com 2x10 mL de etil acetato. As camadas aquosas foram combinadas e concentradas *in vacuo* para fornecer 1,30 g 65% de 3-údimetilamino^opropanohidrazida como um óleo incolor.

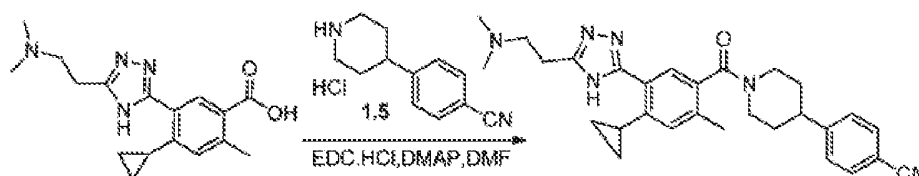


Composto 142.8. Metil 4-ciclopropil-5-ú5-ú2-údimetilaminoetil-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzoato. Uma solução de 3-údimetilamino-3-propanohidrazida úcomposto 142.7, 1,20 g, 0,15 mmol, 5,00 equiv e metil 4-ciclopropil-2-metil-5-úmetilsulfanil-carboximidoilbenzoato úcomposto 142.5, 600 mg, 2,28 mmol, 1,00 equiv em AcOH ú30 mL foi agitada a 80°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o pH foi ajustado para 8- com hidróxido de sódio úaq., 1M. A mistura resultante foi extraída com 2x100 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica com diclorometano/metanol ú10'1 como eluente para prodzir 504 mg ú67% do composto titular como um sólido branco.

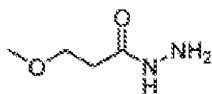


Composto 142.9. Ácido 4-ciclopropil-5-ú5-ú2-údimetilaminoetil-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzóico. A uma solução do composto 142.8 ú200 mg, 0,610 mmol, 1,00 equiv em uma mistura de metanol e H₂O ú6 mL'3 mL foi adicionado hidróxido de sódio ú7,6 mg, 2,44 mmol, 4,00 equiv em água ú1 mL. Após agitação a 60°C durante a noite, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. A camada aquosa residual foi lavada com 20 mL de etil acetato.

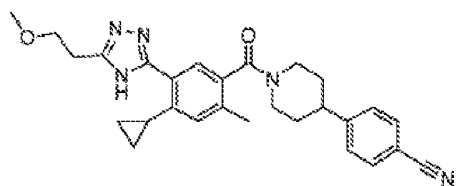
O pH foi então ajustado para 4-5 com HCl áq., 3M e a mistura resultante foi extraída com etil acetato 3x20 mL. As camadas orgânicas combinadas foram secas Na_2SO_4 e concentradas *in vacuo* para fornecer 280 mg 73% do composto titular como um sólido marrom.



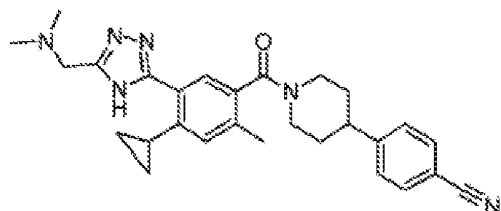
Composto 142. 4-(1-(4-ciclopropil-5-(2-dimetilaminoetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il benzonitrila. A uma solução do composto 2661.5 mg, 0,800 mmol, 1,00 equiv em *N,N*-dimetilformamida 3 mL foram adicionados cloridrato de 4-(piperidin-4-il) benzonitrila composto 1.5, 175 mg, 0,750 mmol, 1,00 equiv, EDCI 302 mg, 1,58 mmol 2,00 equiv e DMAP 14 mg, 1,5 mmol, 2,00 equiv. A mistura resultante foi agitada a 25°C durante a noite e, então, diluída com água. A mistura foi extraída com 3x50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x20 mL de NH_4Cl áq e 2x20 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol 10/1 como eluente. O produto ~150 mg foi adicionalmente purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições [1#-Pre-HPLC-001 Shimadzu: Coluna, Xbridge Prep C18, 5µm, 1x150mm; fase móvel, água com 0,03% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ e CH_3CN 32,0% CH_3CN até 47,0% em 7 minutos, até 100,0% em 1 minuto, abaixo de 32,0% em 1 minuto; Detector Waters 248 254&220nm]. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 70,3 mg 18% do composto titular como um sólido branco. *m/z* $[\text{ES}^+]$ 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Composto 143.1. 3-Metoxipropanohidrazida. Uma mistura de metil 3- metoxipropanoato 5,0 g, 42,33 mmol e hidrazina 1,36 g, 42,33 mmol foi aquecida a 50°C por 2 horas. A mistura foi concentrada e seca sob pressão reduzida para produzir o produto como um óleo límpido. Rendimento 5,0 g, 100%. m/z ES+ 11% $M+H^+$. 1H RMN 400 MHz, Clorofórmio- d_3 δ 7,86 br, 1H, 4,05-3,71 m, 2H, 3,63 t, 2H, 3,34 s, 3H, 2,42 t, 2H.

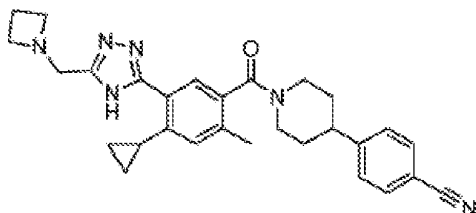


Composto 143. 4-(4-Ciclopropil-5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoilpiperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 142, e usando o composto 143.1 em vez do 142.7. m/z ES+ 471 $M+H$.

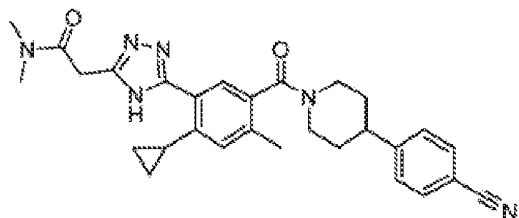


Composto 144. 4-(4-Ciclopropil-5-(4-(dimetilamino)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoilpiperidin-4-il benzonitrila. O compost

titular foi preparado usando manipulação e químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 142. m/z $ES+O$ 46% $M+H^+$. 1H RMN 300 MHz , CD_3OD δ 7,6% d , $J = 6,3\text{ Hz}$, 2H, 7,4% d , $J = 6,0\text{ Hz}$, 2H, 7,47 δ 7,3% d 2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, 1H, 7,03 δ , 1H, ~4, % 1H parcialmente obscurecido por pico de água, 3,74 δ , 2H, 3,72-3,57 δ , 1H, 3,32-3,22 δ , 1H parcialmente obscurecido por pico de solvente metanol, 3,00 δ com estrutura fina, $J = 8, \% \text{ Hz}$, 2H, 2,4%-2,27 δ , 2H, 2,10-1,8 δ , 2H, 1,3-1,51 δ , 3H, 1,05-0,80 δ , 2H, 0,7%-0,64 δ , 2H.



Composto 145. 4-(1-(4-cianofenil)piperidin-1-il)-2-metil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-ciclopropil-2-metilbenzoil)piridina-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulação e químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 142. m/z $ES+O$ 481 $M+H^+$.

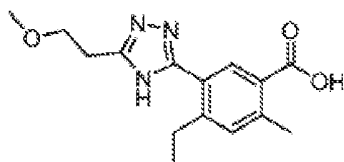


Composto 146. 2-(1-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil)-2-ciclopropil-4-(4-(1-(N,N-dimetilacetamida)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N,N-dimetilacetamida). O composto titular foi preparado usando manipulação e químicas padrão e procedimentos

similares àqueles usados para a preparação do composto 142.
 m/z ES^+ 4% M^+ .

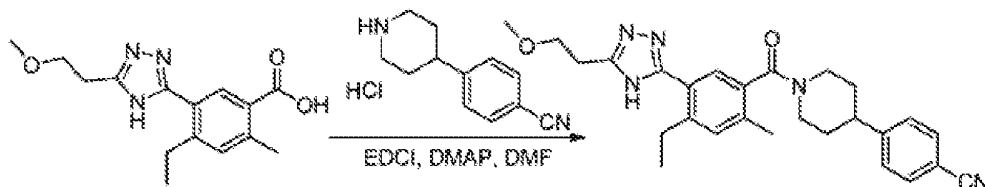


Composto 147.1. Metil 4-etil-2-metilbenzoato. A uma mistura agitada de ZnBr₂ 4,50 g, 20,0 mmol, 2,00 equivô em tetrahidrofurano 50 mL sob nitrogênio a 0°C foi adicionado EtMgBr 6,6 mL, 2,00 equiv, 3M em THF gota a gota. Após agitação por 30 minutos a 0°C, a temperatura foi baixada para -78°C e Pd(dppf)Cl₂ 1,08 g, 1,48 mmol, 0,30 equivô foi adicionado, seguido por uma solução de metil 4-bromo-2-metilbenzoato (composto 152.1, 2,30 g, 10,0 mmol, 1,00 equivô em tetrahidrofurano 20 mL). A mistura resultante foi agitada por 30 minutos a -78°C, aquecida para temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi cuidadosamente resfriada bruscamente com 60 mL de NH₄Cl aq. e extraída com 3x50 mL de etil acetato. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:100-1:50 como eluente para fornecer 1,50 g (84%) de metil 4-etil-2-metilbenzoato como um óleo marrom.

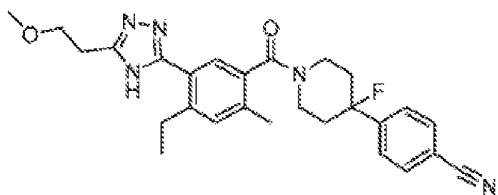


Composto 147.2. Ácido 4-etil-5-(5-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzóico. O composto titular foi

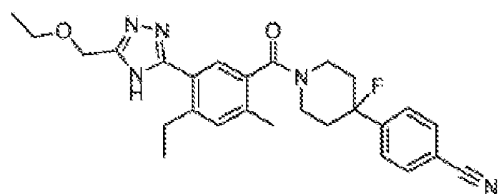
preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 142.%, e usando os compostos 147.1 e 143.1 em vez dos compostos 142.1 e 142.7.



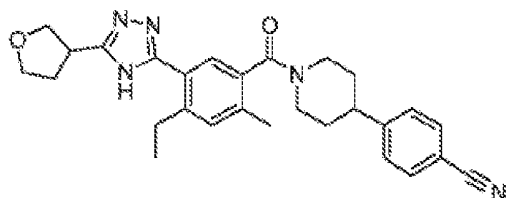
Composto 147. 4-ú1-ú4-Etil-5-ú5-ú2-metoxietilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A uma solução do composto 147.2 ú100 mg, 0,350 mmol, 1,00 equivõ em DMF ú10 mL sob nitrogênio foram adicionadas EDCI ú132 mg, 0,6%0 mmol, 2,00 equivõ e DMAP ú85,0 mg, 0700 mmol, 2,00 equivõ. A mistura resultante foi agitada por 30 minutos a 25°C, seguido pela adição de cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõ benzonitrila úcomposto 1.5, 12% mg, 2,77 mmol, 2,00 equivõ. A mistura de reação foi agitada por 25 horas a 25°C, então resfriada bruscamente com 40 mL de água gelada e extraída com 3x50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo ú1:100-1:1õ como eluente. O produto bruto ú50 mgõ of purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições ú1#-Pre-HPLC-001 úShimadzuõ õ : Coluna, Xbridge Prep C18,5um, 1%*150mm; fase móvel, água com 0,03õ NH₂O e CH₃CN ú33õ CH₃CN até 52õ em 10 minutos, até 100õ em 1 minuto, ~~abao~~ de 33õ em 1 minutoõ; Detector, Waters 248% 254&220m. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 20,2 mg ú12%õ do composto titular como um sólido branco. *m/z* úES+õ 458 úM+Hõ.



Composto 148. 4-ú1-ú4-Etil-5-ú5-ú2-metoxietilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 147, e usando o composto sal HCl 11.2 em vez do composto 1.5. m/z úES+õ 476 úM+Hõ⁺.

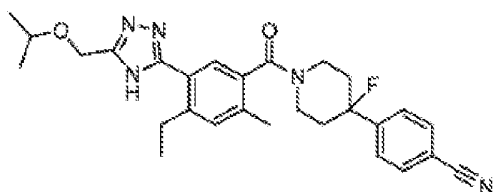


Composto 14%. 4-ú1-ú5-ú5-úEtoximetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-4-etil-2-metilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 147 e 148. m/z úES+õ 476 úM+Hõ⁺.

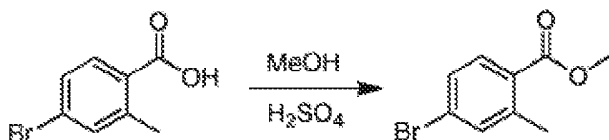


Composto 150. 4-ú1-ú4-Etil-2-metil-5-ú5-útetrahidrofuran-3-ilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-

ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-etil-5-ú5-ú2-metoxietilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 147õ. m/z úES+õ 470 úM+Hõ⁺.

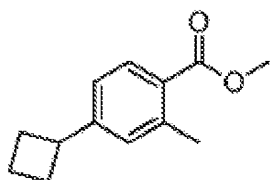


Composto 151. 4-ú1-ú4-Etil-5-ú5-úisopropoximetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 147 e 148. m/z úES+õ 4%0 úM+Hõ⁺. ¹H-NMR ú300 MHz, CD₃ODõµ δ 7,78 úd, 2Hõ, 7,6%-7,34 úm, 4Hõ, 4,82-4,78 úm, 1Hõ, 4,72 ús, 2Hõ, 3,80 úquinteto, 1Hõ, 3,57-3,55 úm, 2Hõ, 3,30-3,25 úm, 1Hõ, 2,46 e 2,35 ú2 singletos, rotâmeros d amida, ArCH₃, 3Hõ, 2,35-2,1 úm, 3Hõ, 2,0-1,5 úm, 1Hõ, 1,30 úd, 6Hõ, 1,14 út, 3Hõ.



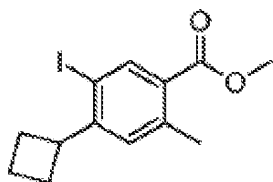
Composto 152.1. Metil 4-bromo-2-metilbenzoato. A uma solução de ácido 4-bromo-2-metilbenzóico ú5,11 g, 23,8 mmol, 1,0 equivõ em metanol ú25 mLõ foi adicionadácido sulfúrico ú2,0 mLõ gota a gota por cerca de 3 minutos úlevemente exotérmicoõ. A mistura resultante foi rëluxada

por 4 horas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi cuidadosamente resfriada bruscamente em NaHCO_3 aquoso saturado (100 mL). Observação - evolução de gás significativa e extraída com diclorometano (200 mL x 1, então, 50 mL x 1). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma mistura de salmoura/ NaHCO_3 saturado (50 mL), secas (Na_2SO_4) e concentradas sob pressão reduzida para obtenção do composto titular como um óleo incolor (5,28 g, 70%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

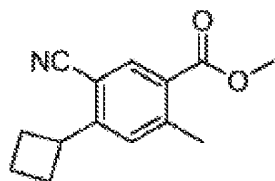


Composto 152.2. Metil 4-ciclobutil-2-metilbenzoato. Brometo de ciclobutilzinco (50 mL, 0,5 M em THF, 25,0 mmol) foi adicionado a uma mistura de metil 4-bromo-2-metilbenzoato (composto 152.1, 5,2 g, 22,7 mmol) e $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,85 g, 2,27 mmol). A mistura foi degaseificada e o frasco foi preenchido com argônio através de um balão. A mistura foi aquecida a 65°C sob argônio por 24 horas. A mistura foi arrefecida para 0°C e resfriada bruscamente com água (10 mL). A mistura foi diluída com EtOAc (200 mL), lavada com água e, então, com salmoura. A camada de EtOAc foi seca (Na_2SO_4), concentrada sob pressão reduzida e purificada usando cromatografia em coluna (gel de sílica) (hexano/EtOAc 30/1 a 20/1). Rendimento: 4,1 g, óleo límpido, 80%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{Clorofórmio-}d_3$) δ 7,86 (d, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,5-3,48 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,22-1,86 (m, 3H), 1,86-1,84

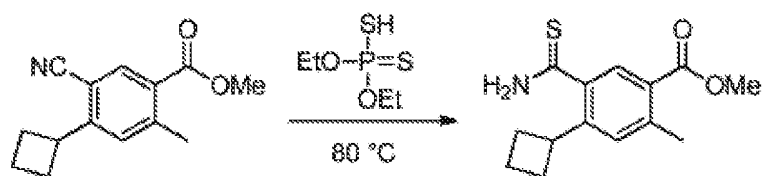
úm, 1Hõ.



Composto 152.3. Metil 4-ciclobutil-5-iodo-2-metilbenzoato. N-iodossuccinimida 3,52 g, 15,6 mmolõ foi adicionada, em porções, a uma solução de metil 4-ciclobutil-2-metilbenzoato (composto 152.2, 3,2 g, 15,6 mmolõ) em ácido sulfúrico concentrado 25 mlõ a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura se tornou muito espessa. A mistura foi arrefecida para 0°C novamente e MeOH 30 mlõ foi adicionado. A mistura foi aquecida a 60°C por 2 horas. O metanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi despejado em água gelada 100 mlõ. A mistura foi extraída com EtOAc 2xõ. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, em seguida com 1N NaHCO₃ aq. Observação - evolução de gás significativaõ, secas Na₂SO₄õ e concentradas. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna gel de sílicaõ hexano/EtOAc 30µl a 20µlõ. Rendimento 4,7 g, óleo amarelo claro, 81%. ¹H RMN 400 MHz, Clorofórmio-dõ 8,33 s, 1Hõ, 7,14 s, 1Hõ, 3,87 s, 3Hõ, 3,67-3,54 m, 1Hõ, 2,57 s, 3Hõ, 2,51-2,40 m, 2Hõ, 2,14-1,97 m, 2Hõ, 1,82-1,79 m, 1Hõ.

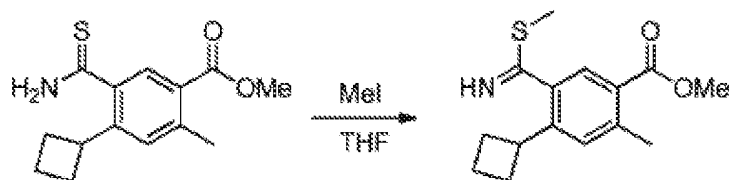


Composto 152.4. Metil 5-ciano-4-ciclobucil-2-metilbenzoato. Uma mistura de metil 4-ciclobutil-5-iodo-2-metilbenzoato (composto 152.3, 4,17 g, 12,64 mmol), Zn(CN)_2 (2,56 g, 25,21 mmol) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,73 g, 0,63 mmol) em DMF (30 mL) foi degaseificada e o frasco foi preenchido com argônio através de um balão. A mistura foi aquecida a 100°C sob argônio durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi resfriada bruscamente com FeSO_4 aq. saturado (20 mL) e diluída com EtOAc (200 mL). O sólido esverdeado foi removido por filtração através de celite. O filtrado foi particionado entre água e EtOAc. A camada de EtOAc foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna (gel de sílica) (hexano/EtOAc 30/1 a 20/1). Rendimento: 2,55 g, sólido branco, 88%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86-3,82 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,27-2,04 (m, 3H), 1,80-1,87 (m, 1H).

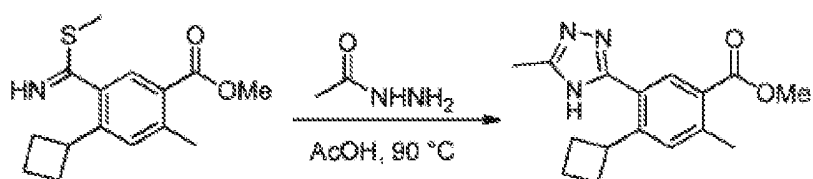


Composto 152.5. Metil 5-carbamotioil-4-ciclobutil-2-metilbenzoato. A um balão de vidro foram adicionados metil 5-ciano-4-ciclobutil-2-metilbenzoato (composto 152.4, 3,63 g, 0,015 mol), 0,01 mol de dietil ditiofosfato (10 mL) e água (1 mL). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 3 horas (PRECAUÇÃO: ocorrência de evolução de gás significativa - esta e todas as outras reações descritas aqui devem ser realizadas em capelas químicas bem ventiladas). Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre etil acetato (50 mL) e água

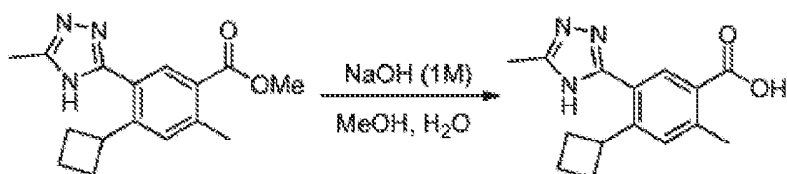
ú50 mL. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com NaHCO₃ aquoso saturado ú50 mL e salmoura ú50 mL, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas *in vacuo*. Purificação por cromatografia flash de SiO₂ úhexanos'etil acetato = 80'20 a 50'50 forneceu metil 5-carbamotioil-4-ciclobutil-2-metilbenzoato como um sólido amarelo ú3,06 g, 78% de rendimento. *m/z* úES+ú 264 úM+H⁺. ¹H RMN ú400 MHz, CDCl₃, δ 7,83 ús, 1H, 7,82 ús, 1H, 7,26 ús, 1H, 6,82 ús, 1H, 4,1 úm, 1H, 3,8 ús, 3H, 2,64 ús, 3H, 2,40 úm, 2H, 2,2-2,15 úm, 2H, 2,12-2,00 úm, 1H, 1,5-1,84 úm, 1H.



Composto 152.6. Metil 4-ciclobutil-5-úiminoúmetiltioú metilú -2-metilbenzoato. A um balde vidro foi adicionado metil 5-carbamotioil-4-ciclobutil-2-metilbenzoato úcomposto 152.5, 861 mg, 3,27 mmolú m THF ú10 mLú . Iodometano ú12 mg, 6,42 mmolú foi adicionado gota a gota e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 7 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia flash de SiO₂ úetil acetato a etil acetato'metanol = 5'5 para fornecer metil 4-ciclobutil-5-úiminoúmetiltioúmetilú-2-metilbenzoato como um óleo amarelado ú807 mg, 8% de rendimento. *m/z* úES+ú 278 úM+H⁺. ¹H RMN ú400 MHz, DMSO-d₆, δ 7,67 ús, 1H, 7,40 ús, 1H, 3,88-3,71 úm, 4H, 2,57 ús, 3H, 2,44 ús, 3H, 2,22-2,1% úm, 2H, 2,12 úm, 2H, 1,8-1,86 úm, 1H, 1,82-1,70 úm, 1H.

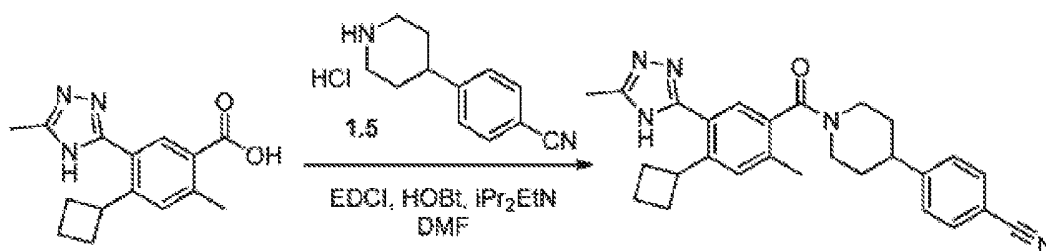


Composto 152.7. Metil 4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoato. A um balão de vidro foram adicionados metil 4-ciclobutil-5-úiminoúmetiltioõmetilõ-2-metilbenzoato úcomposto 152.6, 556 mg, 0,002 molõ e acetohidrazida ú223 mg, 0,003 molõ em 6 mL de ácido acético. A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 3 horas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre água ú50 mLõ e etil acetato ú50 mLõ. A camada orgânica foi lavada com salmoura ú2x50 mLõ, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. Purificação por cromatografia flash de SiO₂ úhexanos/etil acetato = 50/50 a 30/70õ forneceu o composto titular como um sólido branco ú243 mg, 43 % de rendimentoõ. *m/z* úES+õ 286 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, CDCl₃õµ δ 8,23 ús, 1Hõ, 7,32 ús, 1Hõ, 4,24-4,05 úm, 1Hõ, 3,8% ús, 3Hõ, 2,6% ús, 3Hõ, 2,54 ús, 3Hõ, 2,23-2,20 úm, 2Hõ, 2,16-2,05 úm, 2Hõ, 2,05-1,88 úm, 1Hõ, 1,88-1,71 úm, 1Hõ.



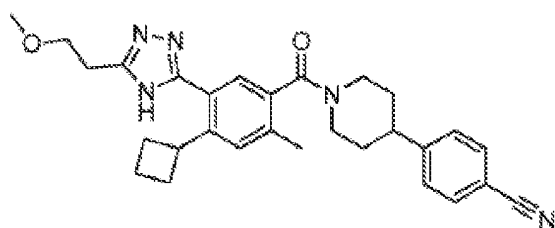
Composto 152.8. Ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzóico. A uma solução de metil 4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoato úcomposto 152.7, 240 mg, 0,842 mmolõ em metanol ú5 mLõ foi adicionado NaOH aquoso ú6 mL, 1Mõ. A mistura resultante foi aquecida a 50°C por 6 horas. Após arrefecimento para

temperatura ambiente, a mistura de reação foi acidificada com 1N HCl a pH 2 e extraída com etil acetato 3x50 mL. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 50 mL, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas *in vacuo* para fornecer ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzóico 260 mg, quantitativos como um sólido branco. *m/z* ES+ 272 *M*+H⁺.

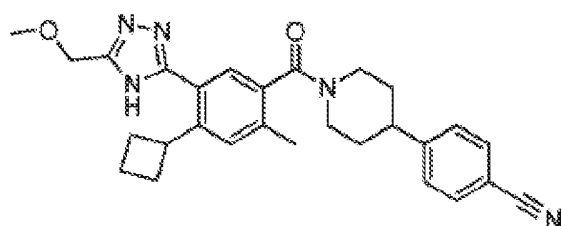


Composto 152. 4-(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il benzonitrila. A uma solução de ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzóico 260 mg 0,5 mmol em DMF 4 mL foram adicionados sal cloridrato de 4-(piperidin-4-il) benzonitrila 232 mg, 1,045 mmol, EDC 272 mg, 1,425 mmol, HOBT 3 mg, 0,285 mmol e DIEA 367,7 mg, 2,85 mmol. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ aquoso saturado 20 mL e extraída com etil acetato 2x50 mL. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 50 mL, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. Purificação por cromatografia em coluna de SiO₂ diclorometano/metanol = 5/5 forneceu 4-(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il benzonitrila como um sólido branco 13 mg, 44% de rendimento. *m/z* ES+ 440 *M*+H⁺. ¹H RMN 300 MHz, CD₃OD δ 7,6 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H, 7,56-7,30 (m, 4H), 1 próton obscurecido por pico de

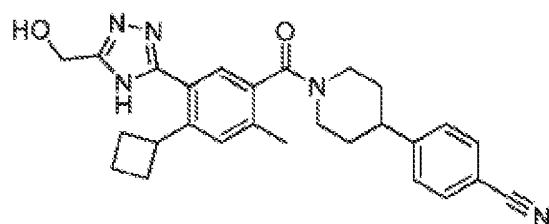
solvente metanol, 4,10-3,8 úm, 1Hõ, 3,64 út, $J = 10,7$ Hz, 1Hõ, 3,33-3,21 úm, 1Hõ, 3,00 út, $J = 8,8$ Hz, 2Hõ, 2,58 ús, 3Hõ, 2,48 e 2,38 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH_3 , 3Hõ, 2,28-1,82 úm, 6Hõ, 1,82-1,55 úm, 4Hõ. ^1H RMN ú400 MHz, DMSO- d_6 δ 13,66 ús, 1Hõ, 7,77 úd, $J = 8,0$ Hz, 2Hõ, 7,62-7,34 úm, 4Hõ, 4,78-4,63 úm, 1Hõ, 4,31 úbr s, 1Hõ, 3,45 úbr s, 1Hõ, 3,15 úapp t, $J = 12,3$ Hz, 1Hõ, 2,88-2,78 úm, 2Hõ, 2,44-1,80 úm, 12Hõ, 1,80-1,37 úm, 4Hõ.



Composto 153. 4-(4-Ciclobutil-5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-ilbenzonitrila (composto 152), mas usando 3-metoxipropanohidrazida (composto 143.1) em vez de acetohidrazida. m/z (ESI) 484 (M+H), 67 (2M+H) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d_3) δ 11,50-11,33 (br s, 1Hõ, 7,66-7,44 úm, 3Hõ, 7,33-7,27 úm, 3Hõ, 4,8 úd, 1Hõ, 4,24-4,12 úm, 1Hõ, 3,78 út, 2Hõ, 3,70 úd, 1Hõ, 3,44 ús, 3Hõ, 3,14-3,03 úm, 3Hõ, 2,0-2,75 úm, 2Hõ, 2,42 e 2,34 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH_3 , 3Hõ, 2,17 úd, 2Hõ, 2,08-1,88 úm, 3Hõ, 1,84-1,51 úm, 5Hõ.

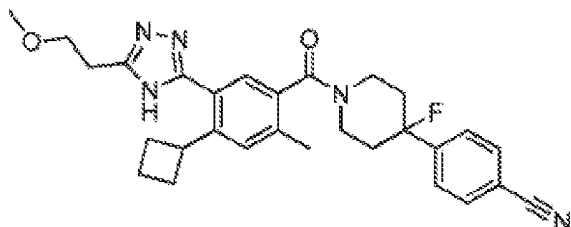


Composto 154. 4-(4-ciclobutil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil-piperidin-4-il-benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-ciclobutil-2-metil-5-(metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-benzoil-piperidin-4-il)-benzonitrila (composto 152), mas usando 2-metoxiacetohidrazida (composto 150.6) em vez de acetohidrazida. m/z (ESI+) 470 ($M+H^+$). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,15 (br s, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,43 e 7,33 (2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,18-4,03 (m, 1H), 3,63 (br d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,08 (t com uma estrutura fina, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,38 e 2,30 (2 singletos, rotâmeros de amida, $ArCH_3$, 3H), 2,25-1,84 (m, 6H), 1,84-1,43 (m, 4H).

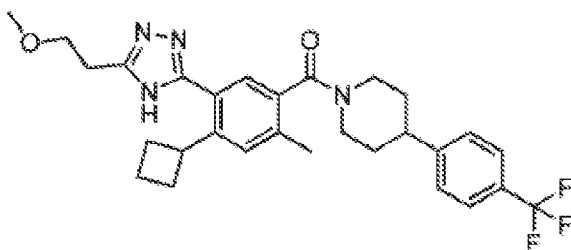


Composto 155. 4-(4-ciclobutil-5-(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil-piperidin-4-il-benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152, mas

usando 2-hidroxiacetohidrazida em vez de acetohidrazida.
 m/z $\text{UES} + \text{O}$ 456 $\text{UM} + \text{H}^+$.

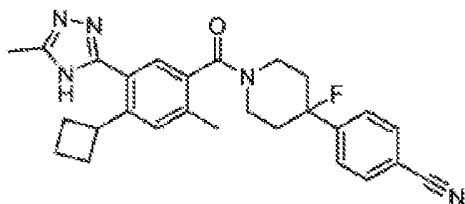


Composto 156. 4- Ciclobutil -5- metoxietil -4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzoil-4-fluoropiperidin-4-il-benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4- Ciclobutil -5- metoxietil -4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzoil-piperidin-4-il-benzonitrila (composto 153), usando sal cloridrato de 4- fluoropiperidin -4-il-benzonitrila (composto sal HCl 11.2) em vez de sal cloridrato de 4-piperidin-4-il-benzonitrila (composto 1.5). m/z $\text{UES} + \text{O}$ 501,8 $\text{UM} + \text{H}^+$. ^1H RMN 400 MHz, CDCl_3 δ 11,46 (br s, 1H), 7,75-7,45 (m, 3H), 7,4% (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,8% (br d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 3,7% (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,70-3,45 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,31-3,17 (m, 1H), 3,13 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,45 e 2,38 (2 br singletos, rotâmeros de amida, Ar-CH_3 , 3H), 2,30-1,68 (m, 10H).



Composto 157. 4- Ciclobutil -5- metoxietil -4H-1,2,4-

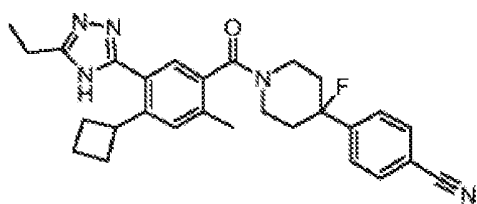
triazol-3-il-2-metilfenil-4-
 útrifluorometil-phenil-piperidin-1-il-metanona. O composto
 titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e
 procedimentos similares àqueles usados para a preparação de
 4-ú1-ú4-ciclobutil-5-ú5-ú2-metoxietil-4H-1,2,4-triazol-3-
 il-2-metilbenzoil-piperidin-4-il-benzonitrila (composto
 153), usando sal cloridrato de 4-ú4-
 útrifluorometil-phenil-piperidina em vez de sal cloridrato
 de 4-úpiperidin-4-il-benzonitrila (composto 1.5). m/z ES^+ 527 $M+H^+$. 1H RMN 400 MHz, Clorofórmio- d_3 δ 11,30-11,10
 úbr, 1H, 7,60-7,47 úm, 3H, 7,35-7,28 úm, 3H, 5,10-4,3
 úm, 1H, 4,24-4,13 úm, 1H, 3,78 út, 2H, 3,70 úd, 1H,
 3,45 ús, 3H, 3,12 út, 2H, 3,15-3,05 úm, 1H, 2,0-2,75
 úm, 2H, 2,44 e 2,35 ú2 singletos, rotâmeros de amida,
 $ArCH_3$, 3H, 2,25-2,13 úm, 2H, 2,13-1,85 úm, 4H, 1,87-1,66
 úm, 4H.



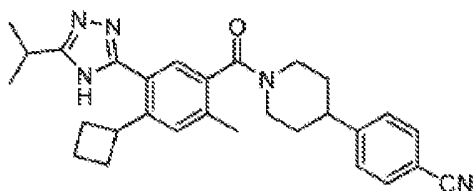
Composto 158. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4H-
 1,2,4-triazol-3-il-benzoil-4-fluoropiperidin-4-
 il-benzonitrila. O composto titular foi preparado usando
 manipulações químicas padrão e procedimentos similares
 àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-2-
 metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il-benzoil-piperidin-4-
 il-benzonitrila (composto 152), usando o composto sal HCl
 11.2 em vez do composto 1.5. m/z ES^+ 458 $M+H^+$. 1H RMN
 400 MHz, DMSO- d_6 δ 13,66 ús, 1H, 7,66 úd, 2H, 7,51 úd,
 3H, 7,38 ús, 1H, 4,72 úd, 1H, 4,30 úbr s, 1H, 3,46 úbr
 s, 1H, 3,16 údd, 1H, 3,04-2,78 úm, 2H, 2,38 e 2,36 ú2

Cc1nc2c(ncn2C3CCC3)c4cc(C)c(cc4C(=O)N5CCc6ccc(C(F)(F)F)cc6)C5CC1=NC(=C2C(=C1)C(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C(=O)N4CCN(CC4)C5=CC=CC=C5C#N)C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8

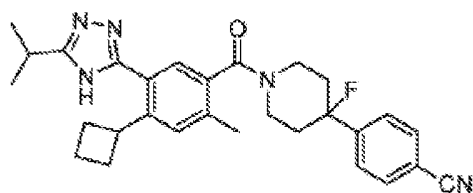
254



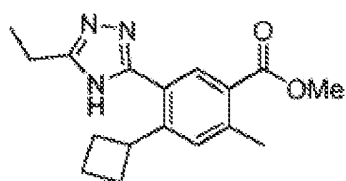
Composto 161. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 152õ. m/z úES+õ 472 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, Clorofórmio-dõµ δ 7,7%-7,57 úm, 2Hõ, 7,57-7,18 úm, 4Hõ, 4,86 údd, 1Hõ, 4,14 ús, 1Hõ, 3,62-3,40 úm, 4Hõ, 3,22 út, 1Hõ, 2,77 úq, 2Hõ, 2,31 & 2,41 ú2 singletos, rotâmeros de amida, 3Hõ, 2,2%-1,47 úm, 8Hõ, 1,30 út, 3Hõ.



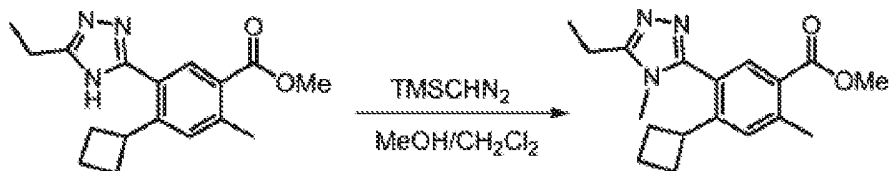
Composto 162. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 152õ. m/z úES+õ 468 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, DMSO-d⁶õµ δ 13,67 ús, 1Hõ, 7,77 úd, 2Hõ, 7,4%-7,47 úm, 3Hõ, 7,36 ús, 1Hõ, 4,72 úd, 1Hõ, 4,2% ús, 1Hõ, 3,46 úd, 1Hõ, 3,12 úm, 2Hõ, 2,%8-2,75 úm, 2Hõ, 2,31 úd, 3Hõ, 2,23-1,81 úm, 6Hõ, 1,83-1,36 úm, 4Hõ, 1,31 úd, 6Hõ.



Composto 163. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 152õ. m/z úES+õ 486 úM+Hõ⁺.

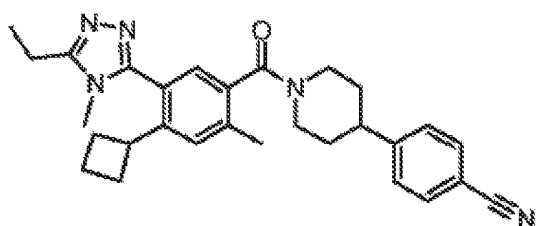


Composto 164.1. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152.7, e usando propionohidrazida em vez de acetohidrazida.

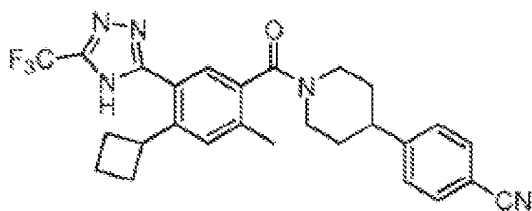


Composto 164.2. Metil 4-ciclobutil-5-ú5-etil-N-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoato. Metil 4-ciclobutil-5-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoato úcomposto

164.1, 87 mg, 0,2% mmolõ foi dissolvido em metanol e diclorometano ú1µl v'võ ú6 mlõ . úúTrimetilsililõ metilõ diazometano ú2,0 M em éterõ220 ul, 0,44 mmolõ foi adicionado. A mistura foi agitada pø 16 horas e resfriada bruscamente com HOAc ú300 ulõ . Os voláteis foram removidos *in vacuo* para fornecer um óleo ú85 mgõ. O resíduo foi levado como bruto para a etapa seguinte sem purificação adicional. *m/z* úES+õ 314 úM+Hõ⁺.

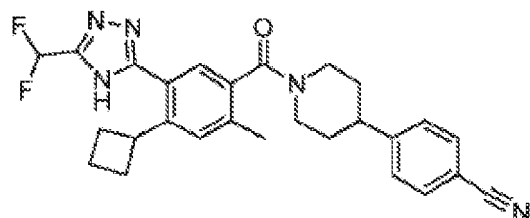


Composto 164. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-etil-N-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular úmistura de isômeros de N-metilõ foi preparado usando manipulaçõ es químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152, e usando o composto 164.2 em vez do composto 152.7. *m/z* úES+õ 468 úM+Hõ⁺.

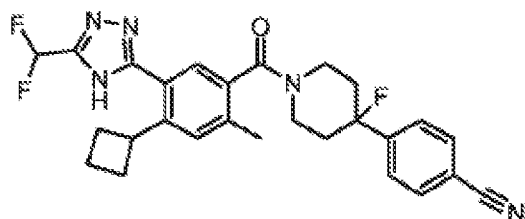


Composto 165. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-2-metil-5-ú5-útrifluorometilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulaçõ es químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-2-

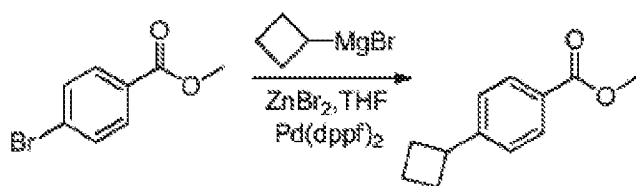
metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 152õ. m/z úES+õ 440 úM+Hõ⁺.



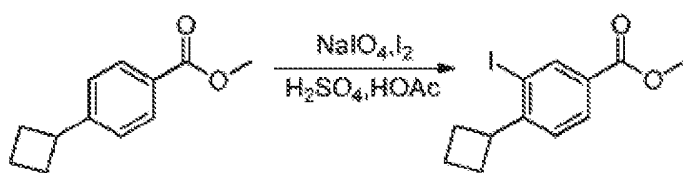
Composto 166. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-údifluorometilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 152õ. m/z úES+õ 476 úM+Hõ⁺.



Composto 167. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-údifluorometilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-[1-[4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoil]-4-piperidil]benzonitrila úcomposto 152õ. m/z úES+õ 440 úM+Hõ⁺.



Composto 168.1. Metil 4-ciclobutilbenzoato. A uma mistura agitada de ZnBr_2 83,0 g, 368,53 mmol, 4,00 equivõ em THF 500 mLõ sob nitrogênio a 0°C foi adicionada uma solução de bromociclobutilmagnésio 242 mL, 364 mmol, 1,5 M em THFõ gota a gota por 20 minutos. À mistura resultante foram adicionados Pd(dppf)Cl_2 2,00 g, 0,10 equivõ e metil 4-bromobenzoato 20 g, 3,00 mmol, 1,00 equivõ a -40°C. A mistura resultante foi agitada a -40°C por 1 hora sob nitrogênio e, em seguida, cuidadosamente resfriada bruscamente com 500 mL de NH_4Cl aq., sat.õ. A mistura foi extraída com 3x500 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3x500 mL de salmoura, então secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para produzir 18,0 g úbrutoõ do composto titular como um óleo amarelo claro.

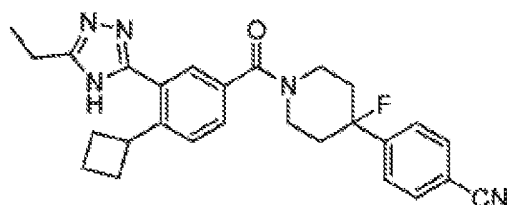


Composto 168.2. Metil 4-ciclobutil-3-iodobenzoato. A uma solução de metil 4-ciclobutilbenzoato 168.1, 2,00 g, 10,5 mmol, 1,00 equivõ em ácido acético 30 mLõ foram cuidadosamente adicionados periodato de sódio 1,00 g, 4,68 mmol, 0,50 equivõ, iodo 3,00 g, 11,8 mmol, 1,10 equivõ e ácido sulfúrico 0,15 g, 0,15 equivõ. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 100°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi então resfriada

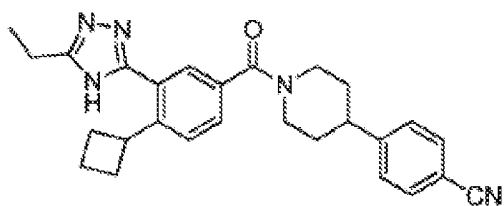
bruscamente por adição cuidadosa de 30 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ úaq., sat.õ e a mistura resultante foi extraída com 3x20 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3x20 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para produzir 1,50 g ú45% do composto titular como um óleo amarelo.



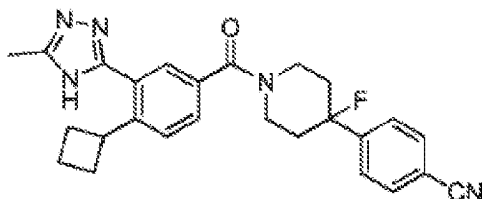
Composto 168.3. Metil 3-ciano-4-ciclobutilbenzoato. O composto titular ú2,60 g ú5%, sólido branco foi preparado usando manipulações químicas padrão e um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 152.4, e usando o composto 168.2 ú4,00 g, 12,7 mmolõ em vez do composto 152.3.



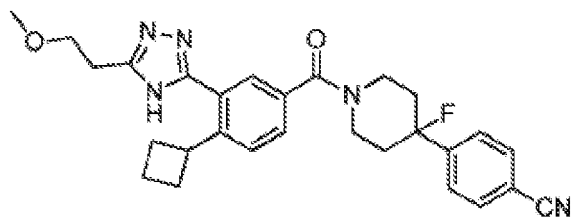
Composto 168. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-3-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152, e usando 168.3 em vez de 152.4. m/z úES+ 458 úM+H.



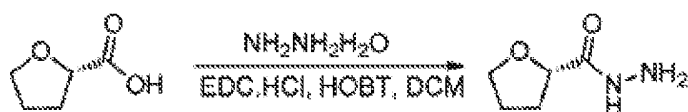
Composto 168.3. 4-(4-ciclobutil-3-etil-4H-1,2,4-triazol-5-il)benzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152, e usando 168.3 em vez de 152.4. m/z $ES+O$ 440 $M+H^+$. 1H RMN 300 MHz, CD_3OD δ 7,88 d, 2H, 7,67-7,50 m, 3H, 7,47 d, 2H, 4,8-4,75 m, 1H, 4,25-3,73 m, 2H, 3,35-3,25 m, 1H, 3,16-2,75 m, 4H, 2,30-1,84 m, 6H, 1,56 m, 4H, 1,51-1,32 m, 3H.



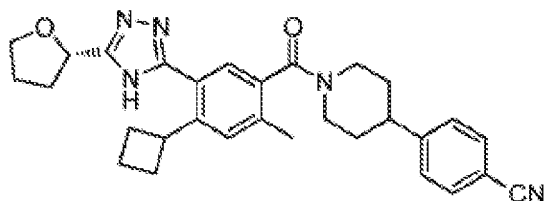
Composto 170. 4-(4-ciclobutil-3-metil-4H-1,2,4-triazol-5-il)benzoil-4-fluoropiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152, e usando os compostos 168.3 e sal HCl 11.2 em vez dos compostos 152.4 e 1.5, respectivamente. m/z $ES+O$ 444 $M+H^+$.



Composto 171. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-3-ú5-ú2-metoxietilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 152 e 156, e usando 168.3 em vez de 152.4. m/z úES+õ 488 úM+Hõ⁺.

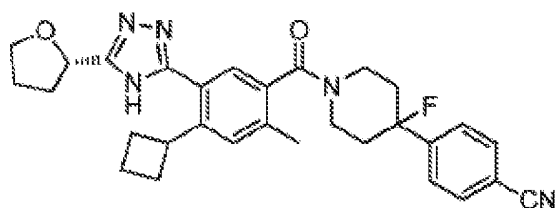


Composto 172.1. úSõ-Tetrahidrofuran-2-carbohidrazida. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de ácido úSõ-tetrahidrofuran-2-carboxílico ú3,00 g, 25,8 mmol, 1,00 equivõ em diclorometano ú40 mLõ. EDC·HCl ú7,50 g, 3%,1 mmol, 1,50 equivõ, HOBT ú5,20 g, 38,5 mmol, 1,50 equivõ e hidrato de hidrazina ú2 mL, 2,00 equiv, %%õ foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para fornecer 5,38 g ú80%õ do composto titular como um óleo amarelo.

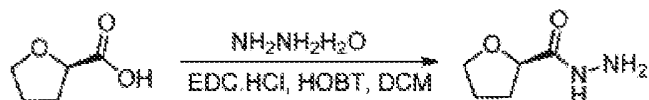


Composto 172. úSõ-4-ú1-ú4-Ciclobutil-2-metil-5-ú5-útetrahidrofuran-2-ilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e

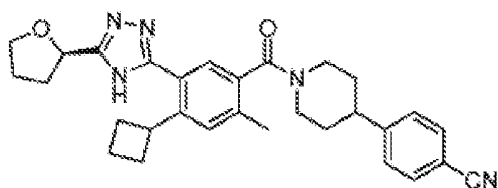
procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4- β -ciclobutil-2-metil-5- β -metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila β composto 152 β , usando β S β -tetrahydrofuran-2-carbohidrazida β composto 172.1 β em vez de acetohidrazida. m/z β ES+ β 4 β 6 β M+H β β β .



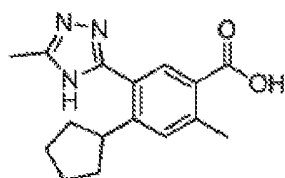
Composto 173. β S β -4- β -ciclobutil-2-metil-5- β - β tetrahydrofuran-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-ilbenzoil-4-fluoropiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 172, e usando o composto sal HCl 11.2 em vez do composto 1.5. m/z β ES+ β 514 β M+H β β β .



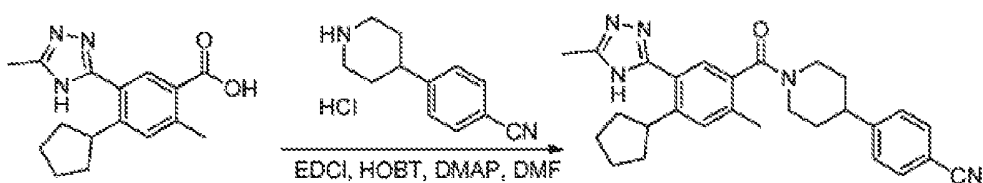
Composto 174.1. β R β -Tetrahydrofuran-2-carbohidrazida. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de ácido β R β -tetrahydrofuran-2-carboxílico β 3,00 g, 25,8 mmol, 1,00 equiv β em diclorometano β 60 mL β . EDC $\cdot$ HCl β 7,37 g, 38,5 mmol, 1,50 equiv β , HOBT β 5,24 g, 38,8 mmol, 1,50 equiv β e hidrato de hidrazina β 2,60 g, 51, β mmol, 2,00 equiv β foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada durante a noite a 25°C. Os sólidos foram removidos com filtração. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir 2,00 g β 5 β β de β R β -tetrahydrofuran-2-carbohidrazida como um óleo amarelo.



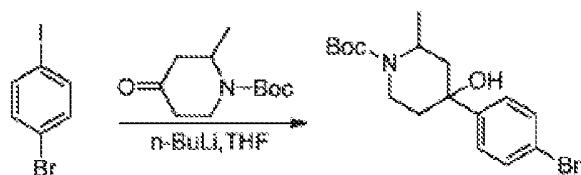
Composto 174. 4-(4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-útetrahidrofuran-2-il)4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrila (composto 205, usando 4-(4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)-tetrahidrofuran-2-carbohidrazida (composto 174.10 em vez de acetohidrazida. m/z (ESI+) 466 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, 2H, 7,4-7,41 ppm, 4H, 5,15 (t, 1H, 4,8-4,80 ppm, 1H, 4,14-3,2 ppm, 3H, 3,65-3,51 ppm, 1H, 3,33-3,27 ppm, 1H, 3,03-2,5 ppm, 2H, 2,47-2,37 ppm, 4H, 2,24-1,1 ppm, 1H, 1,83-1,71 ppm, 4H.



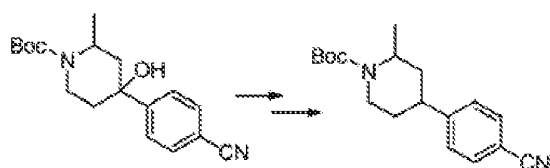
Composto 175.1. Ácido 4-ciclopentil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzóico. O composto titular foi sintetizado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152.8, e usando bromociclopentil)magnésio em vez de bromociclobutil)magnésio.



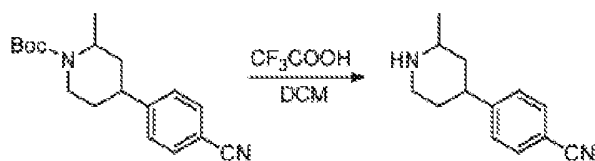
Composto 175. 4-ú1-ú4-Ciclopentil-2-metil-5-ú5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi sintetizado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 152, e usando o composto 175.1 em vez do composto 152.8. m/z úES+õ 4%5 úM+Hõ⁺.



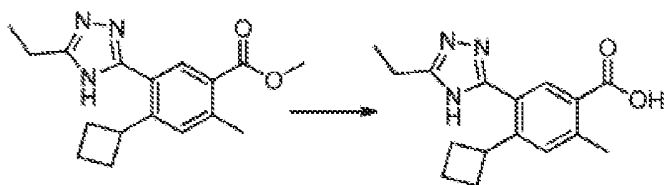
Composto 176.1. *tert*-Butil 4-ú4-bromofenilõ-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato. O composto titular foi sintetizado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 1.1, e usando *tert*-butil 2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato em vez de *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato.



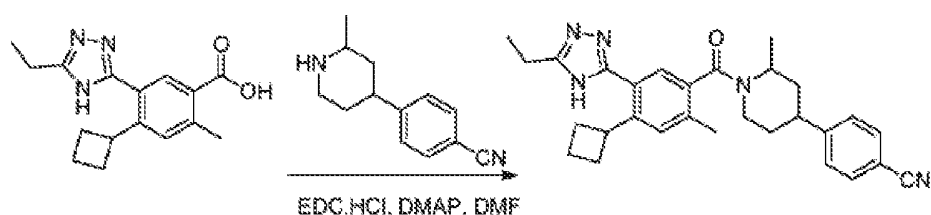
Composto 176.2. *tert*-Butil 4-ú4-cianofenilõ-2-metilpiperidina-1-carboxilato. O composto titular foi sintetizado usando procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 1.4, e usando o composto 176.1 em vez do composto 1.1.



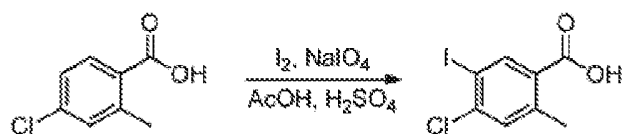
Composto 176.3. 4-(2-Metilpiperidin-4-il)benzonitrila. A uma solução de terc-butil 4-(4-cianofenil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato (composto 176.2, 500 mg, 1,50 mmol, 1,00 equiv, 0% em diclorometano) 3 mL foi adicionado TFA gota a gota 1 mL. A mistura resultante foi agitada por 1,5 horas à temperatura ambiente, então diluída com 30 mL de diclorometano. A mistura resultante foi lavada com bicarbonato de sódio aq., 1M. Observou-se evolução de gás significativa. A fase aquosa foi extraída com 2x50 mL de diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com metanol/diclorometano (1:50-1:20) como eluente para produzir 280 mg (3%) de 4-(2-metilpiperidin-4-il)benzonitrila como um óleo incolor.



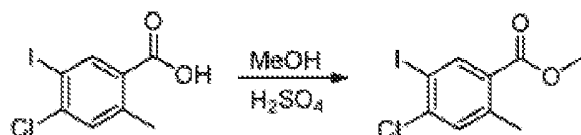
Composto 176.4. *tert*-Butil 4-(4-cianofenil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato. O composto titular foi sintetizado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 152.8, e usando o composto 164.1 em vez do composto 152.7.



Composto 176. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõ-2-metilpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de 4-ú2-metilpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 176.3, 210 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv, 100% em *N,N*-dimetilformamida ú2 mLõ. EDC·HCl ú404 mg, 2,11 mmol, 2,00 equivõ, 4-dimetilaminopiridina ú257 mg, 2,10 mmol, 2,00 equiv e ácido 4-ciclobutil-5-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzóico úcomposto 176.4, 300 mg, 1,05 mmol, 1,00 equiv foram adicionados à mistura de reação. A solução resultante foi agitada por 4 horas a 25°C, então diluída com 50 mL de etil acetato. A mistura resultante foi lavada com 2x30 mL de NH₄Cl úaq., sat.õ e 2x30 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol 20/1 como eluente. O produto bruto ~20 mgõ foi adicionalmente purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: #Pre-HPLC-001 úShimadzuõ Coluna, SunFire Prep C18, 1%*150mm 5um; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN ú48% CH₃CN até 4% em 8 minutos, até 100% em 3 minutos, a 48% em 2 minutosõ; Detector, Waters 248% 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 3,8 mg ú1%õ do compostotitular como um sólido branco. *m/z* úES+õ 468 úM+Hõ⁺.

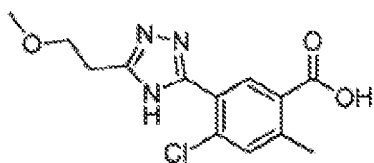


Composto 177.1. Ácido 4-cloro-5-iodo-2-metilbenzóico. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de ácido 4-cloro-2-metilbenzóico ú30,0 g, 176 mmol, 1,00 equivõ em ácido acético ú300 mLõ. NaIO₄ ú1%,0 g, 88,8 mmol, 0,50 equivõ, I₂ ú4%,0 g, 1%3 mmol, 1,10 equivõ e ácido sulfúrico ú3 mLõ foram adicionados à reação. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 110°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi cuidadosamente resfriada bruscamente com 500 mL de Na₂S₂O₃ úaq., sat.õ. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração e, em seguida, dissolvidos em 500 mL de etil acetato. A fase orgânica foi lavada com 2x200 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Isto resultou em 20,0 g ú38% õ de ácido 4-cloro-5-iodo-2-metilbenzóico como um sólido branco.

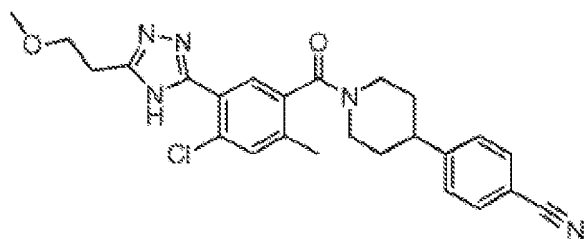


Composto 177.2. Metil 4-cloro-5-iodo-2-metilbenzoato. A uma solução de ácido 4-cloro-5-iodo-2-metilbenzóico úcomposto 177.1, 20,0 g, 67,5 mmol, 1,00 equivõ em metanol ú100 mLõ foi adicionado ácido sulfúrico ú5 mLõ gota a gota. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 75°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o metanol foi removido sob pressão reduzida. O valor do pH da camada aquosa remanescente foi cuidadosamente ajustado para 7 com bicarbonato de sódio úaq., 1M. Observação: evolução de gás

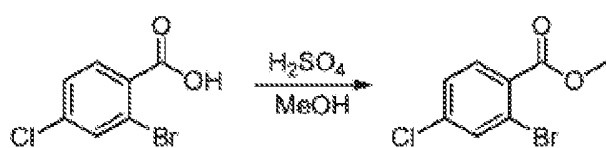
significativa. A fase aquosa foi extraída com 2x200 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x100 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:50 como eluente para fornecer 20,0 g (5%) de metil 4-cloro-5-(2-metoxietil)-2-metilbenzoato como um líquido amarelo claro.



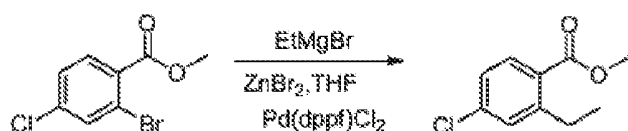
Composto 177.3. Ácido 4-cloro-5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzóico. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152.8, mas usando os compostos 177.2 e 143.1 em vez do composto 152.3 e acetohidrazida, respectivamente.



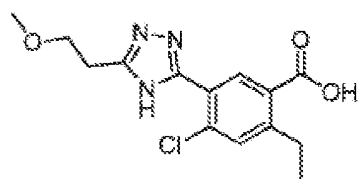
Composto 177. 4-(4-cyano-4'-nitrophenyl)piperidin-4-il-2-metilbenzoil-4-cloro-5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152, mas usando o composto 177.3 em vez do composto 152.8. m/z ES+ 464 $M+H^+$.



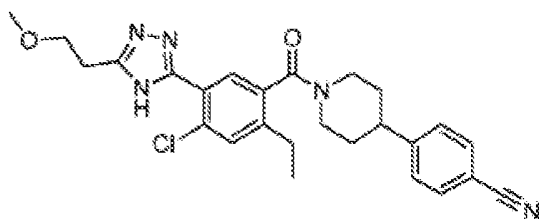
Composto 178.1. 2-Bromo-4-clorobenzoato. O composto titular ú17,0 g, sólido amarelo claro, 80% foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 177.2, mas usando ácido 2-bromo-4-clorobenzóico ú20,0 g em vez do composto 177.1.



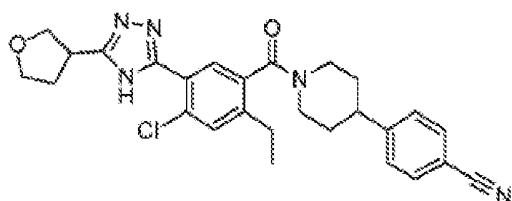
Composto 178.2. Metil 4-cloro-2-etilbenzoato. O composto titular ú2,20 g, líquido incolor límpido, 55% foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 48.1, mas usando o composto 178.1 ú5,00 g em vez de metil 2-bromo-4-metilbenzoato.



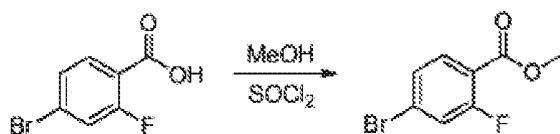
Composto 178.3. Ácido 4-cloro-2-etil-5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-ilbenzóico. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152.8, usando o composto 178.2 e 3-metoxipropanohidrazida (composto 143.1) em vez do composto 152.2 e acetohidrazida, respectivamente.



Composto 178. 4-(4-chloro-2-ethyl-5-(2-methoxyethyl)-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl piperidine-4-carbonitrile. O composto titular foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 152, mas usando o composto 178.3 em vez do composto 152.8. m/z ES^+ 478 $M+H^+$.

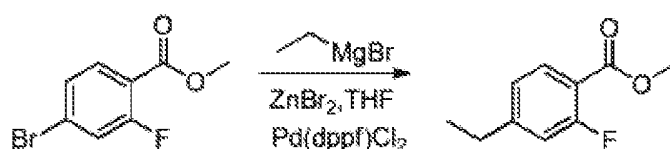


Composto 179. 4-(4-chloro-2-ethyl-5-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl piperidine-4-carbonitrile. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 38 e 178. m/z ES^+ 480 $M+H^+$.

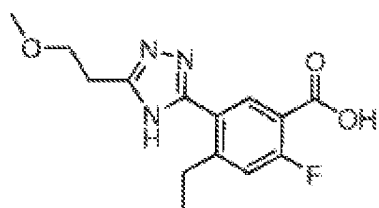


Composto 180.1. Metil 4-bromo-2-fluorobenzoato. A um balão de vidro com 3 gargalos de 500-mL foi adicionada uma solução de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (30,0 g, 137 mmol, 1,00 equiv) em metanol (200 mL). $SOCl_2$ (24,0 g, 202 mmol, 1,50 equiv) foi adicionado gota a gota a 0°C. A

solução resultante foi agitada por 10 minutos a 0°C, por 30 minutos a 25°C e, em seguida, por 3 horas a 50°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre água ú100 mL e etil acetato ú100 mL. A fase aquosa foi extraída com 100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x100 mL de água, 1x100 mL de bicarbonato de sódio úaq., sat.õ e 1x100 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para produzir 30,0 g ú4% ã do composto titular como um sólido amarelo claro.

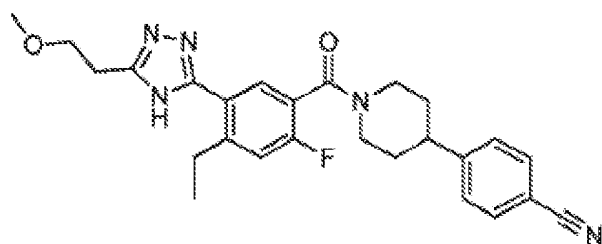


Composto 180.2. Metil 4-etil-2-fluorobenzoato. O composto titular ú3,80 g, óleo incolor límpido, %7 ã foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 48.1, mas usando o composto 180.1 ú5,00 g ã em vez de metil 2-bromo-4-metilbenzoato.



Composto 180.3. Ácido 4-etil-2-fluoro-5-ú5-ú2-metoxietilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzóico. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152.8, usando os compostos 180.2 e 143.1 em vez do

composto 152.2 e acetohidrazida, respectivamente.

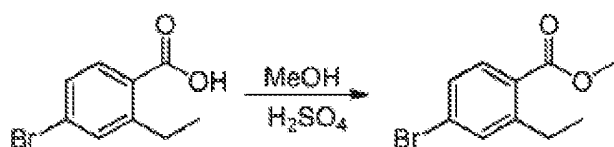


Composto 180. 4-(4-Etil-2-fluoro-5-(2-metoxietil)-1,2,4-triazol-3-il)benzoilpiperidín-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152, mas usando o composto 180.3 em vez do composto 152.8. m/z ES^+ 462 $M+H^+$.

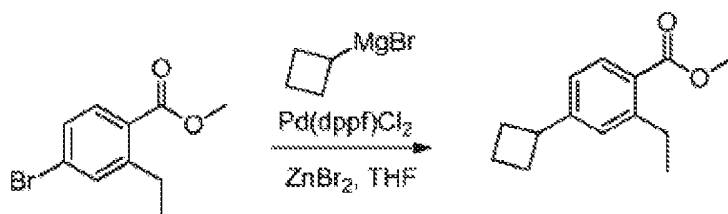


Composto 181.1. Ácido 4-bromo-2-etilbenzóico. A um balão de vidro com 3 gargalos de 1 L, o qual foi expurgado e mantido com uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico 50,0 g, 228 mmol, 1,00 equiv em tetrahidrofurano 500 mL. Uma solução de brometo de etilmagnésio 250 mL, 3M em THF foi adicionada gota a gota a 0°C. A solução resultante foi agitada por 3-4 horas a 0°C. A mistura foi então cuidadosamente resfriada bruscamente pela adição gota a gota de água a 0°C. Após completo resfriamento da reação, água adicional foi adicionada e o pH foi ajustado para 2-3 com cloreto de hidrogênio aquoso, 2M. A mistura foi extraída com 2x200 mL de etil acetato e as camadas orgânicas foram combinadas. Hidróxido de sódio 2N, aq. foi empregado para ajustar o

pH para 7-8. A mistura resultante foi lavada com 2x200 mL de etil acetato. O valor do pH da solução aquosa foi ajustado para 2-3 com 2N cloreto de hidrogênio, então extraída com 2x200 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 30,0 g de ácido 4-bromo-2-etilbenzóico como um sólido amarelo.

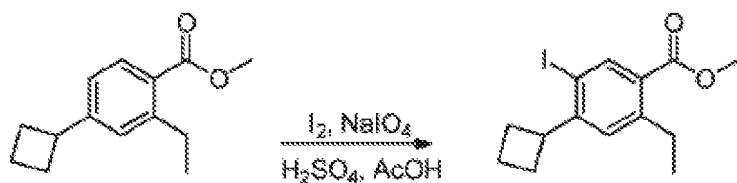


Composto 181.2. Metil 4-bromo-2-etilbenzoato. O composto titular 25,0 g, líquido amarelo claro, 7% foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 177.2, mas usando o composto 181.1 30,0 g em vez do composto 177.1.

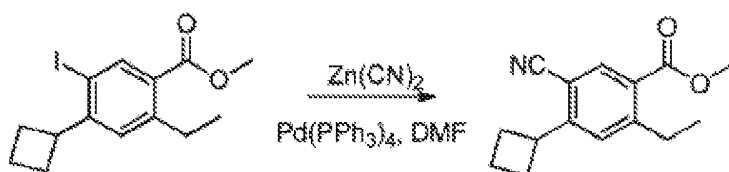


Composto 181.3. Metil 4-ciclobutil-2-etilbenzoato. A uma mistura agitada de ZnBr_2 33,5 g, 14% mmol, 4,00 equiv em THF 350 mL sob nitrogênio a 0°C foi adicionada, gota a gota, uma solução de brometo de ciclobutilmagnésio 148 mmol em 50 mL THF. Após agitação a 0°C por 0,5 h, a temperatura foi baixada para -78°C e Pd(dppf)Cl_2 2,00 g, 2,73 mmol, 0,07 equiv foi adicionado, seguido pela adição de uma solução de metil 4-bromo-2-etilbenzoato (composto 181.2, 30,0 g, 37,0 mmol, 1,00 equiv em tetrahydrofurano 10 mL) gota a gota à mesma temperatura. A mistura de

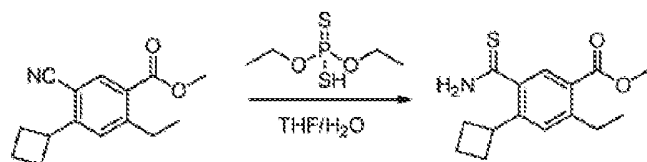
reação foi permitida alcançar lentamente a temperatura ambiente e, em seguida, agitada durante a noite. A reação foi cuidadosamente resfriada bruscamente com uma solução aquosa de NH_4Cl saturada 100 mL. A mistura resultante foi extraída com 500 mL de etil acetato. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1/5 para fornecer 8,00 g 86% do produto desejado como um óleo amarelo claro.



Composto 181.4. Metil 4-ciclobutil-2-etil-5-iodobenzoato. A uma solução de metil 4-ciclobutil-2-etilbenzoato 181.3, 7,70 g, 35,3 mmol, 1,00 equiv em ácido acético 80 mL foram adicionados iodo 8,8 g, 35,4 mmol, 1,00 equiv, NaIO_4 3,78 g, 17,7 mmol, 0,50 equiv e ácido sulfúrico 0,870 g, 8,87 mmol, 0,25 equiv. A mistura de reação foi agitada a 60°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi lentamente resfriada bruscamente com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq., sat. A mistura foi extraída com 200 mL de etil acetato e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1/5 para fornecer 10,5 g 86% do produto desejado como um sólido inolor.

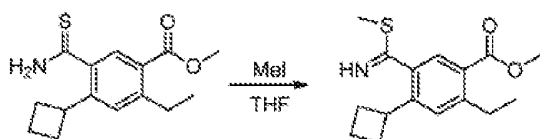


Composto 181.5. Metil 5-ciano-4-ciclobutil-2-etilbenzoato. A um balão de vidro, o qual foi expurgado e mantido com uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada uma solução de metil 4-ciclobutil-2-etil-5-iodobenzoato (composto 181.4, 5,50 g, 16,0 mmol, 1,00 equiv) em *N,N*-dimetilformamida (150 mL). Cianeto de zinco (2,78 g, 23,7 mmol, 1,50 equiv) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,83 g, 1,5 mmol, 0,10 equiv) foram adicionados à mistura de reação. A solução resultante foi agitada a 100°C por 15 horas sob nitrogênio. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi cuidadosamente resfriada bruscamente com 300 mL de FeSO_4 aq., sat. e diluída com etil acetato. A mistura resultante foi agitada vigorosamente, então filtrada através de celite e lavada com 1M FeSO_4 , água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x300 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x300 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo (1:10-1:50) como eluente para fornecer 3,20 g (82%) de metil 5-ciano-4-ciclobutil-2-etilbenzoato como um óleo amarelo claro.

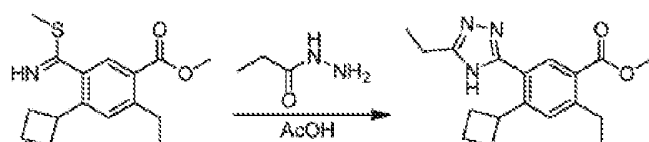


Composto 181.6. Metil 5-carbamotioil-4-ciclobutil-2-etilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 5-ciano-4-ciclobutil-2-etilbenzoato (composto 181.5, 3,00 g, 12,3 mmol, 1,00 equiv) em uma mistura solvente de tetrahydrofurano e H₂O (80 mL/40 mL).

Então, foi adicionado O,O'-dietil ditiofosfato 6,6% g, 35, % mmol, 3,00 equivõ gota a gota com agitação. A solução resultante foi agitada a 85°C por 48 horas **PRECAUÇÃO** ocorrência de evolução de gás significativa - esta e todas as outras reações descritas aqui devem ser realizadas em capelas químicas bem ventiladas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi então concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por recristalização de éter de petróleo para fornecer 1,30 g 38% de metil 5-carbamotioil-4-ciclobutil-2-etilbenzoato como um sólido amarelo claro.

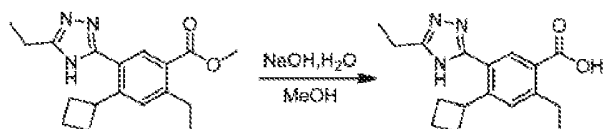


Composto 181.7. Metil 4-ciclobutil-2-etil-5-úiminoúmetiltioômetilôbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 5-carbamotioil-4-ciclobutil-2-etilbenzoato (composto 181.6, 1,50 g, 5,41 mmol, 1,00 equivõ em tetrahydrofurano 30 mL). Em seguida, foi adicionado iodometano 3,80 g, 26,8 mmol, 5,00 equivõ gota a gota com agitação. A solução resultante foi agitada a 25°C por 15 horas, então concentrada *in vacuo*. Isto resultou em 1,80 g 7% do composto titular como um óleo amarelo.

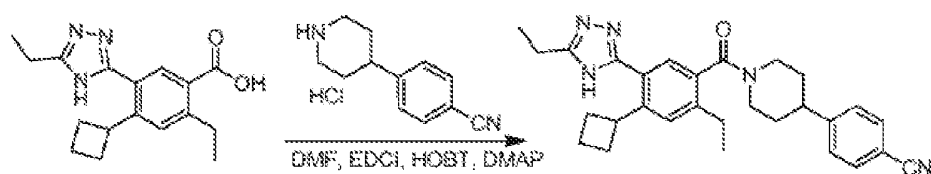


Composto 181.8. Metil 4-ciclobutil-2-etil-5-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilôbenzoato. A um balão de vidro foi

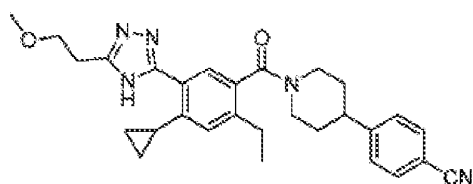
adicionada uma solução de metil 4-ciclobutil-2-etil-5-
 úmetilsulfanil carboximidoilbenzoato úcomposto 1817, 300
 mg, 3,0 mmol, 1,00 equiv em AcOH ú20 mL. Propionohidrazida ú880 mg, 3,0 mmol, 3,00 equiv foi
 adicionada e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 2
 horas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a
 mistura foi então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi
 purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica
 com etil acetato/éter de petróleo ú15-13 como eluente
 para produzir 0,360 g ú37% do composto titular com um
 óleo claro.



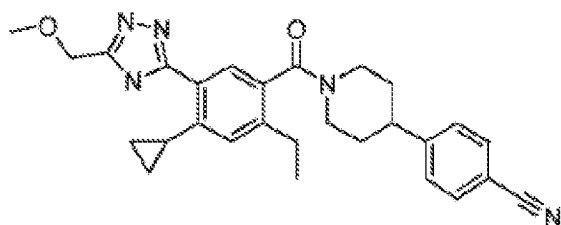
Composto 181.8. Ácido 4-ciclobutil-2-etil-5-
 1,2,4-triazol-3-il benzico. A um balão de vidro foi
 adicionada uma solução de metil 4-ciclobutil-2-etil-5-
 etil-4H-1,2,4-triazol-3-il benzoato úcomposto 181.8, 360
 mg, 1,15 mmol, 1,00 equiv em metanol ú20 mL. Uma solução
 de hidróxido de sódio ú460 mg, 11,5 mmol, 10,0 equiv em
 água ú10 mL foi adicionada à mistura de reação. A solução
 resultante foi agitada a 25°C por 15 horas. O solvente
 orgânico foi então removido sob pressão reduzida. O valor
 do pH da fase aquosa remanescente foi ajustado para 2-3 com
 cloreto de hidrogênio úaq., 2M. O precipitado resultante
 foi coletado por filtração e seco sob alto vácuo para
 produzir 320 mg ú33% do composto titular como um sólido
 branco.



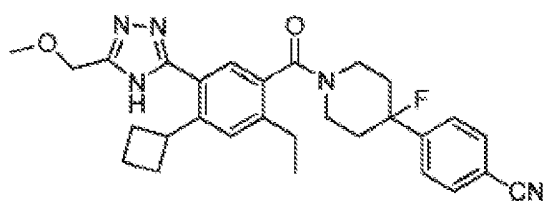
Composto 181. 4-(4-ciclobutil-2-etil-5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. A uma solução de ácido 4-ciclobutil-2-etil-5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilbenzóico (composto 181), 160 mg, 0,530 mmol, 1,00 equivô em *N,N*-dimetilformamida (20 mL) foram adicionados EDCI (113 mg, 0,530 mmol, 1,11 equivô, DMAP (17 mg, 1,62 mmol, 3,03 equivô e HOBT (87,5 mg, 0,650 mmol, 1,21 equivô. Após 5 minutos, cloridrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrila (composto 1.5, 110 mg, 0,530 mmol, 1,10 equivô foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 25°C por 15 horas, em seguida resfriada bruscamente com 100 mL de água gelada. A mistura foi extraída com 2x150 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3x150 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas. O produto bruto (~150 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: 1#-Pre-HPLC-001 (Shimadzu) com uma SunFire Prep C18, 1x150mm 5µm; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN (47% CH₃CN até 61% em 6 minutos, até 100% em 1,5 minutos, abaixo de 47% em 1,5 minutos); Detector, Waters 248 (254&220nm). As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 5,5 mg (40%) do composto titular como um sólido branco. *m/z* (ES+) 468 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,71-7,6% (m, 2H), 7,50-7,32 (m, 4H), 4,03-3,9% (m, 1H), 3,65-3,5 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 4H), 2,70-2,74 (m, 2H), 2,20-1,98 (m, 6H), 1,88-1,7% (m, 4H), 1,41 (t, 3H), 1,328 (m, 3H).



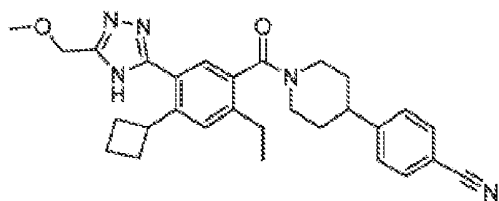
Composto 182. 4-(4-ciclopropil-2-etil-5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoilpiperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 143 e 181. m/z ES^+ 484 $M+H^+$. 1H -NMR 300 MHz, CD_3OD δ 7,67 dd , 2H, 7,4-7,37 m , 3H, 7,11-7,05 m , 1H, 4,8-4,80 m , 1H, 3,81 t , 2H, 3,77-3,60 m , 1H, 3,4 s , 3H, 3,37-3,32 m , 1H, 3,14 t , 2H, 3,15-2,9 m , 2H, 2,9-2,5 m , 2H, 2,3-2,36 m , 1H, 2,02-1,85 m , 1H, 1,85-1,6 m , 3H, 1,32-1,21 m , 3H, 1,0-0,95 m , 2H, 0,77-0,6 m , 2H.



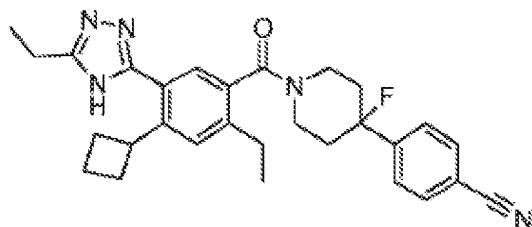
Composto 183. 4-(4-ciclopropil-2-etil-5-(2-metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoilpiperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 143 e 181. m/z ES^+ 470 $M+H^+$.



Composto 184. 4-(4-ciclobutil-2-etil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil-4-fluoropiperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 143 e 181, e usando o composto sal HCl 11.2 em vez do composto 1.5. m/z ES^+ 502 $M+H^+$.

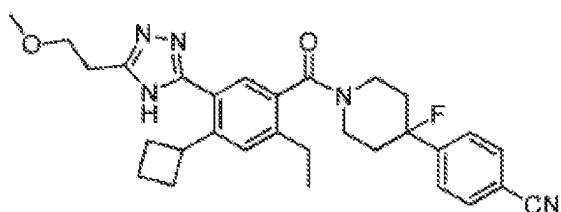


Composto 185. 4-(4-ciclobutil-2-etil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil-piperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 143 e 181. m/z ES^+ 484 $M+H^+$.

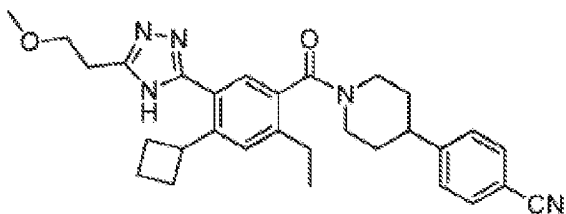


Composto 186. 4-(4-ciclobutil-2-etil-5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil-4-fluoropiperidin-4-il benzonitrila.

O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 181, e usando o composto sal HCl 11.2 em vez do composto 1.5. m/z ES^+ 486 $M+H^+$.

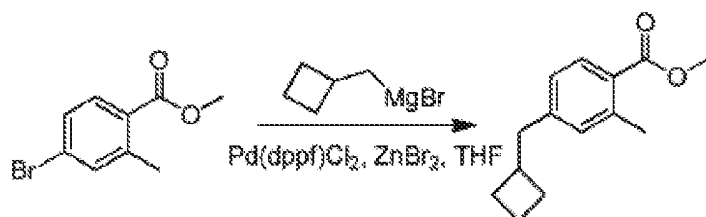


Composto 187. 4- β -ciclobutil-2-etil-5-(2-metoxietil)-1,2,4-triazol-3-ilbenzoil-4-fluoropiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 143 e 181, e usando o composto sal HCl 11.2 em vez do composto 1.5. m/z ES^+ 516 $M+H^+$. 1H -NMR δ 300 MHz, CD_3OD δ 7,77 d , 2H, 7,66-7,47 m , 2H, 7,47-7,35 m , 2H, 4,8%-4,83 m , 1H, 4,08-4,03 t , 1H, 3,7% t , 2H, 3,55 t , 2H, 3,33 s , 3H, 3,28-3,20 m , 1H, 3,12 t , 2H, 2,80-2,68 m , 2H, 2,27-1,68 m , 10H, 1,27 t , 3H.

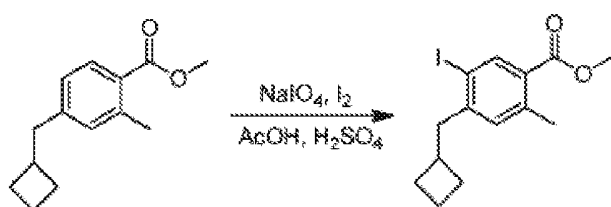


Composto 188. 4- β -ciclobutil-2-etil-5-(2-metoxietil)-1,2,4-triazol-3-ilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 143 e 181.

m/z $\hat{u}$ ES+ $\hat{o}$ 4%8 $\hat{u}$ M+H $\hat{o}^+$. $^1\text{H-NMR}$ $\hat{u}$ 300 MHz, CD_3OD δ 7,67 $\hat{u}$ d, 2H $\hat{o}$, 7,44-7,31 $\hat{u}$ m, 4H $\hat{o}$, 4,8% $\hat{u}$ s, 1H $\hat{o}$, 4,04-3,%8 $\hat{u}$ m, 1H $\hat{o}$, 3,7% $\hat{u}$ t, 2H $\hat{o}$, 3,66-3,60 $\hat{u}$ m, 1H $\hat{o}$, 3,33 $\hat{u}$ s, 3H $\hat{o}$, 3,23-3,12 $\hat{u}$ m, 1H $\hat{o}$, 3,10 $\hat{u}$ t, 2H $\hat{o}$, 3,02 $\hat{u}$ t, 2H $\hat{o}$, 2,77-2,66 $\hat{u}$ m, 2H $\hat{o}$, 2,1%-2,04 $\hat{u}$ m, 6H $\hat{o}$, 1,80-1,68 $\hat{u}$ m, 4H $\hat{o}$, 1,31-1,26 $\hat{u}$ m, 3H $\hat{o}$.

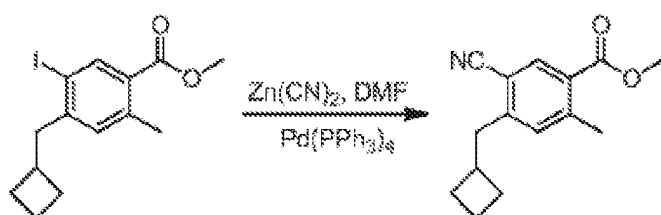


Composto 18%.1. Metil 4- $\hat{u}$ ciclobutilmetil $\hat{o}$ -2-metilbenzoato. O composto titular $\hat{u}$ 4,00 g, $\hat{o}$ leo amarelo, 84% $\hat{o}$ foi preparado usando um procedimento similar $\hat{a}$ quele usado para a prepara $\hat{c}$ o do composto 181.3, usando o composto 152.1 $\hat{u}$ 5,00 g $\hat{o}$ e brometo de ciclobutilmetilmagn $\hat{s}$ sio em vez do composto 181.2 e brometo de ciclobutilmagn $\hat{s}$ sio, respectivamente.

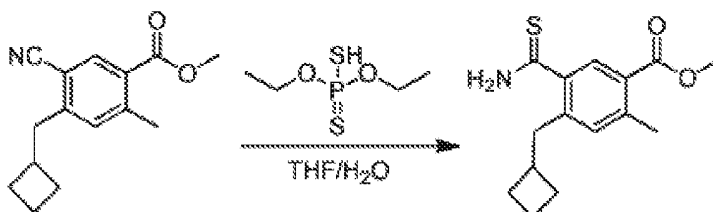


Composto 18%.2. Metil 4- $\hat{u}$ ciclobutilmetil $\hat{o}$ -5-iodo-2-metilbenzoato. A um bal $\hat{a}$ o de vidro foi adicionada uma solu $\hat{c}$ o de metil 4- $\hat{u}$ ciclobutilmetil $\hat{o}$ -2-metilbenzoat $\hat{o}$ $\hat{u}$ composto 18%.1, 8,40 g, 38,5 mmol, 1,00 equiv $\hat{o}$ em AcOH $\hat{u}$ 150 mL $\hat{o}$. NaIO $\hat{u}$ $\hat{u}$ 5,00 g, 23,4 mmol, 0,50 equiv $\hat{o}$, iodo $\hat{u}$ 10,0 g, 3%,4 mmol, 1,00 equiv $\hat{o}$ e $\hat{a}$ cido sulf $\hat{u}$ rico $\hat{u}$ 0,3 mL foram adicionados $\hat{a}$ mistura de rea $\hat{c}$ o. A solu $\hat{c}$ o resultante foi agitada a 60 $\hat{u}$ C por 12 horas. Ap $\hat{o}$ s arrefecimento para temperatura ambiente, a rea $\hat{c}$ o foi resfriada bruscamente

com 200 mL de NaHSO_3 aq. A mistura foi extraída com 2x200 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1/20 v/v como eluente para fornecer 8,00 g (60%) de metil 4-úciclobutilmetil-5-iodo-2-metilbenzoato como um sólido branco.

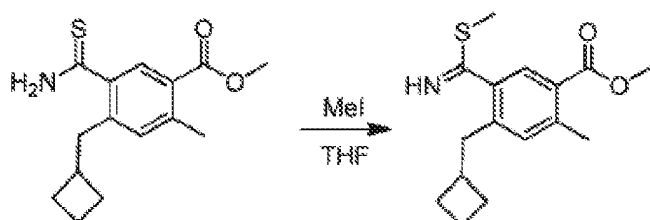


Composto 18%.3. Metil 5-ciano-4-úciclobutilmetil-2-metilbenzoato. O composto titular (5,0 g, óleo amarelo claro, 88%) foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 181.5, usando o composto 18%.2 (8,00 g) em vez do composto 181.4.

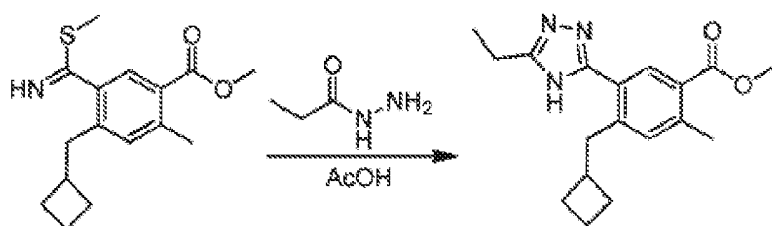


Composto 18%.4. Metil 5-carbamotioil-4-úciclobutilmetil-2-metilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 5-ciano-4-úciclobutilmetil-2-metilbenzoato (composto 18%.3, 5,00 g, 20,6 mmol, 1,00 equiv) em uma mistura solvente de THF e H₂O (50 mL/25 mL). O, O'-di-éter ditiofosfato (15,0 g, 80,5 mmol, 4,00 equiv) foi adicionado ao balão de reação. A solução resultante foi agitada a 80°C por 48 horas (PRECAUÇÃO) ocorrência de

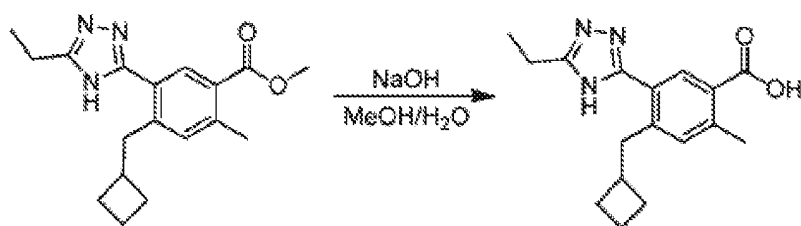
evolução de gás significativa - esta e todas as outras reações descritas aqui devem ser realizadas em capelas químicas bem ventiladas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi cuidadosamente resfriada bruscamente com 50 mL de salmoura. A mistura foi extraída com 3x50 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo (1p4õ como eluente para fornecer 1,20 g (21%õ do composto titular como um óleo amarelo.



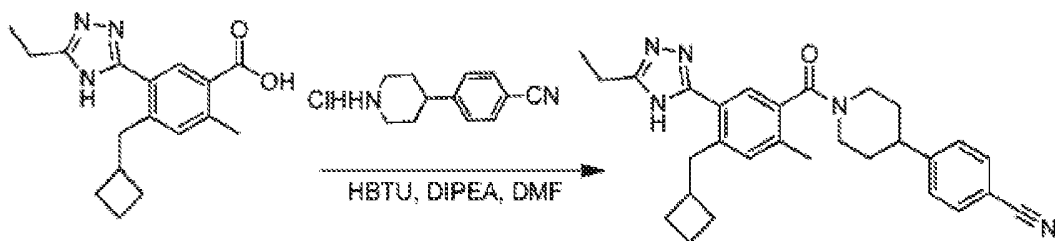
Composto 18 .5. Metil 4-(ciclobutilmetilõ-2-metil-5-(metilsulfanilõcarboximidoilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 5-carbamotioil-4-(ciclobutilmetilõ-2-metilbenzoato (composto 18 .4, 1,20 g, 4,33 mmol, 1,00 equivõ em tetrahidrofurano (25 mLõ. Iodometano (5,00 g, 35,2 mmol, 8,00 equivõ foi adicionado à mistura de reação. A solução resultante foi agitada a 20°C por 12 horas e então concentrada *in vacuo*. Isto resultou em 1,10 g (87%õ de metil 4-(ciclobutilmetilõ-2-metil-5-(metilsulfanilõcarboximidoilbenzoato como um óleo amarelo.



Composto 18%.6. Metil 4-úciclobutilmetilõ-5-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 4-úciclobutilmetilõ-2-metil-5-úmetilsulfanilõcarboximidoilbenzoato úcomposto 18%.5, 1,00 g, 3,43 mmol, 1,00 equivõ em AcOH ú25 mlõ. Propionohidrazida ú1,20 g, 13,6 mmol, 4,00 equivõ foi adicionada e a mistura resultante foi agitada a 100°C por 1 hora. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo ú1µ5õ como eluente para fornecer 300 mg ú28õ do composto titular como um sólido branco.

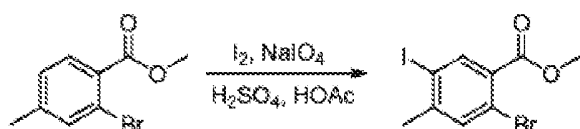


Composto 18%.7. Ácido 4-úciclobutilmetilõ-5-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzóico. O composto titular ú260 mg, sólido branco, 1%õ foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 181.%, usando o composto 18%.6 ú300 mgõ em vez do composto 181.8.

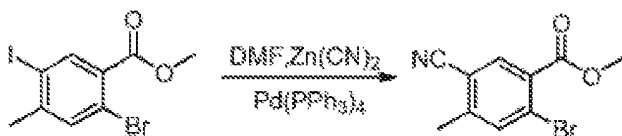


Composto 18%. 4-ú1-ú4-úCiclobutilmetilõ-5-ú5-etil-4H-1,2,4-

triazol-3-il-2-metilbenzoil-piperidin-4-il-benzonitrila. O composto titular ú 28 mg, sólido branco, 18% foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 181, usando o composto 18%. 7% 100 mg em vez do composto 181%. m/z ES+ 468 $M+H^+$ 1H -NMR 300 MHz, $CDCl_3$ δ 7,67 d, 2H, 7,52-7,47 m, 3H, 7,26 s, 1H, 3,66-3,22 m, 1H, 3,33-3,22 m, 1H, 3,05% m, 4H, 2,77 q, 2H, 2,53-2,47 m, 1H, 2,47 e 4,8, 2 singletos, rotâmeros de amida, $ArCH_3$, 3H 2,00-1,50 μ m, 10H, 1,41 μ t, 3H.

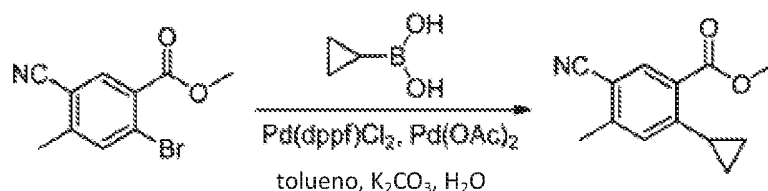


Composto 1% 0.1. Metil 2-bromo-5-iodo-4-metilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma mistura de metil 2-bromo-4-metilbenzoato ú 2,00 g, 7,86 mmol, 1,00 equiv em AcOH ú 20 mL. I_2 ú 2,45 g, 7,65 mmol, 1,10 equiv, NaIO₄ ú 50 mg, 4,42 mmol, 0,50 equiv e ácido sulfúrico ú 0,1 mL, 0,15 equiv foram adicionados e a mistura resultante foi agitada a 100°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi cuidadosamente resfriada bruscamente com Na₂S₂O₃ aq., sat. O. A mistura resultante foi extraída com 2x50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas ú Na₂SO₄ e concentradas *in vacuo* para produzir 2,50 g ú 81% do composto titular com um sólido esbranquiado.

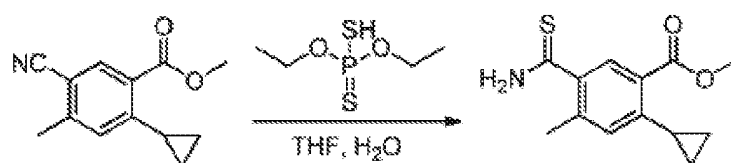


Composto 1% 0.2. Metil 2-bromo-5-ciano-4-metilbenzoato. O

composto titular 1,10 g, sólido branco, 61% foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 181.5, usando o composto 180.1 em vez do composto 181.4.

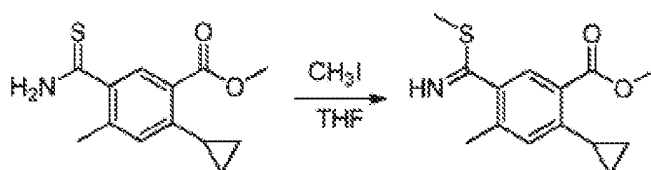


Composto 180.3. Metil 5-ciano-2-ciclopropil-4-metilbenzoato. A uma solução de metil 2-bromo-5-ciano-4-metilbenzoato (composto 180.2, 600 mg, 2,13 mmol, 100 equiv, 10% em tolueno) 20 mL sob nitrogênio foram adicionados ácido ciclopropilborônico 552 mg, 6,43 mmol, 2,00 equiv, uma solução de carbonato de potássio 876 mg, 6,34 mmol, 2,00 equiv em água 1 mL, Pd(dppf)Cl_2 252 mg, 0,10 equiv e Pd(OAc)_2 70 mg, 0,10 equiv. A mistura resultante foi agitada sob nitrogênio a 100°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com 20 mL de H_2O e então extraída com 3x50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas Na_2SO_4 e concentradas *in vacuo* para fornecer 450 mg (81%) de metil 5-ciano-2-ciclopropil-4-metilbenzoato como um sólido branco.

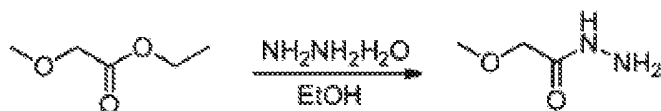


Composto 180.4. Metil 5-carbamotioil-2-ciclopropil-4-metilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 5-ciano-2-ciclopropil-4-metilbenzoato

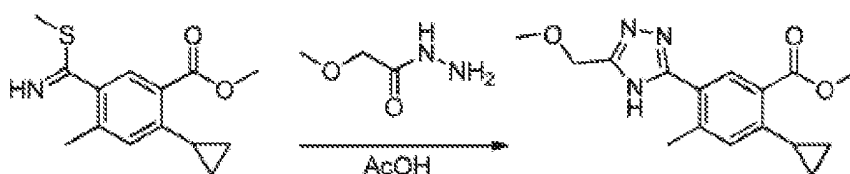
úcomposto 1%0.3, 220 mg, 0,%20 mmol, 1,00 equiv, %0% ã em tetrahidrofurano ú6 mL. Uma solução de O,O'-dietil ditiofosfato ú300 mg, 1,61 mmol, 2,00 equivõ em água ú1,5 mL foi adicionada à solução e a mistura resultante foi agitada durante a noite a 80°C em um banho de óleo úPRECAUÇÃOm ocorrência de evolução de gás significativa - esta e todas as outras reações descritas aqui devem ser realizadas em capelas químicas bem ventiladas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo ú5µl como eluente. As frações coletadas foram combinadas e concentradas *in vacuo* para fornecer 100 mg ú3% de metil 5-carbamotioil-2-ciclopropil-4-metilbenzoato como um sólido amarelo.



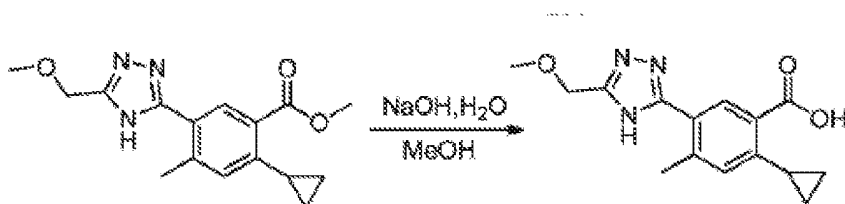
Composto 1%0.5. Metil 2-ciclopropil-4-metil-5-úmetilsulfanil carboximidoilbenzoato. A uma solução de metil 5-carbamotioil-2-ciclopropil-4-metilbenzoato úcomposto 1%0.4, 600 mg, 2,17 mmol, 1,00 equiv, %0% em THF ú55 mL foi adicionado iodometano ú1 mL gota a gota. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 25°C, depois concentrada e seca sob pressão reduzida para produzir 400 mg ú56% do composto titular como um sólido amarelo.



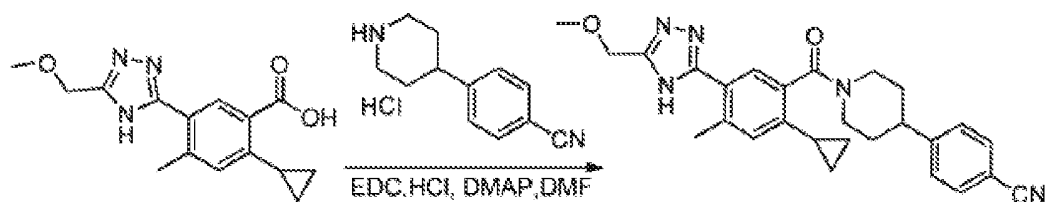
Composto 1%0.6. 2-Metoxiacetohidrazida. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de etil 2-metoxiacetato 10,0 g, 76,2 mmol, 1,00 equiv, 0% e $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 12 mL, 3,00 equiv em etanol 100 mL. A solução resultante foi agitada por 3 horas a 80°C em um banho de óleo, depois concentrada e seca sob pressão reduzida para produzir 6 g 68% de 2-metoxiacetohidrazida como um sólido branco.



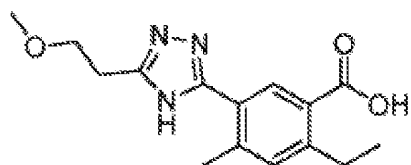
Composto 1%0.7. Metil 2-ciclopropil-5-ú5-úmetoximetil-4H-1,2,4-triazol-3-il-4-metilbenzoato. Uma solução de metil 2-ciclopropil-4-metil-5-úmetilsulfanil-carboximidoilbenzoato 1%05, 400 mg, 1,37 mmol, 1,00 equiv, 0% e 2-metoxiacetohidrazida 1%0.6, 88% mg, 7,6% mmol, 5,00 equiv em AcOH 25 mL foi agitada durante a noite a 0°C. Após arrefeimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 2/1 como eluente. As frações coletadas foram combinadas e concentradas *in vacuo* para fornecer 200 mg 44% de metil 2-ciclopropil-5-ú5-úmetoximetil-4H-1,2,4-triazol-3-il-4-metilbenzoato como um sólido branco.



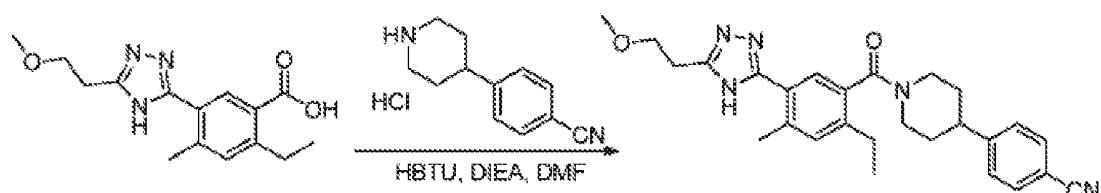
Composto 1%0.8. Ácido 2-ciclopropil-5-ú5-úmetoximetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-4-metilbenzõico. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 2-ciclopropil-5-ú5-úmetoximetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-4-metilbenzoato úcomposto 1%0.7, 200 mg, 0,600 mmol, 1,00 equiv, %0% õ em metanol ú4 mLõ. Uma solução de hidróxido de sódio ú106 mg, 2,65 mmol, 4,00 equiv% em água ú2 mL% foi adicionadà mistura de reação. A solução resultante foi agitada por 2 horas a 60°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o pH da camada aquosa remanescente foi ajustado para 2-3 com cloreto de hidrogênio úaq, 6 Mõ. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração e secos para produzir 170 mg ú8%õõ do composto titular como um s% lido branco.



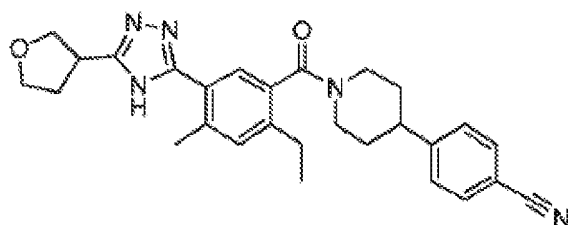
Composto 1%0. 4-ú1-ú2-Ciclopropil-5-ú5-úmetoximetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-4-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular ú115,5 mg, s% ldo branco, 51õõ foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 181, usando o composto 1%0.8 ú150 mgõ em vez do composto 181.%. m/z úES+õ 456 úM+Hõ⁺.



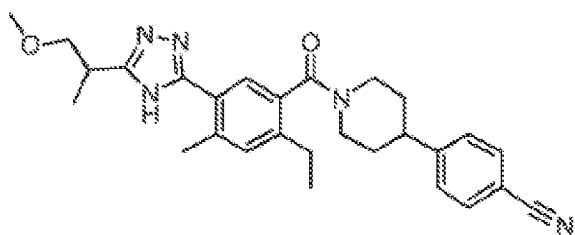
Composto 181.1. Ácido 2-etil-5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-4-metilbenzóico. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 180.8.



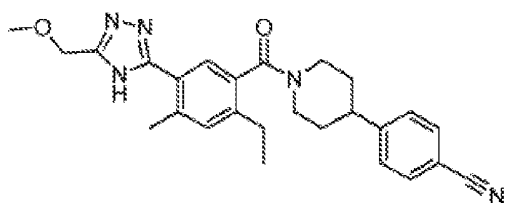
Composto 181. 4-(1-(2-Etil-5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular 74,8 mg, sólido branco, 33°C foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 181, usando o composto 181.1 145 mg em vez do composto 181.%. m/z ES+ 458 $M+H^+$.



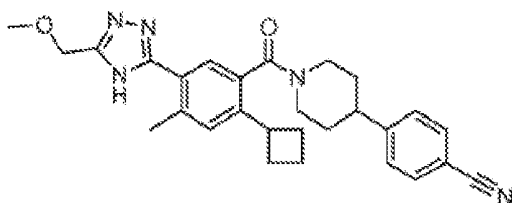
Composto 182. 4-(1-(2-Etil-4-metil-5-(2-tetrahydrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 181. m/z ES+ 470 $M+H^+$.



Composto 1%3. 4-ú1-ú2-Etil-5-ú5-ú1-metoxipropan-2-ilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-4-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 1%1. m/z úES+õ 472 úM+Hõ⁺.

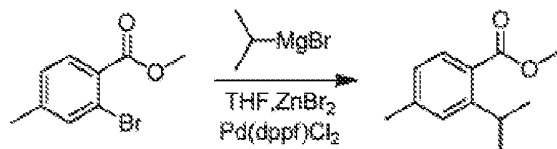


Composto 1%4. 4-ú1-ú2-Etil-5-ú5-úmetoximetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-4-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 1%1. m/z úES+õ 444 úM+Hõ⁺.

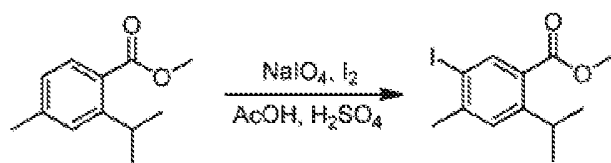


Composto 1%5. 4-ú1-ú2-Ciclobutil-5-ú5-úmetoximetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-4-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares

àqueles usados para a preparação do composto 1%0. m/z $\hat{u}$ ES+ $\hat{o}$ 470 $\hat{u}$ M+H $\hat{o}^+$.

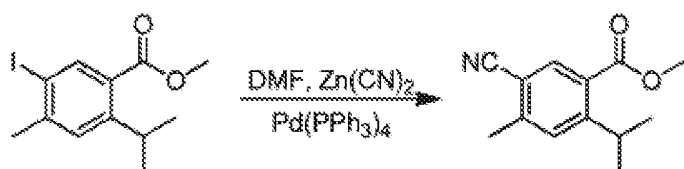


Composto 1%6.1. Metil 2-isopropil-4-metilbenzoato. A uma mistura agitada de dibromozinco $\hat{u}$ 3%,0 g, 173 mmol, 4,00 equiv $\hat{o}$ em THF $\hat{u}$ 500 mL $\hat{o}$ sob nitrogênio a -48°C foi adicionado, gota a gota, brometo de isopropilmagnésio $\hat{u}$ 3M em THF, 170 mmol $\hat{o}$ por um período de 30 minutos. Pd $\hat{u}$ dppf $\hat{o}$ Cl₂ $\hat{u}$ 0,5 g, 0,05 equiv $\hat{o}$ e metil 2-bromo-4-metilbenzoato $\hat{u}$ 10,0 g, 43,7 mmol, 1,00 equiv $\hat{o}$ foram adicionados à mistura de reação mencionada acima. Após agitação por 1 hora a -48°C, a mistura de reação foi resfriada bruscamente pela adição cuidadosa de 500 mL de NH₄Cl $\hat{u}$ aq. $\hat{o}$. A mistura resultante foi extraída com 3x500 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3x 500 mL de salmoura e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com éter de petróleo $\hat{u}$ 1p1 $\hat{u}$ como eluente. Isto resultou em 6,50g $\hat{u}$ 77% $\hat{o}$ de metil 2-isopropil-4-metilbenzoato como um óleo amarelo.

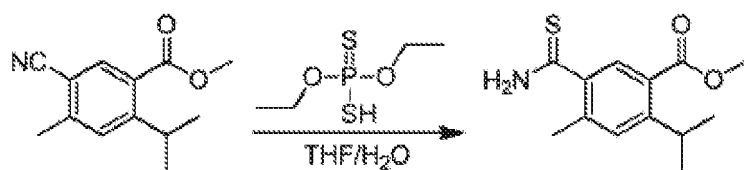


Composto 1%6.2. Metil 5-iodo-2-isopropil-4-metilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 2-isopropil-4-metilbenzoato $\hat{u}$ composto 1%6.1, 6,50 g, 33,8 mmol, 1,00 equiv $\hat{o}$ em ácido acético $\hat{u}$ 60 mL $\hat{o}$. Iodeto $\hat{u}$ %,50 g, 37,4 mmol, 1,10 equiv $\hat{o}$, periodato de sódio $\hat{u}$ 3,60 g, 16,8

mmol, 0,50 equivô e ácido sulfúrico ú0,500 g, 0,15 equivô foram adicionados à mistura de reação. A solução resultante foi agitada durante a noite a 100°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi resfriada bruscamente com Na₂S₂O₃ úaq., sat.ô. A mistura foi extraída com 3x100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3x100 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sôdio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 6,00 g ú56% de metil 5-iodo-2-isopropil-4-metilbenzoato como um ôleo amarelo.

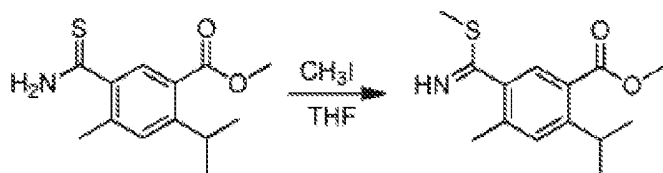


Composto 1%6.3. Metil 5-ciano-2-isopropil-4-metilbenzoato. O composto titular ú0,8 g, sólido branco, 37%ô foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 181.5, usando o composto 1%6.2 ú3,20 gô em vez do composto 181.4.

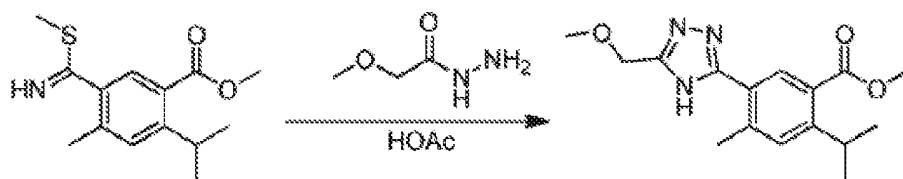


Composto 1%6.4. Metil 5-carbamotioil-2-isopropil-4-metilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 5-ciano-2-isopropil-4-metilbenzoato úcomposto 1%6.3, 800 mg, 3,68 mmol, 1,00 equivô em tetrahidrofurano'H₂O ú10'5 mLô. O,0% -dietil ditiofosfato ú2,05 g, 11,0 mmol, 3,00 equivô foi adicionado à mistura de reação. A solução resultante foi agitada por 15 horas a

85°C em um banho de óleo úPRECAUÇÃOú ocorrência de evolução de gás significativa - esta e todas as outras reações descritas aqui devem ser realizadas em capelas químicas bem ventiladas). Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi extraída com 2x100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas úNa₂SO₄) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo ú1µ100-1µ50-1µ0) como eluente para fornecer 0,800 g ú86%) de metil 5-carbamotioil-2-isopropil-4-metilbenzoato como um óleo amarelo.

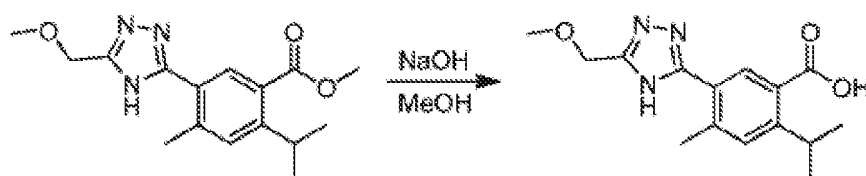


Composto 1º 6.5. Metil 5-úiminoúmetiltio)metil)-2-isopropil-4-metilbenzoato. O composto titular ú0,800 g, óleo amarelo, 2%) foi preparado usando um procedimento similar úquele usado para a preparação do composto 181.7, usando o composto 1º 6.4 ú820 mg) em vez do composto 181.6.

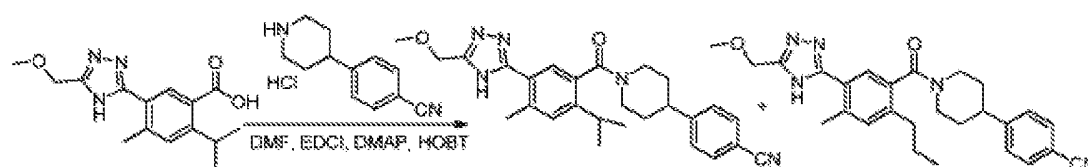


Composto 1º 6.6. Metil 2-isopropil-5-ú5-úmetoximetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-metilbenzoato. Uma solução de metil 5-úiminoúmetiltio)metil)-2-isopropil-4-metilbenzoato (composto 1º 6.5, 800 mg, 3,01 mmol, 1,00 equiv) e 2 metoxiacetohidrazida (composto 1º 0.6, 1,00 g, 18,3mmol, 5,00 equiv) em ácido acético ú30 mL) foi agitada por 2

horas a 80°C em um banho de óleo, em seguida, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:50-1:20 como eluente para produzir 250 mg de metil 2-isopropil-5-(5-metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-4-metilbenzoato como um óleo límpido.

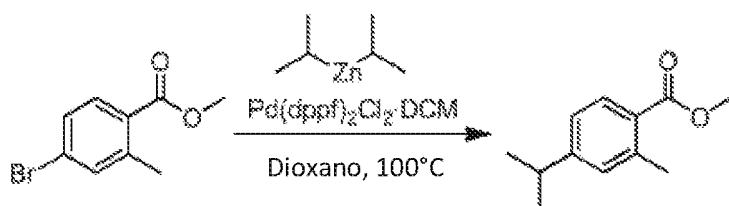


Composto 16.7. Ácido 2-isopropil-5-(5-metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-4-metilbenzóico. O composto titular 0,20 g, sólido branco, 84% foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 181%, usando o composto 16.6 (250 mg) em vez do composto 181.8.

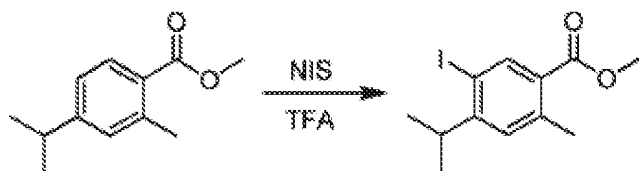


Composto 16. 4-(1-(2-isopropil-5-(5-metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il benzonitrila e Composto 17. 4-(1-(2-isopropil-5-(5-metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-metil-2-propilbenzoil)piperidin-4-il benzonitrila. A uma solução de ácido 2-isopropil-5-(5-metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-4-metilbenzóico (composto 16.7, 200 mg, 0,6 mmol, 1,00 equiv) em DMF (20 mL) foram adicionados EDCI (200 mg, 1,04 mmol, 1,51 equiv), DMAP (250 mg, 2,05 mmol, 2,6 equiv) e HOBt (110 mg, 0,81 mmol, 1,18 equiv). Após agitação por 30 minutos à

temperatura ambiente, o composto 1.5 (142 mg, 0,640 mmol, 0,2 equiv) foi adicionado e a solução resultante foi agitada por 15 horas a 25°C, depois resfriada bruscamente com 100 mL de água gelada. A mistura resultante foi extraída com 2x200 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x100 mL de salmoura, então secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo (1:50-1:1-1:0) como eluente. O produto bruto (120 mg) foi adicionalmente purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: #1-Pre-HPLC-001 (Shimadzu) (Coluna, Shodde Prep C18, 1x150mm 5µm; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN (40,0% CH₃CN até 55,0% em 8 minutos, até 100,0% em 1 minuto, abaixo de 40,0% em 1 minuto); Detector, Waters 2482 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 57,4 mg (18%) do composto 16 e 11,7 mg (4%) do composto 17 como sólidos brancos. Composto 16. *m/z* (ES+) 458 (M+H). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,65-7,62 (m, 2H), 7,55-7,28 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,04-2,86 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,88-1,68 (m, 5H), 1,31-1,26 (m, 6H). Composto 17. *m/z* (ES+) 458 (M+H). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,66-7,63 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,82-3,58 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,18-3,05 (m, 2H), 3,04-2,81 (m, 2H), 2,73-2,45 (m, 5H), 1,88-1,54 (m, 6H), 1,05-0,81 (m, 3H).



Composto 1%8.1. Metil 4-isopropil-2-metilbenzoato. Um balão de vidro seco com barra de agitação foi expurgado com nitrogênio e carregado com diisopropil zinco 25 mL de uma solução 1M em THF, 25 mmol, 2,0 equivô. Então, adicionou-se metil 4-bromo-2-metilbenzoato 152.1, 2,86 g, 12,5 mmol, 1,0 equivô em 1,4-dioxano 25 mL, seguido por adição de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 1,02 g, 1,25 mmol, 0,1 equivô exotérmico após adição de catalisador. O sistema foi expurgado com nitrogênio adicional e depois argônio, aquecido a 100°C por 4 horas e, em seguida, agitado à temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi cuidadosamente resfriada bruscamente com 1M HCl aq., 12 mL, algum borbulhamento, então diluída com água 100 mL e etil acetato 150 mL e misturada. A mistura foi filtrada através de celite e lavada com água e etil acetato 2x25 mL cada. As camadas foram separadas e a aquosa foi extraída com adição de etil acetato 50 mL. As orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 50 mL, secas Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica hexanos para 6% etil acetato para obtenção do composto titular como um óleo incolor 2,31 g, 6%. ^1H RMN 400 MHz, CDCl_3 : δ 7,86 d com estrutura fina, $J = 8,8$ Hz, 1H, 7,12-7,07 m, 2H, 3,87 s, 3H, 2,50 septet, $J = 6,8$ Hz, 1H, 2,55 s, 3H, 1,25 d, $J = 6,8$ Hz, 6H.



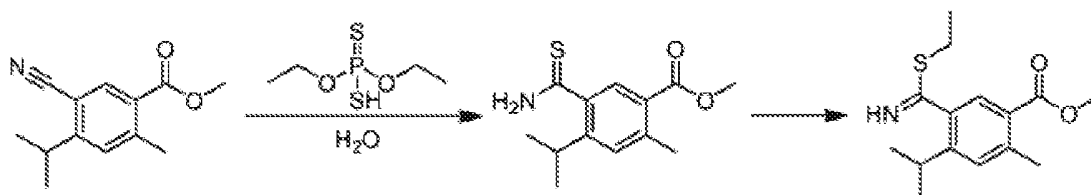
Composto 1%8.2. Metil 5-iodo-4-isopropil-2-metilbenzoato. À metil 4-isopropil-2-metilbenzoato 1%8.1, 2,31 g, 12,0 mmol, 1,0 equivô em um balão de vidro de 100 mL foi

cuidadosamente adicionado TFA 24 mL e a mistura foi arrefecida para 0°C. N-Iodossuccinimida 2,70 g, 12,0 mmol, 1,0 equiv foi adicionada em porções por 2 minutos e a mistura resultante foi adicionada sob nitrogênio, agitada a 0°C por 20 minutos e, depois, à temperatura ambiente por 15 horas. A mistura foi cuidadosamente diluída para uma mistura de diclorometano 50 mL e adicionada a fosfato dissódico aquoso saturado para manter um pH acima de 3 úfosfato dissódico total a cerca de 500 mL. A mistura foi bem agitada, separada e a aquosa foi extraída com DCM adicional 5x25 mL. As orgânicas combinadas foram lavadas com uma mistura de sulfito de sódio saturado 10 mL mais água 40 mL seguido por salmoura 50 mL, secas Na₂SO₄, filtradas e removidas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica úhexanos para 3% etil acetato para obtenção do composto titular como um óleo marrom claro. 3,5 g, 4% ¹H RMN 400 MHz, CDCl₃ μ 8,35 μ s, 1H, 7,08 μ s, 1H, 3,87 μ s, 3H, 3,17 μ septet, *J* = 6,8 Hz, 1H, 2,5 μ s, 3H, 1,23 μ d, *J* = 6,8 Hz, 6H.



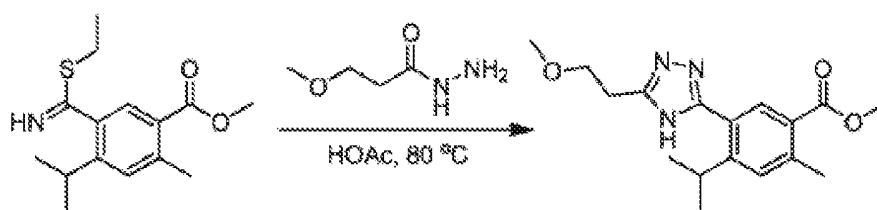
Composto 18.3. Metil 5-ciano-4-isopropil-2-metilbenzoato. A um balão de vidro seco foram adicionados metil 5-iodo-4-isopropil-2-metilbenzoato úcomposto 18.2, 2,00 g, 6,2 mmol, 1,0 equiv, cianeto de zinco 1,48 g, 12,6 mmol, 2,0 equiv, DMF 20 mL e PdúPPh₃ 364 mg, 0,315 mmol, 0,05 equiv. O sistema foi expurgado com nitrogênio seguido por argônio e a mistura foi aquecida a 100°C por 15 horas. A reação foi permitida arrefecer para temperatura ambiente,

então diluída com etil acetato ú50 mLõ e resfriada bruscamente com 1M FeSO₄ ú25 mLõ. A mistura foi agitada vigorosamente por 40 minutos, então filtrada através de celite e lavada com 1M FeSO₄ ú15 mLõ, água ú50 mLõ e etil acetato ú150 mLõ. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com etil acetato ú50 mLõ. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura ú4x100 mLõ, secas úNa₂SO₄õ, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica úhexanos para 8% etil acetatoõ para obtenção do composto titular ú1,14 g, 83%õ. ¹H RMN ú400 MHz, CDCl₃õ, δ 8,1õ ús, 1Hõ, 7,25 ús, 1Hõ, 3,õ 1 ús, 3Hõ, 3,37 úsept, *J* = 6,8 Hz, 1Hõ, 2,67 ús, 3Hõ, 1,32 úd, *J* = 6,8 Hz, 6Hõ.



Composto 1õ 8.4. Metil 5-úúetiltioõúiminoõmetilõ-4-isopropil-2-metilbenzoato. Metil 5-ciano-4-isopropil-2-metilbenzoato úcomposto 1õ 8.3, 1,12 g, 5,16 mmol, 10 equivõ, O,O'-dietil ditiofosfato úõ 0%õ ú2,0 mL, 10,7 mmol, 2,1 equivõ e água ú200 õ Lõ foram adicionados a um fasco de 16 mL e a mistura foi aquecida com a tampa frouxa a 80°C por 85 horas úPRECAUÇÃÕõ ocorrência de evolução de gás significativa - esta e todas as outras reaçõ es descritas aqui devem ser realizadas em capelas químicas bem ventiladasõ. É importante salientar que O,O'-dietil ditiofosfato ú0,5 mL, 2,7 mmol, 0,5 equivõ e água ú50 õ Lõ adicionais foram adicionados em 6 horas e 14 horas. A tioamida intermediária também é observada por LC/MS durante a reação, e é aquecida até que a conversão para o produto desejado seja completa. A mistura de reação foi diluída com

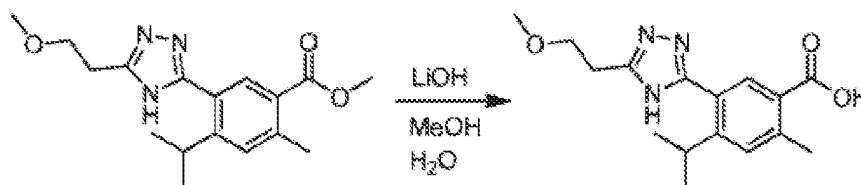
etil acetato 75 mL e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado 20 mL, seguido por 1M NaH₂PO₄ 10 mL e salmoura 10 mL. As orgânicas foram secas Na₂SO₄, filtradas e removidas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica hexanos para 25% etil acetato para obtenção de um óleo incolor 1,12 g, 78% *o.m/z* ES+ 280 *uM*+H⁺.



Composto 18.5. Metil 4-isopropil-5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzoato. Metil 5-

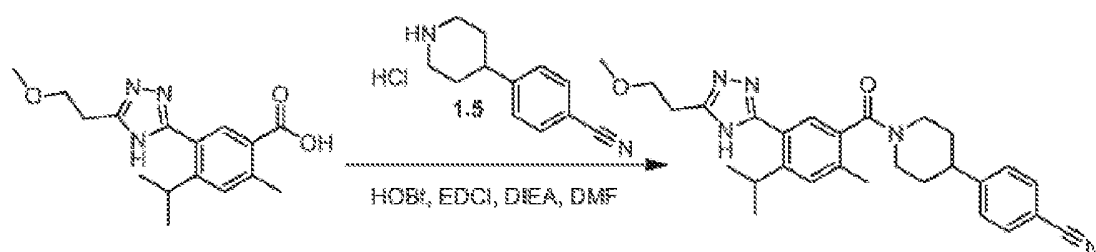
(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzoato

Composto 18.4, 33 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv, 3-metoxipropanohidrazida Composto 143.1, 21 mg, 0,18 mmol, 1,5 equiv e ácido acético 1,2 mL foram adicionados a um frasco de 4-mL e aquecidos a 80 °C com uma tampa frouxa por 4 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em DCM 10 mL, lavado com NaHCO₃ saturado 5 mL e, depois, salmoura 5 mL, seco Na₂SO₄, filtrado e evaporado para um óleo incolor rendimento teórico. *m/z* ES+ 318 *uM*+H.



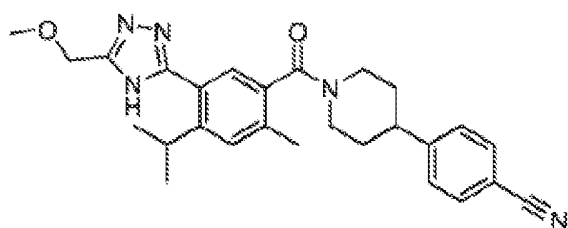
Composto 18.6. Ácido 4-isopropil-5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzôico. À metil 4-isopropil-

5-ú5-ú2-metoxietilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoato bruto úcomposto 1%8.5, 0,12 mmol, 1,0 equivõ da etapa anterior em um frasco de 4-mL foram adicionados hidróxido de lítio monohidratado ú10,1 mg, 0,24 mmol, 2,0 equivõ, metanol ú0,% mLõ e água ú0,3 mLõ. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas, em seguida a 50°C por 3 horas e 40°C por 17 horas. Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água ú7 mLõ mais NaHCO₃ saturado ú1 mLõ, e a aquosa foi lavada com dietil éter ú2 mLõ. A orgânica foi extraída com, novamente, uma mistura de água ú2 mLõ mais NaHCO₃ saturado ú0,5 mLõ. A aquosa combinada foi acidificada para pH = 3 com 1M H₃PO₄ e extraída com diclorometano ú3x5 mLõ. As orgânicas foram secas úNa₂SO₄õ, filtradas e removidas *in vacuo* para obtenção do composto titular como um sólido ceroso branco ú31,5 mg, 88% ao longo de duas etapasõ. *m/z* úES+õ 304 úM+Hõ⁺.

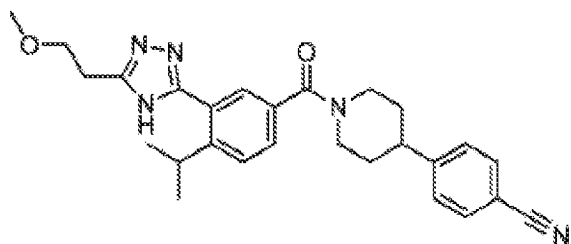


Composto 1%8. 4-ú1-ú4-Isopropil-5-ú5-ú2-metoxietilõ4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A um frasco de 4-mL foram adicionados ácido 4-isopropil-5-ú5-ú2-metoxietilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzóico úcomposto 1%8.6, 31 mg, 0,10 mmol, 1,0 equivõ, cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5, 23 mg, 0,10 mmol, 1,0 equivõ, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol ú20% em peso de águaõ ú22 mg, 0,13 mmol, 1,25 equivõ, cloridrato de 1-etil-3-ú3-dimetilaminopropilõcarbodiimida ú21,5 mg, 0,11 mmol, 1,1

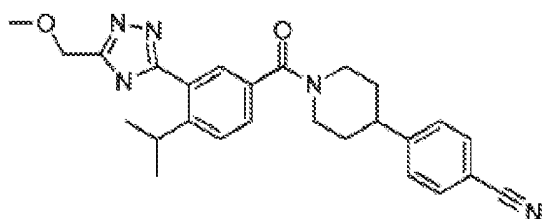
equivõ, DMF ú1 mLõ e DIEA ú71 µL, 0,41 mmol, 4 equivõ. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas, então diluída com etil acetato ú10 mL e lavada com salmoura ú10 mL. A aquosa foi extraída com, novamente, etil acetato ú3 mLõ e as orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ saturado ú5 mLõ, 1 M NaH₂PO₄ ú5 mLõ e salmoura ú5 mLõ. As orgânicas foram secas úNa₂SO₄, filtradas e removidas *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado por TLC preparativa úDCM/8% MeOH para obtenção do composto titular como um sólido esbranquiçado. ú23 mg, 48%. *m/z* úES+õ 472 úM+Hõ⁺.



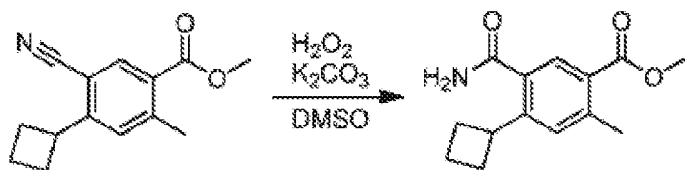
Composto 10 . 4-(4-isopropil-5-metoximetil-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil-piperidin-4-il-benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-isopropil-5-metoxietil-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil-piperidin-4-il-benzonitrila úcomposto 10 8õ. *m/z* úES+õ 458 úM+Hõ⁺.



Composto 200. 4-ú1-ú4-Isopropil-3-ú5-ú2-metoxietilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-isopropil-5-ú5-ú2-metoxietilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1%8õ. m/z úES+õ 458 úM+Hõ⁺.

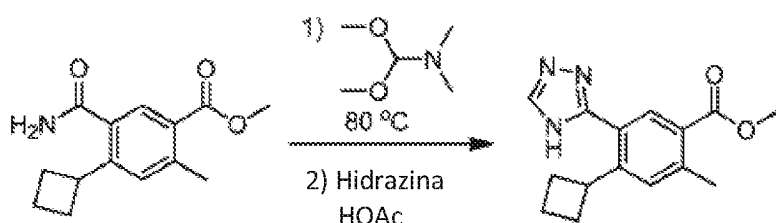


Composto 201. 4-ú1-ú4-Isopropil-3-ú5-úmetoximetilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-isopropil-5-ú5-ú2-metoxietilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1%8õ. m/z úES+õ 444 úM+Hõ⁺.

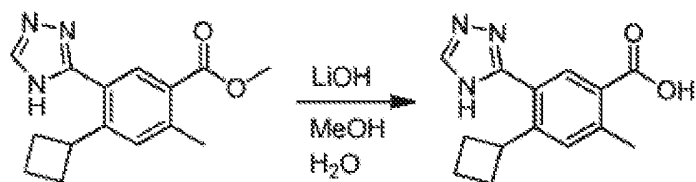


Composto 202.1. Metil 5-carbamoil-4-ciclobutil-2-metilbenzoato. A um frasco de 8-mL foram adicionados metil 5-ciano-4-ciclobutil-2-metilbenzoato ú152.4, 100 mg, 0,436 mmol, 1,0 equivõ , carbonato de potássio ú181 mg, 1,31 mmol, 3,0 equivõ e DMSO ú2,2 mLõ , e agitação foi iniciada. Peróxido de hidrogênio ú50% em pesoõ ú176 µL, 3,05 mmol, 7,0 equivõ foi adicionado ao longo de cerca de 1 minuto. A

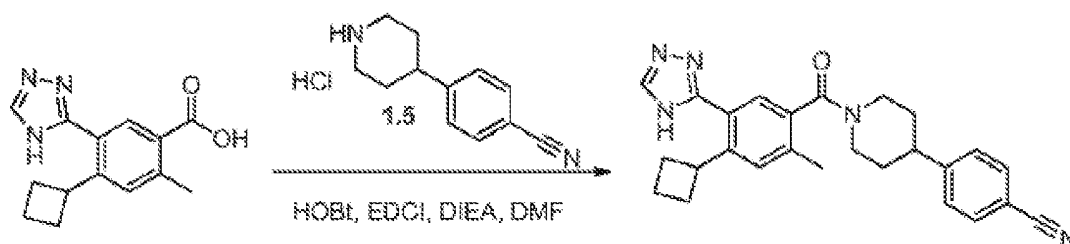
mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, então diluída em salmoura 10 mL mais 1M H_3PO_4 1,5 mL. A mistura foi extraída com etil acetato 10 mL x 1,3 mL x 1. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 10 mL mais algumas gotas de 1M H_3PO_4 , seguido por uma mistura de água 10 mL mais NaHCO_3 saturado 1 mL, e finalmente salmoura 5 mL. As orgânicas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas para obtenção do composto titular como um sólido branco 5 mg, 55%. m/z $[\text{ES}^+]$ 248,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Composto 202.2. Metil 4-ciclobutil-2-metil-5- H -1,2,4-triazol-3-ilbenzoato. A um frasco foi adicionado metil 5-carbamoyl-4-ciclobutil-2-metilbenzoato (composto 202.1, 5 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv) e, em seguida, *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal 1 mL foi adicionado. A mistura foi aquecida a 80 °C por 5 horas, então os solventes foram removidos *in vacuo*. Ao resíduo foram adicionados ácido acético 400 μL e uma solução de hidrazina anidra 8,2 μL , 0,26 mmol, 1,1 equiv em ácido acético 100 μL . À suspensão espessa resultante foi adicionado ácido acético adicional 500 μL e a mistura foi agitada a 80 °C por 1,5 horas, em seguida, os solventes foram removidos *in vacuo*. Etil acetato 5 mL e DCM 5 mL foram adicionados (alguns sólidos não dissolvidos). As orgânicas foram lavadas com NaHCO_3 saturado 10 mL e salmoura 5 mL, e removidas *in vacuo* para obtenção do composto titular como um sólido branco (rendimento teórico). m/z $[\text{ES}^+]$ 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

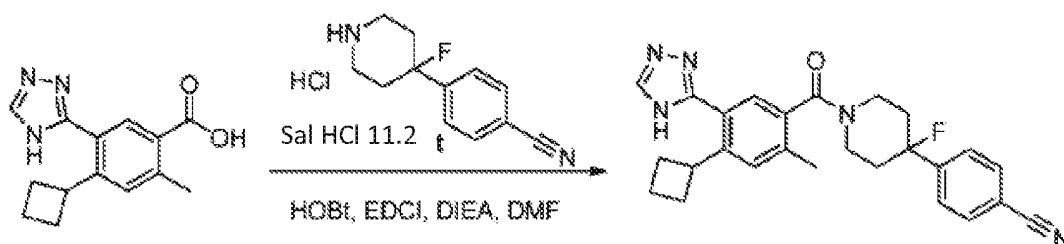


Composto 202.3. Ácido 4-ciclobutil-2-metil-5- $\text{H-1,2,4-triazol-3-il}$ benzóico. À metil 4-ciclobutil-2-metil-5- $\text{H-1,2,4-triazol-3-il}$ benzoato bruto composto 202.2 , 0,24 mmol, 1,0 equivô da etapa anterior em um frasco de 4-mL foram adicionados metanol 1,5 mL , água 0,5 mL e hidróxido de lítio monohidratado 20 mg , 0,48 mmol, 2,0 equivô. A mistura resultante foi agitada a 40°C por 42 horas. A mistura de reação foi diluída em água 5 mL , acidificada para pH 3 com 1M H_3PO_4 e extraída com DCM $\text{3}\times\text{5 mL}$. As orgânicas foram secas Na_2SO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo* para obtenção do composto titular como um sólido branco 61 mg , 86% ao longo de duas etapas. m/z ES^+ 258 $\text{M}+\text{H}^+$.



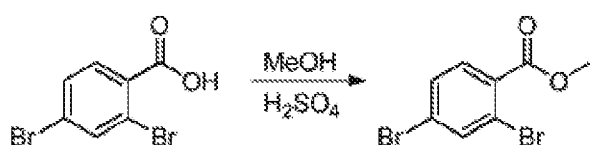
Composto 202. 4- $\text{H-1,2,4-triazol-3-il}$ -4-ciclobutil-2-metil-5- $\text{H-1,2,4-triazol-3-il}$ benzoilôpiperidin-4- $\text{H-1,2,4-triazol-3-il}$ benzonitrila. A um frasco de 4-mL foram adicionados ácido 4-ciclobutil-2-metil-5- $\text{H-1,2,4-triazol-3-il}$ benzóico composto 202.3 , 31 mg, 0,12 mmol, 1,0 equivô, cloridrato de 4- $\text{H-1,2,4-triazol-3-il}$ benzonitrila composto 1.5 , 27 mg, 0,12 mmol, 1,0 equivô, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol 20 em peso de

água 25 mg, 0,15 mmol, 1,25 equiv, cloridrato de etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida 25 mg, 0,13 mol, 1,1 equiv, DMF 0,6 mL e DIEA 83 µL, 0,48 mmol, 4 equiv. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, então diluída com etil acetato 10 mL e lavada com 1M NaH₂PO₄ 5 mL. A aquosa foi extraída com, novamente, etil acetato 3 mL e as orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 5 mL, NaHCO₃ saturado 5 mL e salmoura 5 mL. As orgânicas foram secas Na₂SO₄, filtradas e removidas *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado por TLC preparativa 8% MeOH para obtenção do composto titular como um sólido branco 23 mg, 46% *o.m/z* ES+ 426 M+H.

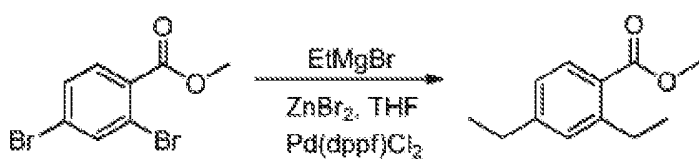


Composto 203. 4-(4-(4-ciclobutil-2-metil-5H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il benzonitrila. A um frasco de 4-mL foram adicionados ácido 4-ciclobutil-2-metil-5H-1,2,4-triazol-3-il benzoico (composto 02.3, 31 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv), 4-(4-fluoropiperidin-4-il) benzonitrila (composto 11.2, 31 mg, 0,13 mmol, 1,1 equiv), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol 20 em peso de água 25 mg, 0,15 mmol, 1,25 equiv, cloridrato de etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida 25 mg, 0,13 mol, 1,1 equiv, DMF 0,6 mL e DIEA 83 µL, 0,48 mmol, 4 equiv. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, então diluída com etil acetato 10 mL e lavada com 1M NaH₂PO₄ 5 mL. A aquosa foi extraída com, novamente, etil acetato 3 mL e as orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 5 mL, NaHCO₃ saturado 5 mL e salmoura 5 mL.

As orgânicas foram secas Na_2SO_4 , filtradas e removidas *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado por TLC preparativa DCM/MeOH para obtenção do composto titular com um sólido branco 30 mg, 56% m/z ES^+ 444 $\text{M}+\text{H}^+$.

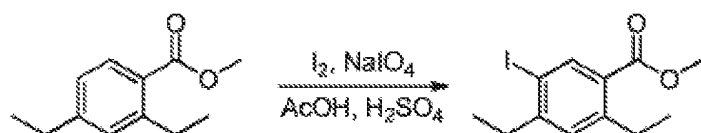


Composto 204.1. Metil 2,4-dibromobenzoato. Uma solução de ácido 2,4-dibromobenzóico 52,0 g, 176 mmol, 1,00 equiv, 5% e ácido sulfúrico 20 mL em metanol 400 mL foi agitada a 0°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 500 mL de etil acetato e lavado com 3x100 mL de H₂O, seguido por 1x100 mL de NaHCO₃ aq., sat. Observação: ocorrência de evolução de gás. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. Isto resultou em 45,0 g 78% de metil 2,4-dibromobenzoato como um óleo amarelo.

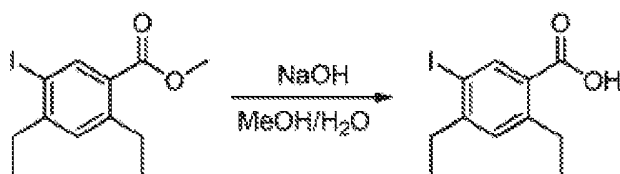


Composto 204.2. Metil 2,4-diethylbenzoato. A uma mistura agitada de ZnBr₂ 40,0 g, 176 mmol, 5,44 equiv, 5% em THF 100 mL sob nitrogênio a 0°C foi adicionado, gota a gota, EtMgBr 60 mL, 3M em THF. Após 0,5 hora a 0°C, a temperatura foi baixada para -78°C e PdCl₂(dppf) 3,72 g, 5,03 mmol, 0,16 equiv, 5% foi adicionado, seguido pela adição gota a gota de uma solução de metil 2,4-dibromobenzoato (composto 204.1, 10,0 g, 32,3 mmol, 1,00

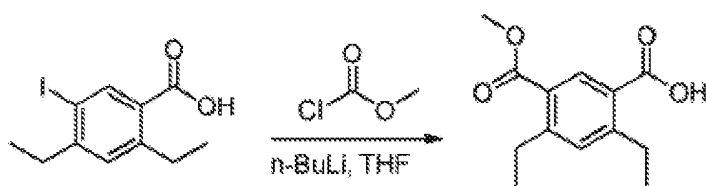
equiv, 5% em THF 200 mL. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, então cuidadosamente resfriada bruscamente com água e depois HCl aq., 1M. A mistura resultante foi extraída com 3x500 mL de etil acetato, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3x50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:6 como eluente para fornecer 6,30 g 6% de metil 2,4-dietilbenzoato como um óleo incolor.



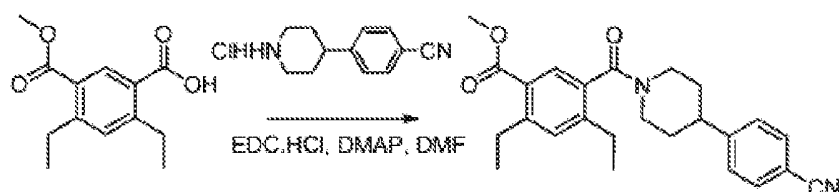
Composto 204.3. Metil 2,4-dietil-5-iodobenzoato. O composto titular 4,0 g, óleo amarelo claro, 6% foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 181.4, usando o composto 204.2 3,50 g em vez do composto 181.3.



Composto 204.4. Ácido 2,4-dietil-5-iodobenzóico. O composto titular 3,24 g, sólido branco, 85% foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 181.%, usando o composto 204.3 4,00 g em vez do composto 181.8.

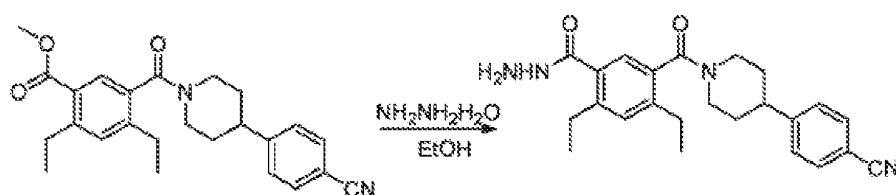


Composto 204.5. Ácido 2,4-dietil-5-
 úmetoxicarbonilõbenzóico. A uma solução agitada de ácido
 2,4-dietil-5-iodobenzóico úcomposto 204.4, 500 mg, 1,64
 mmol, 1,00 equiv, %0%õ em tetrahydrofurano ú20 mLõ a -78°C
 sob nitrogênio foi adicionada, gota a gota, uma solução de
 $n\text{-BuLi}$ ú1,73 mL, 4,10 mmol, 2,36 M em THFõ. Após 5 minutos,
 uma solução de metil cloroformato ú0,315 mL, 4,10 mmol 2,50
 equivõ em THF ú5 mLõ foi adicionada gota a gota à reação a
 -78°C ao longo de 5 minutos. A reação foi agitada por mais
 5 minutos a -78°C e então cuidadosamente resfriada
 bruscamente com 10 mL de água. O pH foi ajustado para 1-2
 com ácido clorídrico ú6Mõ e a mistura resultante foi
 extraída com etil acetato ú2x30 mLõ. As camadas orgânicas
 combinadas foram lavadas com 20 mL de salmoura, então secas
 sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O
 resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel
 de sílica com etil acetato/éter de petróleo ú1:20õ como
 eluente para produzir %6 mg ú25%õ do composto titular como
 um sólido esbranquiçado.

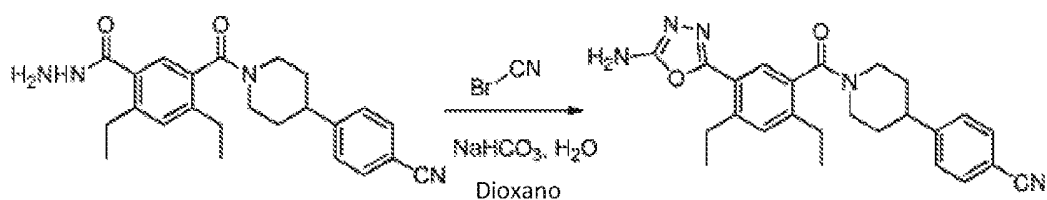


Composto 204.6. Metil 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-
 carbonilõ-2,4-dietilbenzoato. A um balão de vidro foi
 adicionada uma solução de ácido 2,4-dietil-5-
 úmetoxicarbonilõbenzóico úcomposto 204.5, 500 mg, 2,12

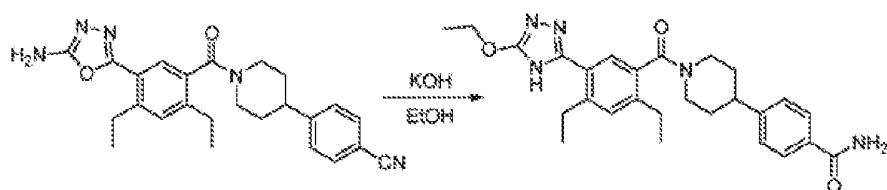
mmol, 1,00 equivô, cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilôbenzonitrila úcomposto 1.5, 470 mg, 2,12 mmol, 1 equivô, EDC-HCl ú810 mg, 4,24 mmol, 2,00 equivô e 4-dimetilaminopiridina ú520 mg, 4,24 mmol, 2 equivô em *N,N*-dimetilformamida ú15 mL. A reação foi agitada duante a noite a 25°C. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi diluída com 30 mL de etil acetato, então lavada com 1x20 mL de NH₄Cl úaq.ô e 1x20 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica com uma mistura solvente de etil acetato e éter de petróleo ú1ú1ô para produzir 500 mg ú60%ô do composto titular como um sólido amarelo claro.



Composto 204.7. 5-ú4-ú4-Cianofenilôpiperidina-1-carbonilô-2,4-dietilbenzohidrazida. A uma solução do composto 204.6 ú500 mg, 1,05 mmol, 1,00 equiv, 85%ô em etanol ú6 mLô foi adicionado hidrato de hidrazina ú3 mLô. A solução resultante foi agitada durante a noite a 0°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com 20 mL de etil acetato, em seguida lavado com 1x5 mL de salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol ú20ú1ô como eluente para produzir 260 mg ú55%ô do composto desejado como um sólido amarelo.

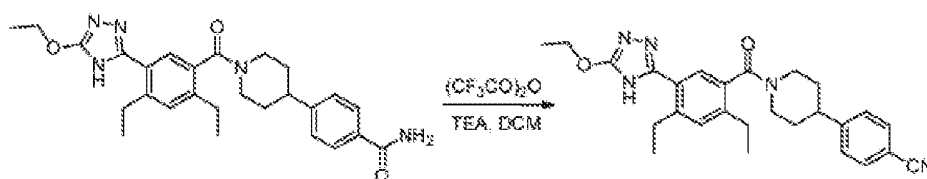


Composto 204.8. 4-ú1-ú5-ú5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilõ-2,4-dietilbenzoilõpiperidín-4-ilõbenzonitrila. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2,4-dietilbenzohidrazida úcomposto 204.7, 100 mg, 0,220 mmol, 1,00 equiv, %0 ã õ em uma mistura solvente de água ú2 mLõ e dioxano ú3 mLõ. Bicarbonato de sódio ú62 mg, 0,740 mmol, 3,00 equivõ foi adicionado à mistura de reação à temperatura ambiente e esta foi agitada por 5 minutos. BrCN ú75 mg, 0,740 mmol, 3,00 equivõ foi então adicionado à reação à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente, então resfriada bruscamente com 30 mL de FeSO₄ úaq., sat.õ e diluída com etil acetato. A mistura resultante foi vigorosamente agitada, então filtrada através de celite e lavada com 1M FeSO₄, água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 100 mg ú8% ã õ do composto titular como m sólido amarelo. O composto foi usado na reação da etapa seguinte sem purificação adicional.



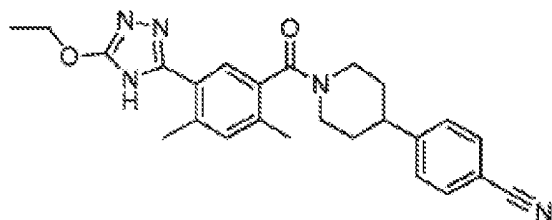
Composto 204.%. 4-ú1-ú5-ú5-Etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-

2,4-dietilbenzoilpiperidin-4-ilbenzamida. Uma mistura do composto 204.8 (100 mg, 0,200 mmol, 1,00 equiv, 85% e hidróxido de potássio (132 mg, 2,35 mmol, 10,0 equiv) em etanol (10 mL) foi agitada a 85°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o pH foi ajustado para 7 com ácido acético e a solução resultante foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com 50 mL de etil acetato, lavado com 2x20 mL de salmoura, então concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi seco em um forno a vácuo, antes de ser carregado em uma coluna de gel de sílica, e purificado com diclorometano/metanol (20:1) para fornecer 100 mg (85%) do composto titular como um sólido amarelo.

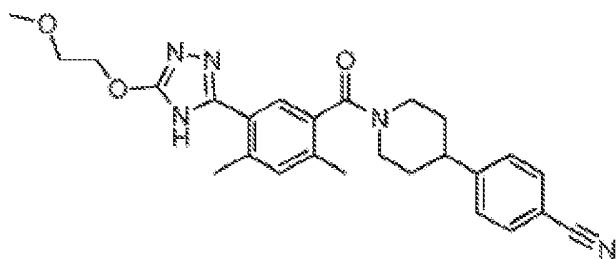


Composto 204. 4-(4-ethoxy-1,2,4-triazol-3-yl)-2,4-diethylbenzoyl piperidine-4-carboxylic acid. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de 4-(4-ethoxy-1,2,4-triazol-3-yl)-2,4-diethylbenzoyl piperidine-4-carboxamide (composto 204.8, 100 mg, 0,170 mmol, 1,00 equiv) em diclorometano (10 mL). Trietilamina (170 mg, 1,68 mmol, 8,00 equiv) foi adicionada à reação à temperatura ambiente, seguido por adição gota a gota de uma solução de (CF₃CO₂)₂O (160 mg, 0,760 mmol, 4,50 equiv) em diclorometano (0,5 mL) a 0-5°C. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por mais 2 horas. A mistura foi diluída com 60 mL de etil acetato, então lavada com 3x20 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por Prep-HPLC (SunFire Prep C18, 1%*150mm 5um,

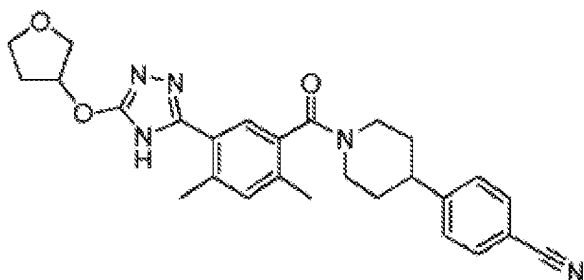
água com 0,05% TFA e CH₃CN ú53,0% CH₃CN até 65,0% em 8 minutos, até 100,0% em 2 minutos, abaixo de 53,0% me 1 minuto. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 50 mg ú50% do composto titular como um sólido branco. *m/z* úES+ 458 úM+H. ¹H RMN ú300 MHz, CD₃OD μ δ 7,63 úd, 2H, 7,45-7,30 úm, 4H, 4,8%-4,80 úm, 1H, sobreposto, 4,36 úq, 2H, 3,60-3,57 úm, 1H, 3,2%-3,23 úm, 1H, 3,1%-2,85 úm, 4H, 2,74-2,56 úm, 2H, 2,00-1,82 úm, 1H, 1,77-1,66 úm, 3H, 1,40 út, 3H, 1,30-1,21 úm, 3H, 1,11 út, 3H.



Composto 205. 4-ú1-ú5-ú5-Etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il-2,4-dimetilbenzoil-piperidin-4-il-benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il-2,4-dietilbenzoil-piperidin-4-il-benzonitrila úcomposto204. *m/z* úES+ 430 úM+H. ¹H RMN ú300 MHz, CD₃OD μ δ 7,6% úd, 2H, 7,52-7,47 úm, 3H, 7,2% ús, 1H, 4,8%-4,80 úm, 1H, sobreposto, 4,42-4,40 úm, 2H, 3,64-3,61 úm, 1H, 3,02-2,96 úm, 2H, 2,51 ús, 3H, 2,41 e 2,31 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3H, 2,05-2,02 úm, 1H, 1,77-1,46 úm, 3H, 1,45 út, 3H.

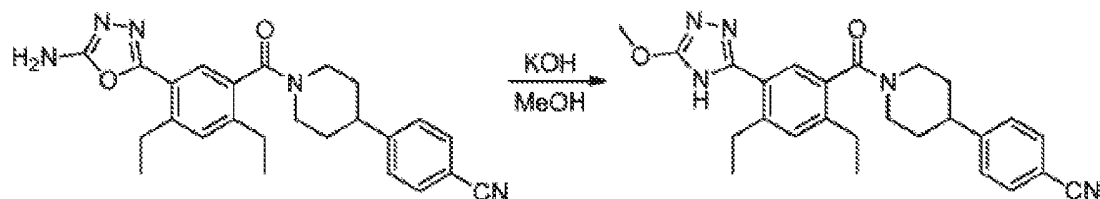


Composto 206. 4-ú1-ú5-ú5-ú2-Metoxietoxiô-4H-1,2,4-triazol-3-ilô-2,4-dimetilbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilô-2,4-dietilbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila úcomposto 204ô. m/z úES+ô 460 úM+Hô⁺.

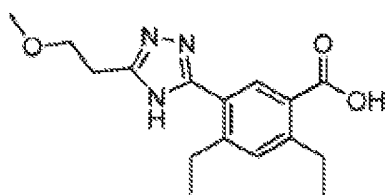


Composto 207. 4-ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú5-úútetrahidrofuran-3-ilôoxiô-4H-1,2,4-triazol-3-ilôbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilô-2,4-dietilbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila úcomposto 204ô. m/z úES+ô 472 úM+Hô⁺. ¹H RMN ú300 MHz, CD₃ODü δ 7,6% úd, J = 6,0 Hz, 2Hô, 7,58-7,37 úm, 3Hô, 7,30 úbr s, 1Hô, 5,40 úbr s, 1Hô, ~4,% ú1H parcialmente obscurecido por pico de água , 4,08-3%6 úm, 3H , 3,%6-3,88 úm, 1H , 3,71-3,58 úm, 1H , 3,33-3,2ú, 1H , 3,00 út com estrutura fina, J = %,0 Hz, 2H , 2,52 ús, 3Hô, 2,42 & 2,32 ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-CH₃,

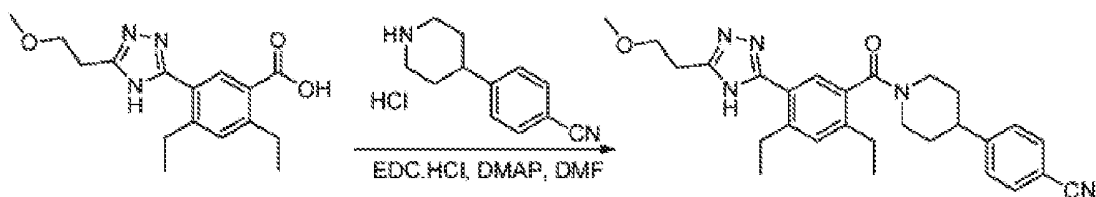
3H₃, 2,38-2,20 μ m, 2H₃, 2,08-1,97 μ m, 1H₃, 1,93-1,55 μ m, 3H₃.



Composto 208. 4- α - α ,4-Dietil-5- α -metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il β benzoil β piperidin-4-il β benzonitrila. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de 4- α - α - α -amino-1,3,4-oxadiazol-2-il β -2,4-dietilbenzoil β piperidin-4-il β benzonitrila α composto 204.8, 80,0 mg, 0,150 mmol, 1,00 equiv, 80% α e hidróxido de potássio α 104 mg, 1,85 mol, 10,00 equiv α em metanol α 10 mL α . A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol α 20 μ L α como eluente. O produto bruto α 50 mg α foi adicionalmente purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições α 1 α -Pre-HPLC-001 α Shimadzu α Coluna, SunFire Prep C18, 1 α *150mm 5 μ m; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN α 40% CH₃CN até 64% em 8 minutos, até 100% em 1 minuto, abaixo de 40% em 1 minuto α ; Detector, Waters 248 α 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 1,7 mg α 3% α do composto titular como um sólido branco. *m/z* α ES+ α 444 α M+H α . ¹H RMN α 300 MHz, CD₃OD α α 7,63 α d, *J* = 5,7 Hz, 2H α , 7,45-7,30 α m, 4H α , 4,85-4,80 α m, 1H α , 4,02 α s, 3H α , 3,65-3,62 α m, 1H α , 3,15-3,10 α m, 1H α , 2,90-2,84 α m, 4H α , 2,72-2,60 α m, 2H α , 2,02-2,00 α m, 1H α , 1,72-1,65 α m, 3H α , 1,30-1,25 α m, 3H α , 1,11 α t, 3H α .

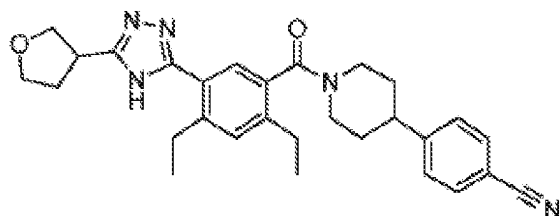


Composto 20%.1. Ácido 2,4-dietil-5-ú5-ú2-metoxietilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzóico. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 1%8.6, mas usando metil 2,4-dietil-5-iodobenzoato úcomposto 204.3 em vez do composto 1%8.2 como o maerial primário.

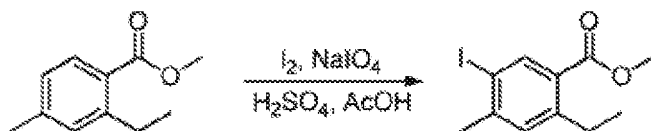


Composto 20%. 4-ú1-ú2,4-Dietil-5-ú5-ú2-metoxietilõ 4H-1,2,4-triazol-3-ilõ benzoilõ piperidin-4-ilõ benzonitrila. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de ácido 2,4-dietil-5-ú5-ú2-metoxietilõ -4H-1,2,4-triazol-3-ilõ benzóico úcomposto 20%.1, 300 mg, 0,%40 mmol, 1,00 equiv, %5 em *N,N*-dimetilformamida ú20 mL. Cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõ benzonitrila úcomposto 1.5, 243 mg, 1,0% mmol, 110 equiv, EDC·HCl ú380 mg, 1,%8 mmol, 2,00 equiv e -4 dimetilaminopiridina ú240 mg, 1,%6 mmol, 2,0% equiv foram adicionados à mistura de reação. A solução resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, então diluída com 100 mL de etil acetato. A camada orgânica foi lavada com 3x15 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil

acetato como eluente. O produto bruto 300 mg foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: 1. Pre-HPLC-001 2. Shimadzu 3. 4. Coluna, SunFire Prep C18, 150mm 5um; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN 35% CH₃CN até 60% em 8 minutos, até 100% em 1 minuto, a 35% em 1 minuto; Detector, Waters 2487 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 188 mg 42% do composto titular como um sólido branco. m/z ES+ 472 M+H⁺.

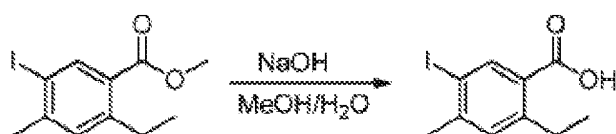


Composto 210. 4-(1-(2,4-Dietil-5-(5-tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulação e químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(1-(2,4-dietil-5-(5-2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il benzonitrila (composto 20), mas usando tetrahidrofuran-3-carbohidrazida (composto 38.2) em vez de 3-metoxipropanohidrazida (composto 143.1). m/z ES+ 484,05 M+H⁺.

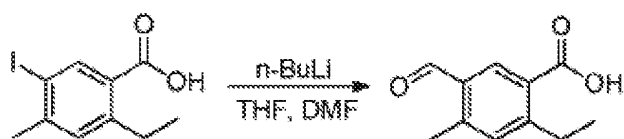


Composto 211.2. Metil 2-etil-5-iodo-4-metilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 2-etil-4-metilbenzoato (composto 48.1, 12,5 g, 70,1 mmol, 1,00 equiv) em AcOH (100 mL). NaIO₄ (7,51 g, 35,1 mmol, 0,50

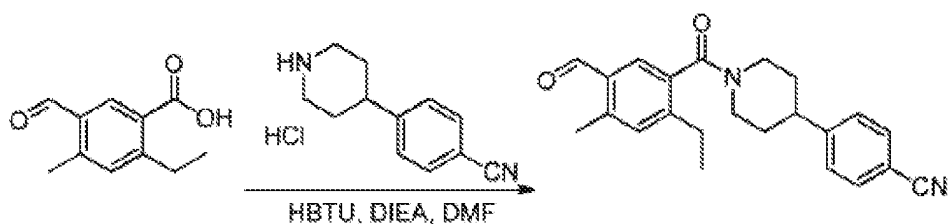
equivõ e I_2 21,4 g, 84,3 mmol, 1,20 equivõ foram adicionados em porções a 25°C. Ácido sulfúrico 1,6 g, 16,3 mmol, 0,20 equivõ foi então adicionado à mistura de reação gota a gota a 25°C. A solução resultante foi agitada por 12 horas a 110°C em um banho de óleo e depois arrefecida para temperatura ambiente. A reação foi resfriada bruscamente com 150 mL de $Na_2S_2O_3$ aq., sat.. A fase aquosa foi extraída com 2x200 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3x300 mL de bicarbonato de sódio aq. e 1x150 mL de salmoura. A mistura foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. Isto resultou em 20,0 g 4% de metil 2-etil-5-iodo-4-metilbenzoato como um óleo amarelo.



Composto 211.3. Ácido 2-etil-5-iodo-4-metilbenzóico. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 2-etil-5-iodo-4-metilbenzoato (composto 211.2, 10,0 g, 32% mmol, 1,00 equivõ em metanol 40 mL). Uma solução de NaOH 5,26 g, 132 mmol, 4,00 equivõ em água 20 mL foi adicionada gota a gota. Após agitação por 12 horas a 40°C, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. O pH da fase aquosa remanescente foi ajustado para 4 com cloreto de hidrogênio aq., 6 M, então extraída com 2x100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 3,30 g 7% de ácido 2-etil-5-iodo-4-metilbenzóico como um sólido branco.

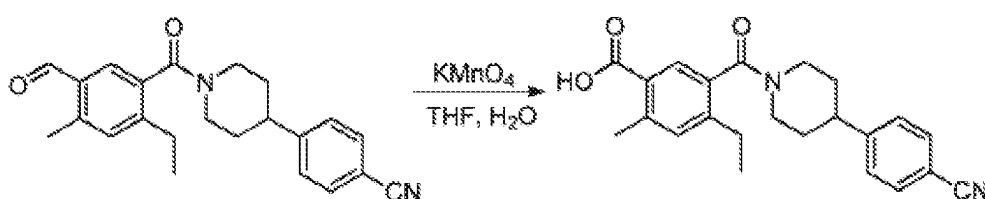


Composto 211.4. Ácido 2-etil-5-formil-4-metilbenzóico. A uma solução agitada de ácido 2-etil-5-iodo-4-metilbenzóico (composto 211.3, 5,00 g, 17,2 mmol, 1,00 equivô) em tetrahidrofurano (100 mL) a -78°C sob nitrogênio foi adicionado, gota a gota, $n\text{-BuLi}$ (17 mL, 2M em THF, 2,00 equivô). Após 1 hora a -78°C , DMF (7,00 g, 5,8 mmol, 3,00 equivô) foi adicionada gota a gota a -78°C . A solução resultante foi lentamente aquecida para 25°C , então cuidadosamente resfriada bruscamente com água e depois com a adição de 10 mL de HCl aq., 6M. A fase aquosa foi extraída com 3x100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo (2:1) como eluente para fornecer 450 mg, 14% de ácido 2-etil-5-formil-4-metilbenzóico como um sólido amarelo.

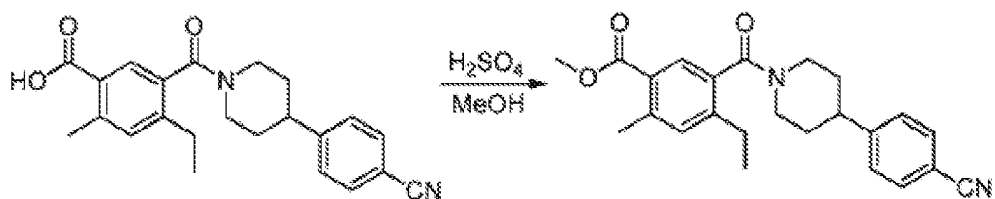


Composto 211.5. 4-(2-ethyl-5-formil-4-metilbenzoil)piperidin-4-ilbenzonitrila. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de ácido 2-etil-5-formil-4-metilbenzóico (composto 211.4, 450 mg, 2,34 mmol, 1,00 equivô) em N,N -dimetilformamida (5 mL). DIEA (7 mg, 7,02 mmol, 3,00 equivô) e HBTU (1,30 g, 3,43 mmol, 1,50 equivô)

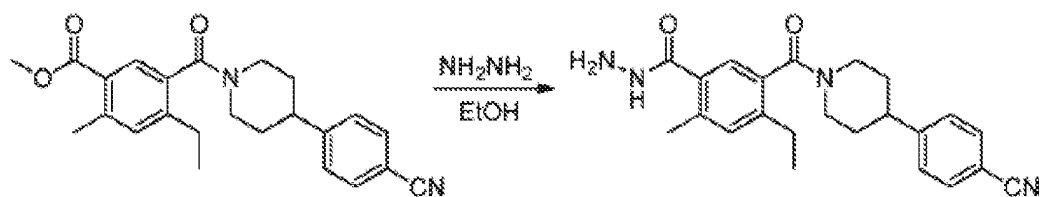
foram adicionados à mistura de reação. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a 25°C. Uma solução de cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5, 624 mg, 2,80 mmol, 1,20 equivõ em DIEA ú2 mLõ foi adicionada gota a gota. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a 25°C, então resfriada bruscamente com 20 mL de água. A fase aquosa foi extraída com 3x30 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato'éter de petróleo ú5µlõ como eluente para fornecer 720 mg ú85%õ do composto titular como um sólido amarelo.



Composto 211.6. Ácido 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-4-etil-2-metilbenzóico. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de 4-ú1-ú2-etil-5-formil-4-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 211.5, 720 mg, 2,00 mmol, 1,00 equivõ em tetrahidrofurano ú20 mLõ. Uma solução de KMnO_4 ú640 mg, 4,05 mmol, 2,00 equivõ em água ú20 mLõ foi adicionada gota a gota. A solução resultante foi agitada por 15 horas a 60°C, então arrefecida para temperatura ambiente com um banho de água. Os sólidos foram removidos com filtração. O filtrado foi extraído com 3x30 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 600 mg ú80%õ de ácido 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-4-etil-2-metilbenzóico como um sólido amarelo claro.

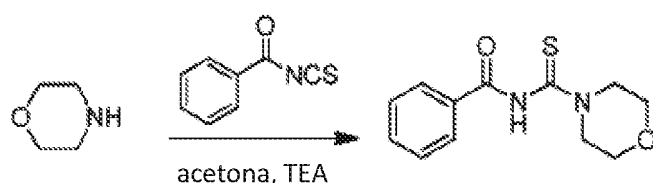


Composto 211.7. Metil 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-4-etil-2-metilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de ácido 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-4-etil-2-metilbenzõico úcomposto 211.6, 600 mg, 1,5% mmol, 1,00 equivõ em metanol ú30 mLõ. Então, foi adicionado ácido sulfúrico ú500mg 5,10 mmol, 3,20 equivõ gota a gota. A solução resultante foi agitada por 15 horas a 60°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com 20 mL de H₂O. A fase aquosa foi extraída com 3x20 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 500 mg ú80%õ de metil 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-4-etil-2-metilbenzoato como um óleo amarelo.

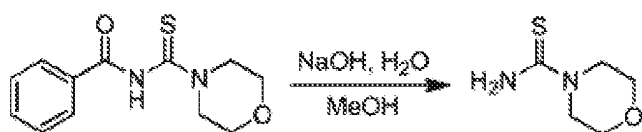


Composto 211.8. 5-ú4-ú4-Cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-4-etil-2-metilbenzohidrazida. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-4-etil-2-metilbenzoato úcomposto 211.7, 500 mg, 1,28 mmol, 1,00 equivõ em etanol ú20 mLõ. Hidrazina ú4 mLõ foi adicionada à mistura de

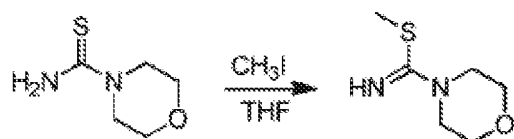
reação. A solução resultante foi agitada por 15 horas a 80°C, então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi particionado entre água e etil acetato. A camada aquosa foi extraída com etil acetato 2x. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo* para produzir 400 mg 80% de 5-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil-4-etil-2-metilbenzohidrazida como um sólido amarelo claro.



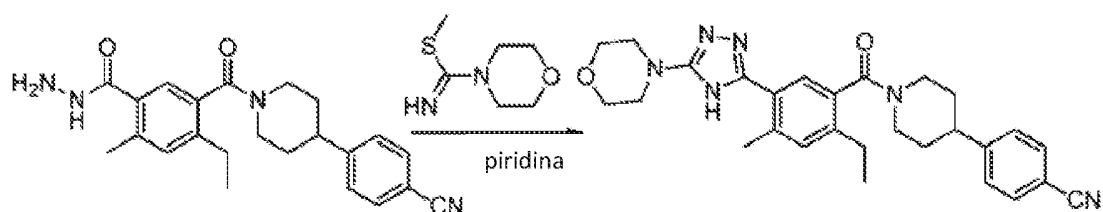
Composto 211.%. *N*-(4-morfolina-4-carbonotioil)benzamida. A um balão de vidro com 3 gargalos de 50-mL, o qual foi expurgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi adicionada uma solução de morfolina 1,00 g, 11,5 mmol, 1,00 equiv em acetona 10 mL. TEA 1,74 g, 17,2 mmol, 1,50 equiv foi adicionada à reação e a solução resultante foi agitada por 30 minutos a 25°C. Benzoil isotiocianato 1,87 g, 11,5 mmol, 2,00 equiv foi adicionado à reação gota a gota a 0°C. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a 0°C, então resfriada bruscamente com 20 mL de água. A mistura foi extraída com 2x30 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas Na_2SO_4 e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:10-1:3 como eluente para fornecer 2,30 g 80% de *N*-(4-morfolina-4-carbonotioil)benzamida como um sólido amarelo.



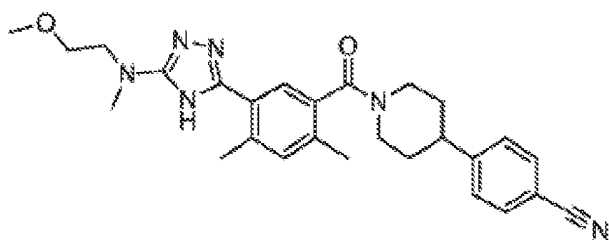
Composto 211.10. Morfolina-4-carbotioamida. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de *N*-úmorfolina-4-carbonotioil benzamida (composto 211.%, 3,00 g, 10, mmol, 1,00 equivõ em metanol ú20 mLõ. Uma solução de hidróxido de sódio ú1,44 g, 36,0 mmol, 3,00 equivõ em água ú20 mLõ foi adicionada à reação. A solução resultante foi agitada durante a noite a 60°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com 2x20 mL de etil acetato/éter de petróleo ú1:1. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 430 mg ú25%õ de morfolina-4-carbotioamida como um sólido amarelo.



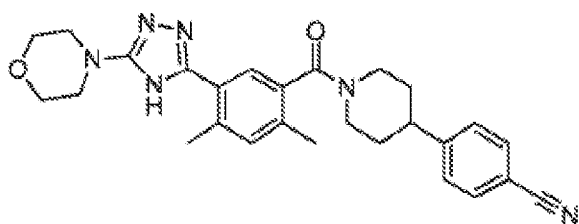
Composto 211.11. 4-úMetilsulfanilõcarboximidoilmorfolina. Uma solução de morfolina-4-carbotioamida úcomposto 211.10, 430 mg, 2, 4 mmol, 1,00 equivõ e iodometano ú1,25 g 8,81 mmol, 3,00 equivõ em tetrahidrofurano ú10 mLõ foi agitada por 4 horas a 25°C, então concentrada *in vacuo*. Isto resultou em 471 mg ú100%õ de 4-úmetilsulfanilõcarboximidoilmorfolina como um sólido amarelo.



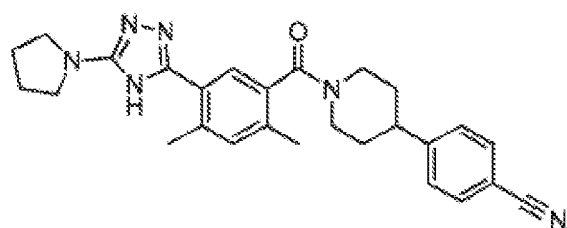
Composto 211. 4-ú1-ú2-Etil-4-metil-5-ú5-morfolino-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A um tubo selado de 20-mL foi adicionada uma solução de 5-ú4-ú4-cianofenilõ piperidina-1-carbonilõ -4-etil-2-metilbenzohidrazida úcomposto 211.8, 225 mg, 0,580 mmol, 1,00 equivõ em piridina ú10 mL . 4-úMetilsulfanilõ carboximidoilmorfolina úcomposto 21111, 200 mg, 1,25 mmol, 1,00 equivõ foi adicionada à mistura de reação. A solução resultante foi agitada por 3 dias a 100°C atrás de um escudo contra explosão. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com clorofórmio/metanol ú30µlõ como eluente. O produto bruto ú~100 mgõ foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições : 1#-Pre-HPLC-001 úShimadzuõµ Coluna, Xbridge Prep C18, 5µm, 1%*150mm; fase móvel, água com 0,03% NH₃H₂O e CH₃CN ú32% CH₃CN até 55% em 8 minutos, até 100% em 2 minutos, abaixo de 32% em 1 minuto ; Detector, Waters 248% 254&220nm. As fraçõ es contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 67,7 mg ú24%õ do composto titular como um sólido branco. *m/z* úES+õ 485 úM+Hõ⁺. ¹H-NMR ú300 MHz, CD₃ODõµ δ 7,6õ úd, 2Hõ, 7,4õ -7,31 úm, 4Hõ, 4,õ 0-4,80 úm, 1Hõ, 3,83-3,18 úm, 4Hõ, 3,7õ -3,65 úm, 1Hõ, 3,60-3,41 úm, 4Hõ, 3,40-3,1 úm, 1Hõ, 3,08-2,õ 7 úm, 2Hõ, 2,76-2,71 úm, 2Hõ, 2,51 ús, 3Hõ, 2,02-1,õ 8 úm, 1Hõ, 1,85-1,80 úm, 3Hõ, 1,33-1,30 úm, 3Hõ.



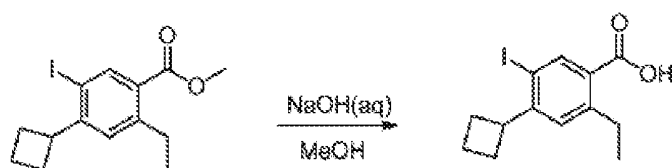
Composto 212. 4-(4-cianofenil)-1-(4-(4-metoxietil-2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-cianofenil)-1-(4-(4-metil-5-morfolino-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-ilbenzonitrila (composto 211). m/z (ES+) 473 (M+H⁺).



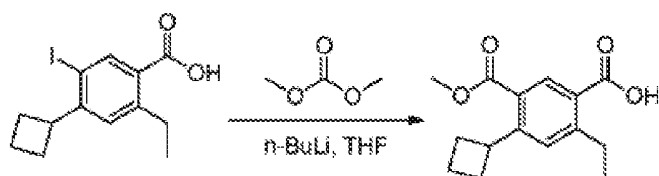
Composto 213. 4-(4-cianofenil)-1-(4-(4-morfolino-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-cianofenil)-1-(4-(4-metil-5-morfolino-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-ilbenzonitrila (composto 211). m/z (ES+) 471 (M+H⁺).



Composto 214. 4-ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú5-úpirrolidin-1-ilõ-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú2-etil-4-metil-5-ú5-morfolino-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 211õ. m/z úES+õ 455 úM+Hõ⁺.

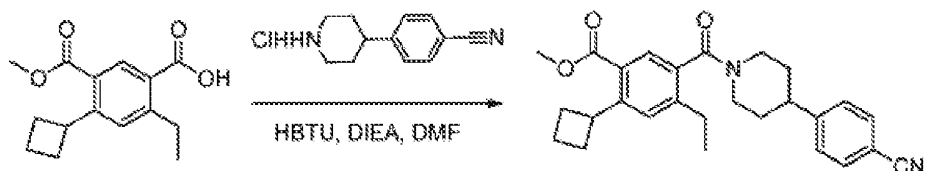


Composto 215.3. Ácido 4-ciclobutil-2-etil-5-iodobenzóico. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 4-ciclobutil-2-etil-5-iodobenzoato úcomposto 181.4, 10,3 g, 30,0 mmol, 1,00 equivõ em metanol ú100 mLõ. Uma solução de hidróxido de sódio ú3,60 g, 3,00 equivõ em água ú10 mLõ foi adicionada gota a gota à mistura de reação agitada. A mistura resultante foi agitada por 2 horas a 60°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O pH da mistura aquosa remanescente foi ajustado para ~4 usando HCl úaq., 1Mõ. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para produzir 8,00 g ú1õõ de ácido 4-ciclobutil-2-etil-5-iodobenzóico como um sólido branco.



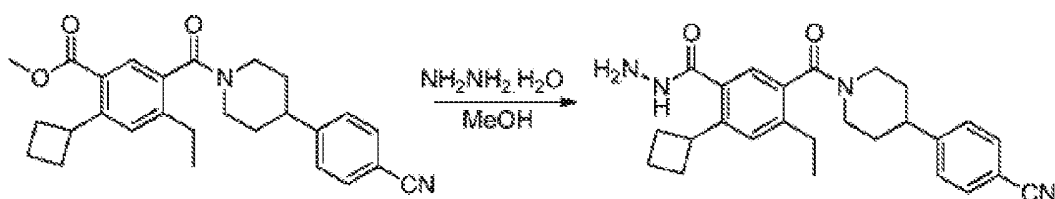
Composto 215.4. Ácido 4-ciclobutil-2-etil-5-úmetoxicarbonilõbenzóico. A uma solução de ácido 4-

ciclobutil-2-etil-5-iodobenzóico úcomposto 215.3, 3,30 g, 10,0 mmol, 1,00 equivõ em THF ú40 mLõ foi adicionado *n*-BuLi ú2,5 M, %,50 mL, 2,38 equivõ gota a gota a -78°C sob atmosfera de nitrogênio. A solução resultante foi agitada por mais 20 minutos à mesma temperatura, seguido pela adição de uma solução de dimetil carbonato ú2,70 g, 30,0 mmol, 3,00 equivõ em tetrahidrofurano ú2 mLõ gota a gota. A temperatura de reação foi lentamente aumentada para 25°C e esta foi agitada por mais 1 hora, então lentamente resfriada bruscamente com 50 mL de água. O pH foi ajustado para ~4 com HCl úaq., 1Mõ e a mistura resultante foi extraída com 100 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo ú1µ3õ como eluente para fornecer 1,80 g ú6%õ do produto desejado como um sólido branco.

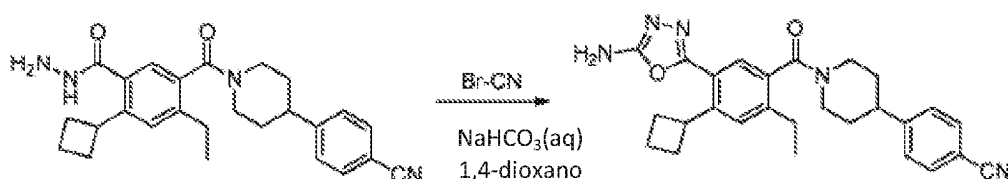


Composto 215.5. Metil 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-4-etilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de ácido 4-ciclobutil-2-etil-5-úmetoxicarbonilõbenzóico úcomposto 215.4, 1,15 g, 4,38 mmol, 1,00 equivõ, cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5, 1,07 g, 4,80 mmol, 1,10 equivõ, HBTU ú2,50 g, 6,5% mmol, 1,50 equivõ e DIEA ú1,07 g, 8,28 mmol, 3,00 equivõ em *N,N*-dimetilformamida ú10 mLõ. A solução resultante foi agitada por 1 hora a 25°C. A reação foi então resfriada bruscamente pela adição de 20 mL de água. A mistura resultante foi extraída com 2x50 mL de

etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1/3 para produzir 1,80 g (53%) de metil 5-(4-(4-cianofenil)piperidin-1-carbonyl)-2-ciclobutil-4-etilbenzoato como um sólido amarelo.

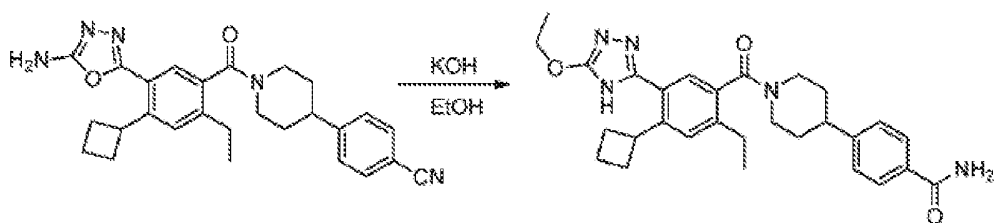


Composto 215.6. 5-(4-(4-Cianofenil)piperidin-1-carbonyl)-2-ciclobutil-4-etilbenzohidrazida. A uma solução de metil 5-(4-(4-cianofenil)piperidin-1-carbonyl)-2-ciclobutil-4-etilbenzoato (composto 215.5, 2,15 g, 4,44 mmol, 1,00 equiv) em metanol (20 mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (80%), 15 mL periodicamente. A reação foi agitada a 80°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2x100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica com diclorometano/metanol 1/10 para fornecer 1,13 g (53%) do produto desejado como um sólido rosado.



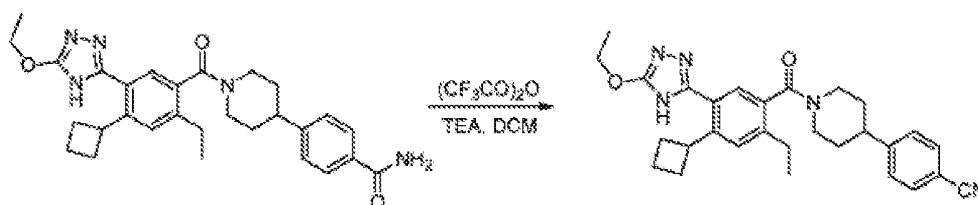
Composto 215.7. 4-(1-(5-(4-(4-cianofenil)piperidin-1-carbonyl)-2-ciclobutil-4-etilbenzyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-

ciclobutil-2-etilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. A uma solução de 5-ú4-ú4-cianofenilpiperidina-1-carbonil-2-ciclobutil-4-etilbenzohidrazida úcomposto 215.6, 600 mg, 1,3 mmol, 1,00 equiv em 1,4-dioxano ú10 mL foram adicionados 10 mL de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio ú350 mg, 4,17 mmol, 1,00 equiv. Brometo de cianogênio ú220 mg, 2,08 mmol, 1,50 equiv foi adicionado à mistura de reação gota a gota. A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 horas, então resfriada bruscamente com 20 mL de FeSO₄ úaq., sat. e diluída com DCM. A mistura resultante foi vigorosamente agitada, então filtrada através de celite e lavada com 1M FeSO₄, água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x50 mL de DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 600 mg ú5% de 4-ú1-ú5-ú5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il-4-ciclobutil-2-etilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila como um sólido esbranquiçado.



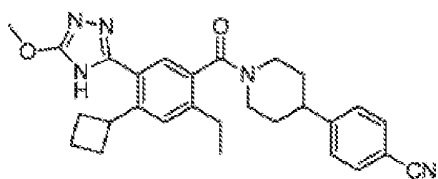
Composto 215.8. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-etilbenzoilpiperidin-4-ilbenzamida. A um tubo selado de 10-mL, o qual foi expurgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi adicionada uma solução de 4-ú1-ú5-ú5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il-4-ciclobutil-2-etilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitril úcomposto 215.7, 228 mg, 0,500 mmol, 1,00 equiv em etanol ú5 mL. Isto foi seguido pela adição de hidróxido de

potássio 280 mg, 4,0 mmol, 10,0 equiv em porções. A solução resultante foi agitada por 5 horas a 80°C atrás de um escudo contra explosão. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi então resfriada bruscamente pela adição de 15 mL de água e extraída com 2x20 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 200 mg 80% de 4-ál-ál4-ciclobutil-5-ál5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-etilbenzoilpiperidin-4-ilbenzamida como um sólido amarelo.

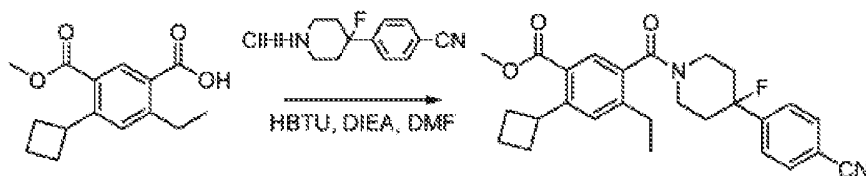


Composto 215. 4-ál-ál4-Ciclobutil-5-ál5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-etilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. A um balão de vidro foi adicionada uma solução do composto 215.8 251 mg, 0,500 mmol, 1,00 equiv em diclorometano 5 mL. Isto foi seguido pela adição de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{O}$ 158 mg, 1,50 equiv gota a gota com agitação. Trietilamina 101 mg, 1,00 mmol, 2,00 equiv foi adicionada gota a gota com agitação. A mistura resultante foi agitada a 25°C por 1 hora, então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol 20µl como eluente. O produto bruto 120 mg foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: 1#-Pre-HPLC-001 Shimadzu Coluna, Sunfire Prep C18, 1 *150mm 5µm; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH_3CN 54,0% CH_3CN até 64,0% em 6 minutos, até 100,0% em 1 minuto, abaixo de 54,0% em 1 minuto; Detector, Waters 248 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 60 mg 25% do

composto titular como um sólido branco. m/z ^{+}ES 484 $^{+}M+H$. 1H -NMR 300 MHz, CD_3OD δ 7,64 δ , 2H, 7,45-7,21 μ , 4H, 4,37 μ , 2H, 4,02-3,96 μ , 1H, 3,60-3,53 μ , 1H, 3,2%-3,1% μ , 2H, 2,98-2,90 μ , 2H, 2,76-2,61 μ , 2H, 2,15-2,12 μ , 2H, 2,07-1,92 μ , 4H, 1,80-1,68 μ , 4H, 1,35 μ , 3H, 1,2%-1,20 μ , 3H.

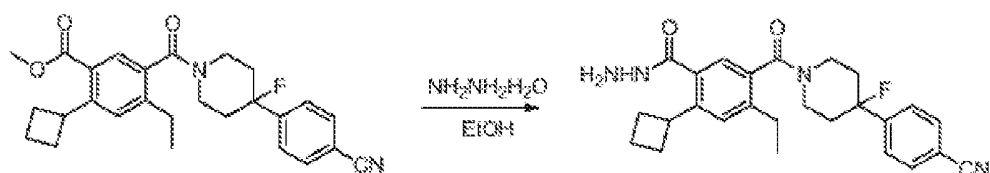


Composto 216. 4-(1-ciclobutil-2-etil-5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil piperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(1-ciclobutil-5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-etilbenzoil piperidin-4-il benzonitrila (composto 215). m/z ^{+}ES 470 $^{+}M+H$. 1H -NMR 300 MHz, CD_3OD δ 7,64 δ , 2H, 7,45-7,38 μ , 3H, 7,32 e 7,21 μ singletos, rotâmeros de amida, 1H, 4,0 μ s, 3H, 4,00-3,95 μ , 1H, 3,63-3,56 μ , 1H, 3,2%-3,1% μ , 2H, 2,98 μ app t, 2H, 2,76-2,61 μ , 2H, 2,17-1,8% μ , 6H, 1,80-1,64 μ , 4H, 1,32-1,20 μ , 3H.



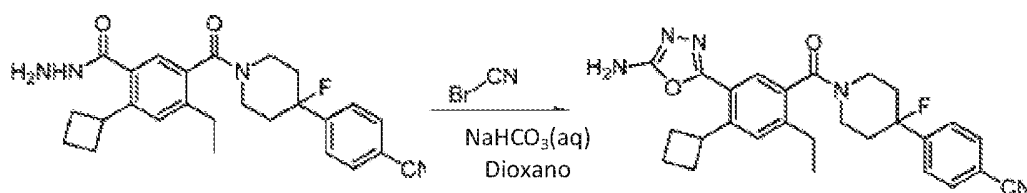
Composto 217.1. Metil 5-(4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2-ciclobutil-4-etilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de ácido 4-ciclobutil-2-etil-5-metoxicarbonilbenzóico (composto

215.4, 70,0 mg, 0,270 mmol, 1,00 equivõ em *N,N*-dimetilformamida ú5 mLõ. HBTU ú210 mg, 0,550 mmol, 2,07 equivõ e DIEA ú150 mg, 1,16 mmol, 4,35 equivõ foram adicionados à mistura de reação a 0°C e esta foi agitada por 30 minutos. Isto foi seguido pela adição de cloridrato de 4-ú4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto sal HCl 11.2, 80,0 mg, 0,330 mmol, 1,20 equivõ. A solução resultante foi agitada por 15 horas a 25°C, então resfriada bruscamente com 20 mL de água gelada. A mistura foi extraída com 2x50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo ú1µ100-1µ5õ como eluente para produzir 100 mg ú84%õ de metil 5-ú4-ú4-cianofenilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-4-etilbenzoato como um sólido branco.



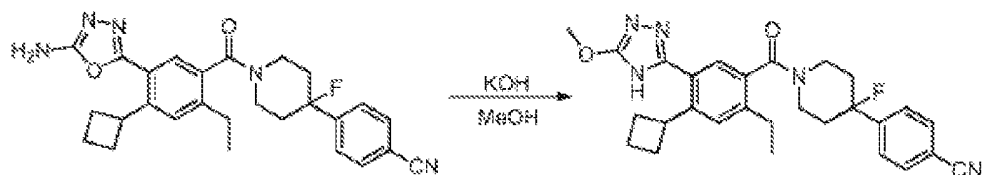
Composto 217.2. 5-ú4-ú4-Cianofenilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-4-etilbenzohidrazida. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 5-ú4-ú4-cianofenilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-4-etilbenzoato úcomposto 217.1, 1,10 g, 2,45 mmol, 1,00 equivõ em etanol ú40 mLõ. Hidrato de hidrazina ú20 mLõ foi adicionado à mistura de reação e a reação foi agitada a 80°C por 15 horas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada *in vácuo* e depois diluída com 50 mL de H₂O. A mistura resultante foi extraída com 3x50 mL de diclorometano. As camadas orgânicas

combinadas foram lavadas com 2x50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:1 como eluente para produzir 82 mg de 5-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2-ciclobutil-4-etilbenzohidrazida como um sólido branco.



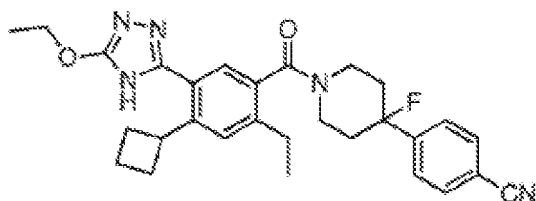
Composto 217.3. 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-ciclobutil-2-etilbenzoil-4-fluoropiperidin-4-ilbenzonitrila. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de 5-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2-ciclobutil-4-etilbenzohidrazida (composto 217.2, 450 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) em 1,4-dioxano 10 mL. Uma solução de bicarbonato de sódio 252 mg, 3,00 mmol, 2,00 equiv em água 10 mL e BrCN 128 mg, 1,21 mmol, 1,20 equiv foram adicionados à mistura de reação. A solução resultante foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente, então resfriada bruscamente com 30 mL de FeSO₄ aq., sat. e diluída com etil acetato. A mistura resultante foi vigorosamente agitada, então filtrada através de celite e lavada com 1M FeSO₄, água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 400 mg de 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-ciclobutil-2-etilbenzoil-4-fluoropiperidin-4-ilbenzonitrila como um sólido marrom.

claro.

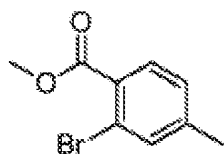


Composto 217. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-2-etil-5-ú5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. A um balão de vidro, o qual foi expurgado e mantido com uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada uma solução de 4-ú1-ú5-ú5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilõ-4-ciclobutil-2-etilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 217.3, 200 mg, 0,420 mmol, 1,00 equivõ em metanol ú20 mLõ. Hidróxido de potássio ú237 mg, 4,22 mmol, 10,0 equivõ foi adicionado à mistura de reação. A solução resultante foi agitada por 15 horas a 70°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 30 mL de H₂O, então extraído com 2x50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O produto bruto ú50 mgõ foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições ú1#-Pre-BPLC-001 úShimadzu® µ Coluna, SunFire Prep C18, 19*150mm 5µm; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN ú49,0% CH₃CN até 63,0% em 8 minutos, até 100,0% em 1 minuto, abaixo de 49,0% em 1 minuto® ; Detector, Waters 2489 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 20 mg ú10%® do composto titular como um sólido branco. *m/z* úES+õ 488 úM+Hõ+. ¹H-NMR ú300 MHz, CD₃ODõµ δ 7,72 úd, 2Hõ, 7,64-7,61 úm, 2H® , 7,39-7,25 úm, 2H® , 4,85- 4,78 úm, 1H® , 4,70,93 úm, 4H® , 3,54-3,49 úm, 2H® , 3,28-3,22 úm, 1H® , 2,8065

úm, 2Hõ, 2,26-1,84 úm, 10Hõ, 1,45-1,27 úm, 3Hõ.

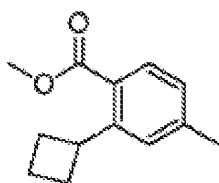


Composto 218. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-etilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-etilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 215õ, e usando o composto sal HCl 11.2 em vez do composto 1.5. m/z úES+õ 502 úM+Hõ⁺, 543 [M+CH₃CN+H]⁺. ¹H-NMR ú300 MHz, CD₃ODõµ δ 7,73 úd, 2Hõ, 7,64-7,58 úm, 2Hõ, 7,3%-7,26 úm, 2Hõ, 4,8%-4,82 úm, 1Hõ, 4,35 úq, 2Hõ, 4,10-3,5 úm, 1Hõ, 3,50-3,38 úm, 2Hõ, 3,30-3,27 úm, 1Hõ, 2,75-2,65 úm, 2Hõ, 2,22-1,86 úm, 10Hõ, 1,41 út, 3Hõ, 1,35-1,20 úm, 3Hõ.

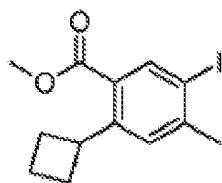


Composto 21%.1. Metil 2-bromo-4-metilbenzoato. A uma solução de ácido 2-bromo-4-metilbenzóico ú10 gõ em MeOH ú50 mLõ foi adicionado, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado ú10 mLõ a 0°C. A mistura foi aquecida a 70°C por 2 horas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o metanol foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi despejado em água gelada ú100 mLõ. A mistura foi extraída com EtOAc úx2õ. As camadas orgânicas combinadas foram

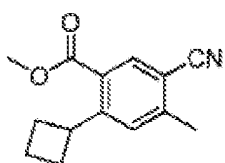
lavadas com NaHCO_3 aq., sat. Observação evolução de gás H_2 e salmoura, secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas para produzir o produto como um óleo límpido. Rendimento 10,5 g, 88%. ^1H RMN 400 MHz, CDCl_3 δ 7,73 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).



Composto 21.2. Metil 2-ciclobutil-4-metilbenzoato. Brometo de ciclobutilzinco (0,5 M em THF, 25,0 mmol) foi adicionado a uma mistura de metil 2-bromo-4-metilbenzoato (21.1, 5,0 g, 21,8 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,78 g, 2,20 mmol). A mistura foi desgaseificada e o frasco foi preenchido com argônio através de um balão. Depois que a mistura foi aquecida a 65°C sob argônio por 24 horas, esta foi arrefecida para 0°C e resfriada bruscamente com água (10 mL). A mistura foi diluída com EtOAc (200 mL), lavada com água e, em seguida, com salmoura. A camada de EtOAc foi seca (Na_2SO_4), concentrada e purificada usando cromatografia em coluna (gel de sílica hexano/EtOAc 30/1 a 20/1). Rendimento 3,6 g, 81%. ^1H RMN 400 MHz, CDCl_3 δ 7,68 (d, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,16-1,16 (m, 3H), 1,80 (m, 1H).

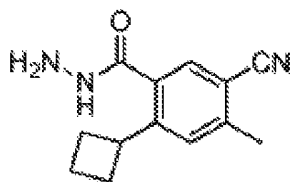


Composto 21%.3. Metil 2-ciclobutil-5-iodo-4-metilbenzoato. N-iodossuccinimida 5,25 g, 23,3 mmol foi adicionada em porções a uma solução de metil 2-ciclobutil-4-metilbenzoato 21%.2, 4,77 g, 23,3 mmol em ácido sulfúrico concentrado 100 ml a 0°C. A mistura se tornou muito espessa, então esta foi agitada a 0°C por 30 minutos e à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi arrefecida para 0°C novamente e MeOH 100 ml foi adicionado. A mistura foi aquecida a 60°C por 2 horas. O metanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi despejado em água gelada 200 ml. A mistura foi extraída com EtOAc 2x. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, em seguida com 1N NaHCO₃ aq., secas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com hexano/EtOAc 30/1 a 20/1. Rendimento 50 g, óleo límpido, 65%. ¹H RMN 400 MHz, Clorofórmio-d₃ δ 8,11 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,48-2,44 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,13-1,82 (m, 3H), 1,85-1,75 (m, 1H).

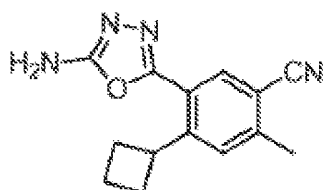


Composto 21%.4. Metil 5-ciano-2-ciclobutil-4-metilbenzoato. Uma mistura de metil 2-ciclobutil-5-iodo-4-metilbenzoato 21%.3, 3,0 g, 1,1 mmol, Zn(CN)₂ 2,3 g, 1,6 mmol e Pd(PPh₃)₄ 0,55 g, 0,47 mmol em DMF 50 ml foi degaseificada e o frasco foi preenchido com argônio através de um balão. A mistura foi aquecida a 100°C sob argônio durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi resfriada bruscamente com FeSO₄ aq. saturado 20 ml e diluída com EtOAc 200

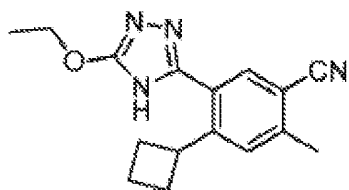
mlõ. A mistura foi vigorosamente agitada, então filtrada através de celite e lavada com 1M FeSO₄, água e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas úNa₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna úgel de sílica úhexano/EtOAc 30µl a 20µl. Rendementou 2,0 g, %6%. ¹H RMN ú400 MHz, Clorofórmio-dõµ δ 8,03 ús, 1Hõ, 7,34 ús, 1Hõ, 4,26-4,13 úm, 1Hõ, 3,8% ús, 3Hõ, 2,5% ús, 3Hõ, 2,46-2,32 úm, 2Hõ, 2,16-1,%8 úm, 3Hõ, 1,%0-1,78 úm, 1Hõ.



Composto 21%.5. 5-Ciano-2-ciclobutil-4-metilbenzohidrazida. A uma solução de metil 5-ciano-2-ciclobutil-4-metilbenzoato ú21.4, 2,0 g, 8,73 mmolõ em EtOH ú10 mlõ foi adicionada hidrazina anidra ú2 ml, excesso à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a %0°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi particionada entre água ú60 mlõ e EtOAc ú200 mlõ. A camada de EtOAc foi lavada com água úx2õ e salmoura, seca com Na₂SO₄ e concentrada para produzir o produto como um sólido branco. Rendementou 1,% g, %5%. m/z úES+õ 230 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, Clorofórmio-dõµ δ 7,52 ús, 1Hõ, 7,32 ús, 1Hõ, 6,%1 úbr, 1Hõ, 4,08 úbr, 2Hõ, 3,8% úm, 1Hõ, 2,61-2,52 úm, 3Hõ, 2,42-2,28 úm, 2Hõ, 2,18-1,%8 úm, 3Hõ, 1,%1-1,78 úm, 1Hõ.

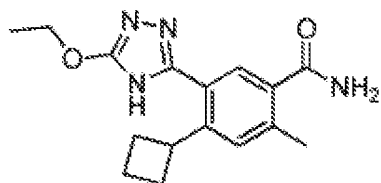


Composto 21%.6. 5-ú5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilõ-4-ciclobutil-2-metilbenzonitrila. O composto titular ú0,55 g, sólido branco, 100% õ foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 217.3, e usando o composto 21%.5 ú0,50 gõ em vez do composto 217.2. m/z úES+õ 255 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, Clorofórmio-dõu õ 7,3 ús, 1Hõ, 7,45 ús, 1Hõ, 5,10 úbr, 2Hõ, 4,38 úm, 1Hõ, 2,61 ús, 3Hõ, 2,48-2,34 úm, 2Hõ, 2,17-1,8 úm, 3Hõ, 1,1-1,7 úm, 1Hõ.

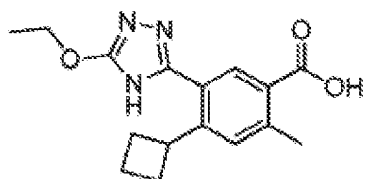


Composto 21%.7. 4-Ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzonitrila. A uma solução de 5-ú5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilõ-4-ciclobutil-2-metilbenzonitrila ú21%.6 g, 0,5 g, 2,0 mmolõ em EtOH ú40 mlõ foi adicionado KOH ú1,11 g, 20,0 mmolõ. A mistura foi aquecida a 85°C durante a noite. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada para pH 7 com 1N HCl a 0°C e então extraída com EtOAc úx2õ. As camadas orgânicas combinadas foram secas úNa₂SO₄õ e concentradas. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna úgel de sílicaõ úhexanosuEtOAc 1u1 a EtOAcõ. Rendimentou 0,2 g, sólido branco, 34%. m/z úES+õ 283 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, Clorofórmio-dõu õ 7,84 ús, 1Hõ, 7,35 ús, 1Hõ, 4,48 út, 2Hõ,

4,1%-4,10 úm, 1Hõ, 2,58 ús, 3Hõ, 2,30-2,1% úm, 2Hõ, 2,11-1,5 úm, 3Hõ, 1,85-1,76 úm, 1Hõ, 1,45 út, 3Hõ.

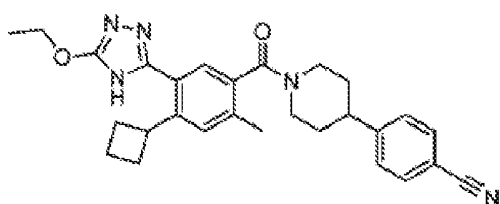


Composto 21%.8. 4-Ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il -2-metilbenzamida. A uma solução de 4-ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il -2-metilbenzonitrila ú2%.7, 0,15 g, 0,53 mmol em EtOH ú10 ml foi adicionado HNO₃ ú0,18 mL, 2,66 mmol, 14,8 N em H₂O , seguido por H₂O₂ ú1,8 mL, 26,6 mmol, 50 em H₂O. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi arrefecida para 0°C e cuidadosamente resfriada bruscamente com uma solução de 1N Na₂S₂O₃ ú26 ml. A mistura foi extraída com EtOAc ú2xõ e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado com Prep-TLC ú5õ MeOH em CH₂Cl₂. Rendimentou 0,1 g, sólido branco, 62,5 .m/z úES- 2% úM-H⁻.



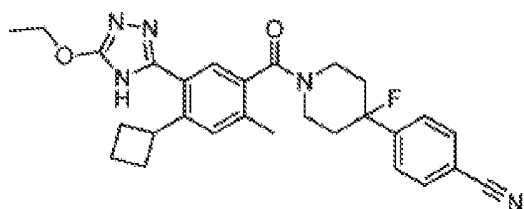
Composto 21%. Ácido 4-ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il -2-metilbenzóico. A uma solução de 4-ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il -2-metilbenzamida ú21%.8, 0,1 g, 0,33 mmol em TFA ú5ml foi adicionado NaNO₂ ú0,046 g, 0,66 mmol a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C por 1 hora e em seguida à temperatura

ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre EtOAc e salmoura. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas Na_2SO_4 e concentradas para produzir um óleo límpido. Rendimento 0,1 g, 100% . m/z ES^- 300 M-H^- .

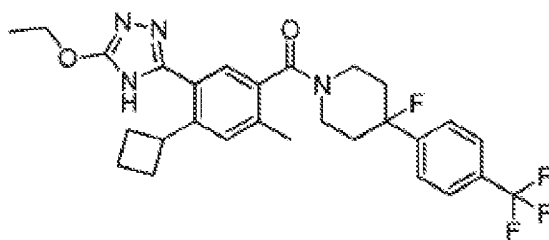


Composto 21%. 4-(4-ciclobutil-5-étoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoi-piperidin-4-il-benzonitrila.

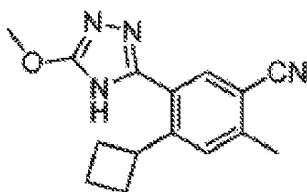
Uma solução de ácido 4-ciclobutil-5-étoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzóico $\text{composto 21\%}$, 40 mg, 0,13 mmol, DIEA 0,07 mL, 0,3% mmol, HOBT 34 mg, 0,1% mmol, com 20% de água, EDCI 38 mg, 0,1% mmol e cloridato de 4-piperidin-4-il-benzonitrila composto 1.5 , 36 mg, 0,16 mmol em *N,N*-dimetilformamida 3 mL foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então diluída com 50 mL de etil acetato e lavada com 2x20 mL de salmoura. A mistura foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi aplicado sobre uma placa de Prep-TLC de gel de sílica e desenvolvido usando etil acetato/hexano 1/1 para produzir 0,1 g $\text{68\%}$ do composto titular como um sólido branco. m/z ES^+ 470 M+H^+ .



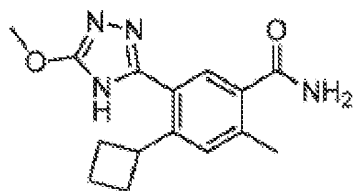
Composto 220. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 21%õ, usando o composto sal HCl 11.2 em vez do composto 1.5. m/z úES+õ 488 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, CDCl₃õµ δ 11,10 úbr s, 1Hõ, 7,72-7,63 úm, 2Hõ, 7,47 úd, $J = 8,4$ Hz, 2Hõ, 7,42 É 7,33 ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, 1Hõ, 7,25 ús, 1Hõ, 4,86 úbr d, $J = 11,2$ Hz, 1Hõ, 4,41 úq, $J = 7,1$ Hz, 2Hõ, 4,17-4,03 úm, 1Hõ, 3,61-3,38 úm, 2Hõ, 3,2%-3,14 úm, 1Hõ, 2,46-1,70 úm, 13Hõ, 1,45 út, $J = 7,2$ Hz, 3Hõ.



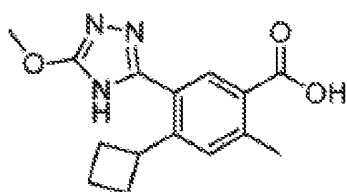
[0868] Composto 221. ú4-Ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilfenilõú4-fluoro-4-ú4-útrifluorometilõfenilõpiperidin-1-ilõmetanona. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 21%õ. m/z úES+õ 531 úM+Hõ⁺.



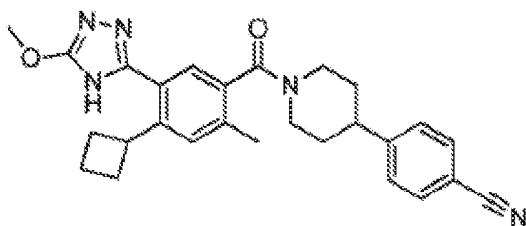
Composto 222.1. 4-Ciclobutil-5-ú5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 4-ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzonitrila úcomposto 21%.7õ, com exceção de MeOH sendo usado como o solvente em vez de EtOH. m/z úES+õ 26% úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, Clorofórmio-dõµ δ 10,0 6 úbr, 1Hõ, 7,82 ús, 1Hõ, 7,35 ús, 1Hõ, 4,11 ús, 3Hõ, 4,15-4,05 úm, 1Hõ, 2,5% ús, 3Hõ, 2,31-2,16 úm, 2Hõ, 2,14-1,8% úm, 3Hõ, 1,87-1,71 úm, 1Hõ.



Composto 222.2. 4-Ciclobutil-5-ú5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzamida. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzamida úcomposto 21%.8õ, mas usando o composto 222.1 em vez do composto 21%.7. m/z úES+õ 287 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, Metanol-d4õµ δ 7,50 ús, 1Hõ, 7,33 ús, 1Hõ, 4,03 ús, 3Hõ, 3,%5-4,05 úm, 1Hõ, 2,51 ús, 3Hõ, 2,23-2,11 úm, 2Hõ, 2,11-1,88 úm, 3Hõ, 1,83-1,71 úm, 1Hõ.

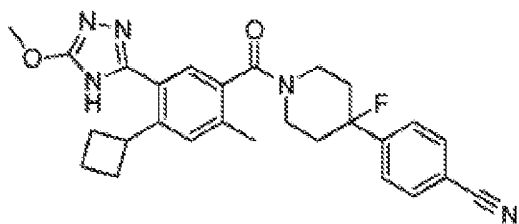


Composto 222.3. Ácido 4-ciclobutil-5-ú5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzóico. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de ácido 4-ciclobutil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzóico úcomposto 21%.% , mas usando o composto 222.2 em vez do composto 21%.8. m/z úES+õ 287 úM+Hõ⁺.

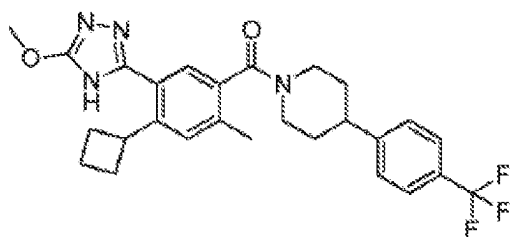


Composto 222. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzoil-4-il-4-piperidin-1-ylbenzonitrila. Uma solução de ácido 4-ciclobutil-5-ú5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzóico úcomposto 222.3, 60 mg, 0,21 mmol , DIEA ú0,11 mL, 0,63 mmol , HOBT ú53 mg, 0,3 mmol , com 20% de água, EDCI ú60 mg, 0,32 mmol e cloridrato de 4-ú1-piperidin-4-il-4-benzonitrila úcomposto 1.5, 47 mg, 0,21 mmol em *N,N*-dimetilformamida ú3 mL foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então diluída com 50 mL de etil acetato e lavada com 2x20 mL de salmoura. A mistura foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi aplicado sobre uma placa de Prep-TLC de gel de sílica e desenvolvido usando etil acetato/hexanos ú1:1 para produzir 210 mg ú22% do composto titular como um sólido branco. m/z úES+õ

456 $\mu\text{M} + \text{H}^+$. ^1H RMN 400 MHz , Clorofórmio- d_3 δ 11,54-10,86 $\mu\text{br s}$, 1H, 7,60 μd , 2H, 7,38-7,20 μm , 4H, 5,04-4,92 μm , 1H, 4,06 μs , 3H, 4,14-4,00 μm , 1H, 3,62 μd , 1H, 3,15-3,03 μm , 1H, 2,93-2,76 μm , 2H, 2,38 e 2,30 μs singletos, rotâmeros de amida, ArCH_3 , 3H, 2,34-2,22 μm , 1H, 2,20-2,06 μm , 2H, 2,05-1,84 μm , 3H, 1,61-1,45 μm , 1H.

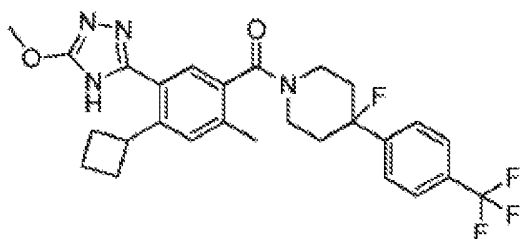


Composto 223. 4-(4-ciclobutil-5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil-4-fluoropiperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-ciclobutil-5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil-piperidin-4-il benzonitrila (composto 222), mas usando o composto sal HCl 11.2 em vez do composto 1.5. m/z ES^+ 474 $\mu\text{M} + \text{H}^+$.

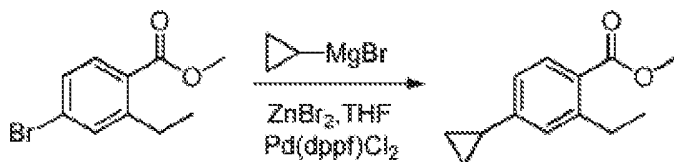


Composto 224. 4-(4-ciclobutil-5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil-4-(trifluorometil)fenilpiperidin-1-il metanona. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-ciclobutil-5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil-piperidin-

4-ilõbenzonitrila ú222õ. m/z úES+õ 4%% úM+Hõ⁺.

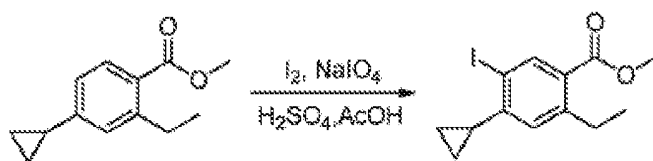


Composto 225. ú4-Ciclobutil-5-ú5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilfenilõú4-fluoro-4-ú4-útrifluorometilõfenilõpiperidin-1-ilõmetanona. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-5-ú5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 222õ. m/z úES+õ 517 úM+Hõ⁺.

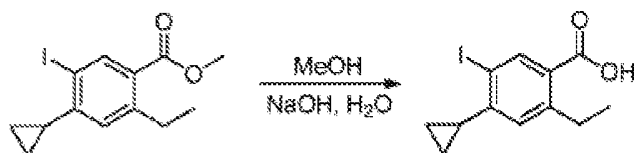


Composto 226.3. Metil 4-ciclopropil-2-etilbenzoato. A uma mistura agitada de $ZnBr_2$ ú37,0 g, 164 mmol, 3,%% equivõ em tetrahidrofurano ú150 mL sob nitrogênio foi adicionado bromoúciclopropilõmagnésio ú3,28 M em THF, 50 mL, 4,00 equivõ gota a gota a 0°C. Após agitação por 15 minutos a 0°C, a temperatura foi baixada para -30°C, seguido pela adição gota a gota de uma solução de $Pd(dppf)Cl_2$ ú2,00 g, 2,73 mmol, 0,07 equivõ em tetrahidrofurano ú50 mLõ e uma solução de metil 4-bromo-2-etilbenzoato úcomposto 181.2, 10,0 g, 41,1 mmol, 1,00 equivõ em tetrahidrofurano ú50 mLõ. A solução resultante foi lentamente aquecida para 25°C e agitada por 15 horas, então cuidadosamente resfriada

bruscamente por lenta adição de 100 mL de NH_4Cl úaq., sat.õ. A mistura foi extraída com 2x100 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato'éter de petróleo ú1µ30õ como eluente para produzir 7,50 g ú8%õ de metil 4-ciclopropil-2-etilbenzoato como um óleo amarelo claro.

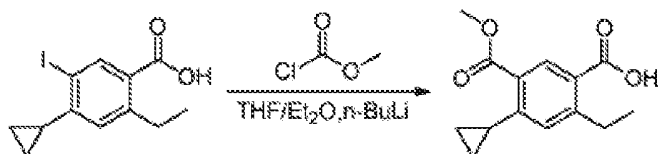


Composto 226.4. Metil 4-ciclopropil-2-etil-5-iodobenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 4-ciclopropil-2-etilbenzoato úcomposto 226.3, 5.00 g, 24,5 mmol, 1,00 equivõ em AcOH ú40 mLõ. I_2 ú6,80 g, 26,8 mmol, 1,10 equivõ, NaIO_4 ú2,60 g, 12,2 mmol, 0,50 equivõ e ácido sulfúrico ú400 mg, 4,08 mmol, 0,15 equivõ foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada por 2 horas a 50°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi cuidadosamente resfriada bruscamente com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ úaq., sat.õ. A mistura foi extraída com 2x100 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com éter de petróleo'etil acetato ú20µ1õ como eluente para fornecer 4,00 g ú4%õ de metil 4- ciclopropil-2-etil-5-iodobenzoato como um óleo amarelo.



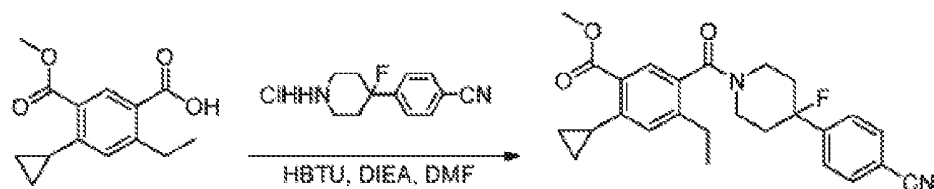
34%

Composto 226.5. Ácido 4-ciclopropil-2-etil-5-iodobenzóico. A uma solução de metil 4-ciclopropil-2-etil-5-iodobenzoato (composto 226.4, 2,50 g, 7,57 mmol, 1,00 equiv) em metanol (40 mL) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (3,10 g, 77,5 mmol, 10,0 equiv, em 10 mL de água). A mistura resultante foi agitada por 15 horas a 60°C em um banho de óleo. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o pH da camada aquosa remanescente foi ajustado para 4 com cloreto de hidrogênio aquoso, 1M. Os sólidos foram coletados por filtração e secos em um forno sob pressão reduzida para produzir 2,20 g (2%) de ácido 4-ciclopropil-2-etil-5-iodobenzóico como um sólido branco.

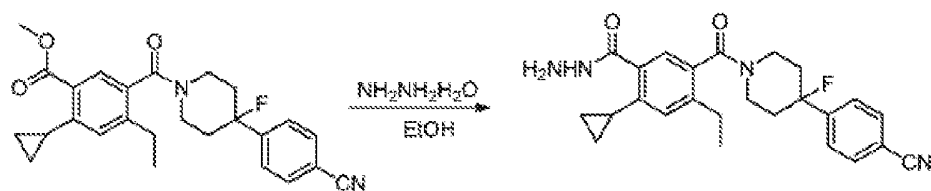


Composto 226.6. Ácido 4-ciclopropil-2-etil-5-metoxicarbonilobenzóico. A uma solução de ácido 4-ciclopropil-2-etil-5-iodobenzóico (composto 226.5, 500 mg, 1,58 mmol, 1,00 equiv) em THF/Et₂O (10/10 mL) sob nitrogênio a -78°C foi adicionado, gota a gota, n-butil lítio (2,5 M, 1,88 mL, 3,00 equiv) por 3 minutos. Após agitação por 10 minutos a -78°C, metil cloroformato (230 mg, 2,43 mmol, 1,50 equiv) foi adicionado gota a gota a -78°C. A solução resultante foi agitada por 40 minutos a -78°C, então lentamente aquecida para -35°C. A reação foi cuidadosamente resfriada bruscamente com 2 mL de água. O pH foi ajustado para ~4-5 com cloreto de hidrogênio aq., 1M. A mistura resultante foi extraída com 3x20 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas

úNa₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida para produzir 400 mg do composto titular como um sólido amarelo.

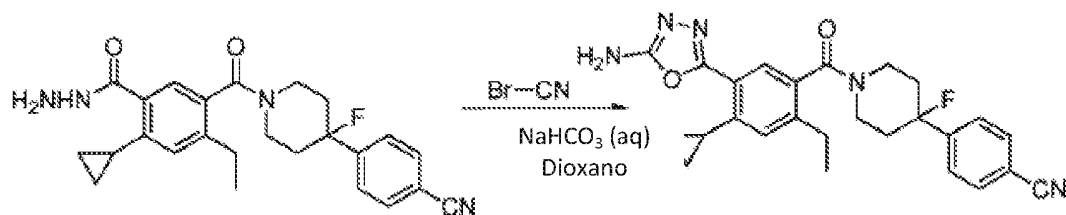


Composto 226.7. Metil 5-ú4-ú4-cianofenilô-4-fluoropiperidina-1-carbonilô-2-ciclopropil-4-etilbenzoato. A uma solução de ácido 4-ciclopropil-2-etil-5-úmetoxicarbonilôbenzóico úcomposto 226.6, 150 mg, 0,600 mmol, 1,00 equivô em *N,N*-dimetilformamida ú15 mL foram adicionados cloridrato de 4-ú4-fluoropiperidin-4-ilôbenzonitrila úcomposto 11.2, 150 mg, 0,620 mmol, 1,00 equivô, DIPEA ú450 mg, 3,4% mmol, 6,00 equivô e HBTU ú300 mg, 0,7%0 mmol, 1,30 equivô. A solução resultante foi agitada por 4 horas a 20°C, então resfriada bruscamente pela adição de 20 mL de salmoura. A mistura resultante foi extraída com 4x30 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica com etil acetato'éter de petróleo ú1p3ô como eluente. Isto resultou em 0,200 g ú76% ô de meil 5-ú4-ú4-cianofenilô-4-fluoropiperidina-1-carbonilô-2-ciclopropil-4-etilbenzoato como um sólido amarelo claro.

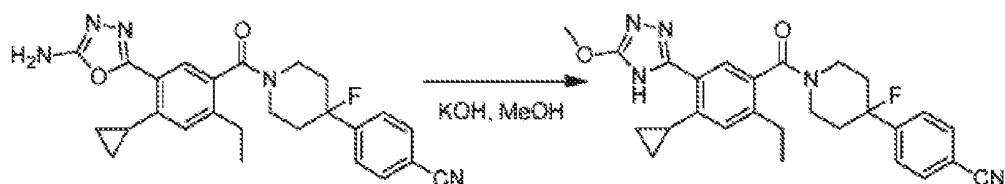


Composto 226.8. 5-ú4-ú4-Cianofenilô-4-fluoropiperidina-1-carbonilô-2-ciclopropil-4-etilbenzohidrazida. A uma solução

de metil 5-ú4-ú4-cianofenilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-ciclopropil-4-etilbenzoato úcomposto 226.7, 200 mg, 0,460 mmol, 1,00 equivõ em etanol ú15 mLõ foi adicionado hidrato de hidrazina ú80%, 5 mLõ. A solqão resultante foi agitada a 80°C por 15 horas. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a reação foi resfriada bruscamente com 50 mL de água, então extraída com 3x50 mL de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo* para produzir 150 mg ú75% ã de 5-ú4-ú4-cianofenilõ4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-ciclopropil-4-etilbenzohidrazida como um óleo incolor.

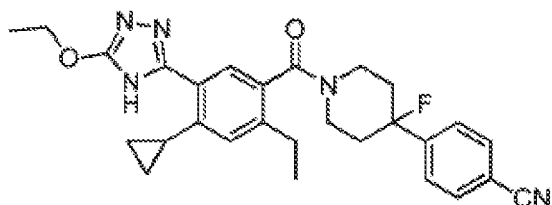


Composto 226.%. 4-ú1-ú5-ú5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilõ-4-ciclopropil-2- etilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular ú50 mg, sólido branco, %5õõ foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 217.3, e usando o composto 226.8 ú50 mgõ em vez do composto 217.2.



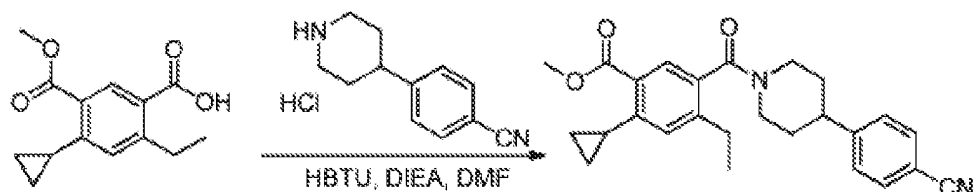
Composto 226. 4-ú1-ú4-Ciclopropil-2-etil-5-ú5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto titular ú50 mg, sólido branco,

foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 217, e usando o composto 226 em vez do composto 216. O produto bruto ~30 mg foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: #Pre-HPLC-001 Shimadzu Coluna, SunFire Prep C18, 150mm 5µm; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN 46,0% CH₃CN até 57,0% em 8 minutos, até 100,0% em 1 minuto, abaixo de 46,0% em 1 minuto; Detector, Waters 248 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 15 mg do composto titular como um sólido branco. *m/z* ES+ 474 *M*+H⁺. ¹H-NMR 300 MHz, CD₃OD, ppm δ 7,73 d, 2H, 7,65-7,57 m, 2H, 7,46-7,32 m, 1H, 7,03 s, 1H, 4,85-4,73 m, 1H, 4,00 s, 3H, 3,48-3,32 m, 2H, 3,28-3,21 m, 1H, 2,71-2,62 m, 2H, 2,28-2,14 m, 2H, 2,10-1,80 m, 3H, 1,28-1,20 m, 3H, 0,7-0,4 m, 2H, 0,75-0,50 m, 2H.

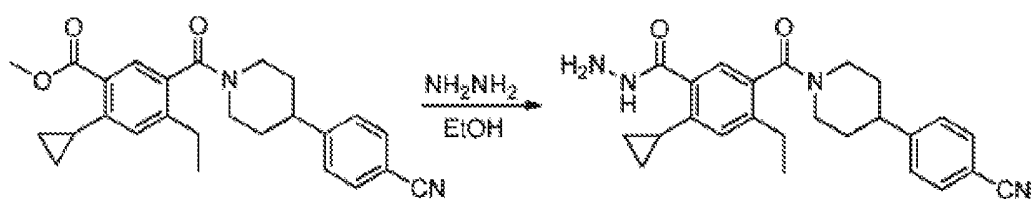


Composto 227. 4-(1-(4-ciclopropil-5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-etilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(1-(4-ciclopropil-2-etil-5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-ilbenzonitrila (composto 226). *m/z* ES+ 488 *M*+H⁺. ¹H-NMR 300 MHz, CD₃OD ppm δ 7,80-7,78 m, 2H, 7,70-7,63 m, 2H, 7,51 m, 1H, 7,07 s, 1H, 4,8-4,82 m, 1H, 4,40 app t, 2H, 3,57-3,52 m, 2H, 3,28-3,25 m, 1H, 2,80-2,50 m, 2H, 2,40-2,10 m, 4H, 1,5-1,80 m,

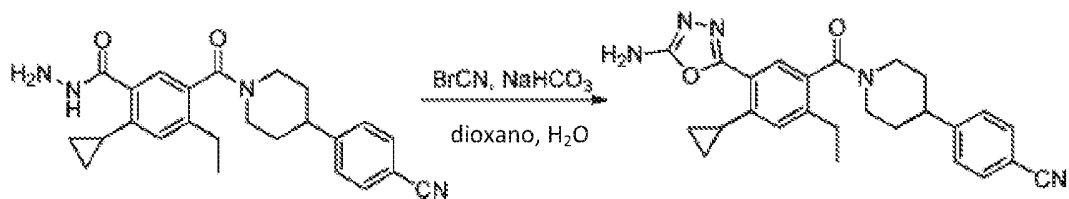
1H δ , 1,45 δ t, 3H δ , 1,32-1,22 δ m, 3H δ , 1,01-0,00 δ m, 2H δ , 0,73-0,73 δ m, 2H δ .



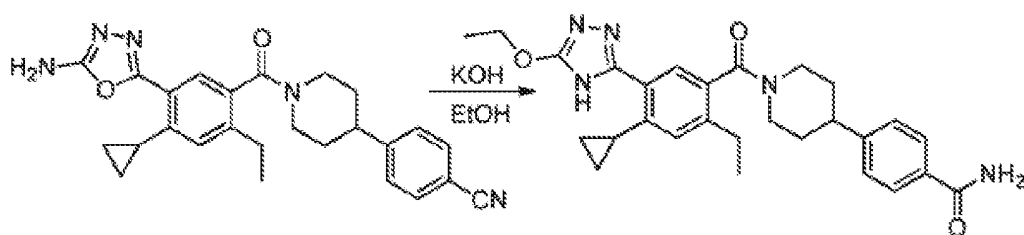
Composto 228.1. Metil 5- δ 4- δ 4-cianofenil δ piperidina-1-carbonil δ -2-ciclopropil-4-etilbenzoato. A um bal δ o de vidro, o qual foi expurgado e mantido com uma atmosfera de nitrog δ enio, foi adicionada uma solu δ o de δ cido 4-ciclopropil-2-etil-5- δ metoxicarbonil δ benz δ ico δ composto 226.6, 500 mg, 2,01 mmol, 1,00 equiv δ em N,N-dimetilformamida δ 20 mL δ . HBTU δ 1,53 g, 4,03 mmol, 2,00 equiv δ e DIEA δ 780 mg, 6,04 mmol, 3,00 equiv δ foram adicionados δ solu δ o de rea δ o e esta foi agitada por 5 minutos a 25 δ C. Cloridrato de 4- δ piperidin-4-il δ benzonitrila δ composto 1.5, 410 mg, 2,20 mmol, 1,10 equiv δ foi adicionado δ mistura mencionada acima. Ap δ s agita δ o por 15 horas a 25 δ C, a rea δ o foi resfriada bruscamente pela adi δ o de δ gua. A mistura foi extra δ da com 100 mL de etil acetato e as camadas org δ nicas combinadas foram lavadas com 4x40 mL de salmoura, secas sobre sulfato de s δ dio anidro e concentradas *in vacuo*. O res δ duo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de s δ lica com etil acetato/ δ ter de petr δ leo δ 4:1 δ como eluente para fornecer 0,830 g δ % δ δ de metil 5- δ 4- δ 4-cianofenil δ piperidina-1-carbonil δ -2-ciclopropil-4-etilbenzoato como um δ leo incolor.



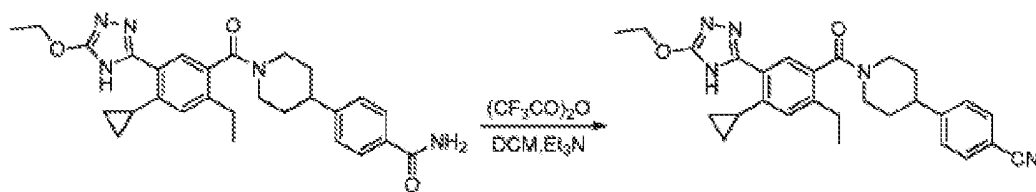
Composto 228.2. 5-ú4-ú4-Cianofenilôpiperidina-1-carbonilô-2-ciclopropil-4-etilbenzohidrazida. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de metil 5-ú4-ú4-cianofenilôpiperidina-1-carbonilô-2-ciclopropil-4-etilbenzoato úcomposto 228.1, 830 mg, 1,%% mmol, 1,00 equivô em etanol ú15 mLô. Hidrazina ú5 mL, 100 equivô foi adicionada à reação. A solução resultante foi agitada por 15 horas a 100°C, então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi extraído com 100 mL de diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x30 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. Isto resultou em 0,800 g ú6% ô de 5-ú4-ú4-cianofenilôpipridina-1-carbonilô-2-ciclopropil-4-etilbenzohidrazida como um sólido branco.



Composto 228.3. 4-ú1-ú5-ú5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilô-4-ciclopropil-2-etilbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila. O composto titular ú750 mg, sólido marrom claro, %4% ô foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 217.3, e usando o composto 228.2 ú750 mgô em vez do composto 217.2.

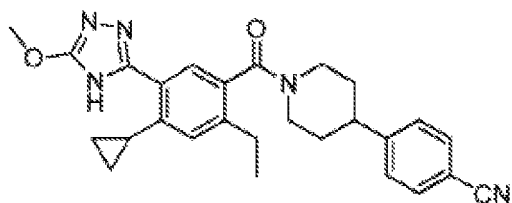


Composto 228.4. 4-ú1-ú4-Ciclopropil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-etilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzamida. O composto titular ú80 mg, sólido amarelo, 36% ã foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 21%.7, e usando o composto 228.3 ú200 mgõ em vez do composto 21%.6.

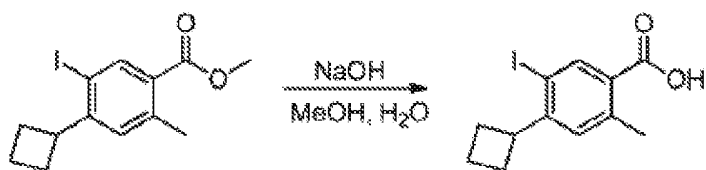


Composto 228. 4-ú1-ú4-Ciclopropil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-etilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A um balão de vidro, o qual foi expurgado e mantido com uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada uma solução de 4-ú1-ú4-ciclopropil-5-ú5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-etilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzamida úcomposto 228.4, 80,0 mg, 0,160 mmol, 1,00 equivõ em diclorometano ú10 mLõ. Anidrido trifluoroacético ú34,0 mg, 0,160 mmol, 1,00 equivõ e trietilamina ú33,0 mg, 0,330 mmol, 2,00 equivõ foram adicionados gota a gota à mistura agitada. A solução resultante foi agitada por 2 horas a 25°C, então lavada com 1x10 mL de salmoura. A camada aquosa foi extraída com 2x20 mL de diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O produto bruto ú30 mgõ foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições ú1#- Pre-BPLC-001 úShimadzuõõ:

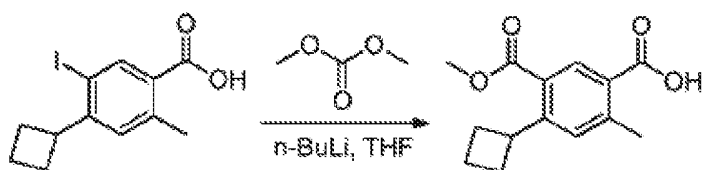
Coluna, SunFire Prep C18, 1%±150mm 5um; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN ú42% CH₃CN até 57% em 8 minutos, até 100% em 1,5 minutos, abaixo de 42% em 1 minuto; Detector, Waters 248% 254-220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 15 mg do composto titular como um sólido esbranquiçado. *m/z* ES+ 470 *úM*+H⁺. ¹H-NMR 300 MHz, CD₃OD, ppm δ 7,64 *ú*d, 2H, 7,46-7,28 *ú*m, 3H, 7,02-7,01 *ú*m, 1H, 4,8%-4,80 *ú*m, 1H, 4.40-4,33 *ú*m, 2H, 3,58-3,56 *ú*m, 1H, 3,27-3,25 *ú*m, 1H, 3,04-2,90 *ú*m, 2H, 2,73-2,58 *ú*m, 2H, 2,31-2,2% *ú*m, 1H, 1,94-1,96 *ú*m, 1H, 1,82-1,78 *ú*m, 3H, 1,45 *ú*t, 3H, 1,32-1,12 *ú*m, 3H, 0,98-0,88 *ú*m, 2H, 0,71-0,68 *ú*m, 2H.



Composto 22%. 4-*ú*1-*ú*4-Ciclopropil-2-etil-5-*ú*5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il benzoil piperidin-4-il benzonitrila. O composto titular foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 228. *m/z* ES+ 456 *úM*+H. ¹H-NMR 300 MHz, CD₃OD, ppm δ 7,64 *ú*d, 2H, 7,43-7,27 *ú*m, 3H, 7,03-7,02 *ú*m, 1H, 4,0 *ú*s, 3H, 3,5%-3,55 *ú*m, 1H, 3,28-3,27 *ú*m, 1H, 3,04-2,98 *ú*m, 2H, 2,97-2,56 *ú*m, 2H, 2,53-2,2% *ú*m, 1H, 2,0-1,98 *ú*m, 1H, 1,76-1,42 *ú*m, 3H, 1,30-1,16 *ú*m, 3H, 0,9%-0,94 *ú*m, 2H, 0,70-0,64 *ú*m, 2H.

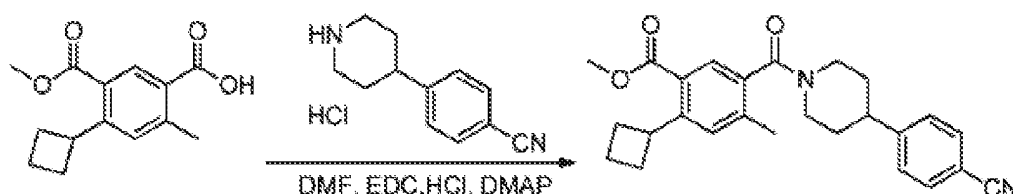


Composto 230.1. Ácido 4-ciclobutil-5-iodo-2-metilbenzóico. A uma solução de metil 4-ciclobutil-5-iodo-2-metilbenzoato (composto 152.3, 35,0 g, 106 mmol, 1,00 equiv) em metanol (200 mL) a 0-5°C foi adicionado, gota a gota, hidróxido de sódio aquoso (12,7 g, 318 mmol, 3,00 equiv em 100 mL de água). A mistura resultante foi agitada por 3 horas a 60°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi então removido sob pressão reduzida. O pH da fase aquosa remanescente foi ajustado para ~4 com cloreto de hidrogênio aquoso, 2M. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração e secos em um forno sob pressão reduzida para produzir 31,0 g (33%) do composto titular como um sólido branco.

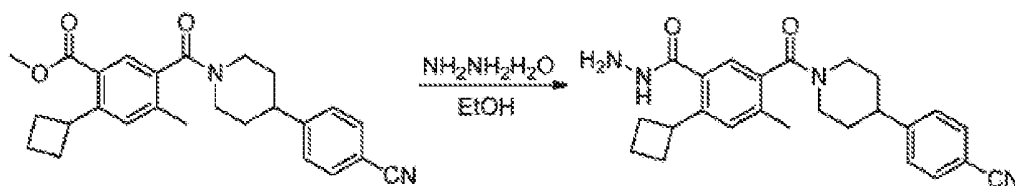


Composto 230.2. Ácido 4-ciclobutil-5-(dimetoxicarbonil)-2-metilbenzóico. A uma solução de ácido 4-ciclobutil-5-iodo-2-metilbenzóico (composto 230.1, 3,00 g, 10,4 mmol, 1,00 equiv) em THF (40 mL) sob nitrogênio a -78°C foi adicionado, gota a gota, $n\text{-BuLi}$ (5,5 mL, 2,50 equiv, 2,5 M em THF). Após 10 minutos, uma solução de dimetil carbonato (2,56 g, 28,4 mmol, 3,00 equiv) em THF (10 mL) foi adicionada gota a gota a -78°C. A solução resultante foi agitada por 1 hora a -78°C, então cuidadosamente resfriada bruscamente por lenta adição de 50 mL de água. O pH foi ajustado para ~4 com cloreto de hidrogênio aq., 1M. A mistura resultante foi extraída com 2x80 mL de etil acetato, as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo

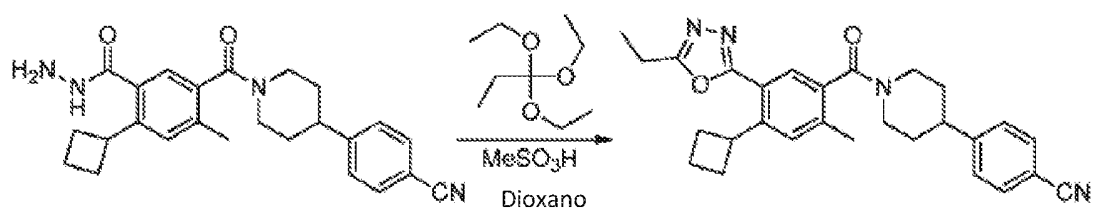
foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 10:1 como eluente para fornecer 1,30 g (55%) de ácido 4-ciclobutil-5-metoxycarbonil-2-metilbenzóico como um sólido branco.



Composto 230.3. Metil 5-(4-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil)-2-ciclobutil-4-metilbenzoato. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de ácido 4-ciclobutil-5-metoxycarbonil-2-metilbenzóico (composto 230.2, 2,10 g, 8,46 mmol, 1,00 equiv) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL). Cloridrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrila (composto 1.5, 1,88 g, 8,44 mmol, 1,00 equiv), EDC·HCl (3,22 g, 16,8 mmol, 2,00 equiv) e 4-dimetilaminopiridina (3,10 g, 25,4 mmol, 3,00 equiv) foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada durante a noite a 25°C, então diluída com 100 mL de etil acetato. A mistura foi lavada com 2x30 mL de NH_4Cl aq., sat. e 2x30 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 10:1 como eluente para produzir 3,20 g (35%) de metil 5-(4-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil)-2-ciclobutil-4-metilbenzoato como um sólido branco.

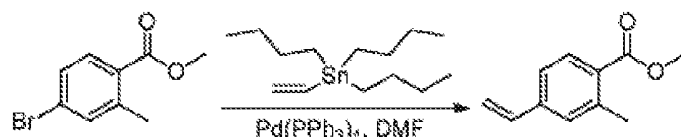


Composto 230.4. 5-ú4-ú4-Cianofenilôpiperidina-1-carbonilô-2-ciclobutil-4-metilbenzohidrazida. O composto titular ú660 mg, sólido branco, 66% foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 21%.5, e usando o composto 230.3 ú1,00 gô em vez do composto 21%.4.

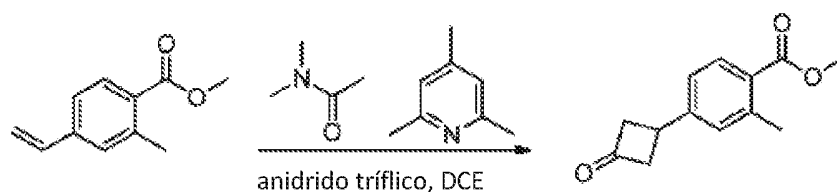


Composto 230. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilô-2-metilbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila. A um balão de vidro foi adicionada uma solução de 5-ú4-ú4-cianofenilôpiperidina-1-carbonilô-2-ciclobutil-4-metilbenzohidrazida úcomposto 230.4, 150 mg, 0,360 mmol, 1,00 equivô em dioxano ú5 mLô. MeSO₃H ú7 mg, 0,07 mmol, 0,20 equivô e 1,1,1-trietoxipropano ú1%0 mg, 1,08 mmol, 3,00 equivô foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada por 20 minutos a 110°C, então arrefecida para temperatura ambiente e diluída com 50 mL de etil acetato. A camada orgânica foi lavada com 2x20 mL de água, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O produto bruto ú200 mgô foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições ú1#-Pre-HPLC-001úShimadzuôô: Coluna, SunFire Prep C18, 1%*150mm 5um; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN ú64,0% CH₃CN até 76,0% em 6 minutos, até 100,0% em 4 minutos, abaixode 64,0% em 1 minutoô; Detector, Waters 248% 254&220nm As fraçô es contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para produzir 12% mg ú7%ô do compostotitular como um sólido branco. *m/z* úES+ô 455 úM+Hô⁺. ¹H-NMR ú300 MHz, CD₃OD, ppmô: ô 7,73-7,67 úm, 3Hô, 7,52-7,48 úm, 3Hô,

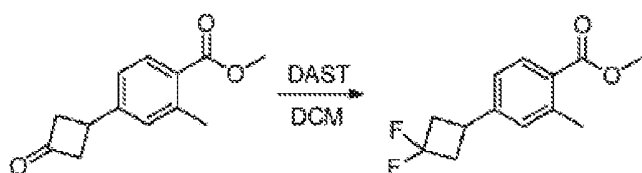
5-4, %4 úm, 1Hõ, 4,25-4,20 úm, 1Hõ, 3,60-3,58 úm, 1Hõ, 3,33-3,24 úm, 1Hõ, 3,05-2,%7 úm, 4Hõ, 2,4% e 2,30 ú2 singletos, rotâmeros de amida, CH₃, 3Hõ, 2,3%-2,34 úm, 2Hõ, 2,1%-1,%1 úm, 4Hõ, 1,88-1,66 úm, 4Hõ, 1,4%-1,42 út, 3Hõ.



Composto 231.1. Metil 4-etenil-2-metilbenzoato. A um balão de vidro, o qual foi expurgado e mantido com uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada uma solução de metil 4-bromo-2-metilbenzoato úcomposto 152.1, 14,0 g, 61,1 mmol, 1,00 equivõ em *N,N*-dimetilformamida ú150 mLõ. Tributilúetenilõestanano ú2%,3 g, %2,4 mmol, 2,00 equivõ e PdúPPh₃õ₄ ú7,10 g, 6,14 mmol, 0,10 equivõ foram adicionados à reação. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 100°C em um banho de óleo. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com 400 mL de etil acetato. A camada orgânica foi lavada com 2x400 mL de NH₄Cl úaq.õ e 2x400 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e então concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por CombiFlash com as seguintes condiçõ es úIntelFlash-1õu fase móvel, éter de petróleo/etil acetato = 1u0 aumentando para éter de petróleo/etil acetato = 100u1 em 20 minutos; Detector, UV 254 nm. Isto resultou em 6,81 g ú63%õ de metil 4- etenil-2-metilbenzoato como um óleo incolor.

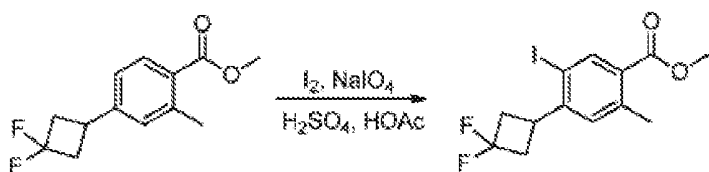


Composto 231.2. Metil 2-metil-4- β -oxociclobutilobenzoato. A uma solução de *N,N*-dimetilacetamida 5,5 mL em DCE 20 mL sob nitrogênio a -15°C foi adicionada uma solução de anidrido trifluorometanosulfônico 10 mL em DCE 50 mL gota a gota. A mistura foi então agitada por 10 minutos a -15°C para fazer a solução A. Ao outro frasco foi adicionado metil 4-etenil-2-metilbenzoato (composto 231.1, 5,30 g, 0,03 mol, 1,00 equiv). Uma solução de 2,4,6-trimetilpiridina 5,5 mL em DCE 80 mL foi adicionada gota a gota a -15°C. A mistura resultante foi adicionada na solução A gota a gota sob uma atmosfera inerte de nitrogênio. A solução resultante foi agitada durante a noite a 80°C. Após arrefecimento para temperatura ambiente, a mistura foi cuidadosamente resfriada bruscamente com água. A mistura resultante foi extraída com 2x200 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3x400 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo 1:50-1:50 como eluente para fornecer 2,5 g 45% de metil 2-metil-4- β -oxociclobutilbenzoato como um óleo marrom.

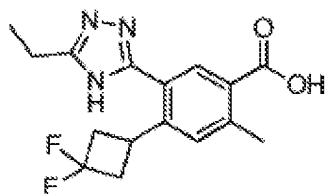


Composto 231.3. Metil 4- β , β -difluorociclobutil-2-metilbenzoato. A um balão de vidro, o qual foi expurgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi adicionada uma solução de metil 2-metil-4- β -oxociclobutilbenzoato (composto 231.2, 3,00 g, 13,8 mmol, 1,00 equiv) em diclorometano 100 mL. DAST 22,2 g 137

mmol, 10,00 equivô foi adicionado à mistura de reação. A solução resultante foi agitada durante a noite a 25°C, então cuidadosamente resfriada bruscamente por lenta adição úprimeiramente gota a gota de 500 mL de bicarbonato de sódio úaq.ô e gelo. A mistura foi extraída com 300 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x300 mL de bicarbonato de sódio úaq.ô e 2x300 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica com etil acetato/éter de petróleo ú1u20ô como eluente para fornecer 3,00 g ú1% de metil 4-ú3,3-difluorociclobutilô-2-metilbenzoato como um óleo marrom.

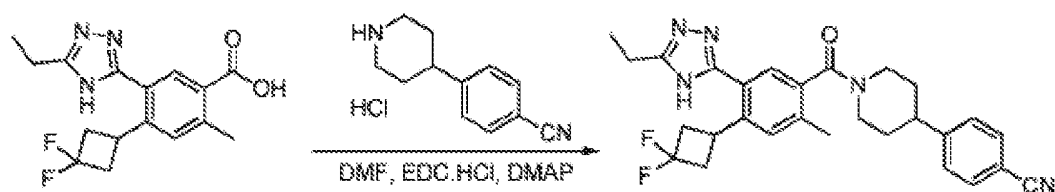


Composto 231.4. Metil 4-ú3,3-difluorociclobutilô-5-iodo-2-metilbenzoato. O composto titular ú3,02 g, sólido amarelo, 66% foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 181.4, e usando o composto 231.3 ú3,00 gô em vez do composto 181.3.



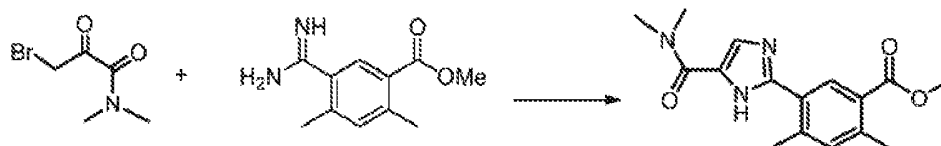
Composto 231.5. Ácido 4-ú3,3-difluorociclobutilô-5-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilô-2-metilbenzóico. O composto titular foi sintetizado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do

composto 164.1, usando o composto 231.4 em vez do composto 152.3.

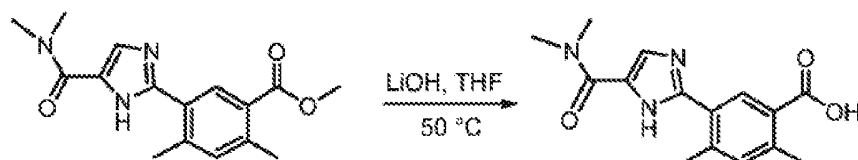


Composto 231. 4- β -3,3-Difluorociclobutilo-5- β -etil-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzoilopiperidin-4-ilbenzonitrila. A um frasco de fundo redondo, foi adicionada uma solução de ácido 4- β ,3-difluorociclobutilo-5- β -etil-4H-1,2,4-triazol-3-il-2-metilbenzóico (composto 231.5, 211 mg, 0,660 mmol, 1,00 equivô) em N,N-dimetilformamida (5 mL). Cloridrato de 4- β piperidin-4-ilbenzonitrila (composto 1.5, 146 mg, 0,660 mmol, 1,00 equivô), EDC·HCl (252 mg, 1,31 mmol, 2,00 equivô) e 4-dimetilaminopiridina (160 mg, 1,31 mmol, 2,00 equivô) foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada por 3h a 30 °C em um banho de óleo, em seguida, diluída com 30 mL de etil acetato. A mistura foi lavada com 3 x 40 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada à vácuo. O produto bruto (448 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: λ -Pre-HPLC-001 (SHIMADZU) Coluna, SunFire Prep C18, 1 μ *150mm 5 μ m; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN (48,0% CH₃CN até 62,0% em 6 min, até 100,0% em 4 min, até 48,0% em 2 min); Detector, Waters 248 e 254 e 220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 186 mg (58%) do composto de título como um sólido branco. *m/z* (ESI+) 440 [M+H]⁺. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, ppm) δ 7,68 (d, J=8Hz, 2H, 7,5-7,44 μ m, 4H, 4,8-4,80 μ m, 1H), 4,03-3,98 μ m, 1H, 3,67-3,61 μ m, 1H, 3,28-3,24 μ m, 1H, 3,04-3,00 μ m, 2H, 2,97-2,87 μ m, 2H, 2,87-2,83 (m, 2H, 2,62-2,60 μ m, 2H, 2,48 e

2,38 (2 singletos, rotâmeros de amida, $ArCH_3$, 3H δ , 2,05-2,00 μ m, 1H δ , 1,88-1,58 μ m, 3H δ , 1,41 μ t, 3H δ .

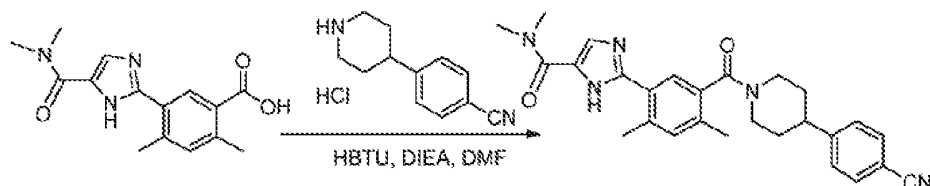


Composto 232.1 Metil 5- δ 5- δ dimetilcarbamoil δ -1H-imidazol-2-il δ -2,4- dimetilbenzoato. Uma mistura de 3-bromo-N,N-dimetil-2-oxopropanamida δ 246 mg δ , metil cloridrato de 5-carbamimidoil-2,4-dimetilbenzoato δ composto 2.5, 237 mg δ , e carbonato de potássio δ 311 mg δ em acetonitrila δ 12 ml δ foi aquecida para refluxo por 48 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com salmoura, seco sobre $MgSO_4$, concentrado, e purificado por cromatografia flash δ SiO $_2$; EtOAc δ para dar 88 mg do composto do título. m/z δ ES+ δ 302 δ M+H δ^+ .

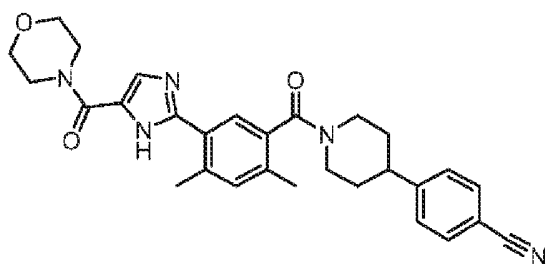


Composto 232.2. Ácido 5- δ 5- δ Dimetilcarbamoil δ -1H-imidazol-2-il δ -2,4- dimetilbenzóico. Metil 5-(5-(dimetilcarbamoil δ -1H-imidazol-2-il δ -2,4-dimetilbenzoato δ composto 232.1, 113 mg, 0,37 mmol δ foi dissolvido em 2N LiOH aquoso δ 1 ml δ e tetraidrofurano δ THF δ (5 ml δ e aquecido para 50 $^{\circ}$ C por 16 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido a vácuo. O pH da camada aquosa remanescente foi ajustado com 2N HCl para pH 3-4. O

precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para gerar 56 mg de ácido 5-ú5-údimetilcarbamoilô-1H-imidazol-2-ilô-2,4-dimetilbenzôico ú536. m'z úES+ 288 úM+H⁺.

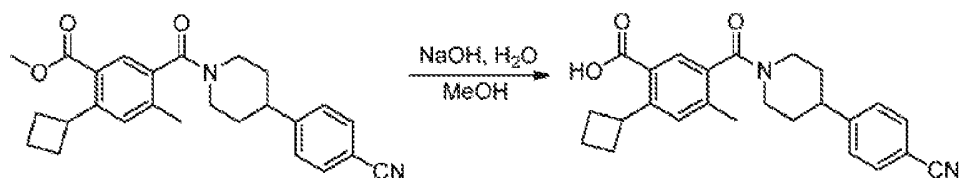


Composto 232. 2-ú5-ú4-ú4-Cianofenil piperidina-1-carbonil - 2 4- dimetilfenil -N,N-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamida. Uma mistura de ácido acima úcomposto 232.2, 56 mg, 0,2 mmolô, cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilôbenzonitrila úcomposto 1.5, 45 mg, 0,2 mmolô, HBTU ú152 mg, 0,4 mmolô, e DIEA ú1 05 ul 0,6 mmolô em DMF ú2 mlô foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi diluída com salmoura e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO₄, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash úSiO₂; 4 ó Metanol em EtOAcô para render 44 mg de uma espuma ú48. m'z úES+ô 456 úM+H⁺.

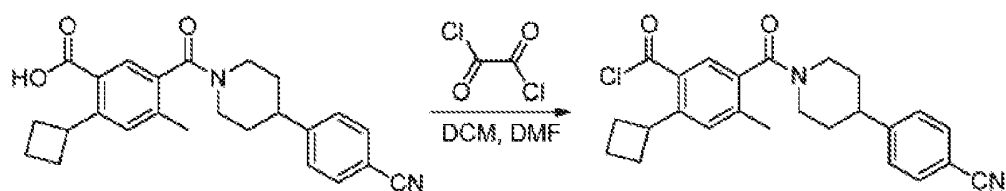


Composto 233. 4-ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú5-úmorfolina-4-carbonilô-1H-imidazol-ilôbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 2-ú5-ú4-ú4-

cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-N,N-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamida úcomposto 232õ. m'z úES+õ 4%8 úM+Hõ⁺.

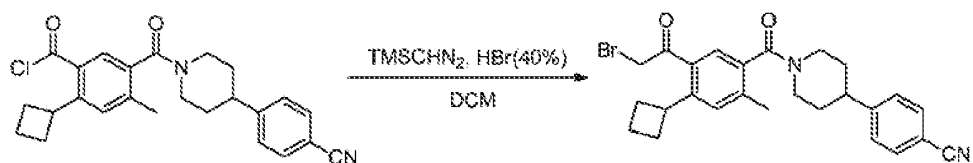


Composto 234. Ácido 5-ú4-ú4-Cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-4- metilbenzóico. A uma solução de metil 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-4-metilbenzoato úcomposto 230,3, 1,50 g, 3,60 mmoles, 1,00 equivõ em metanol 10 mLõ foi adicionado hidróxido de sódio aquoso ú577 mg, 14,4 mmoles em 5 mL de águaõ em gotas a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 2 h a 60 °C em um banho de óleo. Após resfriamento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. O pH da camada aquosa remanescente foi ajustado para 3-4 com cloreto de hidrogénio úaq., 2Mõ. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração e secos em um forno sob pressão reduzida para render 1,20 g ú83%õ do composto do título como um sólido branco. m'z úES+õ 403 úM+Hõ⁺.

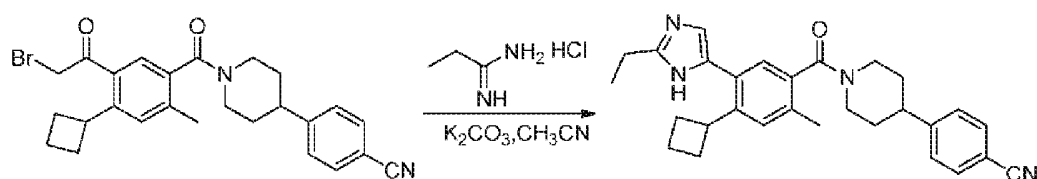


Composto 235.1. Cloreto de 5-ú4-ú4-Cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-4-metilbenzoil. A um frasco de fundo redondo, foi adicionada uma solução de ácido 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-4-

metilbenzóico úcomposto 234, 500 mg, 1,24 mmol, 1,00 equivõ em diclorometano ú5 mLõ. Cloreto de oxalil ú317 mg, 2,50 mmoles, 2,0 equivõ e N,N-dimetilformamida ú5 mgõ foram adicionados em gotas à mistura. A solução resultante foi agitada por 1 h a 40 °C, então concentrada e seca sob pressão reduzida para render 480 mg ú2% do composto do título como um óleo amarelo claro.

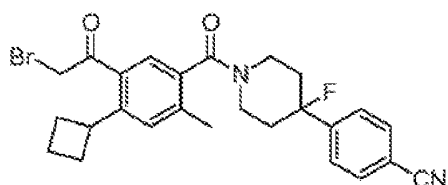


Composto 235.2. 4-ú1-ú5-ú2-Bromoacetilõ-4-ciclobutil-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A uma solução de TMSCHN₂ ú2M em hexanoõ ú0,476 mL, 2,00 equivõ em diclorometano ú10 mLõ sob nitrogênio a 0 °C, foi adicionada em gotas uma solução de cloreto de 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-4-metilbenzoil õcomposto 235.1, 200 mg, 0,480 mmol, 1,00 equivõ em diclorometano ú3 mLõ. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 25 °C. HBr ú40%õ ú0,154 mL, 1,50 equivõ foi então adicionado em gotas a 0 °C e a mistura foi agitada por mais 2 h a 0 °C, em seguida, diluída com 50 mL de diclorometano. A camada orgânica foi lavada com 2 x 20 mL de água e 1 x 20 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo ú0:1-1:50-1:5õ como eluente para fornecer 200 mg ú88%õ de 4-ú1-ú5-ú2-bromoacetilõ-4-ciclobutil-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila como um óleo amarelo.

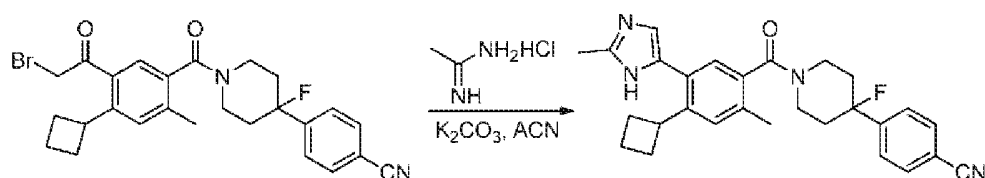


Composto 235. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú2-etil-1H-imidazol-5-ilõ-2- metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A um frasco de fundo redondo, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi adicionada uma solução de 4-ú1-ú5-ú2- bromoacetilõ-4-ciclobutil-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 235.2, 100 mg, 0,210 mmol, 1,00 equivõ em CH₃CN ú5 mLõ. Cloridrato de propionimidamida ú22,8 mg, 1,00 equivõ e carbonato de potássio ú86,6 mg, 0,63 mmol, 3,00 equivõ foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada por 3h a 80 °C, em seguida, resfriada para temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 20 mL de água. A mistura foi extraída com 2 x 20 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas a vácuo. O produto bruto ú~100mgõ foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições ú1#-Pre-HPLC-001úSHIMADZUõµColuna, SunFire Prep C18, 1µ*150mm 5µm; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN ú2% CH₃CN até 43,0% em 7 min, até 100,0% em 3 min, até 2%,0 % úem 2 minõ; Detector, Waters 248% 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 43 mg ú44% õ d composto do título como um sólido branco. *m/z* úES+õ 453 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú300 MHz, CD₃ODõµ δ 7,68 úd com estrutura fina, J=7,8 Hz, 2Hõ, 7,56-7,53 úm, 4Hõ, 7,30 e 7,20 ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, 1Hõ, ~4,% ú1H parcialmente obscurecido por pico de águaõ, 3,84-3,70 úm, 1Hõ, 3,70-3,53 úm, 1Hõ, 3,33-3,1% úm, 1 H parcialmente obscurecido por pico de solvente de metanolõ, 3,13-2,%2 úm,

4H₃, 2,48 É 2,38 ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-CH₃, 3H₃, 2,2%-2,11 úm, 4H₃, 2,11-1,3 úm, 2H₃, 1,3-1,72 úm, 3H₃, 1,72-1,53 úm, 1H₃, 1,45 út, 3H₃.

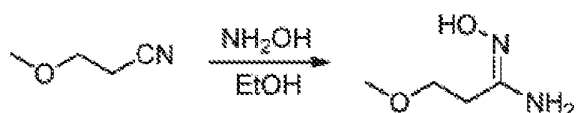


Composto 236.1. 4-ú1-ú5-ú2-Bromoacetilõ-4-ciclobutil-2-metilbenzoilõ-4- fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú5-ú2- bromoacetilõ-4-ciclobutil-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 235.2õ porém usando composto 11.2 Sal de HCl em vez do composto 1.5.



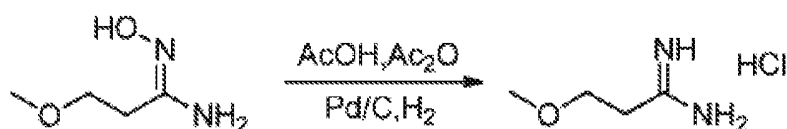
Composto 236. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-2-metil-5-ú2-metil-1H-imidazol-5- ilõbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. A um frasco de fundo redondo, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi adicionada uma solução de 4-ú1-ú5-ú2-bromoacetilõ-4-ciclobutil-2-metilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 236.1, 40 mg, 0,08 mmol, 1,00 equivõ em CH₃CN ú10 mLõ. Cloridrato de acetimidamida ú7,6 mg, 0,08 mmol, 1,00 equivõ e carbonato de potássio ú33,4 mg, 0,24 mmol, 3,00 equivõ foram adicionados à reação, A solução resultante foi agitada

por 2 h a 80 °C em um banho de óleo, em seguida, resfriada para temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 50 mL de etil acetato. A camada orgânica foi lavada com 2 x 20 mL de água, 2 x 20 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto ≈ 50 mg foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: #Pre-HPLC-001 Shimadzu Coluna, SunFire Prep C18, 1 μ m * 150 mm 5 μ m; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN 20,0% CH₃CN até 43,0% em 8 min, até 100,0% em 2 min, até 20,0% em 2 min; Detector, Waters 248 e 254 & 220 nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 13 mg $\approx 35\%$ do composto do título como um sólido branco. m/z ≈ 457 $[M+H]^+$. ¹H RMN 400 MHz, CD₃OD δ 7,78 μ d, 2H ϕ , 7,65 μ d, 2H ϕ , 7,50-7,46 μ m, 2H ϕ , 7,35 e 7,23 μ 2 s, rotâmeros de amida, 1H ϕ , 4,1-4,83 μ m, 1H ϕ , 3,76-3,63 μ m, 1H ϕ , 3,54-3,4 μ m, 2H ϕ , 3,32-3,30 μ m, 1H ϕ , 2,70 μ s, 3H ϕ , 2,4 μ e 2,3 μ 2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3H ϕ , 2,34-2,28 μ m, 7H ϕ , 1,8-1,80 μ m, 3H ϕ .

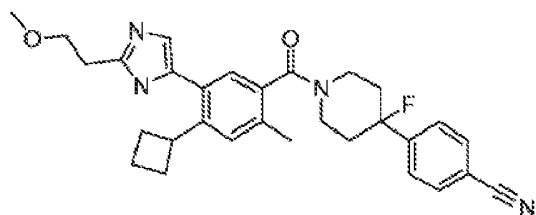


Composto 237.1. N'-Hidróxi-3-metoxipropanimidamida. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de 3-metoxipropanonitrila 10,0 g, 118 μ moles, 1,00 equiv ϕ em etanol 20 mL ϕ . NH₂OH $\approx 50\%$ em H₂O ≈ 10 mL ϕ foi adicionado à reação. A solução resultante foi agitada durante a noite a 0 °C em um banho de óleo, em seguida, resfriada para temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 30 mL de H₂O e lavado com 2x20 mL de etil acetato. As camadas aquosas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para render

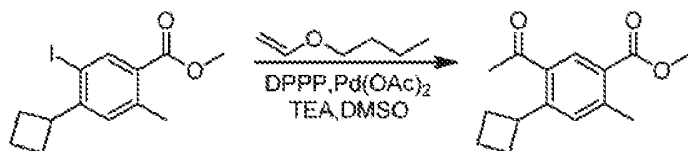
10,0 g ú65% ã do composto do título como um óleo inolor.



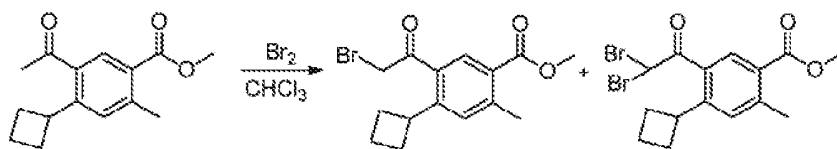
Composto 237.2. Cloridrato de 3-metoxipropanimidamida. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de N'-hidróxi-3-metoxipropanamidina úcomposto 237.1, 10,0 g, 76,2 mmoles, 1,00 equiv, %0% ã em AcOH ú50 mL. Anidrido acético ú% ,50 g, % 3,1 mmoles, 1,10 equivõ foi adicionado em gotas e a mistura resultante foi agitada por 30 min à temperatura ambiente. Após pugar o frasco com nitrogênio, paládio em carbono ú10% ,60% de água 5 gõ foi adicionado. O frasco foi cuidadosamente purgado com nitrogênio novamente e a atmosfera foi então alterada para hidrogênio. A mistura foi agitada durante a noite a 20°C sob pressão atmosférica de hidrogênio. Após purgar o sistema com nitrogênio, os sólidos foram, então, removidos por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 50 mL de H₂O. O valor de pH da solução foi ajustado para 2-3 com cloreto de hidrogênio ú12 mol/Lõ, então, lavada com 2x30 mL de etil acetato. As camadas aquosas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 5,00 g ú40óõ do composto do título como um s% lido esbranquiçado.



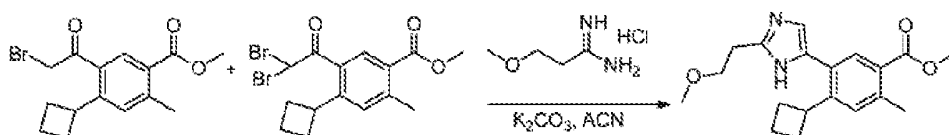
Composto 237. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú2-ú2-metoxietilõ-1H-imidazol-5-ilõ-2-metilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-2-metil-5-ú2-metil-1H-imidazol-5-ilõbenzoilõ-4-Fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 236õ e usando 237.2 no lugar de cloridrato de acetimidamida. m/z úES+õ 501 úM+Hõ⁺.



Composto 238.1. Metil 5-acetil-4-ciclobutil-2-metilbenzoato. A uma solução de metil-4-ciclobutil-5-iodo-2-metilbenzoato ú152.3, 5,00 g, 15,1 mmoles, 1,00 equivõ em DMSO ú50 mLõ sob nitrogênio, foram adicionados 1-úetenilóxiõbutano ú3,03 g, 30,3 mmoles, 2,00 equivõ, DPPP ú624 mg, 1,51 mmol, 0,10 equivõ, PdúOAcõ₂ ú324 mg, 1,51 mmol, 0,10 equivõ, e TEA ú3,06 g, 30,2 mmoles 2,00 equivõ. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 120 °C sob nitrogênio, em seguida, resfriada para temperatura ambiente e diluída com água. O pH foi ajustado para 1 com cloreto de hidrogênio úaq., 6 Mõ. A mistura resultante foi diluída com 200 mL de etil acetato, lavada com salmoura ú3x200 mLõ, seca úNa₂SO₄õ, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo ú1:30õ como eluente para fornecer 2,28 g ú 61%õ do composto do título como um óleo amarelo.

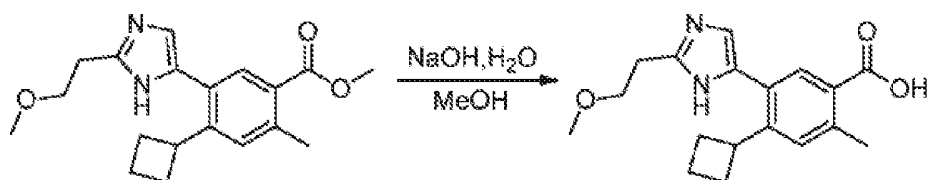


Compostos 238.2 e 238.3. Metil 5-ú2-bromoacetilõ-4-ciclobutil-2- metilbenzoato e metil 4-ciclobutil-5-ú2,2-dibromoacetilõ-2-metilbenzoato. A uma solução de metil 5-acetil-4-ciclobutil-2-metilbenzoato ú238.1, 500 mg, 1,83 mmol, 1 ,00 equiv, %0 ã em clorofórmio ú5mLõ foi adicionado em gotas Br_2 ú325 mg, 2,03 mmoles, 1,00 equivõúPRECAUÇÃOu reação exotérmica com evolução significativa de HBr õ. A mistura resultante foi agitada por 3 h a 25 °C, e em seguida, extinta pela adição de 5 mL de H_2O . A mistura foi então extraída com 50 mL de etil acetato. A fase orgânica foi lavada com 2x10 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ úaq., sat.õ seguida por 1x20 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para render 500 mg de uma mistura dos compostos do título como um óleo amarelo.

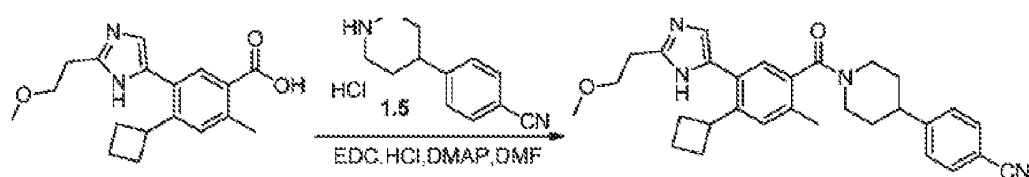


Composto 238.4. Metil 4-ciclobutil-5-ú2-ú2-metoxietilõ-1H-imidazol-5- ilõ-2-metilbenzoato. Em um frasco de fundo redondo, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de uma mistura de compostos 238.2 e 238.3 ú500 mg, ~0,6 mmol, 80 ã, carbonato de potássio ú640 mg, 3,00 equivõ, cloridrato de 3-metoxipropanimidamida úcomposto 237.2, 213 mg, 1,54 mmolõ em acetonitrila. A solução resultante foi agitada durante a noite a 80°C

em um banho de óleo, em seguida, resfriada para temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 60 mL de etil acetato. A camada orgânica foi lavada com 2x25 mL de água, 2x25 mL de salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 2:1 como eluente para fornecer 40 mg de 238.5 do composto do título como um sólido amarelo.



Composto 238.5. Ácido 4-Ciclobutil-5-(2-(2-metoxietil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilbenzóico. Uma mistura do composto 238.4, 40 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv, 40% e hidróxido de sódio aquoso 44 mg, 1,10 mmol, 4,00 equiv em 1 mL de água em metanol 3 mL foi agitada por 2 h a 60 °C. Após resfriamento para temperatura ambiente, o metanol foi removido sob pressão reduzida. O pH da camada aquosa residual foi ajustado para 3-4 com cloreto de hidrogênio aquoso, 2M. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para gerar 80 mg bruto do composto do título como um sólido amarelo.

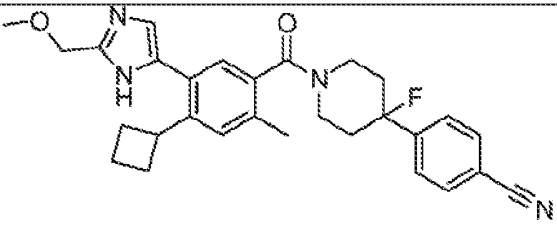
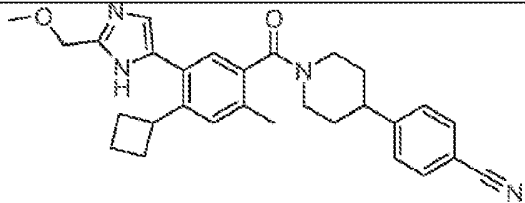
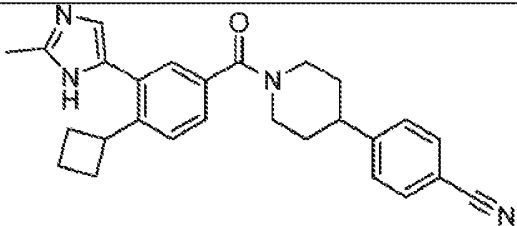
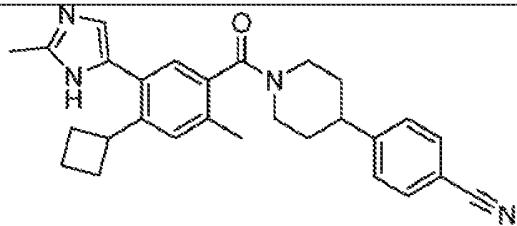


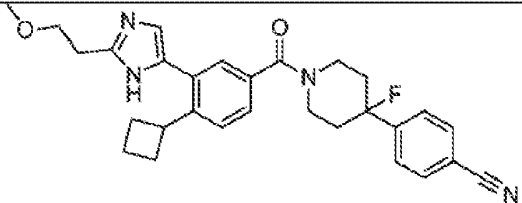
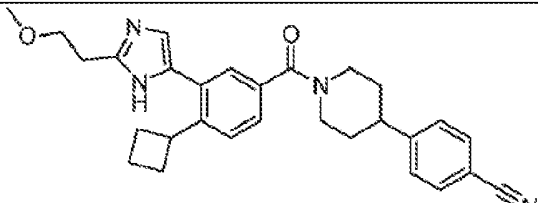
Composto 238. 4-(1-(4-Ciclobutil-5-(2-(2-metoxietil)-1H-

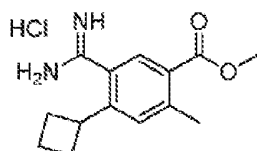
imidazol-5-il-2-metilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. em um frasco de fundo redondo, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução do composto 238.5 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv, em N,N-dimetilformamida 2 mL. Cloridrato de 4-piperidin-4-ilbenzonitrila 1.5, 54 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv, EDC·HCl 3 mg, 0,4 mmol, 2,00 equiv, e 4-dimetilaminopiridina 5 mg, 0,48 mmol, 2,00 equiv foram adicionados à solução. A mistura resultante foi agitada por 3 h a 30 °C, em seguida, diluída com 50 mL de etil acetato. A camada orgânica foi lavada com 2x20 mL de água, 2x20 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com clorofórmio/metanol 20:1 como eluente. O produto ~50 mg foi adicionalmente purificado por Prep- HPLC com as seguintes condições 1#-Pre-BPLC-001 SHIMADZU: Coluna, SunFire Prep C18, 1x150mm 5um; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN 2% CH₃CN até 43 min, até 100% em 6 min, até 2% em 1 min; Detector Waters 248 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 20,6 mg 1% do composto do título como um sólido branco. m/z ES+ 483 M+H⁺.

[020] Os compostos na tabela a seguir foram preparados usando manipulações químicas padrão, materiais de partida prontamente disponíveis, e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de compostos 236, 237, e 238:

Composto #	Nome do Composto	Estrutura do Composto	m/z ES+

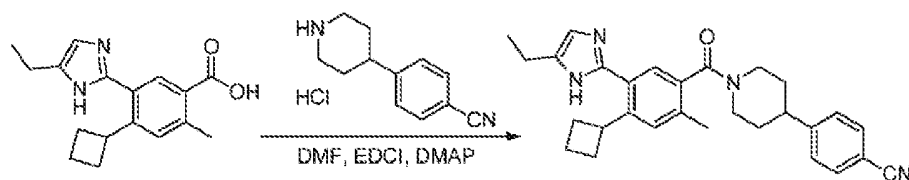
23%	4-ú1-ú4- ciclobutil- 5-ú2- úmetoximetilõ- 1H-imidazol-5- ilõ-2- metilbenzoilõ- 4- fluoropiperidi n-4- ilõbenzonitril a		487 úM+Hõ ⁺
240	4-ú1-ú4- ciclobutil-5- ú2- úmetoximetilõ-1 H-imidazol-5- ilõ-2- metilbenzoilõ piperidin-4- ilõbenzonitrila		46% úM+Hõ ⁺
241	4-ú1-ú4- ciclobutil-3- ú2-metil-1H- imidazol-5- ilõbenzoilõ piperidin-4- ilõ benzonitrila		425 úM+Hõ ⁺
	4-ú1-ú4- ciclobutil-2- metil-5-ú2- metil-		

242	1H-imidazol-5-il β benzoil β piperidin-4-il β benzonitrila		43% [M+H]^+
243	4- β 1- β 4-ciclobutil-3- β 2- β 2-metoxietil β -1H-imidazol-5-il β benzoil β -4-fluoropiperidin-4-il β benzonitrila		487 [M+H]^+
244	4- β 1- β 4-ciclobutil-3- β 2- β 2-metoxietil β -1H-imidazol-5-il β benzoil β piperidin-4-il β benzonitrila		46% [M+H]^+



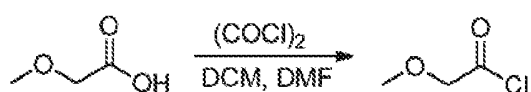
Composto 245.1. Metil cloridrato de 5-carbamimidoil-4-ciclobutil-2-metilbenzoato. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de

ilô-2-metilbenzóico. Uma mistura de metil 4-ciclobutil-5-ilô-2-metilbenzoato úcomposto 245.2, 200 mg, 0,600 mmol, 1,00 equiv, 0% e hidróxido desódio ú107 mg, 2,68 mmoles, 4,00 equivõ em uma mistura solvente de metanol e água ú4'2 mLõ foi agitada por 3 h a 60 °C. Após resfriamento para temperatura ambiente, o pH foi ajustado para 3-4 com cloreto de hidrogénio úaq., 6 Mõ. A mistura resultante foi concentrada a vácuo para render 150 mg de um sólido branco.

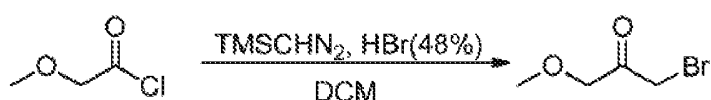


Composto 245. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-etil-1H-imidazol-2-ilô-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A um frasco de fundo redondo, foi adicionada uma solução de ácido 4-ciclobutil-5-ú5-etil-1H-imidazol-2-ilô-2-metilbenzõico úcomposto 245.3, 153 mg, 0,480 mmol, 1,00 equiv, 0%õ em N,N-dimetilformamida ú5 mLõ. Cloridrato de 4-úPiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5, 132 mg, 0,5%0 mmol, 1,10 equivõ, EDC·HCl ú204 mg, 1,01 mmol, 2,00 equiv, 5%õ e 4-dimetilaminopiridina ú131 mg, 1,02 mmol, 2,00 equiv, 5%õ foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, então concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato'éter de petróleo ú2µlõ como eluente. O produto bruto ú~150 mgõ foi adicionalmente purificado por Prep-HPLC com as seguintes condiçõ es ú1#-Pre- HPLC-001 úSHIMADZUõõµColuna, SunFire Prep C18, 1%*150mm 5um; fase móvel, água com 0,05% TFA e CHCN ú28% CHCN até 43% em 7 min, até 100% em 2 min, até 28% em 2 minõµ Detector, Waters 248% 254&20nm. As

frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 62 mg $\pm 2\%$ do composto dotítulo como um sólido branco. m/z ES^+ 453 $M+H^+$. 1H RMN 400 MHz, CD_3OD δ 7,75-7,67 μm , 2H δ , 7,4%- 7,34 μm , 5H δ , 4,8%- 4,80 μm , 1H δ , 3,75-3,72 μm , 1H δ , 3,64-3,5% μm , 1H δ , 3,27-3,23 μm , 1H δ , 3,05-2,90 μm , 2H δ , 2,83 μq , 2H δ , 2,40 e 2,30 $\mu 2$ singletos, rotâmeros de amida, $ArCH_3$, 3H δ , 2,27-1,97 μm , 6H δ , 1,90-1,70 μm , 4H δ , 1,40 μt , 3H δ .

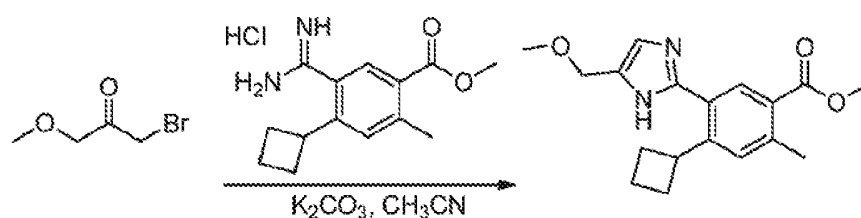


Composto 246.1. Cloreto de 2-Metoxiacetil. A uma solução de ácido 2-metoxiacético 2,00 g, 22,2 mmoles, 1,00 equiv δ em diclorometano 20 mL δ , foi adicionado em gotas $COCl_2$ 5,65 g, 2,00 equiv δ em N,N-dimetilformamida 0,1 mL δ úobservada evolução de gás δ . A reação foi agitada por 1 h a 40 $^{\circ}C$. A mistura resultante foi então concentrada sob pressão reduzida para render 2,10 g $\pm 6\%$ de cloreto de 2-Metoxiacetil como um óleo amarelo.

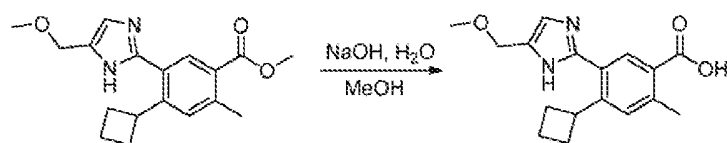


Composto 246.2. 1-Bromo-3-metoxipropan-2-ona. A uma solução de TMSCHN $_2$ 2M em hexano δ 16 mL, 2,00 equiv δ em diclorometano 40 mL δ , foi adicionado cloreto de 2-metoxiacetil úcomposto 246.1, 2,10 g, 15,5 mmoles, 1,00 equiv, 80 δ em gotas at 0 $^{\circ}C$. Após agitação por 20 min, HBr 48 δ , 2 mL δ foi adicionado à reação. A solução resultante foi agitada por 30 min a 25 $^{\circ}C$. A mistura foi lavada com 1 x 20 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. Isto resultou em 2,30 g $\pm 6\%$ de 1-

bromo-3-metoxipropan-2-ona como um óleo amarelo.

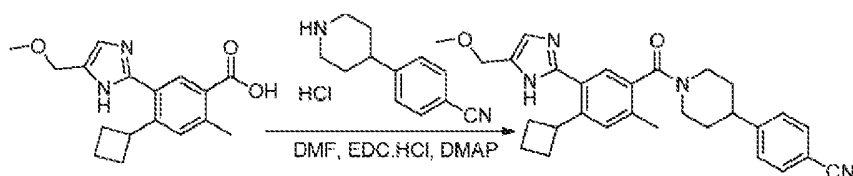


Composto 246.3. Metil 4-ciclobutil-5-ú5-úmetoximetilõ-1H-imidazol-2-ilõ-2-metilbenzoato. A um frasco de fundo redondo, foi adicionada uma solução de 1-bromo-3-metoxipropan-2-ona úcomposto 246,2, 505 mg, 1,81 mmol, 1,00 equiv, 60% em CH_3CN ú16 mLõ. Metil cloridrato de 5-carbamimidoil-4-ciclobutil-2-metilbenzoato úcomposto 245,1, 450 mg, 1,5% mmol, 1.00 equivõ e carbonato de potásio ú554 mg, 3,61 mmoles, 3.00 equiv, %0õõ foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada durante a noite a 80 °C sob nitrogênio. Após resfriamento para temperatura ambiente, a reação foi cuidadosamente extinta pela adição de água. A mistura resultante foi extraída com 2 x 50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas ú Na_2SO_4 õ, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo ú1:2õ como eluente para fornecer 170 mg ú24% õ de metil 4-ciclobutil-5-ú5-úmetoximetilõ-1H-imidazol-2-ilõ-2-metilbenzoato como um sólido branco.



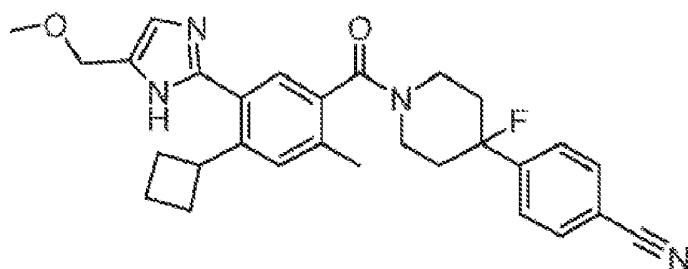
Composto 246.4. Ácido 4-Ciclobutil-5-ú5-úmetoximetilõ-1H-imidazol-2-ilõ-2- metilbenzóico. Uma solução de metil 4-ciclobutil-5-ú5-úmetoximetilõ-1H-imidazol-2-ilõ-2-

metilbenzoato úcomposto 246,3, 150 mg, 0,430 mmol, 1.00 equiv, 0% e hidróxido de sódio aquoso ú76,0 mg, 1%0 mmol, 4.00 equiv em 2 mL de água em metanol ú4 mL foi agitada por 2 h a 60 °C. Após resfriamento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. O valor de pH da fase aquosa remanescente foi ajustado para ~4 com cloreto de hidrogénio úaq., 4 M. A mistura resultante foi extraída com 2 x 50 mL de etil acetato, e as camadas orgânicas combinadas foram secas úNa₂SO₄ e concentradas a vácuo. Isto resultou em 120 mg ú84% de ácido 4-ciclobutil-5-ú5-úmetoximetil-1H-imidazol-2-il-2-metilbenzúico como um sólido branco.



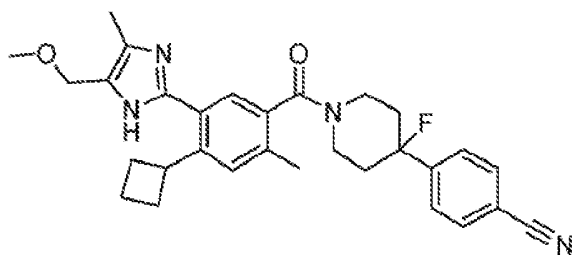
Composto 246. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-úmetoximetil-1H-imidazol-2-il-2-metilbenzoil-úpiperidin-4-il-úbenzonitrila. A um frasco de fundo redondo, foi adicionada uma solução de ácido 4-ciclobutil-5-ú5-úmetoximetil-1H-imidazol-2-il-2-metilbenzóico úcomposto 246.4, 50,0 mg, 0,150 mmol, 1.00 equiv, 0% em N,N-dimetilformamida ú3 mL. Cloridato de 4-úPiperidin-4-il-úbenzonitrila úcomposto 1.5, 41,0 mg, 0,170 mmol, 1.10 equiv, EDC.HCl ú64,0 mg, 0,330 mmol, 2.00 equiv, e 4-dimetilaminopiridina ú41,0 mg, 0,340 mmol, 2.00 equiv foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada por 3 h a 25 °C, em seguida, extinta com água e extraída com 2 x 30 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo. O produto bruto ú~50 mg foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições ú1#-Pre-HP:LC-001úSHIMADZU: Coluna, SunFire Prep C18, 1%*150mm 5um; fase móvel, água em

0,05% TFA e CH₃CN ú26,0% CH₃CN até 42,0% em 7 min, téa 100,0% em 2 min, até 26,0% em 1 min. Detector, Waters 248% 254É220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 18 mg ú25% d composto do título como um sólido branco. m/z úES+õ 46% úM+Hõ⁺, ¹H RMN ú300 MHz, CD₃ODõµ δ 7,73-7,64 úm, 3Hõ, 7,52-7,32 úm, 4Hõ, ~4,% ú1H parcialmente obscurecido por pico de água, 4,60 ús, 2H, 3,81-3,68 úm, 1H, 3,68-3,58, ú1H, 3,46 ús, 3H, 3,35-3,22 úm, 1H parcialmente obscurecido por pico de solvente de metanol, 3,0%-2,5% úm, 2H, 2,41 ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-CH₃, 3Hõ, 2,16-1,7% úm, 6Hõ, 1,4-1,58 úm, 4Hõ.

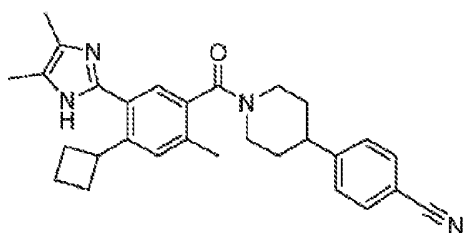


Composto 247. 4-(1-(4-ciclobutil-5-ú5-úmetoximetilõ-1H-imidazol-2-ilõ-2-metilbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(1-(4-ciclobutil-5-ú5-úmetoximetilõ-1H-imidazol-2-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 246õ, usando cloridrato de 4-(4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 11.2 Sal de HClõ em vez de cloridrato de 4-(piperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5õ. m/z úES+õ 487 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, CD₃ODõµ δ 7,7%-7,67 úm, 2Hõ, 7,66 úd, 3Hõ, 7,53-7,3% úm, 2Hõ, 4,%-4,%3 úm, 1Hõ, 4,85 ús, 2Hõ, 3,76-3,56 úm, 3Hõ, 3,50 ús, 3Hõ 2,42 e 2,34 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3Hõ, 2,27-1,7% úm,

8H₃, 1,2-1,81 μ m, 2H₃, 1,35-1,26 μ m, 1 H₃.

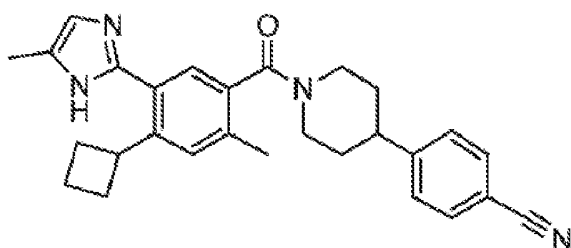


Composto 248. 4-(4-ciclobutil-5-úmetoximetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbenzoil-4-fluoropiperidin-4-il benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-ciclobutil-5-úmetoximetil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbenzoil piperidin-4-il benzonitrila. Composto 246, m/z ES⁺ 501 μ M+H⁺. ¹H RMN 400 MHz, CD₃OD δ 7,7%-7,77 μ m, 2H₃, 7,66 μ d, 2H₃, 7,52-7,38 μ m, 2H₃, 4,87-4,80 μ m, 1H₃, 4,55 μ s, 2H₃, 3,78-3,74 μ m, 1H₃, 3,62-3,56 μ m, 2H₃, 3,50 μ s, 3H₃, 3,44-3,32 μ m, 1H₃, 2,52 e 2,42 μ 2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3H₃, 2,44 μ s, 3H₃, 2,11-1,83 μ m, 8H₃, 1,2-1,83 μ m, 2H₃.

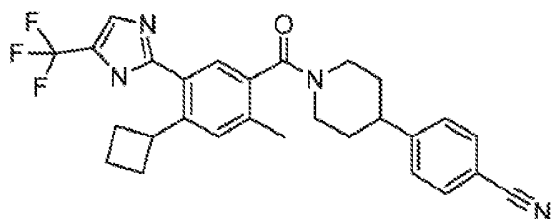


Composto 249. 4-(4-ciclobutil-5-ú4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbenzoil piperidin-4-il benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-(4-ciclobutil-5-úmetoximetil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbenzoil piperidin-4-

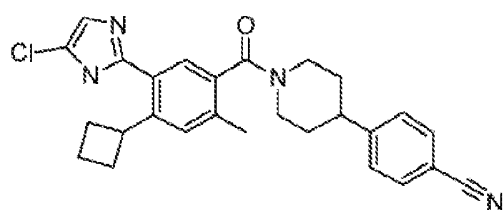
ilõbenzonitrila úcomposto 246õ. m'z úES+õ 453 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, CD₃ODõµ δ 7,68 úd, 2Hõ, 7,51 úd, 2Hõ, 7,31 úd, 1Hõ, 7,32 e 7,30 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArH, 1Hõ, 4,º0-4,88 úm, 1Hõ, 3,º6-3,87 úm, 1Hõ, 3,70-3,62 úm, 1Hõ, 3,32-3,2º úm, 1Hõ, 3,02 út, 2Hõ, 2,44 e 2,33 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3Hõ, 2,20 ús, 6Hõ, 2,18-1,º0 úm, 7Hõ, 1,88- 1,78 úm, 3Hõ.



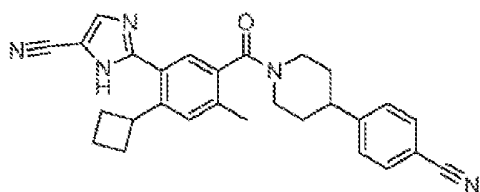
Composto 250. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-1H-imidazol-2- ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-5-ú5-úmetoximetilõ-1H -imidazol-2-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 246õ. m'z úES+õ 43º úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, CD₃ODõµ δ 7,68 úd, 2Hõ, 7,4º-7,3º úm, 4Hõ, 7,36 e 7,34 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArH, 1Hõ, 4,º0- 4,86 úm, 1Hõ, 3,75-3,70 úm, 1Hõ, 3,63-3,55 úm, 1Hõ, 3,33-3,24 úm, 1Hõ, 3,04-2,ºº úm, 2Hõ, 2,51 e 2,41 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3Hõ, 2,44 ús, 3Hõ, 2,28-1,º6 úm, 6Hõ, 1,8º- 1,81 úm, 3Hõ, 1,77-1,74 úm, 1Hõ.



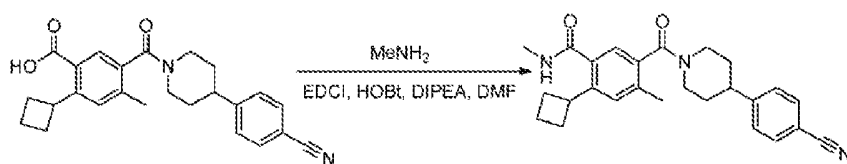
Composto 251. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-2-metil-5-ú5-útrifluorometilô-1H-imidazol-2-ilôbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-5-ú5-úmetoximetil ô-1H -imidazol-2-il ô-2-metilbenzoilôpiperidin-4- ilôbenzonitrila úcomposto 246ô. m'z úES+ô 4%3 úM+Hô⁺.



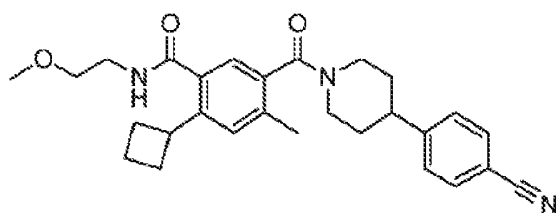
Composto 252. 4-ú1-ú5-ú5-Cloro-1H-imidazol-2-ilô-4-ciclobutil-2- metilbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 4-ú1-ú4-ciclobutil-5-ú5-úmetoximetilô-1H-imidazol-2-ilô-2-metilbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila úcomposto 246ô. m'z úES+ô 45% úM+Hô⁺.



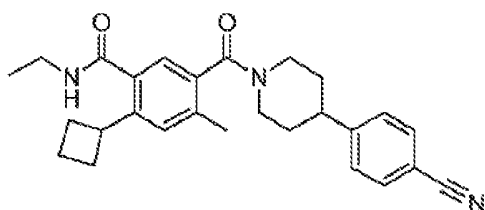
Composto 253. 2-ú5-ú4-ú4-Cianofenilôpiperidina-1-carbonilô-2-ciclobutil-4-metilfenilô-1H-imidazol-5-carbonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 246. m'z úES+ô 450 úM+Hô⁺.



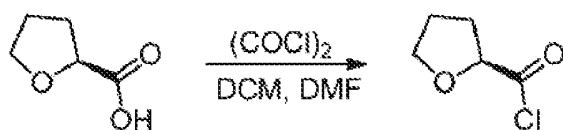
Composto 254. 5-ú4-ú4-Cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-N,4-dimetilbenzamida. A uma solução de ácido 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-4-metilbenzóico úcomposto 234, 50 mg, 0,124 mmolõ em DMF ú2 mLõ, foram adicionados EDCI ú36 mg, 0,186 mmolõ, HOBT ú10 mg, 0,5 mmolõ, diisopropiletil amina ú54 mg, 0,434 mmolõ, e metil amina ú125 ul, 2.5 M em THFõ. A mistura de reação foi agitada por 12 horas à temperatura ambiente e extinta com NaHCO₃ aquoso saturado ú50 mLõ. Após extração com etil acetato ú2 x 50 mLõ, as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. Purificação via cromatografia flash de SiO₂ com etil acetato para etil acetato/metanol = %8'2 gerou 5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutil-N,4-dimetilbenzamida ú28,3 mg, 55% de rendimentoõ como um sólido branco. m'z úES+õ 416 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, DMSO-d₆µ δ 8,13 úq, J= 4,5 Hz, 1Hõ, 7,77 úd, J=8,3 Hz, 2Hõ, 7,55-7,45 úm, 2Hõ, 7,26 úbr s, 1Hõ, 7,12 & 6,%% ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, 1 Hõ, 4,70 úbr d, J=11,8 Hz, 1Hõ, 3,86-3,72 úm, 1 Hõ, 3,50-3,35 úm, 1Hõ, 3,13 út com estrutura fina, J = 12,3 Hz, 1Hõ, 2,82,78 úm, 2Hõ, 2,72 úd, J = 4,6 Hz, 3Hõ, 2,38 -2,17 úm, 5Hõ, 2,17-1,88 úm, 2Hõ, 1,88-1,81 úm, 2Hõ, 1,81-1,35 úm, 4Hõ.



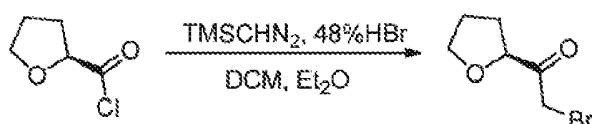
Composto 255. 5- β - β -Cianofenilpiperidina-1-carbonil-2-ciclobutil-N- β -metoxietil-4-metilbenzamida. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 5- β - β -cianofenilpiperidina-1-carbonil-2-ciclobutil-N,4-dimetilbenzamida β composto 254 β . m/z β ES+ β 460 β M+H β β β . ^1H RMN β 400 MHz, DMSO- d_6 β 8,27 β t, 1H β , 7,78 β d, 2H β , 7,4% β d, 2H β , 7,26 β s, 1H β , 7,12 e 6,%8 β 2 singletos, rotâmeros de amida, 1H β , 4,70 β d, 1H β , 3,85-3,75 β m, 1H β , 3,44 β t, 3H β , 3,3 β , -3,33 β m, 2H β , 3,30 β s, 3H β , 3,1 β -3,03 β m 1H β , 3,02 - 2,71 β m, 2H β , 2,32 e 2,26 β 2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH β β , 3H β , 2,38 - 2,17 β m, 2H β , 2,15-2,00 β m, 2H β , 1, β 8- 1,81 β m, 2H β , 1,83- 1,47 β m, 4H β .



Composto 256. 5- β - β -Cianofenilpiperidina-1-carbonil-2-ciclobutil-N-etil-4-metilbenzamida. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de 5- β - β -cianofenilpiperidina-1-carbonil-2-ciclobutil-N,4-dimetilbenzamida β composto 254 β . m/z β ES+ β 430 β M+H β β β . ^1H RMN β 400 MHz, DMSO- d_6 β 8,21 β t, 1H β , 7,78 β d, 2H β , 7,56-7,45 β m, 2H β , 7,31-7,20 β m, 1H β , 7,11 e 6,%8 β 2 singletos, rotâmeros de amida, 1H β , 4,74-4,65 β m, 1H β , 3,85-3,74 β m, 1H β , 3,50-3,37 β m, 1H β , 3,22 β q, 2H β , 3,20 - 3,05 β m, 2H β , 3,32 e 2,22 β 2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH β β , 3H β , 3,01 - 2,76 β m, 2H β , 2,38 -2,17 β m, 2H β , 2,18-1, β 7 β m, 2H β , 1, β 8- 1,84 β m, 2H β , 1,81-1,38 β m, 3H β , 1,10 β t, 3H β



Composto 257.1. Cloreto de úSõ-Tetraidrofurano-2-carbonil. A um frasco de fundo redondo, foi adicionada uma solução de ácido úSõ-tetraidrofurano-2-carboxílico ú4,64 g, 40,0 mmoles, 1.00 equivõ em diclorometano ú25 mLõ. N,N-dimetilformamida ú0,05 mL, 0.05 equivõ e úCOClõ₂ ú5,2 mL, 1.50 equivõ foram adicionados em gotas à reação. A solução resultante foi agitada por 1 h a 25 °C, então, concentrada a vácuo para render 5,00 g ú3õ de cloreto de úSõ-tetraidrofurano-2-carbonil como um óleo amarelo.



Composto 257.2. úSõ-2-Bromo-1-útetraidrofurano-2-ilõetanona. A um frasco de fundo redondo com três gargalos e 250-mL, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi adicionada uma solução de údiazometilõtrimetilsilano ú20 mL, 2M em hexanoõ em éter ú150 mLõ. Uma solução de cloreto de úSõ-tetraidrofurano-2-carbonil úcomposto 257.1, 5,00 g, 37,2 mmoles, 1.00 equivõ em éter'DCM ú25'10 mLõ foi adicionada em gotas a 0 °C e agitada por 20 mín a 0 °C. Brometo de hidrogênio ú48õ;õ ú8 mL, 1.50 equivõ foi adicionado em gotas. A solução resultante foi agitada por 30 min a 10 °C, então lavada com 2 x 100 mL de água e 1 x 50 mL de salmoura. A mistura foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato'éter de petróleo ú1p50õ como eluente para fornecer 2,50 g ú35õõ de úSõ-2-bromo-1-

Reaction scheme for the synthesis of compound 10:

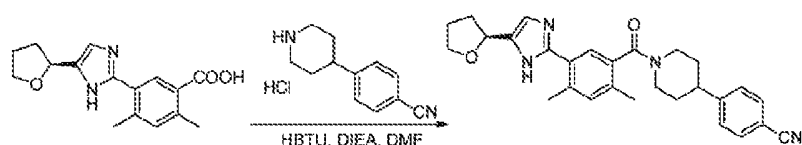
Starting materials: (S)-2-(2-bromoacetyl)-tetrahydrofuran and 2-amino-4-methoxy-3,5-dimethylbenzoic acid.

Reagents: K_2CO_3 , CH_3CN .

Product: (S)-2-(2-((4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)hydrazono)ethyl)-tetrahydrofuran (10).

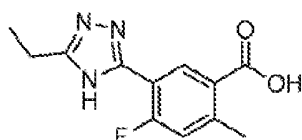
3%1

dimetil-5-ú5-útetraidrofurano-2-ilõ-1H-imidazol-2-ilõbenzoato úcomposto 257.3, 400 mg, 1,33 mmol, 1.00 equivõ e hidróxido de sódio ú300 mg, 7,50 mmoles, 5.63 equivõ em uma mistura de solvente de metanol e H₂O ú20'10 mLõ. A solução resultante foi agitada por 2 h a 70 °C. Após resfriamento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. A camada aquosa residual foi lavada com 2 x 50 mL de etil acetato. O pH da camada aquosa foi ajustado para 5-6 com cloreto de hidrogénio úaq., 6 Mõ, então extraído com 3 x 50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas a vácuo. Isto resultou em 340 mg ú%0õ de úSõ-metil 2,4-dimetil-5-ú5-útetraidrofurano-2-ilõ-1H-imidazol-2-ilõbenzoato como um sólido amarelo.

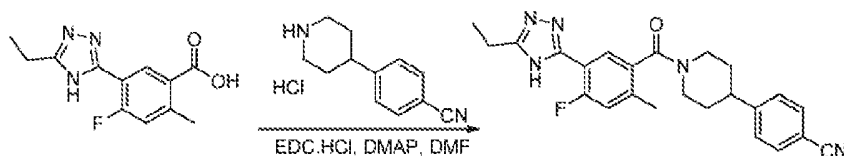


Composto 257. úSõ-4-ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú5-útetraidrofurano-2-ilõ-1H-imidazol-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A um frasco de fundo redondo, foi adicionada uma solução de úSõ-metil 2,4-dimetil-5-ú5-útetraidrofurano-2-ilõ-1H-imidazol-2-ilõbenzoato úcomposto 257.4, 143 mg, 0,500 mmol, 1.00 equivõ em N,N-dimetilformamida ú10 mLõ. HBTU ú285 mg, 0,750 mmol, 1.50 equivõ foi adicionado à reação, e esta foi agitada por 30 min a 25 °C. A esta, foi adicionado cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5, 133 mg, 0,600 mmol, 1.20 equivõ e DIEA ú3%0 mg, 3,02 mmoles, 6.04 equivõ em gotas. A solução resultante foi agitada por 30 min a 25 °C, em seguida, extinta com 20 mL de água. A mistura foi extraída com 3 x 25 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre

sulfato de sódio anidro e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com metanol/etil acetato 1/3 como eluente. O produto (~100 mg) foi ainda purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: #Pre-HPLC-001 SHIMADZU µTona, Xbridge Prep C18, 5µm, 1% 150mm; fase móvel, água com 0,03% NH₄H₂O e CH₃CN 35% CH₃CN até 52% em 8 min, até 100% em 1 min, até 35% em 1 min. Detector, Waters 2482 220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 34,6 mg (15%) do composto do título como um sólido branco. m/z [ES]⁺ 455 [M+H]⁺.

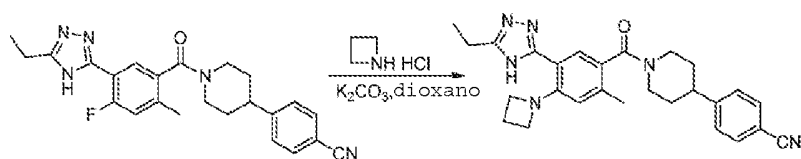


Composto 258.1. Ácido 5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il-4-fluoro-2-metilbenzóico. O composto do título foi sintetizado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 152.8 usando ácido 4-fluoro-2-metilbenzóico em vez ácido 4-bromo-2-metilbenzóico e propionohidrazida em vez acetohidrazida.



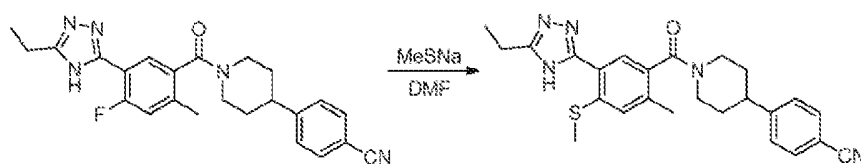
Composto 258.2. 4-(5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fluoro-2-metilbenzoil-piperidin-4-il benzonitrila. A um frasco de fundo redondo, foi adicionada uma solução de ácido 5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il-4-fluoro-2-metilbenzóico (composto 258.1, 125 mg, 0,500 mmol, 1.00

equivõ em DMF ú10 mLõ. EDC·HCl ú143 mg, 0,750 mmol, 1.50 equivõ, cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5, 122 mg, 0,550 mmol, 1.10 equivõ, e 4-dimetilaminopiridina ú183 mg, 1,50 mmol, 3.00 equivõ foram adicionados em porçõ es. A solução resultante foi agitada por 1h a 40 °C em um banho de óleo, então extinta com 50 mL de NH₄Cl úaq.sat.õ. A mistura foi extraída com 40 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 3 x 30 mL de NH₄Cl úaq.sat.õ, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 180 mg ú86%õ de 4-ú1-ú5-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-4-fluoro-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila como um sólido branco.



Composto 258. 4-ú1-ú4-úAzetidin-1-ilõ-5-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A um tubo vedado de 10-mL, foi adicionada uma solução de 4-ú1-[[5-ú5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõ-4-fluoro-2-metilfenil]carbonil]piperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 258.2, 83,5 mg, 0,200 mmol, 1.00 equivõ em 1,4-dioxano ú5 mLõ. Cloridrato de azetidina ú 3,0 mg, 0, 0 mmol5.00 equivõ foi adicionado à reação em porçõ es. Carbonato de potássio ú276 mg, 2,00 mmoles, 10.0 equivõ foi também adicionado à mistura acima. A solução resultante foi agitada durante a noite a 105 °C atrás de um escudo protetor, em seguida, resfriada para temperatura ambiente. A reação foi extinta com 20 mL de água. A mistura foi extraída com 30 mL de etil acetato e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto ú80 mgõ foi adicionalmente

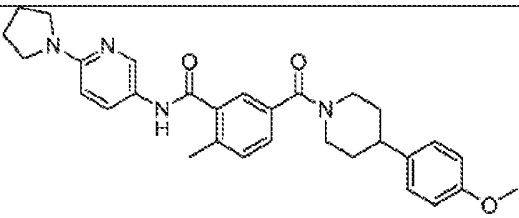
purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: Pré-HPLC-001 SHIMADZU Coluna, SunFire Prep C18, 1%+150mm 5µm; fase móvel, água com 50mL NH₄CO₃ e CH₃CN 41,0% ; CH₃CN até 43,0% em 8 min, até 100,0% em 2 min, até 41,0% em 2 min; Detector, Waters 248 & 254 & 220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 18,0 mg (20%) do composto do título como um sólido branco. m/z ES+ 455 [M+H]⁺. ¹H RMN 300 MHz, CD₃OD δ 7,68 (d, J=6,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J=5,7 Hz, 2H), 7,24 & 7,13 (2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,1-7,77 (m, 1H parcialmente obscurecido por pico de água), 3,81-3,67 (m, 1H), 3,68 (t, J= 5,6 Hz, 4H), 3,32-3,18 (m, 1H), 3,05-1,1 (m, 2H), 2,84 (q, J= 5,8 Hz, 2H), 2,45-2,1 (m, 5H), 2,0-1,1 (m, 1H), 1,1-1,4 (m, 3H), 1,3 (t, J =5,7 Hz, 3H).

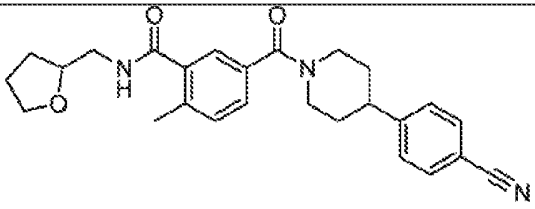
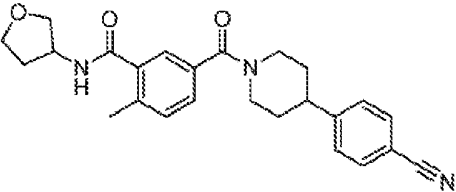
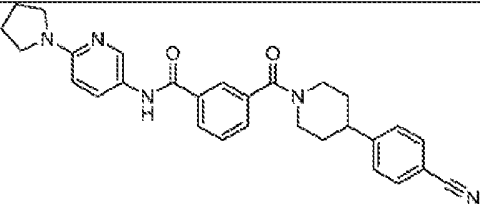
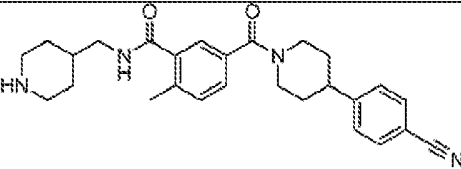


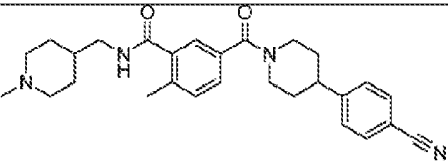
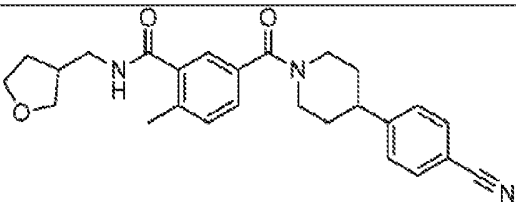
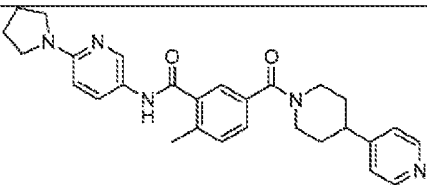
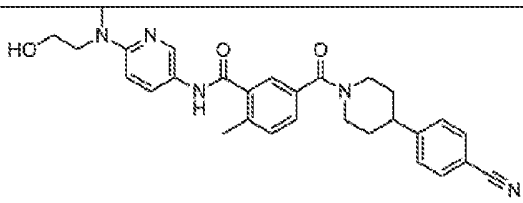
Composto 25%. 4-(1-ethyl-5-ethyl-1,2,4-triazol-3-yl)-2-methyl-4-(methylthio)benzoilpiperidin-4-ylbenzonitrila. A um frasco de fundo redondo, foi adicionada uma solução de 4-(1-ethyl-5-ethyl-1,2,4-triazol-3-yl)-4-fluoro-2-methylbenzoilpiperidin-4-ylbenzonitrila (composto 258.2, 20 mg, 0,050 mmol, 1.0 equiv) em N,N-dimetilformamida (3 mL). Tiometóxido de sódio (70 mg, 0,10 mmol, 2.0 equiv) foi adicionado à reação. A mistura resultante foi agitada por 15 h a 110 °C em um banho de óleo, e em seguida, resfriada para temperatura ambiente e extinta com 100 mL de água gelada. A mistura foi extraída com 50 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2 x 50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro, e

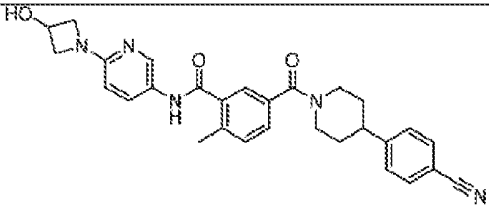
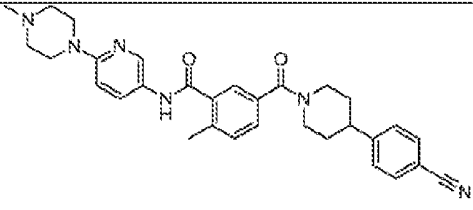
concentradas sob pressão reduzida. O produto 50 mg foi adicionalmente purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: 1#-Pre-HPLC-001#SHIMADZU# # µColuna, Sun# Prep C18, 1#±150mm 5µm; fase móvel, água com 0,05# TFA e CH₃CN 37# CH₃CN até 4# em 7 min, até 100# em 3 min, até 37# em 2 min#; Detector, Waters 248# 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 4 mg 1# do composto do título como um sólido branco. m/z 446 [M+H]⁺. ¹H RMN 300 MHz, CD₃OD# µ δ 7,6# dd, J= 8,4 Hz, 2H# , 7,61-7,43 µm, 3H# , 7,35 µbs, 1H# , ~4,85 µlH parcialmente obscurecido por pico de água# , 3,77-3,60 µm, 1H# , ~3,3 µlH parcialmente obscurecido por pico de solvente de metanol# , 3,08-2,94 µm, 2H# , 2,1 µq, J= 7,7 Hz, 2H# , 2,51 µs, 3H# , 2,47 & 2,37 µ2 singlets, rotâmeros de amida, Ar-CH₃, 3H# , 2,10-1,97 µm, 1H# , 1,88-1,55 µm, 3H# , 1,40 µt, 3H# .

[04#] Os compostos na tabela a seguir foram preparados usando manipulações químicas padrão, materiais de partida prontamente disponíveis, e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 5-4-4-cianofenil# piperidina-1-carbonil# -2-ciclobutil-N,4-dimetilbenzamida 5composto 254# µ

Composto #	Nome do Composto	Estrutura do Composto	m/z [M+H] ⁺
260	5-4-4-metoxifenil# piperidina-1-carbonil# -2-metil-N-6-pirrolidin-1-il# piridin-3-il# benzamida		446 [M+H] ⁺

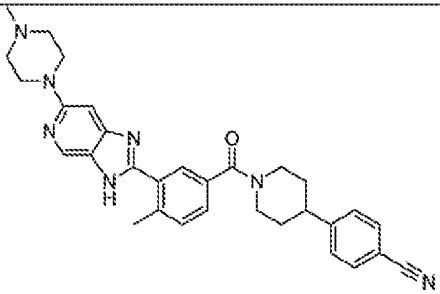
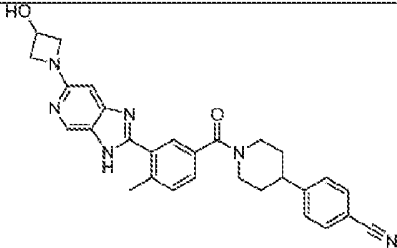
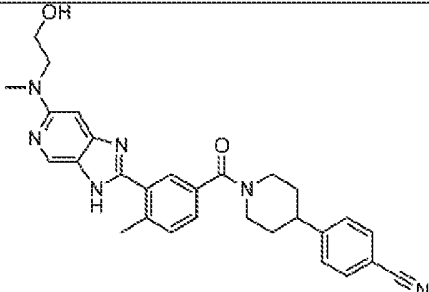
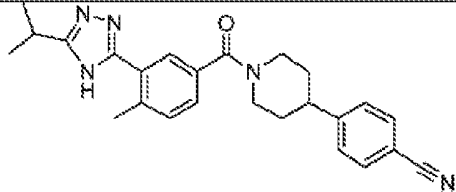
261	5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-2- metil-N- útetraidrofuran -2- ilõmetilõbenzami da		432 úM+Hõ +
262	5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-2- metil-N- útetraidrofuran- 3- ilõ benzamida		418 úM+Hõ +
263	3-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-N-ú6- úpirrolidin-1- ilõpiridin-3- ilõbenzamida		480 úM+Hõ +
264	5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-2- metil-N- úpiperidin-4- ilmetilõbenzamid a		445 úM+Hõ +

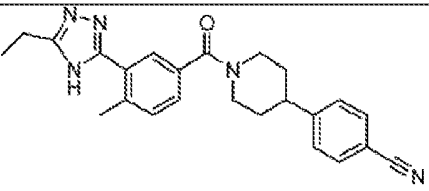
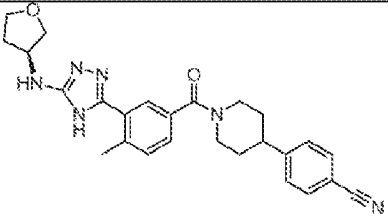
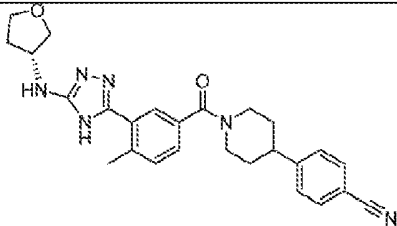
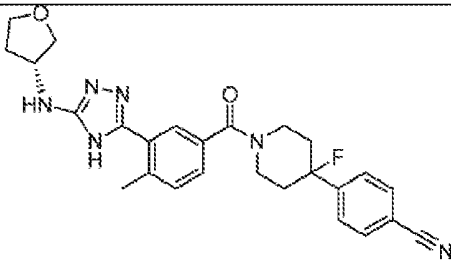
265	5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonil õ-2- metil-N-úú1- metilpiperidin- 4-ilõ metilõbenzamida		45% úM+Hõ +
266	5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-2- metil-N- úútetraidrofuran -3-ilõ metilõbenzamida		432 úM+Hõ +
267	2-metil-5-ú4- úpiridin-4- ilõpiperidina-1- carbonilõ-N-ú6- úpirrolidin-1- ilõpiridin-3- ilõbenzamida		470 úM+Hõ +
268	5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-N-ú6- úú2- hidroxietylõúmeti lõ aminoõ piridin-3-ilõ-2- metilbenzamida		4%% úM+Hõ +

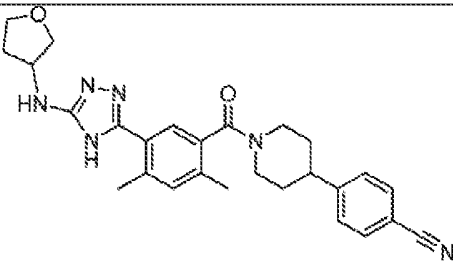
26%	5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-N-ú6- ú3- hidroxiazetidin- 1-ilõ piridin-3- ilõ-2- metilbenzamida		4%7 úM+Hõ +
270	5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-2- metil-N-ú6-ú4- metilpiperazin-1- ilõ piridin-3- ilõbenzamida		524 úM+Hõ +

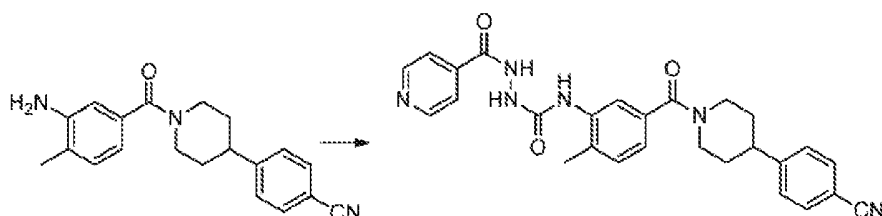
Os compostos da tabela a seguir foram preparados usando manipulações químicas padrão, materiais de partida prontamente disponíveis, e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de compostos 27, 38, e 211µ

Comp osto #	Nome do Composto	Estrutura do Composto	Preparação similar a composto #ús☐ [m' z úES+õ]
-------------------	------------------	-----------------------	---

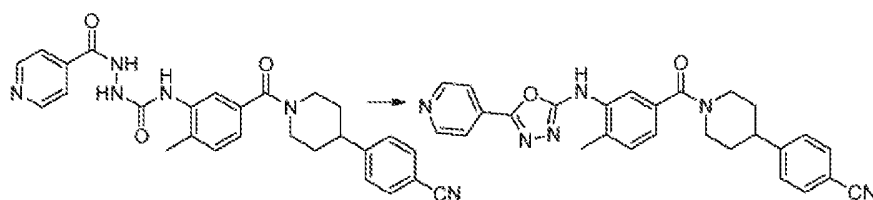
271	4-ú1-ú4-metil-3- ú6-ú4- metilpiperazin-1- ilõ-3H- imidazo[4,5- c]piridin-2- ilõbenzoilõpiperi din-4- ilõbenzonitrila		27 [520úM+Hõ ⁺]
272	4-ú1-ú3-ú6-ú3- hidroxiazetidin- 1-ilõ-3H- imidazo[4,5- c]piridin-2-ilõ- 4-metilbenzoilõ piperidin-4- ilõbenzonitrila		27 [4%3úM+Hõ ⁺]
273	4-ú1-ú3-ú6-úú2- hidroxietylõúmeti lõ aminoõ-3H- imidazo[4,5- c]piridin-2-ilõ- 4- metilbenzoilõpipe ridin-4- ilõbenzonitrila		27 [4%5úM+Hõ ⁺]
274	4-ú1-ú3-ú5- isopropil-4H- 1,2,4-triazol-3- ilõ-4- metilbenzoilõpipe ridin-4- ilõbenzonitrila		38 [414úM+Hõ ⁺]

275	4-ú1-ú3-ú5-etil- 4H-1,2,4-triazol- 3-ilõ-4- metilbenzoilõpipe ridin-4- ilõbenzonitrila		38 [400úM+Hõ ⁺]
276	úSõ-4-ú1-ú4- metil-3-ú5- úútetraidrofuran- 3-ilõaminoõ-4H- 1,2,4-triazol-3- ilõbenzoilõ piperidin-4- ilõbenzonitrila		211 [457úM+Hõ ⁺]
277	úRõ-4-ú1-ú4- metil-3-ú5- úútetraidrofuran- 3-ilõaminoõ-4H- 1,2,4-triazol-3- ilõbenzoilõ piperidin-4-il- benzonitrila		211 [457úM+Hõ ⁺]
278	úRõ-4-ú4-fluoro- 1-ú4-metil-3-ú5- úútetraidrofuran- 3-ilõ aminoõ-4H- 1,2,4-triazol-3- ilõbenzoilõpiperi din-4-il- benzonitrila		211 [475úM+Hõ ⁺]

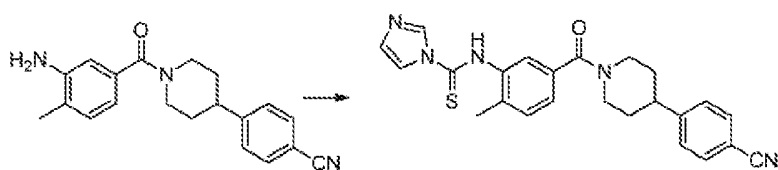
27%	4- α - α 2,4-dimetil-5- α tetraidrofurano-3-il α amino α -4H-1,2,4-triazol-3-il α benzoil α piperidin-4-il-benzonitrila		211 [471 α M+H α] ⁺
-----	--	--	--



Composto 280.1. N- α 5- α 4- α 4-Cianofenil α piperidina-1- α carbonil α -2- α metilfenil α -2-isonicotinoilidrazinacarboxamida. Uma solu α o de 4- α 1- α 3-amino-4-metilbenzoil α piperidin-4-il α benzonitrila α composto 121.1, 0,1 g, 0,31 mmol α e trietil amina α 0,0% mL, 0,62 mmol α em DCM α 5 ml α foi adicionado a uma solu α o de fosg α enio α 20 α em tolueno, 0,31 ml, 0,62 mmol α em DCM α 5 ml α a 0 α C. Ap α s a mistura de rea α o resultante ser agitada α temperatura ambiente por 1.5 hora, todos os solventes foram removidos sob press α o reduzida. O res α duo foi seco sob alto v α cuo por 30 minutos, ent α o, foi re-dissolvido em EtOH α 5 ml α . Isonicotinohidrazida α 0,05 g, 0,34 mmol α foi adicionado. A mistura foi aquecida a 80 α C durante a noite. O etanol foi removido e o res α duo foi purificado usando prep.-TLC α 10% MeOH em DCM α para dar o produto como um s α lido marrom claro. Rendimento α 0,14 g, %3%. m/z α S+ α 483.2 α M+H α ⁺.

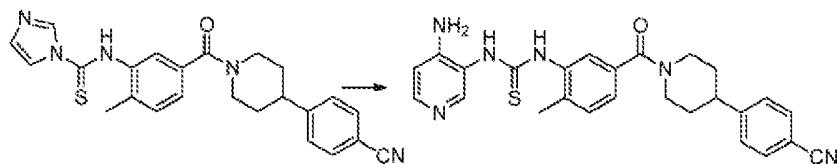


Composto 280. 4-ú1-ú4-Metil-3-ú5-úpiridin-4-ilõ-1,3,4-oxadiazol-2- ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A uma solução de N-ú5-ú4-ú4- Cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-2-isonicotinoilidrazinacarboxamida úcomposto 280.1, 0,14 g, 0,2% mmolõ e PPh₃ ú0,0% g, 0,35 mmolõ em DCM ú10mlõ, foi adicionado trietil amina ú0,061 ml, 0,43 mmolõ seguido por CCl₄ ú0,08 ml, 0,87 mmolõ. A mistura foi refluxada por 3 horas. TLC e LCMS mostraram que a reação estava completa. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com DCM ú100mlõ, e lavada com água ú20 mlõ. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ concentrada e purificada usando prep.-TLC ú5% MeOH em CH₂Cl₂õ para render 54 mg ú42%õ de um sólido branco. m'z úES+õ 465.0 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, DMSO-d₆õ δ 10,00 úbr, 1Hõ, 8,77 úd, 2Hõ, 7,%2 ús, 1Hõ, 7,81-7,73 úm, 4Hõ, 7,50 úd, 2Hõ, 7,33 úd, 1Hõ, 7,14 úd, 1Hõ, 4,64 úm, 1Hõ, 3,81 úm, 1Hõ, 3,17 úm, 1Hõ, 3,00-2,80 úm, 2Hõ, 2,35 ús, 3Hõ, 1,%5-1,57 úm, 4Hõ.

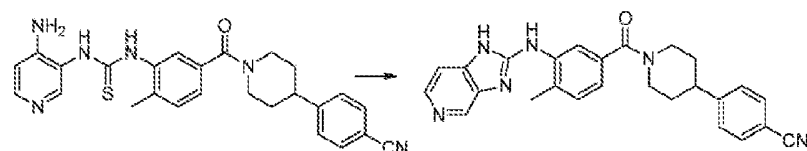


Composto 281.1. N-ú5-ú4-ú4-Cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2- metilfenilõ-1H-imidazol-1-carbotioamida. A uma solução de 4-ú1-ú3-amino-4-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila ú121,1, 0,1 g, 0,32 mmolõ em DMF ú3 mlõ, foi adicionado 1,1'-tio-CDI ú0,056 g, 0,32 mmolõ. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. LCMS mostrou que a reação estava completa. A mistura foi levada

para a etapa seguinte em um vaso sem trabalho ou purificação. m/z $[ES+H]^+$ 430 $[M+H]^+$.

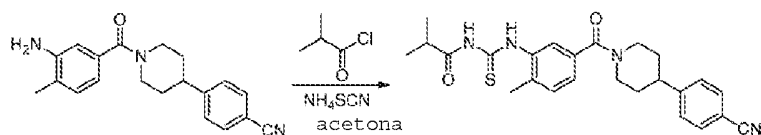


Composto 281.2. 1-(4-Aminopiridin-3-il)-3-(5-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil)-2-metilfenil tiourea. A uma solução de N-(5-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil)-2-metilfenil-1H-imidazol-1-carbotioamida 281.1 em DMF continuada da etapa anterior, foi adicionado piridina-3,4-diamina 0,034, 0,32 mmol. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. LCMS mostrou que a reação estava completa. A reação foi levada para a etapa seguinte sem trabalho ou purificação. m/z $[ES+H]^+$ 471 $[M+H]^+$.

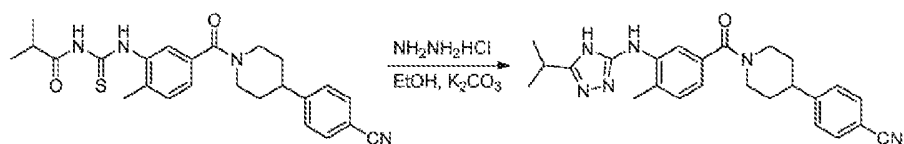


Composto 281. 4-(1-(3-(1H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-il)amino)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il benzonitrila. A uma solução de 1-(4-aminopiridin-3-il)-3-(5-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil)-2-metilfenil tiourea 281.2 em DMF continuada da etapa anterior, foi adicionado EDCI 0,12 g, 0,64 mmol. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DMF foi removido sob alto vácuo e o resíduo foi purificado usando prep.-TLC 5% MeOH em EtOAc para render 76 mg (56%) por 3 etapas de um pó branco. m/z $[ES+H]^+$ 437 $[M+H]^+$. 1H RMN 400 MHz, DMSO- d_6 δ 8,84 (br, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,08 (d,

1Hõ, 7,78úd, 2Hõ, 7,53 úd, 2Hõ, 7,2% úd, 2Hõ, 7,05 úd, 1Hõ, 4,65 úm, 1Hõ, 3,%1 úm, 1Hõ, 3,17 úm, 1Hõ, 3,04 -3,72 úm, 2Hõ, 2,36 ús, 3Hõ, 1,%7-1,60 úm, 4Hõ.



Composto 282.1 N-úú5-ú4-ú4-Cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2- metilfenilõcarbamoilõisobutiramida. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de NH₄SCN ú72 mg, 0,%5 mmol, 2.00 equivõ em acetona ú10 mLõ. Uma solução de cloreto de 2- metilpropanoil ú50 mg, 0,47 mmol, 1.00 equivõ em acetona foi adicionada ú5 mLõ em gotas a 25 °C e a reação foi agitada durante a noite a 40 °C em um banho de óleo. A este, foi adicionado 4-ú1-ú3-amino-4-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 121.1, 150 mg, 0,42 mmol, 1.00 equivõ a 25 °C. A solução resultante foi agitada por 2 h a 25 °C, então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 100 mL de etil acetato. A camada orgânica foi lavada com 2x30 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com diclorometano/metanol ú20µlõ como eluente para fornecer 150 mg ú64%õ do composto do título como um óleo marrom.

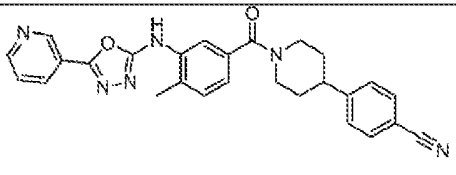
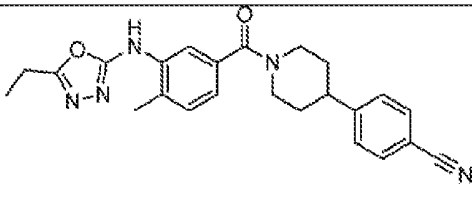
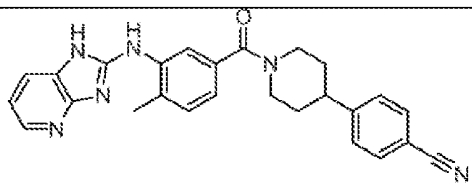
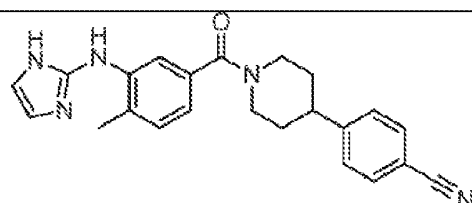
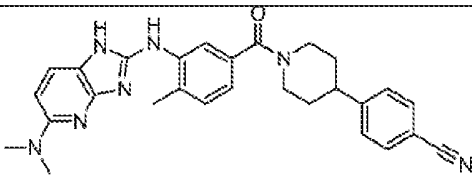


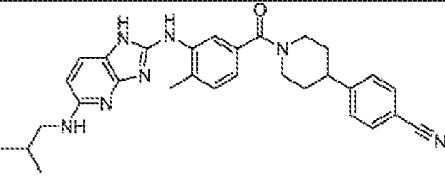
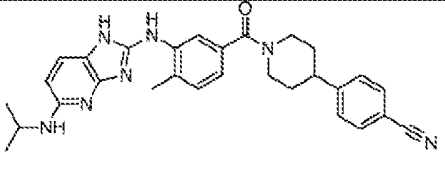
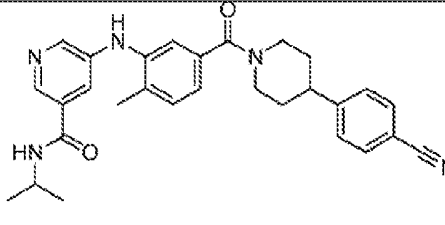
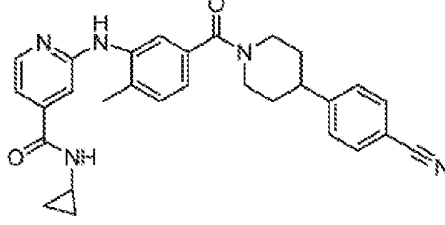
Composto 282. 4-ú1-ú3-úú5-Isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-ilõaminoõ-4- metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. Em um tubo vedado de 10-mL, foi colocada uma solução de N-úú5-

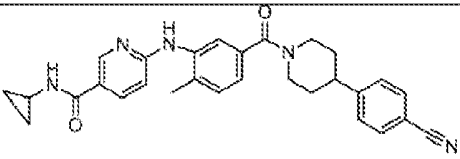
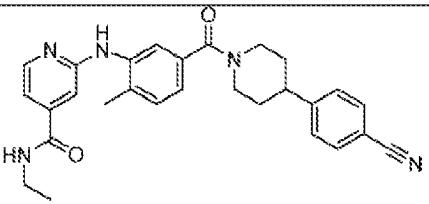
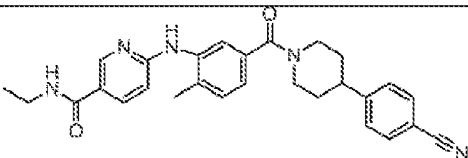
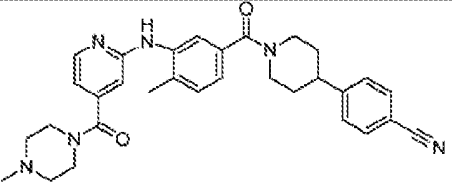
4-4-cianofenilpiperidina-1-carbonil-2-metilfenilcarbamotioilisobutiramida (composto 282.1, 200 mg, 0,40 mmol, 1.00 equiv, 0% em etanol 3 mL). $\text{N}_2\text{NH}_2\text{HCl}$ 234 mg, 2,23 mmoles, 5.00 equiv e carbonato de potássio 185 mg, 1,34 mmol, 3.00 equiv foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada durante a noite a 80°C em um banho de óleo atrás de um escudo de proteção. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre etil acetato e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca Na_2SO_4 , e concentrada. O produto bruto ~50 mg foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: H_2O -Pre-HPLC-006 Waters μ Coluna, SunFire Prep C18, 5 μm , 1% $\pm$ 150 mm; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH_3CN mantido 5.0% CH_3CN em 2 min, até 30,0% em 1 min, até 60,0% em 12 min, até 100,0% em 1 min; Detector, UV 254/20 nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 10,3 mg (6% do composto do título) como um sólido branco. m/z $[\text{ES}^+]$ 42% $[\text{M}+\text{H}]^+$.

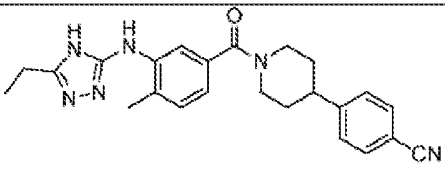
[0%58] Os compostos na tabela a seguir foram preparados usando manipulações químicas padrão, materiais de partida prontamente disponíveis, e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de compostos 280, 121, 281, e 282.

Composto	Nome do Composto	Estrutura do Composto	Preparação similar a composto
Í			Í
			[m/z $[\text{ES}^+]$]

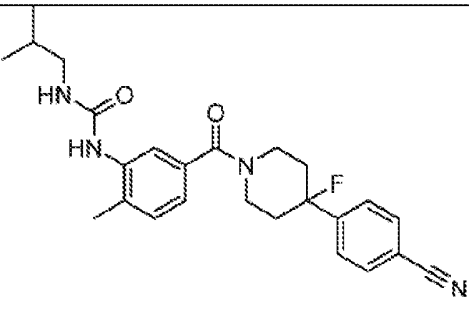
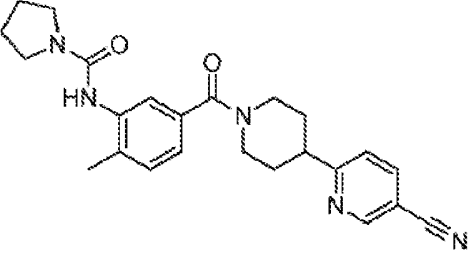
283	4-ú1-ú4-metil-3- úú5-úpiridin-3- ilõ-1,3,4- oxadiazol-2- ilõaminoõ benzoilõpiperidin -4- ilõbenzonitrila		280 [465 úM+Hõ ⁺]
284	4-ú1-ú3-úú5-etil- 1,3,4-oxadiazol- 2-ilõaminoõ-4- metilbenzoilõpipe ridin-4- ilõbenzonitrila		280 [416 úM+Hõ ⁺]
285	4-ú1-ú3-úú1H- imidazo[4,5- b]piridin-2- ilõaminoõ-4- metilbenzoilõpipe ridin-4- ilõbenzonitrila		281 [437 úM+Hõ ⁺]
286	4-ú1-ú3-úú1H- imidazol-2- ilõaminoõ-4- metilbenzoilõpipe ridin-4- ilõbenzonitrila		281 [386 úM+Hõ ⁺]
287	4-ú1-ú3-úú5- dimetila-minoõ- 1H-imidazo[4,5- b]piridin-2- ilõaminoõ-4- metilbenzoilõpipe		281 [480 úM+Hõ ⁺]

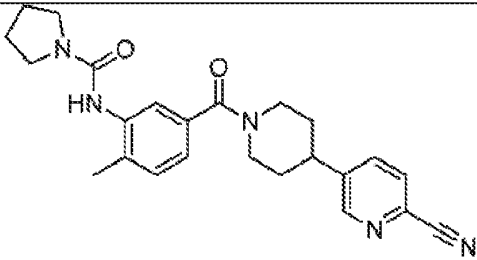
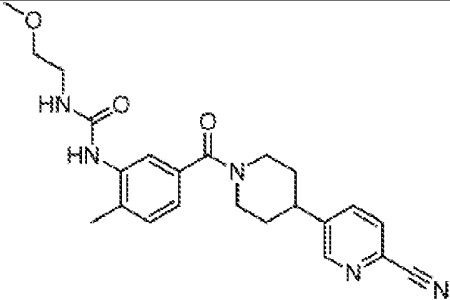
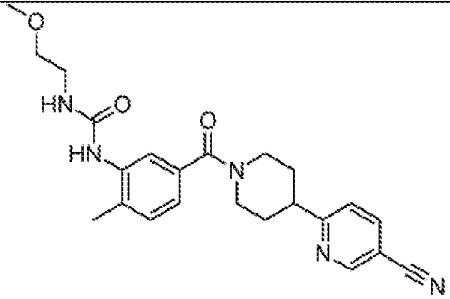
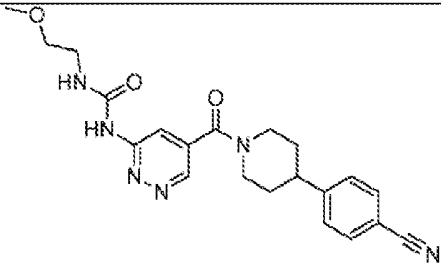
	ridin-4-ilõbenzonitrila		
288	4-ú1-ú3-úú5-isobutilaminoõ-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilõaminoõ-4-metilbenzoilõpipe ridin-4-ilõbenzonitrila		281 [508 úM+Hõ ⁺]
289	4-ú1-ú3-úú5-isopropilaminoõ-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilõaminoõ-4-metilbenzoilõpipe ridin-4-ilõbenzonitrila		281 [494 úM+Hõ ⁺]
290	5-úú5-ú4-ú4-cianofenilõ piperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõamino õ-N-isopropilni cotinamida		121 [482 úM+Hõ ⁺]
291	2-úú5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõamino õ-N-ciclopropilisoni cotinamida		121 [480 úM+Hõ ⁺]

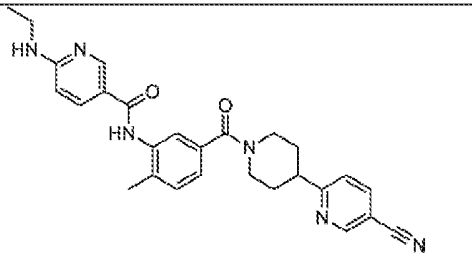
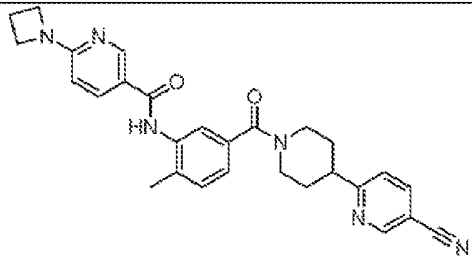
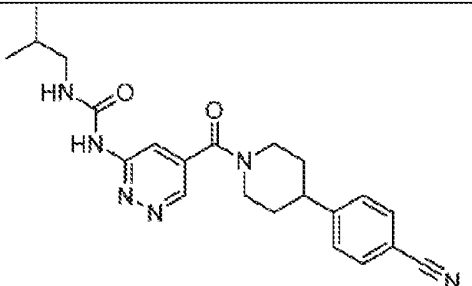
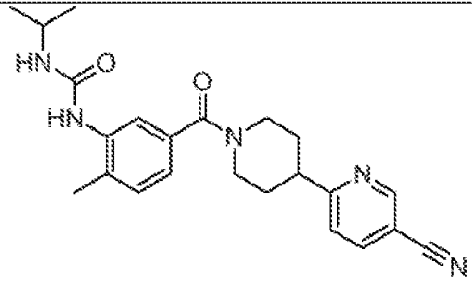
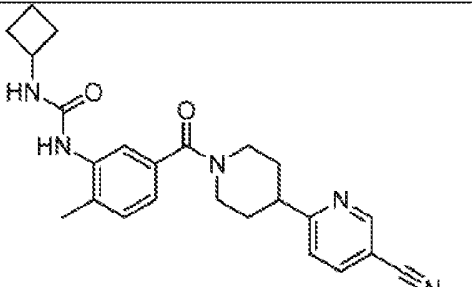
2	2	6-úú5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-2- metilfenilõamino õ-N- ciclopropilnicot inamida		121 [480 úM+Hõ ⁺]
2	3	2-úú5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-2- metilfenilõamino õ-N- etilisonicotinam ida		121 [468 úM+Hõ ⁺]
2	4	6-úú5-ú4-ú4- cianofenilõpiper idina-1- carbonilõ-2- metilfenilõamino õ-N- etilnicotinamida		121 [468 úM+Hõ ⁺]
2	5	4-ú1-ú4-metil-3- úú4-ú4- metilpiperazina- 1- carbonilõpiridin -2- ilõaminoõbenzoil õpiperidin-4- ilõbenzonitrila		121 [523 úM+Hõ ⁺]

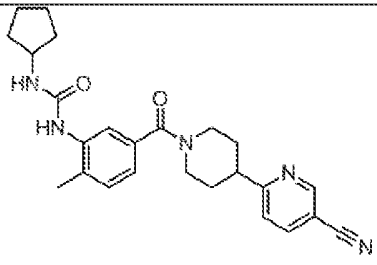
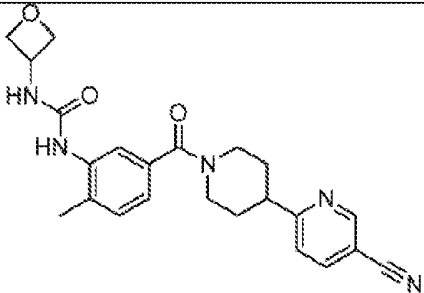
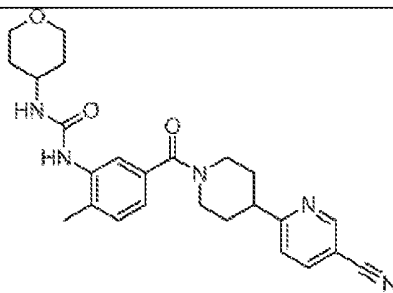
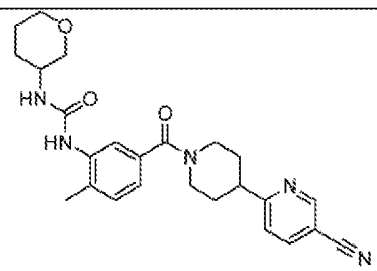
26	4-etil-1,2,4-triazol-3-il-4-amino-4-metilbenzoil-piperidin-4-il-benzonitrila		282 [415 M+H ⁺]
----	--	--	---------------------------------------

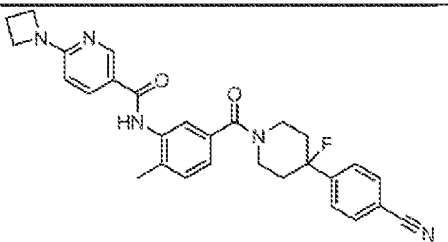
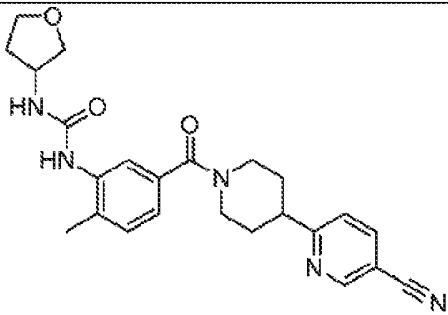
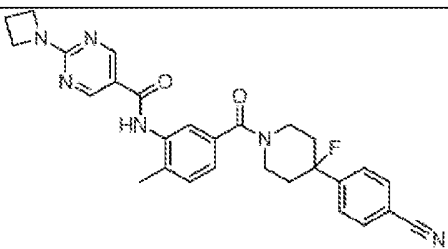
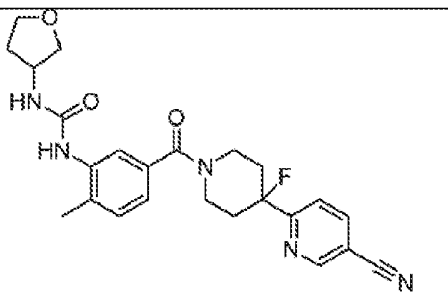
Os compostos na tabela a seguir foram preparados usando manipulações químicas padrão, materiais de partida prontamente disponíveis, e procedimentos similares àqueles usados para a preparação de compostos 26, 43, 48, 50, 51, 64, e 80

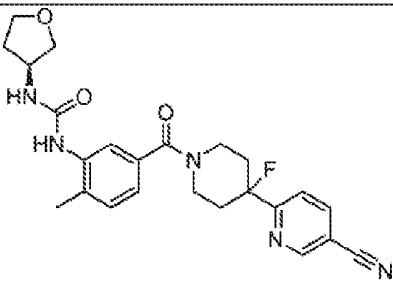
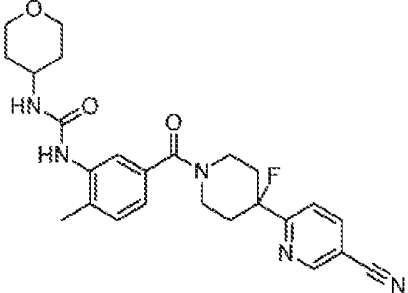
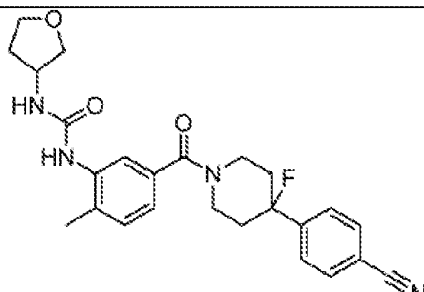
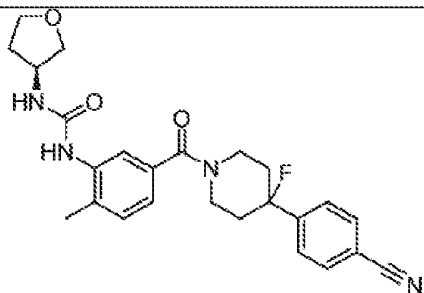
Comp osto #	Nome do Composto	Estrutura do Composto	Preparação similar a composto # [m'z ES+]
27	1-cianofenil-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2-metilfenil-3-isobutilureia		64 [437 M+H ⁺]
28	N-cianopiridin-2-il-piperidina-1-carbonil-2-metilfenil-pirrolidina-1-		50 e 64 [418 M+H ⁺]

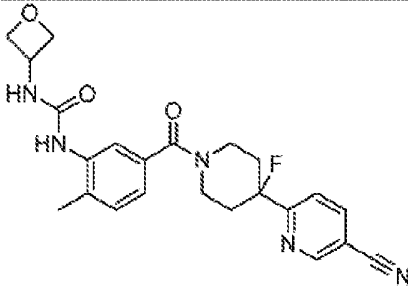
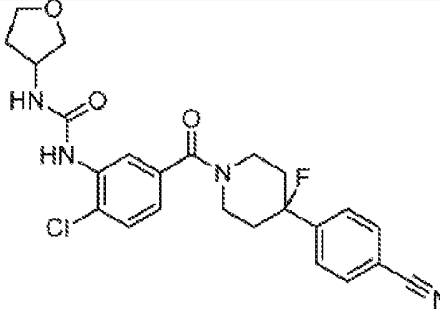
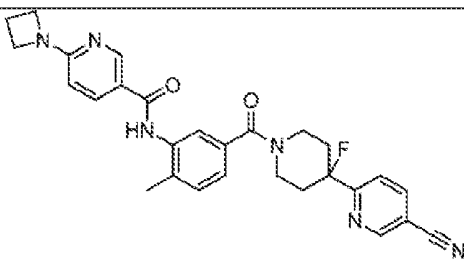
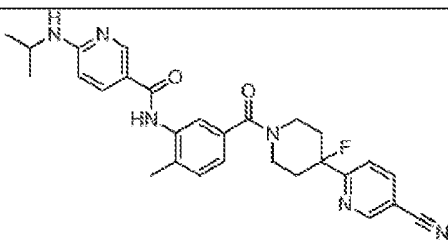
	carboxamida		
200	N-5-4-6-cianopiridin-3-ilõ piperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõpirrolidina-1-carboxamida		51 e 64 [418 M+H ⁺]
300	1-5-4-6-cianopiridin-3-ilõ piperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-3-2-metoxietilõureia		51 e 64 [422 M+H ⁺]
301	1-5-4-5-cianopiridin-2-ilõ piperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-3-2-metoxietilõureia		50 e 64 [422 M+H ⁺]
302	1-5-4-4-cianofenilõ piperidina-1-carbonilõpiridazin-3-ilõ-3-2-metoxietilõ ureia		64 [400 M+H ⁺]

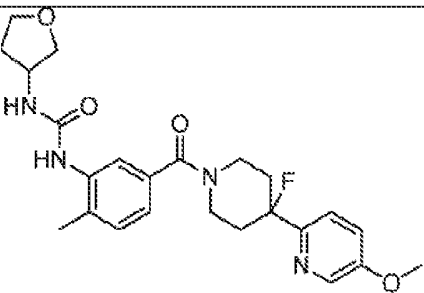
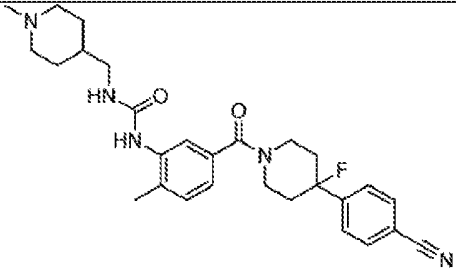
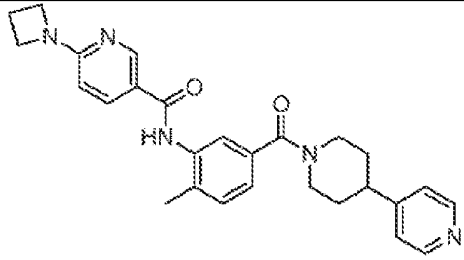
303	N-5-4-5-cianopiridin-2-ilõ piperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-6-üetilaminoõ nicotinamida		50 [468 M+H ⁺]
304	6-üazetidín-1-ilõ-N-5-4-5-cianopiridin-2-ilõpiperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõ nicotinamida		50 [481 M+H ⁺]
305	1-5-4-4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõpiridazin-3-ilõ-3-isobutilureia		64 [407 M+H ⁺]
306	1-5-4-5-cianopiridin-2-ilõpiperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-3-isopropilureia		50 e 64 [406 M+H ⁺]
307	1-5-4-5-cianopiridin-2-ilõpiperidina-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-3-ciclobutilureia		50 e 64 [418 M+H ⁺]

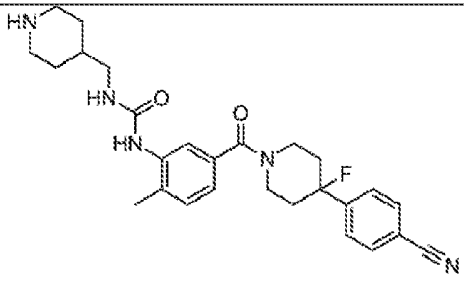
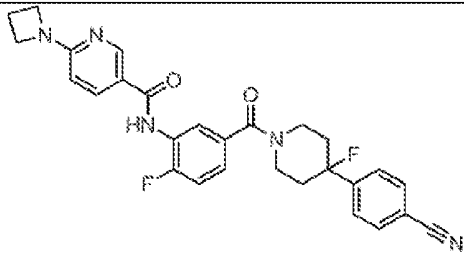
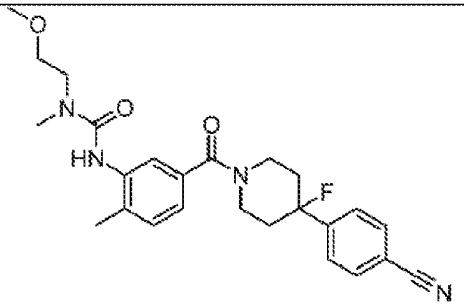
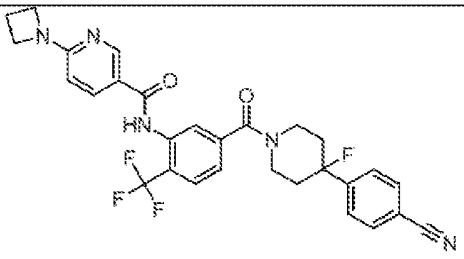
308	1-ú5-ú4-ú5- cianopiridin-2- ilõpiperidina- 1-carbonilõ-2- metilfenilõ-3- ciclopentilurei a		50 e 64 [432 úM+Hõ ⁺]
308	1-ú5-ú4-ú5- cianopiridin-2- ilõ piperidina- 1-carbonilõ-2- metilfenilõ-3- úoxetan-3- ilõureia		50 e 64 [420 úM+Hõ ⁺]
310	1-ú5-ú4-ú5- cianopiridin-2- ilõ piperidina- 1-carbonilõ-2- metilfenilõ-3- útetraidro-2H- piran-4- ilõureia		50 e 64 [448 úM+Hõ ⁺]
311	1-ú5-ú4-ú5- cianopiridin-2- ilõ piperidina- 1-carbonilõ-2- metilfenilõ-3- útetraidro-2H- piran-3- ilõureia		50 e 64 [448 úM+Hõ ⁺]

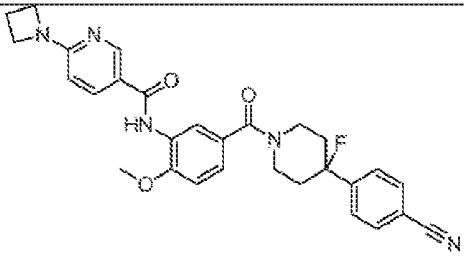
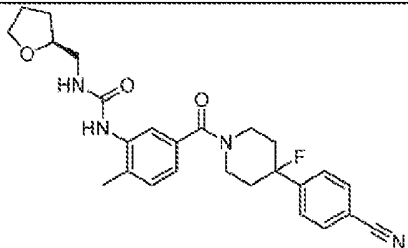
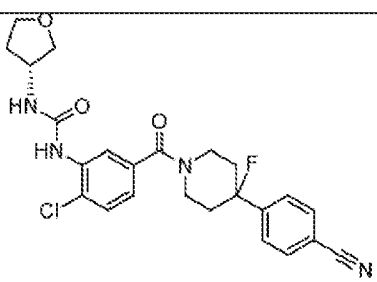
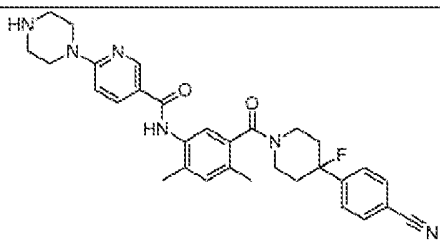
312	6-úazetidín-1-ilõ-N-ú5-ú4-ú4-cianofenilõ-4-fluoropiperidín a-1-carbonilõ-2-metilfenilõ nicotinamida		43 [488 úM+Hõ ⁺]
313	1-ú5-ú4-ú5-cianopiridín-2-ilõpiperidína-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-3-útetraidrofuran-3-ilõureia		50 e 64 [434 úM+Hõ ⁺]
314	2-úazetidín-1-ilõ-N-ú5-ú4-ú4-cianofenilõ-4-fluoropiperidín a-1-carbonilõ-2-metilfenilõ pirimidína-5-carboxamida		43 [488 úM+Hõ ⁺]
315	1-ú5-ú4-ú5-cianopiridín-2-ilõ-4-fluoropiperidín a-1-carbonilõ-2-metilfenilõ-3-útetraidrofuran-3-ilõureia		26 e 64 [452 úM+Hõ ⁺]

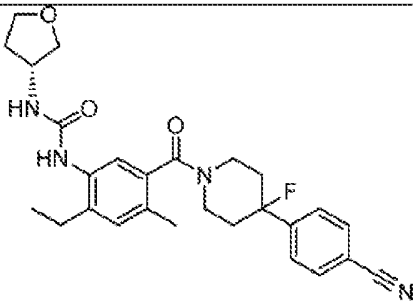
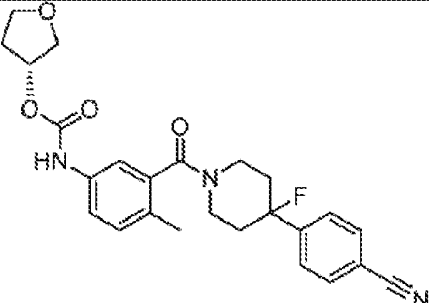
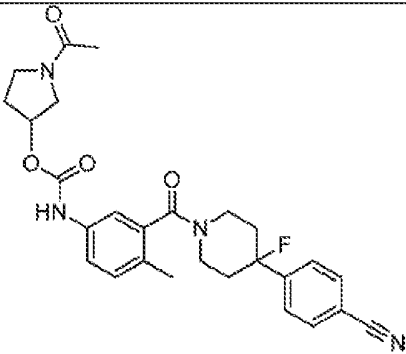
316	ũSð-1-ũ5-ũ4-ũ5- cianopiridin-2- ilð-4- fluoropiperidin a-1-carbonilð- 2-metilfenilð- 3- ũtetraidrofuran -3-ilðureia		26 e 64 [452 ũM+Hð ⁺]
317	1-ũ5-ũ4-ũ5- cianopiridin-2- ilð-4- fluoropiperidin a-1-carbonilð- 2-metilfenilð- 3-ũtetraidro- 2H-piran-4- ilðureia		26 e 64 [466 ũM+Hð ⁺]
318	1-ũ5-ũ4-ũ4- cianofenilð-4- fluoropiperidin a-1-carbonilð- 2-metilfenilð- 3- ũtetraidrofuran -3-ilðureia		64 [451 ũM+Hð ⁺]
31ð	ũSð-1-ũ5-ũ4-ũ4- cianofenilð-4- fluoropiperidin a-1-carbonilð- 2-metilfenilð- 3- ũtetraidrofuran		64 [451 ũM+Hð ⁺]

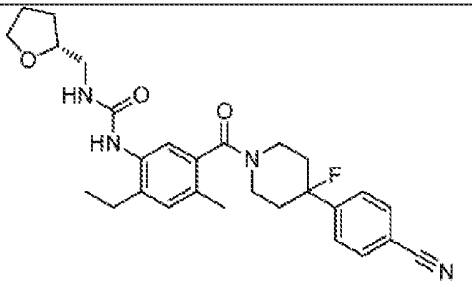
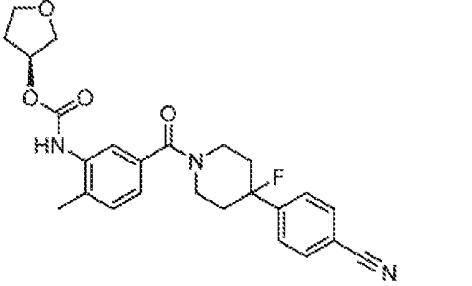
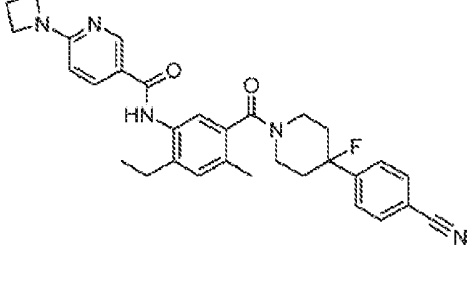
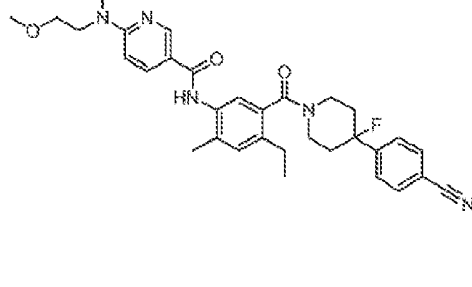
	-3-ilõureia		
320	1-ú5-ú4-ú5- cianopiridin-2- ilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 2-metilfenilõ- 3-úoxetan-3- ilõureia		26 e 64 [438 úM+Hõ ⁺]
321	1-ú2-cloro-5- ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1- carbonilõfenilõ -3- útetraidrofuran -3-ilõureia		26 e 64 [471 úM+Hõ ⁺]
322	6-úazetidín-1- ilõ-N-ú5-ú4-ú5- cianopiridin-2- ilõ-4- fluoropperidina -1-carbonilõ-2- metilfenilõnico tinamida		26 e 43 [4ú ú úM+Hõ ⁺]
323	N-ú5-ú4-ú5- cianopiridin-2- ilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 2-metilfenilõ- 6-		26 e 43 [501 úM+Hõ ⁺]

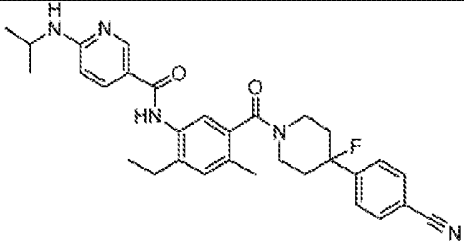
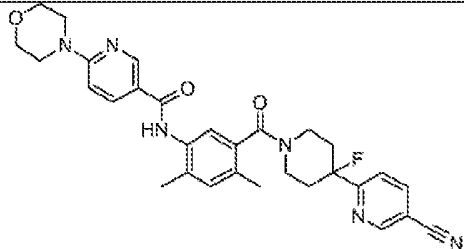
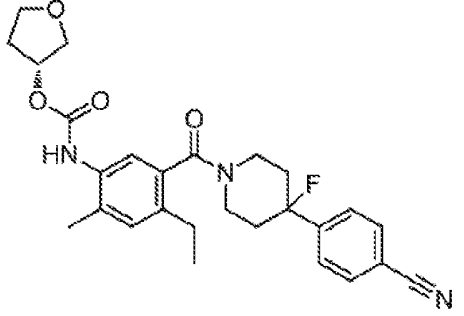
	isopropilamino o nicotinamida		
324	1-(5-(4-fluoro-4-(5-metoxipiridin-2-il) piperidina-1-carbonil)-2-metilfenil)-3-(4-tetraidrofuran-3-il) ureia		1, 11 e 64 [457 M+H ⁺]
325	1-(5-(4-(4-cianofenil)-4-(fluoropiperidina-1-carbonil)-2-metilfenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il) metil) ureia		64 [402 M+H ⁺]
326	6-(azetidina-1-il)-N-(2-metil-5-(4-(piridin-4-il) piperidina-1-carbonil)-fenil) nicotinamida		43 [402 M+H ⁺]

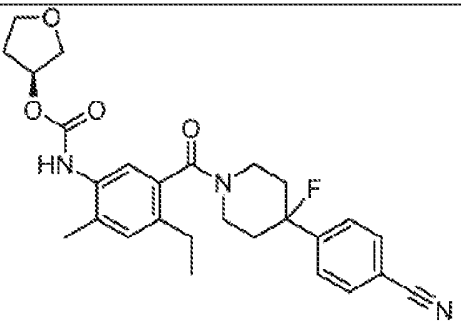
327	1-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 2-metilfenilõ- 3-úpiperidin-4- ilmetilõureia		64 [402 úM+Hõ ⁺]
328	6-úazetidín-1- ilõ-N-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 2- fluorofenilõnic otinamida		43 [502 úM+Hõ ⁺]
329	3-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 2-metilfenilõ- 1-ú2- metoxietilõ-1- metilureia		64 [453 úM+Hõ ⁺]
330	6-úazetidín-1- ilõ-N-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 2- útrifluorometil õfenilõnicotina mida		43 [552 úM+Hõ ⁺]

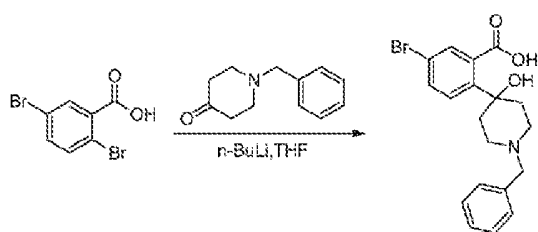
331	6-úazetidín-1-ilõ-N-ú5-ú4-ú4-cianofenilõ-4-fluoropiperidín a-1-carbonilõ-2-metoxifenilõ nicotinamida		43 [514 úM+Hõ ⁺]
332	úSõ-1-ú5-ú4-ú4-cianofenilõ-4-fluoropiperidín a-1-carbonilõ-2-úmetilfenilõ-3-úútetraidrofuran-2-ilõmetilõureia		64 [465 úM+Hõ ⁺]
333	úRõ-1-ú2-cloro-5-ú4-ú4-cianofenilõ-4-fluoropiperidín a-1-carbonilõfenilõ-3-útetraidrofuran-3-ilõureia		64 [471 úM+Hõ ⁺]
334	N-ú5-ú4-ú4-cianofenilõ-4-fluoropiperidín a-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-6-úpiperazin-1-		43 [541 úM+Hõ ⁺]

	ilõ nicotinamida		
335	úrõ-1-ú5-ú4-ú4- ciano-fenilõ-4- fluoropiperidi- na-1-carbonilõ- 2-etil-4- metilfenilõ-3- útetraidrofuran -3-ilõ ureia		64 [47 úM+Hõ ⁺]
336	úrõ- tetraidrofuran- 3-il ú3-ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 4- metilfenilõcarb amato		80 [452 úM+Hõ ⁺]
337	1- acetilpirrolidi n-3-il ú3-ú4- ú4-cianofenilõ- 4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 4- metilfenilõcarb amato		80 [4 3 úM+Hõ ⁺]

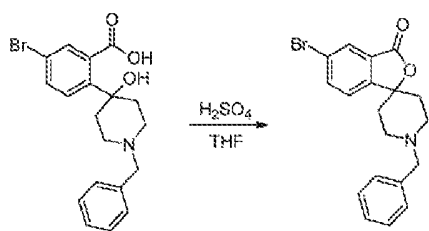
338	úRõ-1-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 2-etil-4- metilfenilõ-3- úútetraidrofura n-2- ilõmetilõureia		64 [403 úM+Hõ⁺]
339	úSõ- tetraidrofuran- 3-il ú5-ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 2- metilfenilõcarb amato		80 [452 úM+Hõ⁺]
340	6-úazetidín-1- ilõ-N-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 2-etil-4- metilfenilõ nicotinamida		43 [526 úM+Hõ⁺]
341	N-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 4-etil-2- metilfenilõ-6- úú2-		43 e 48 [558 úM+Hõ⁺]

	metoxietilõúmet ilõ aminoõnicotinam ida		
342	N-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 2-etil-4- metilfenilõ-6- úisopropilamino õnicotinamida		43 [528 úM+Hõ ⁺]
343	N-ú5-ú4-ú5- cianopiridin-2- ilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonilõ- 2,4- dimetilfenilõ- 6- morfolinonicoti namida		26 e 43 [543 úM+Hõ ⁺]
344	úrõ- tetraidrofuran- 3-il ú5-ú4-ú4- cianofenilõ-4- fluoropiperidin a-1-carbonil-4- etil-2- metilfenilõcarb amato		48 e 80 [480 úM+Hõ ⁺]

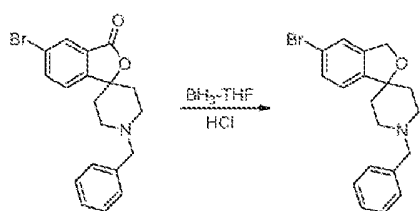
345	4-só- tetraidrofuran- 3-il 4-5-4-4- cianofenil-4- fluoropiperidin a-1-carbonil-4- etil-2- metilfenilcarb amato		48 e 80 [480 M+H ⁺]
-----	--	--	---



Composto 346.1. Ácido 2-(1-benzil-4-hidroxipiperidin-4-il)-5-bromobenzoico. A uma solução agitada de ácido 2,5-dibromobenzoico 27,8 g, 100 mmoles, 1.00 equivô em THF/Et₂O 450/50 mL sob nitrogênio a -78 °C, foi adicionado em gotas n-BuLi 2.5M 88 mL, 2.20 equivô. Após 2 h a -78°C, foi adicionado 1-benzilpiperidin-4-ona 26,5 g, 140 mmoles, 1.40 equivô. A solução resultante foi agitada por 0,5 h a -78°C e então aquecida para temperatura ambiente, e agitada durante a noite. A reação foi extinta pela adição cuidadosa de 200 mL de água. O pH da mistura foi ajustado para 2-3 com cloreto de hidrogênio aq., 2 M. A fase aquosa foi extraída com 3x500 mL de etil acetato e 3x500 mL de tetraidrofurano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para render 38,9 g úbruto do composto do título como um sólido amarelo.

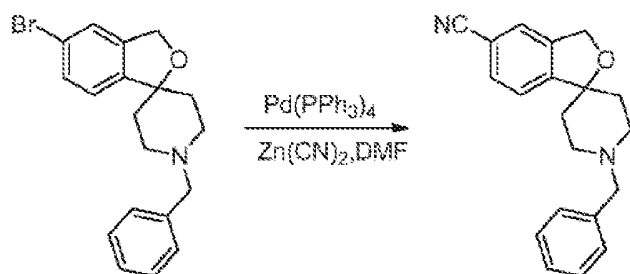


Composto 346.2. 1'-Benzil-5-bromo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução do composto bruto 346.1 ú38,% g, 100 mmoles, 1.00 equivõ em tetraidrofurano ú800 mLõ. A isto, foi adicionado ácido sulfúrico ú8 mLõ em gotas. A solução resultante foi agitada durante a noite em refluxo em um banho de óleo. O valor de pH da solução foi lentamente ajustado para 10 com LiOH úaq.sat.õ. A fase aquosa foi extraída com 3x500 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato'éter de petróleo ú1p8-1p5õ como eluente para fornecer 8,00 g ú22õõ do composto do título como um sólido branco.



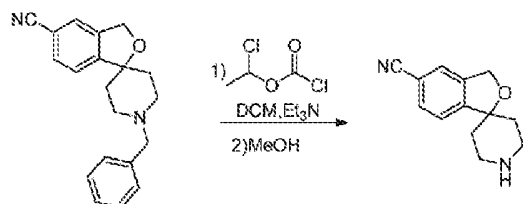
Composto 346.3. 1'-Benzil-5-bromo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'- piperidina]. A uma solução do composto 346.2 ú10,0 g, 26,% mmoles, 1.00 equivõ em tetraidrofurano ú150 mLõ sob nitrogênio a -10°C, foi adicionado em gotas BH₃-THF ú135 mL, 5.00 equivõ. A solução resultante foi agitada por 30 min à temperatura ambiente e então aquecida em temperatura de refluxo durante a noite. Após resfriamento para -10°C,

cloreto de hidrogênio úaq., 6 M, 60 mL foi adicionado em gotas a -10°C . A solução resultante foi aquecida para refluxo por 5 h em um banho de óleo. A mistura de reação foi resfriada e o pH da solução foi ajustado para 10 com hidróxido de potássio úaq., 1 M. A fase aquosa foi extraída com 2x200 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x300 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio, e concentradas sob pressão reduzida para render 15,0 g úbruto do composto do título como um óleo amarelo.

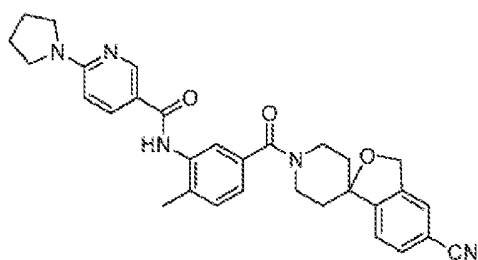


Composto 346.4. 1'-Benzil-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-5- carbonitrila. Em um frasco de fundo redondo de três gargalos, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução do composto 346.3 ú12,0 g, 33,6 mmoles, 1.00 equivõ em N,N-dimetilformamida ú150 mLõ. $\text{Zn}(\text{CN})_2$ ú4,50 g, 38,5 mmoles, 1.14 equivõ e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ú4,00 gõ foram adicionados à reação. A solução resultante foi agitada durante a noite a 0°C em um banho de óleo. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, em seguida, extinta com 200 mL de FeSO_4 úaq. sat.õ e diluída com etil acetato. A mistura resultante foi agitada vigorosamente, então, filtrada através de celite e lavada com 1M FeSO_4 , água, e etil acetato. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 200 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x100 mL de cloreto

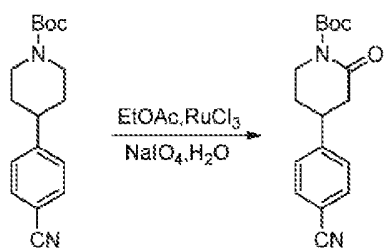
de sódio úaq. sat.õ, secas sobre sulfato de sódio, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com éter de petróleo'etil acetato ú10µl~5µlõ como eluente para render %,12 g ú8%õ do composto do título como um óleo amarelo



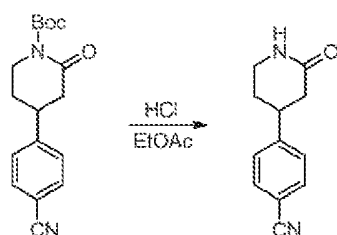
Composto 346.5. 3H-Espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-5-carbonitrila. A uma solução de 346.4 ú%,12 g, 30,0 mmoles, 1.00 equivõ em DCE ú150 mLõ 0 °C, foi adicionado em gotas 1-cloroetil cloroformiato ú8,52 g, 60,0 mmoles, 2.00 equivõ. Após agitação em temperatura ambiente por 30 min, trietilamina ú%,0% g, 3.00 equivõ foi cuidadosamente adicionada à mistura. A solução resultante foi aquecida para retluxo por 2 h em um banho de óleo, então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 100 mL de metanol e então aquecido para refluxo por 1h em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi tomado em água ú100 mLõ. O pH da mistura foi ajustado para 10 com hidróxido de sódio úaquoso, 1Mõ. A fase aquosa foi extraída com 3x200 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2 x 1 00 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato'metanol ú100µ0 a 3;1õ como eluente para fornecer 3,50 g ú46%õ do composto do título como um sólido amarelo.



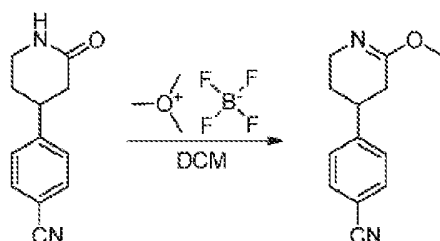
Composto 346. N-5-Ciano-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1-yl-2-metilfenil-6-pirrolidn-1-il-nicotinamida. O composto do título foi preparado usando procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 43 e usando o composto 346.5 no lugar do composto 11.2. m/z ES+ 522 $M+H^+$.



Composto 347.1. *tert*-Butil 4-(4-cianofenil)-2-oxopiperidina-1-carboxilato. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de *tert*-butil 4-(4-cianofenil)piperidina-1-carboxilato (composto 1.4, 515 mg, 1,80 mmol, 1.00 equiv) em etil acetato (5 mL). Uma solução de $NaIO_4$ (63 mg, 4,50 mmoles, 2.50 equiv) em água (5 mL) e $RuCl_3$ (74,7 mg, 0,36 mmol, 0.20 equiv) foi cuidadosamente adicionada. A mistura resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi lavado com 2x20 mL de água, seco sobre sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida para render 432 mg (80%) do composto do título como um óleo amarelo claro.

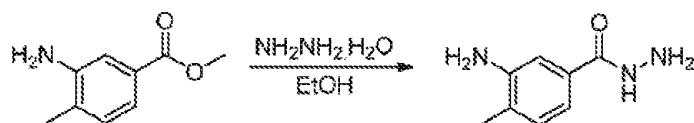


Composto 347.2. 4-ú2-oxopiperidin-4-ilõbenzonitrila. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução do composto 347.1 ú432 mg, 1,44 mmol, 1.00 equivõ em etil acetato ú10 mLõ. Gás de cloreto de hidrogênio foi borbulhado através da solução e a mistura resultante foi agitada por 0,5h à temperatura ambiente. Os sólidos foram coletados por filtração, então, dissolvidos em 50 mL de etil acetato. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para render 254 mg ú88%õ do composto do título como um sólido branco.

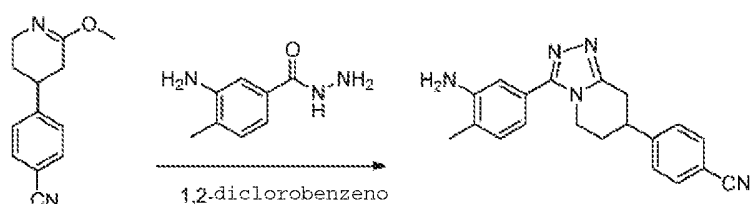


Composto 347.3. 4-ú6-Metóxi-2,3,4,5-tetraidropiridin-4-ilõbenzonitrila. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de 4-ú2-oxopiperidin-4-ilõbenzonitrila ú347.2, 220 mg, 1,10 mmol, 1.00 equivõ em diclorometano ú10 mLõ. Trimetiloxônio tetrafluoroborato ú244,2 mg, 1,65 mmol, 1.50 equivõ foi lentamente adicionado e a mistura resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. O pH foi cuidadosamente ajustado para 8 com bicarbonato de sódio úaq.õ. A camada orgânica foi lavada com 2x20 mL de H₂O, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para render 212 mg ú80%õ do composto do

título como um sólido branco.

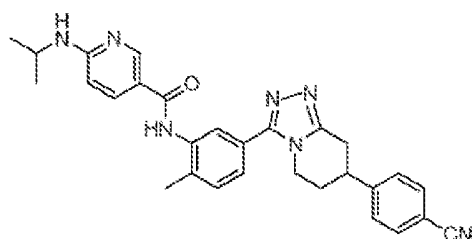


Composto 347.4. 3-Amino-4-metilbenzohidrazida. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de metil 3-amino-4-metilbenzoato ú6,60 g, 40,0 mmoles, 1.00 equivõ em etanol ú100 mLõ, hidrato de hidrazina ú10,0 g, 200 mmoles, 5.00 equivõ foi adicionado à reação. A solução resultante foi agitada por 2 h a 100 °C em um banho de óleo. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre água e etil acetato ú20 mLõ. A camada aquosa foi extraída com 4x20 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, concentradas sob pressão reduzida, e secas sob alto vácuo para render 4,60 g ú70%õ do composto do título como um sólido marrom.

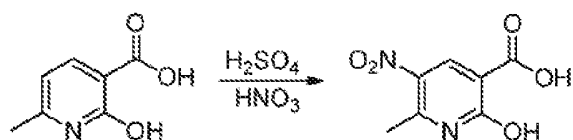


Composto 347.5. 4-ú3-ú3-Amino-4-metilfenilõ-5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-ilõbenzonitrila. A uma solução de 4-ú6-metóxi-2,3,4,5-tetraidropiridin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 347.3, 5,00 g, 23,36 mmoles, 1.00 equivõ em 1,2- diclorobenzeno ú100 mLõ, foi adicionado 3-amino-4-metilbenzohidrazida úcomposto 347.4, 4,63 g, 28,0 mmoles, 1.20 equivõ. A solução resultante foi agitada durante a noite a 150 °C em um banho de óleo. Após

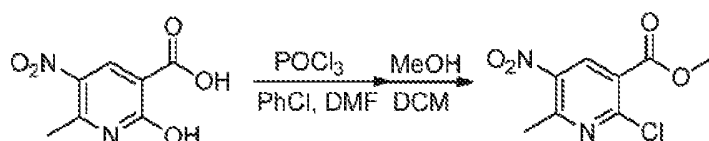
resfriamento para temperatura ambiente, a mistura resultante foi purificada usando cromatografia de coluna de sílica gel com diclorometano/metanol 10~100 como eluente para fornecer 2,40 g (31%) do composto do título como um sólido branco.



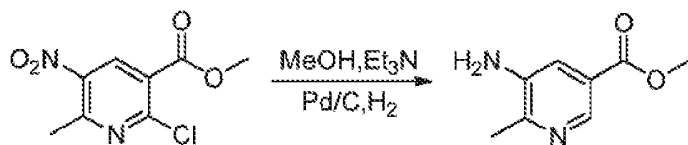
Composto 347. N-(5-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-2-metilfenil-6-íisopropilamino-nicotinamida. O composto do título foi preparado usando procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 43 e usando o composto 347.5 no lugar do composto 42.2. m/z ES+ 422 $M+H^+$.



Composto 348.1. Ácido 2-Hidróxi-6-metil-5-nitronicotínico. A uma solução de ácido 2-hidróxi-6-metilnicotínico (14,0 g, 1,5 mmoles, 1.00 equiv) em ácido sulfúrico (conc.) (140 mL) a 0 °C foi adicionada em gotas uma solução de HNO₃ (12,0 g, 1,0 mmoles, 2.00 equiv) em ácido sulfúrico (conc.) (10 mL). A mistura resultante foi, então, agitada por 2 h a 0 °C, resfriada para temperatura ambiente, e em seguida, extinta com 250 mL de água gelada. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração e secos em um forno sob pressão reduzida para render 15,8 g (87%) do composto do título como um sólido amarelo.

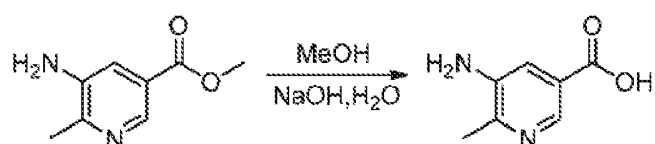


Composto 348.2. Metil 2-cloro-6-Metil-5-nitronicotinato. A uma solução de ácido 2-hidróxi-6-metil-5-nitronicotínico úcomposto 348.1, 15,0 g, 75,8 mmoles, 1.00 equivõ em clorobenzeno ú150 mLõ, foram cuidadosamente adicionados tricloreto de fosforil ú45.0 g, 276 mmoles, 4.00 eqivõ e N,N-dimetilformamida ú1,5 mL, 0.10 equivõ. A mistura resultante foi agitada por 2 h a 135 °C, e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 20 mL de DCM. A esta, foi adicionado metanol ú20 mLõ em gotas. A solução resultante foi agitada por 3 h a 25 °C, e então concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, foram cuidadosamente adicionados 100 mL de água e o pH da mistura resultante foi lentamente ajustado para 8 com bicarbonato de sódio úaqõ. A fase aquosa foi extraída com 2x200 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para render 17,6 g úbrutoõ do composto do título como um sólido amarelo.

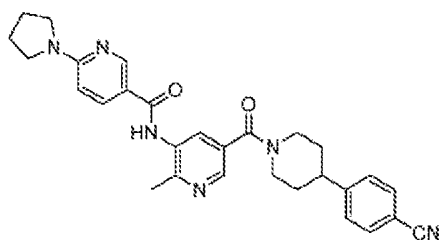


Composto 348.3. Metil 5-amino-6-metilnicotinato. Um frasco de fundo redondo, contendo uma solução de metil 2-cloro-6-metil-5-nitronicotinato ú12,8 g, 55,5 mmoles, 1.00 equivõ em metanol ú120 mLõ foi purgado com nitrogênio. Trietilamina ú15,0 g, 147 mmoles, 2.68 equivõ e paládio em

carbono 1.30 g foram adicionados. Após purga adicional do frasco com nitrogênio, a atmosfera foi alterada para hidrogênio e a solução resultante foi agitada por 2 dias à temperatura ambiente sob pressão atmosférica. Após purga do sistema com nitrogênio, os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 1:50-1:50 como eluente para fornecer 3,50 g (38%) do composto do título como um sólido amarelo.

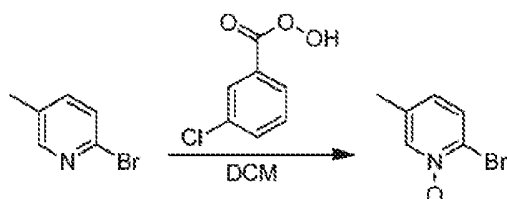


Composto 348.4. Ácido 5-Amino-6-metilnicotínico. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de metil 5-amino-6-metilnicotinato 5,00 g, 30,1 mmoles, 1.00 equivô e hidróxido de sódio 20 g em MeOH/H₂O 80/200 mL. A solução resultante foi aquecida em refluxo durante a noite. Após resfriamento para temperatura ambiente, o metanol foi removido sob pressão reduzida. O pH da fase aquosa remanescente foi ajustado para 4 com cloreto de hidrogênio aquoso 2M. A mistura resultante foi então concentrada sob pressão reduzida para render 5,00 g (bruto) do composto do título como um sólido amarelo.

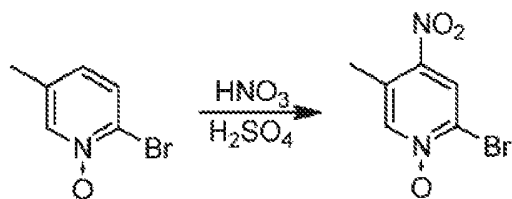


Composto 348. N-(5-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil)-

2- metilpiridin-3-il-6-úpirrolidin-1-il-ônicotinamida. O composto do título foi preparado usando procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 43 e usando compostos 348.4 e 1.5 no lugar de ácido 5-amino-2,4-dimetilbenzôico e composto 11.2 respectivamente. m'z úES+ô 4%5 úM+Hô+.

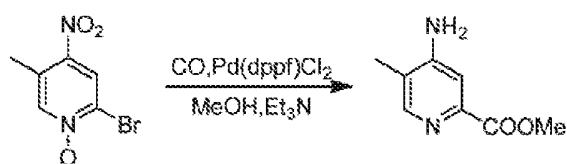


Composto 34%.1. 1-ôxido de 2-Bromo-5-metilpiridina. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de 2-bromo-5-metilpiridina ú10,0 g, 58,1 mmoles, 1.00 equivô em diclorometano ú250 mLô. mCPBA ú15,0 g, 86,% mmoles, 1.50 equivô foi adicionado em várias bateladas à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada durante a noite at 30 °C, em seguida, diluída com 50 mL de 2N hidróxido de sódio úaq.ô. O valor de pH da solução foi ajustado para 10 com 2N hidróxido de sódio úaq.ô. A fase aquosa foi extraída com 3x100 mL de diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida para render 11,0 g ú1%ô de 2-bromo-5-metilpiridin-1-ium-1-olato como um sólido amarelo.



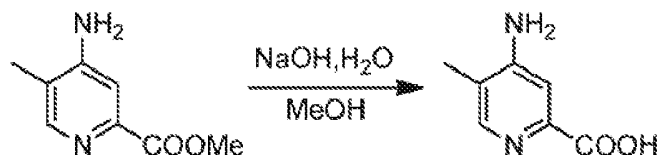
Composto 34%.2. 1-ôxido de 2-Bromo-5-metil-4-nitropiridina.

Em um frasco de fundo redondo, foi colocado HNO_3 15 mL, ácido sulfúrico 20 mL. A isto, foi adicionado o composto 34%.1 11,0 g, 52,7 mmoles, 1.00 equiv., 0% em várias bateladas em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 100 °C, então, resfriada para temperatura ambiente e extinta com 50 mL de água gelada. O pH foi lentamente ajustado para 2-3 com hidróxido de sódio aq. 2M e a mistura resultante foi extraída com 3x50 mL de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 1:2 como eluente para fornecer 3,00 g 23% do composto do título como um sólido amarelo.

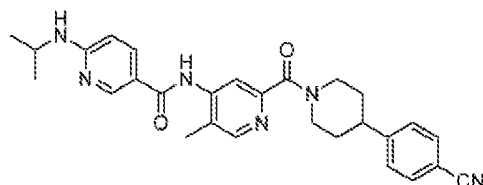


Composto 34%.3. Metil 4-amino-5-metilpicolinato. Em um autoclave de 250-mL 30 atm, PRECAUÇÃO Realizar atrás de um escudo de proteção purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 1-óxido de 2-bromo-5-metil-4-nitropiridina (composto 34%.2, 3,00 g, 12,7 mmoles, 1.00 equiv) em metanol 120 mL. Trietilamina 2,60 g, 25,7 mmoles, 2.00 equiv e Pd(dppf)Cl_2 600 mg, 0,82 mmol, 0.06 equiv foram adicionados à reação. O autoclave foi purgado e a mistura foi então agitada durante a noite sob 30 atm de CO 60 a 80 °C. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/metanol 20:1 como eluente para fornecer 1.50 g 67% de

metil 4-amino-5-metilpiridina-2-carboxilato como um sólido amarelo.



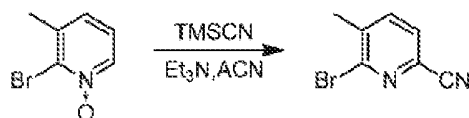
Composto 34%.4. Ácido 4-Amino-5-metilpicolínico. Uma solução de metil 4-amino-5-metilpicolinato úcomposto 34%.3, 1,50 g, 8,12 mmoles, 1.00 equiv, 5N hidróxido de sódio úaq., 15 mL em metanol ú15 mL foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 20 mL de H₂O e o pH foi ajustado para 3-4 com 2M cloreto de hidrogênio aquoso. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para render 0,8 g ú58% do composto do título como um sólido amarelo.



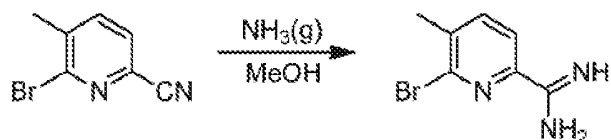
Composto 34%. N-(2-(4-Cianofenil) piperidina-1-carbonil) - 5-metilpiridin-4-il-6-úisopropilaminoñnicotinamida. O composto do título foi preparado usando procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 43 e usando compostos 34%.4 e 1.5 no lugar de ácido 5-amino-2,4-dimetilbenzóico e composto 11.2 respectivamente. m'z úES+ñ 483 úM+Hñ⁺.



Composto 350.1. 1-Óxido de 2-Bromo-3-metilpiridina. O composto do título foi preparado 8,00 g, 85% foi usado um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 34%.1 e usando 2-bromo-3-metilpiridina 8,60 g no lugar de 2-bromo-5-metilpiridina.

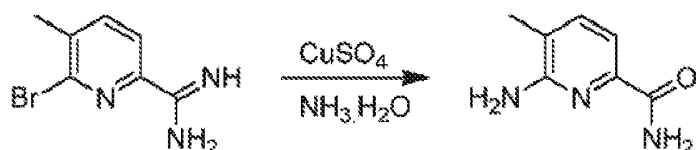


Composto 350.2. 6-Bromo-5-metilpicolinonitrila. A uma solução de 1-Óxido de 2-bromo-3-metilpiridina (composto 350.1, 5,65 g, 30,1 mmoles, 1.00 equiv) em acetonitrila (50 mL) foram adicionados trietilamina (6,10 g, 60,3 mmoles, 2.00 equiv) e TMSCN (8,80 g, 3.00 equiv). A solução resultante foi aquecida para refluxo e agitada durante a noite em um banho de óleo, em seguida, resfriada para temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo (1:5) como eluente para render 2.00 g (34%) do composto do título como um sólido amarelo.

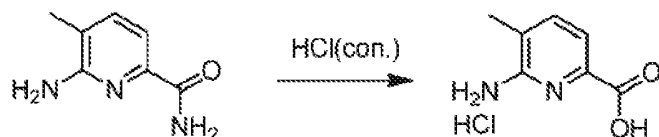


Composto 350.3. 6-Bromo-5-metilpicolinimidamida. em um tubo vedado de 50-mL, foi colocada uma solução de 6-bromo-5-metilpicolinonitrila (composto 350.2, 800 mg, 4,57 mmoles,

1.00 equivõ em metanol ú40 mLõ. NH_3 úgõ foi borbulhado através da solução e a solução resultante foi agitada durante a noite a 5°C em um banho de óleo atrás de um escudo de proteção. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para render 800 mg ú82% ã do composto do título como um sólido marrom claro.

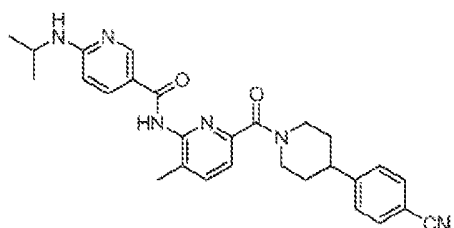


Composto 350.4. 6-Amino-5-metilpicolinamida. Em um tubo vedado de 50-mL, foi colocada uma solução de 6-bromo-5-metilpicolinimidamida úcomposto 350.3, 800 mg, 3,74 mmoles, 1.00 equivõ e CuSO_4 ú80 mgõ em $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ú40 mLõ. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 80°C atrás de um escudo de proteção. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi então extraída com 2x50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para render 750 mg úbrutoõ do composto do título como um sólido marrom.



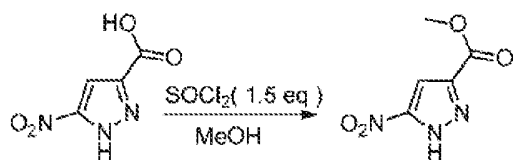
Composto 350.5. Cloridrato de ácido 6-Amino-5-metilpicolínico. Into around-bottom flask foi colocada uma solução de 6-amino-5-metilpicolinamida úcomposto 350.4, 500 mg, 3,31 mmoles, 1.00 equivõ em cloreto de hidrogénio úconc., 15 mLõ. A solução resultante foi aquecida para

refluxo durante a noite em um banho de óleo, então concentrada sob pressão reduzida para render 600 mg úbrutoõ do composto do título como um sólido amarelo claro.

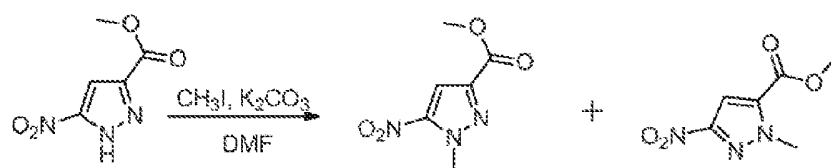


Composto 350. N-ú6-ú4-ú4-Cianofenilõpiperidina-1-úcarbonilõ-3-metilpiridin-2-ilõ-6-

úisopropilaminoõnicotinamida. O composto do título foi preparado usando procedimentos similares es àqueles usados para a preparação do composto 43 e usando compostos 350.5 e 1.5 no lugar de ácido 5-amíno-2,4-dimetilbenzóico e composto 11.2 respectivamente. m/z úES+õ 483 úM+Hõ⁺.

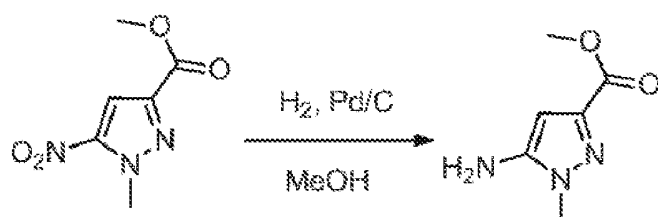


Composto 351.1. Metil 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato. Em um frasco de fundo redondo, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico ú5,00 g, 31, % mmoles, 1.00 equivõ em metanol ú150 mLõ. A isto, foi adicionado cloreto de tionil ú5,60 g, 47,8 mmoles, 1.50 equivõ em gotas a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 18 h a 30 °C em um banho de óleo, então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato'éter de petróleo ú1:30-1:10õ como eluente para fornecer 5.00 g ú78õ do composto do título como um sólido marrom.

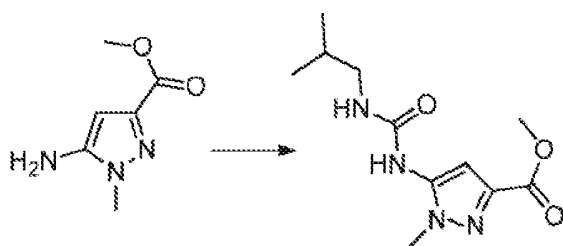


Composto 351.2 e 351.3. Metil 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato e metil 1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato. Em um frasco de fundo redondo, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de metil 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato 3,00 g, 17,5 mmoles, 1.00 equivô em N,N-dimetilformamida 30 mL. Carbonato de potássio 4,84 g, 35,0 mmoles, 2.00 equivô e CH_3I 2,8 g, 21,0 mmoles, 1.20 equivô foram adicionados at 0 °C. A solução resultante foi agitada por 2 h a 40 °C em um banho de óleo. Após resfriamento para temperatura ambiente, os sólidos foram removidos por filtração seguida pela adição de 120 mL de água gelada. A mistura foi extraída com 3x100 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por re-cristalização a partir de éter. Isto resultou em 1,10 g 34% de metil 1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato como um sólido branco. m/z $[\text{ES}+\text{O}]$ 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -RMN, 300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm: δ 7,57 δ s, 1H, 4,22 δ s, 3H, 3,81 δ s, 3H. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o produto bruto 2 g foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições 1#-Pre-HPLC-001 SHIMADZU: Coluna, SunFire Prep C18, 100 *150mm 5 μ m; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH_3CN 10% CH_3CN até 56,5% em 10 min; Detector, uv 254 nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e concentradas para render 470 mg 15% de metil 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato como um sólido branco. m/z $[\text{ES}+\text{O}]$ 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -RMN, 300 MHz,

DMSO-d₆, ppm; δ 7,64 δ 1H, s, 4,24 δ 3H, s, 3,87 δ 3H, s.

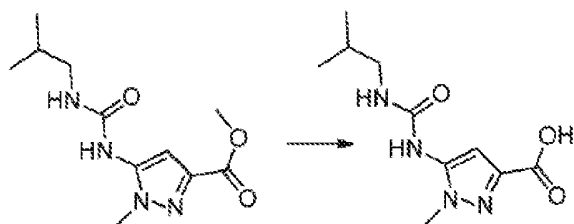


Composto 351.4. Metil 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato. A uma solução de metil 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato δ 351.2, 0,48 g, 2,60 mmoles δ em MeOH δ 15 ml δ sob nitrogênio foi adicionado paládio em carbono δ 10%, 0,25g. O frasco foi adicionalmente desgaseificado com nitrogênio e preenchido com H₂ através de um balão. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 horas. Após purgar o sistema com nitrogênio, a mistura de reação foi filtrada através de um bolo de Celite e concentrada para dar 363 mg δ de um sólido branco. m'z δ ES δ 156 δ M+H δ ⁺.

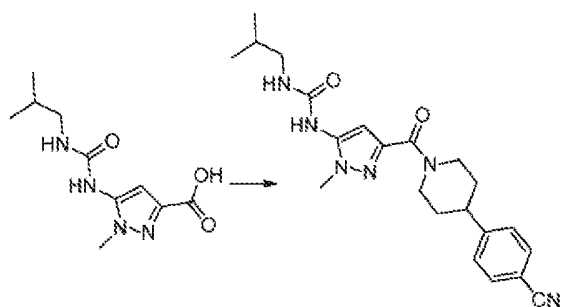


Composto 351.5. Metil 5-((3-isobutilureído)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato. A uma solução de metil 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato δ composto 351.4, 0,088 g, 0,57 mmol δ em THF δ 5ml, foi adicionado trifosgênio δ 0,084 g, 0,28 mmol seguida por DIEA δ 0,2 ml, 1,14 mmol. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 2 horas, isobutil amina δ 0,225 mL, 2,28 mmoles δ foi adicionado. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente

durante a noite. A mistura foi dividida entre água e EtOAc. A camada de EtOAc foi lavada com 1M de solução de NaH_2PO_4 aquosa seguida por salmoura, seca com Na_2SO_4 , e concentrada para dar 120 mg $\pm 3\%$ de um sólido amarelo claro. m/z ES^+ 255 $M+H^+$.



Composto 351.6. Ácido 5- β -Isobutilureído-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico A uma solução de metil 5- β -isobutilureído-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato $\pm$ composto 351.5, 0,12 g, 0,47 mmol $\pm$ em MeOH $\pm$ 5 ml $\pm$, foi adicionado 1M LiOH em H_2O $\pm$ 1,42 ml, 1,42 mmol $\pm$. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. TLC mostrou que a reação estava completa. A mistura foi acidificada para pH 3-4 a 0°C e então foi extraída com EtOAc $\pm$ 2 x 50 ml $\pm$. As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas para dar 110 mg $\pm$ 100% de um óleo claro m/z ES^+ 241 $M+H^+$.

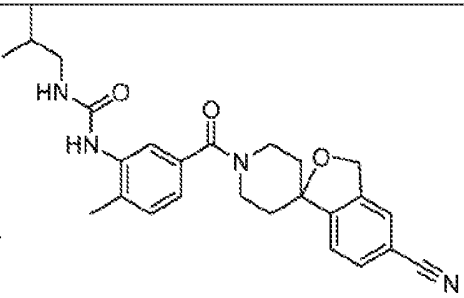
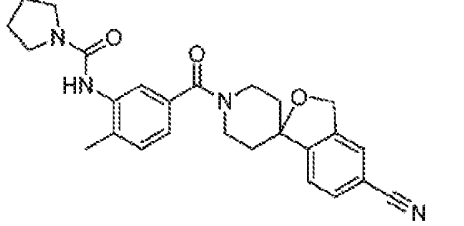
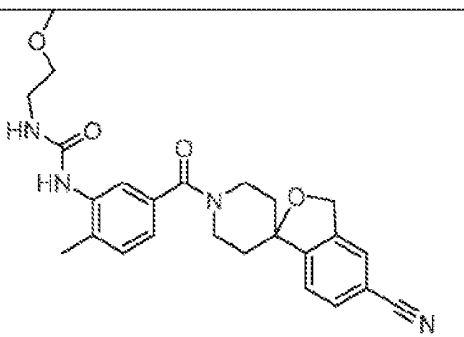
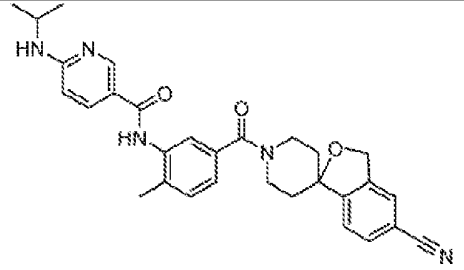


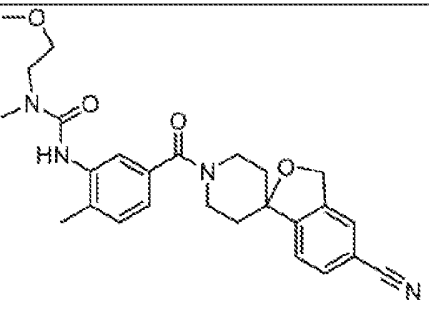
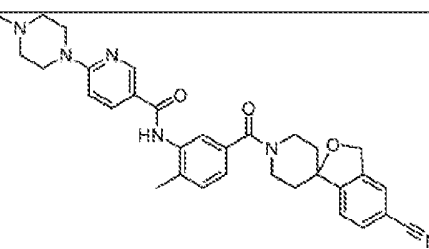
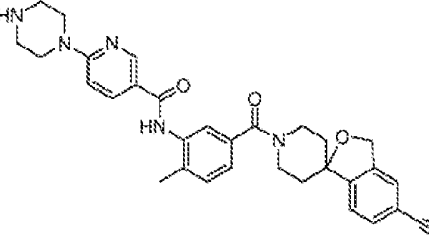
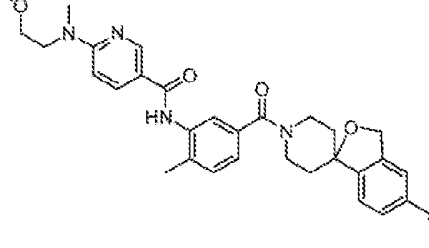
Composto 351. 1- β - β - β -Cianofenilopiperidina-1-carbonil-1-Metil-1H-pirazol-5-il-3-isobutilureia. Uma solução de ácido 5- β -Isobutilureído-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

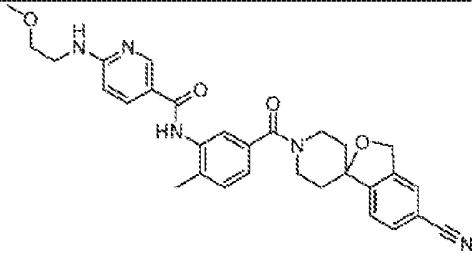
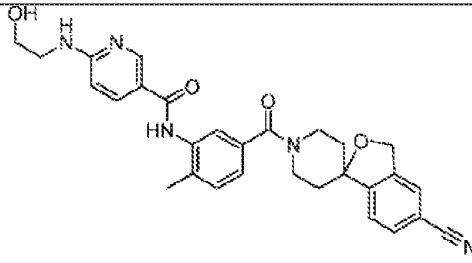
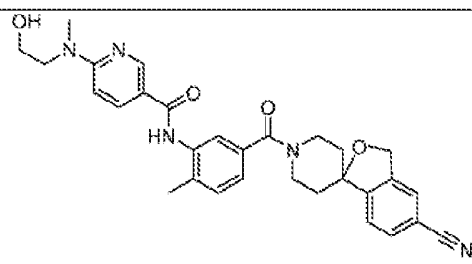
351.6, 0,11 g, 0,46 mmol, 4-piperidin-4-ilbenzonitrila sal de HCl 1.5, 0,07 g, 0,46 mmol, EDCI 0,0 g, 0,51 mmol, HOBT 0,065 g, 0,51 mmol, com 20% de H₂O e DIEA 0,22 ml, 1,38 mmol em DMF 5 ml foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi, em seguida, diluída com 50 ml de etil acetato e lavada com 2x20 ml de salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando prep.-TLC e desenvolvido usando etil acetato puro para render 25 mg do composto do título como um sólido esbranquiçado. m/z [ES+]⁺ 40. ¹H RMN 400 MHz, DMSO-d₆ 8,46 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 6,48 (t, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,2 (t, 3H), 2,7 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 0,87 (d, 6H).

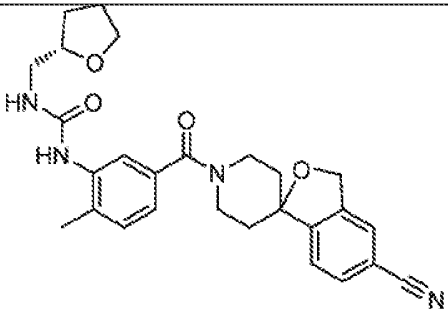
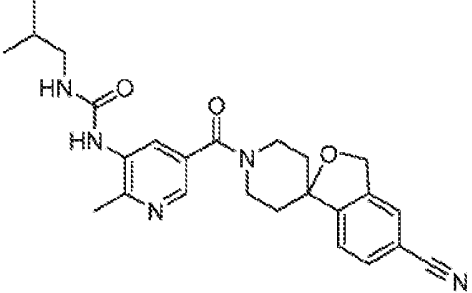
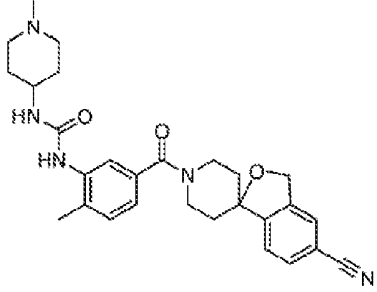
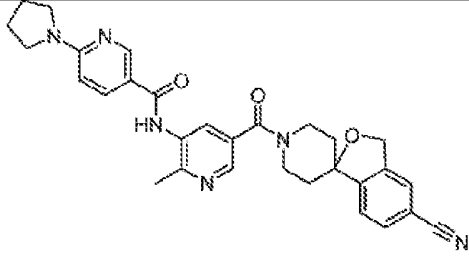
[4] Os compostos na tabela a seguir foram preparados usando manipulações químicas padrão, materiais de partida prontamente disponíveis, e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 346, 347, 348, 349, 350 e 351.

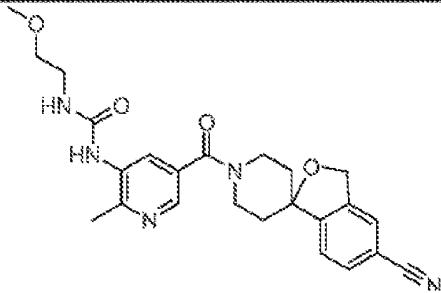
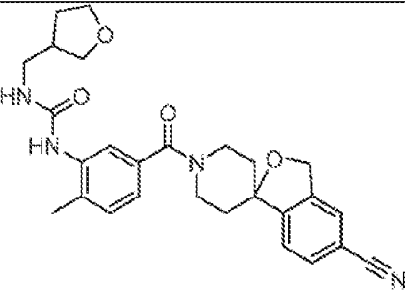
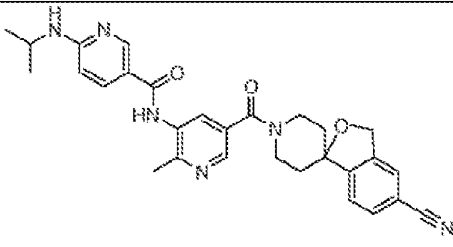
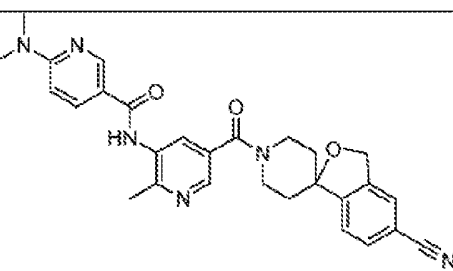
Composto	Nome do Composto	Estrutura do Composto	Preparação similar a composto 1
			[m/z [ES+]]

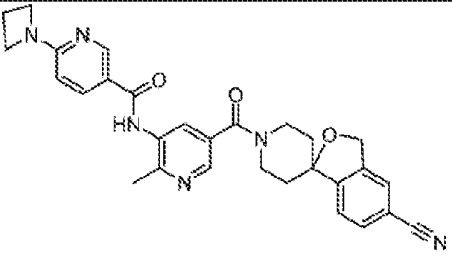
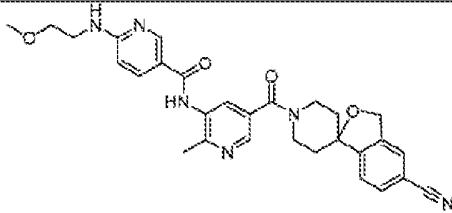
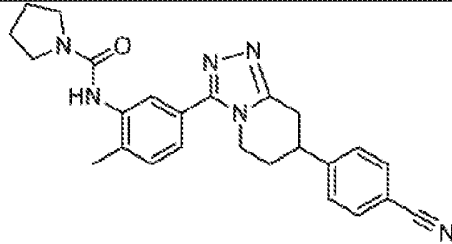
352	1-ú5-ú5-úciano-3H-espiro[isobenzofuran-1,4- piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2-metilfenilõ-3-isobutilureia		346 e 64 [447 úM+Hõ ⁺]
353	N-ú5-ú5-ciano-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'- piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2-metilfenilõpirrolidina-1-carboxamida		364 e 64 [445 úM+Hõ ⁺]
354	1-ú5-ú5-ciano-3H-espiro[isobenzofuran-1,4- piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2-metillfenilõ-3-ú2-metoxietilõureia		346 e 64 [44% úM+Hõ ⁺]
355	N-ú5-ú5-ciano-3H-espiro[isobenzofuran-1,4- piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2-metillfenilõ-6-úisopropilaminaõn icotinamida		346 [510 úM+Hõ ⁺]

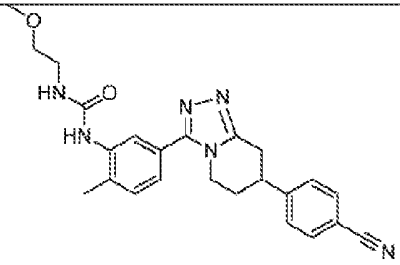
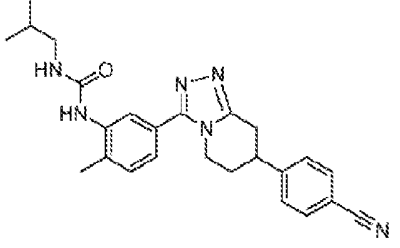
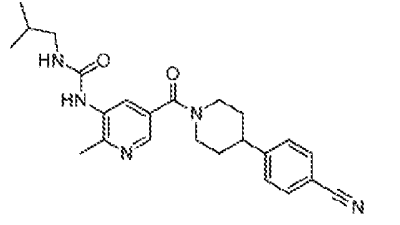
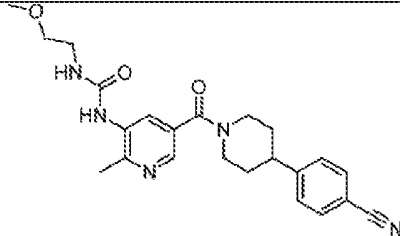
356	3-ú5-ú5-ciano- 3H-espiro[isobenz ofuran-1,4] - piperidin]- 1 -ilcarbonilõ-2- metillfenilõ-1- ú2-metoxietilõ-1- metilureia		346 e 64 [463 úM+Hõ ⁺]
357	N-ú5-ú5-ciano- 3H-espiro[isobenz ofuran-1,4] - piperidin]- 1 -ilcarbonilõ-2- metillfenilõ-6- ú4- metilpiperazinõ- 1-ilõnicotinamida		346 [551 úM+Hõ ⁺]
358	N-ú5-ú5-ciano- 3H-espiro [isobenzofuran- 1,4] -piperidin- 1 -ilcarbonilõ-2- metilfenilõ-6- úpiperazin-1- ilõnicotinamida		346 [537 úM+Hõ ⁺]
35%	N-ú5-ú5-ciano-3H- espiro[isobenzofu ran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2- metilfenilõ-6- úú2-metoxietilõ		346 [540 úM+Hõ ⁺]

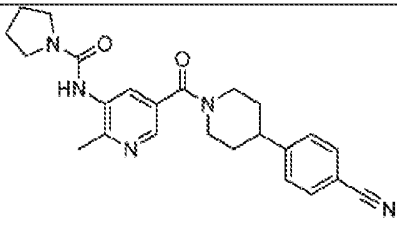
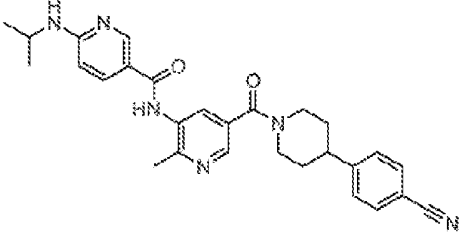
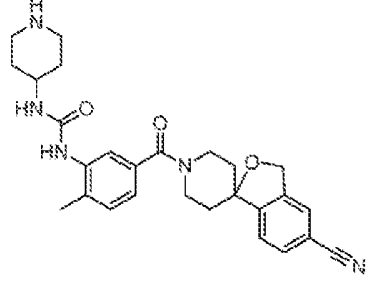
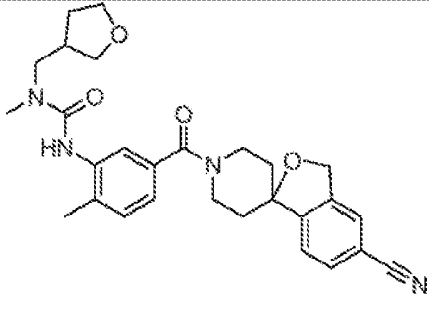
	úmetilõ aminoõnico tinamida		
360	N-ú5-ú5-ciano-3H- espiro[isobenzofu ran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2- metilfenilõ-6- úú2-metoxietilõ aminoõnicotinamid a		346 [526 úM+Hõ ⁺]
361	N-ú5-ú5-ciano-3H- espiro[isobenzofu ran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2- metilfenilõ-6- úú2-metoxietilõ aminoõnicotinamid a		346 [512 úM+Hõ ⁺]
362	N-ú5-ú5-ciano-3H- espiro[isobenzofu ran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2- metilfenilõ-6- úú2- hidroxietilõúmeti lõ aminoõnicotinamid a		346 [526 úM+Hõ ⁺]

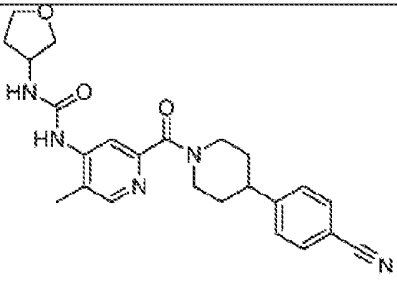
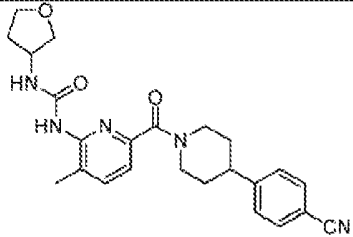
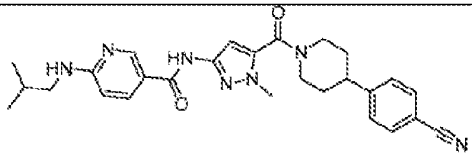
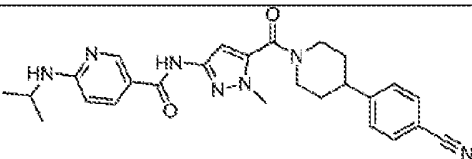
363	úSõ-1-ú5-ú5- ciano-3H- espiro[isobenzofu ran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2- metilfenilõ-3- útetraidrofurán- 2-ilõmetilõureia		346 e 64 [475 úM+Hõ⁺]
364	1-ú5-ú5-ciano-3H- espiro[isobenzofu ran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2- metilpiperidin-3- ilõ-3- isobutilureia		346, 348 e 64 [448 úM+Hõ⁺]
365	1-ú5-ú5-ciano-3H- espiro[isobenzofu ran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2- metilfenilõ-3-ú1- metilpiperidin-4- ilõureia		346 e 64 [488 úM+Hõ⁺]
366	N-ú5-ú5-ciano-3H- espiro[isobenzofu ran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilõ-2- metilpiridin-3- ilõ-6- úpirrolidin-1-ilõ		346 e 348 [523 úM+Hõ⁺]

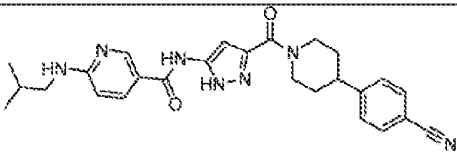
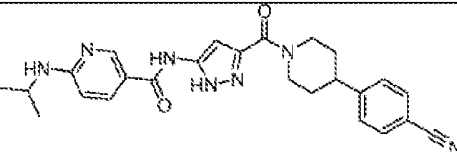
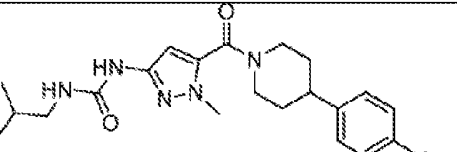
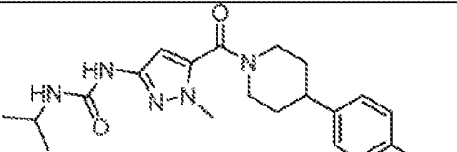
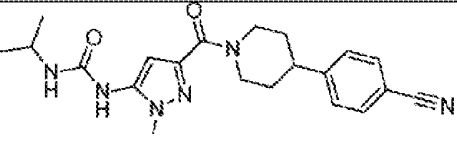
	nicotinamida		
367	1-ú5-ú5-ciano-3H-espiro[isobenzofuran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilò-2-metilpiridin-3-ilò-3-ú2-metoxietilòureia		346, 348 e 64 [450 úM+H ⁺]
368	1-ú5-ú5-ciano-3H-espiro[isobenzofuran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilò-2-metilfenilò-3-úútetraidrofuran-3-ilòmetilò ureia		346 e 64 [475 úM+H ⁺]
36%	N-ú5-ú5-ciano-3H-espiro[isobenzofuran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilò-2-metilpiridin-3-ilò-6-úisopropilaminoòñicotinamida		346 e 348 [511 úM+H ⁺]
370	N-ú5-ú5-ciano-3H-espiro[isobenzofuran-1,4] - piperidin]-1 - ilcarbonilò-2-metilpiridin-3-ilò-6-		346 e 348 [4%7 úM+H ⁺]

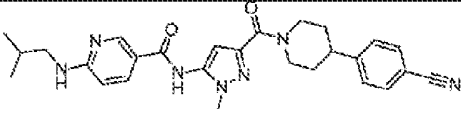
	údimetilaminoõnic otinamida		
371	6-úazetidín-1- ilõ-N-ú5-ú5- ciano-3H- espiro[isobenzofu ran-1,4] - piperidín]-1 - ilcarbonilõ-2- metilpiridín-3- ilõ nicotinamida		346 e 348 [50% úM+Hõ ⁺]
372	N-ú5-ú5-ciano-3H- espiro[isobenzofu ran-1,4] - piperidín]-1 - ilcarbonilõ-2- metilpiridín-3- ilõ-6-úú2- metoxietilõaminoõ nicotinamida		346 e 348 [527 úM+Hõ ⁺]
373	N-ú5-ú7-ú4- cianofenilõ- 5,6,7,8- tetraidro- [1,2,4]triazolo[4 ,3-a]piridín-3- ilõ-2- metilfenilõpirrol idina-1- carboxamida		347 e 64 [427 úM+Hõ ⁺]

374	1-ú5-ú7-ú4- cianofenilõ- 5,6,7,8- tetraidro-[1,2,4] triazolo[4,3- a]piridin-3-ilõ- 2-metilfenilõ-3- ú2- metoxietilõureia		347 e 64 [431 úM+Hõ ⁺]
375	1-ú5-ú7-ú4- cianofenilõ- 5,6,7,8- tetraidro-[1,2,4] triazolo[4,3- a]piridin-3-ilõ- 2-metilfenilõ-3- isobutilureia		347 e 64 [42% úM+Hõ ⁺]
376	1-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-2- metilpiridin-3- ilõ-3- isobutilureia		348 e 64 [420 úM+Hõ ⁺]
377	1-ú5-ú4-ú4- cianofenilõpiperi dina-1-carbonilõ- 2-metilpiridin-3- ilõ-3-ú2- metoxietilõureia		348 e 64 [422 úM+Hõ ⁺]

378	N-5-4-4-cianofenil piperidina-1-carbonil-2-metilpiridin-3-ilpirrolidina-1-carboxamida		348 e 64 [418 M+H ⁺]
37%	N-5-4-4-cianofenil piperidina-1-carbonil-2-metilpiridin-3-il-6- isopropilamino nicotinamida		348 [483 M+H ⁺]
380	1-5-5-ciano-3H-espiro[isobenzofuran-1,4-piperidin]-1-ilcarbonil-2-metilfenil-3-piperidin-4-ilureia		348 e 64 [474 M+H ⁺]
381	3-5-5-ciano-3H-espiro[isobenzofuran-1,4-piperidin]-1-ilcarbonil-2-metilfenil-1-metil-1- lúttetraidrofuran-3-ilmetilureia		348 e 64 [48 M+H ⁺]

382	1-ú2-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-5- metilpiridin-4- ilõ-3- útetraidrofuran- 3-ilõ ureia		34% e 64 [434 úM+Hõ ⁺]
383	1-ú6-ú4-ú4- cianofenilõpiperi dina-1-carbonilõ- 3-metilpiridin-2- ilõ-3- útetraidrofuran- 3-ilõ ureia		321 e 64 [434 úM+Hõ ⁺]
384	N-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-1- metil-1H-pirazol- 3-ilõ-6- úisobutilaminoõ nicotinamida		351 e 43 [486 úM+Hõ ⁺]
385	N-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-1- metil-1H-pirazol- 3-ilõ-6- úisopropilaminoõ nicotinamida		351 e 43 [472 úM+Hõ ⁺]

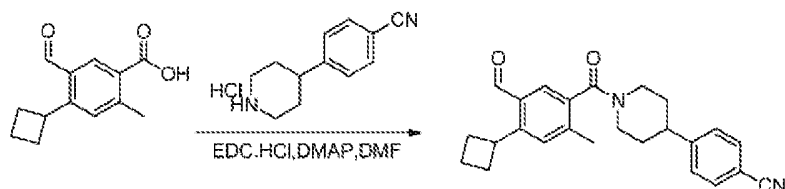
386	N-ú3-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-1H- pirazol-5-ilõ-6- úisobutilaminoõ nicotinamida		351 e 43 [472 úM+Hõ ⁺]
387	N-ú3-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-1H- pirazol-5-ilõ-6- úisopropilaminoõ nicotinamida		351 e 43 [458 úM+Hõ ⁺]
388	1-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-1- metil-1H-pirazol- 3-ilõ-3- isobutilureia		351 e 64 [40% úM+Hõ ⁺]
38%	1-ú5-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-1- metil-1H-pirazol- 3-ilõ-3- isopropilureia		351 e 64 [3%5 úM+Hõ ⁺]
3%0	1-ú3-ú4-ú4- cianofenilõ piperidina-1- carbonilõ-1- metil-1H-pirazol-		351 e 64 [3%5 úM+Hõ ⁺]

	5-ilõ-3-isopropilureia		
3%1	N-ú3-ú4-ú4-cianofenilõ piperidina-1-carbonilõ-1-metil-1H-pirazol-5-ilõ-6-úisobutilaminoõ nicotinamida		351 e 43 [486 úM+Hõ ⁺]

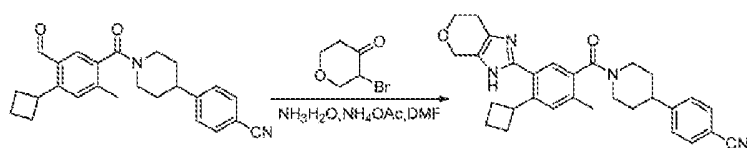


Composto 3%2.1. Ácido 4-Ciclobutil-5-formil-2-metilbenzóico. Em um frasco de fundo redondo de três gargalos, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de ácido 4-ciclobutil-5-iodo-2-metilbenzóico úcomposto 234.1, 5,00 g, 12,7 mmoles, 1.00 equiv, 80%õ em uma mistura de solvente de tetraidrofurano e Et₂O ú50'50 mLõ. Isto foi seguido pela adição de butil lítio ú15 mL, 2.50 equiv, 5%õ em gtas com agitação a -78 °C. A isto, foi adicionado N,N-dimetilformamida ú2,50 g, 32,5 mmoles, 2.00 equivõ. A solução resultante foi agitada por 1 h a -78 °C e então cuidadosamente extinta por adição lenta de 50 mL de NH₄Cl úaq.õ. O pH foi ajustado para 1-2 com cloreto de hidrogênio ú6 Mõ. A solução resultante foi diluída com 100 mL de etil acetato, então lavada com 4x50 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e

concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 1/1 como eluente para fornecer 1,62 g (41 %) de ácido 4-ciclobutil-5-formil-2-metilbenzóico como um sólido branco.

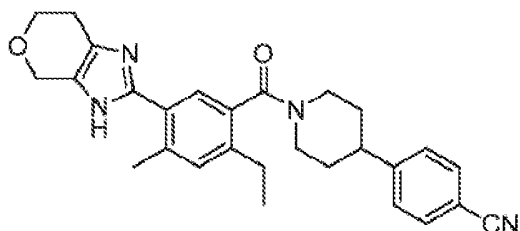


Composto 3.2.2. 4-(4-ciclobutil-5-formil-2-metilbenzoil)piridina-4-ilbenzonitrila. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de ácido 4-ciclobutil-5-formil-2-metilbenzóico (composto 3.2.1, 40 mg, 1,57 mmol, 1.00 equiv, 70 %) em N,N- dimetilformamida (8 mL). Composto 1.5 (500 mg, 1,57 mmol, 1.00 equiv), EDC·HCl (860 mg, 4,26 mmoles, 2.00 equiv, 50 %) e 4-dimetilaminopiridina (550 mg, 4,28 mmoles, 2.00 equiv, 50 %) foram adicionados à mistura de reação. A solução resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e, em seguida, diluída com 30 mL de etil acetato. A mistura resultante foi lavada com 4x30 mL de salmoura, então seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 1/2 como eluente para render 560 mg (74 %) do composto de título como um sólido branco.

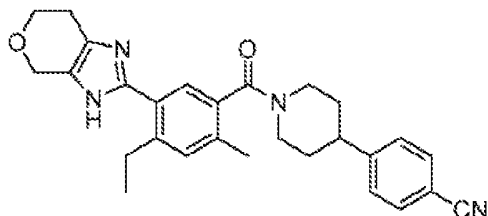


Composto 3 2. 4-ú1-ú4-ciclobutil-5-formil-2-metilbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de 4-[1-[ú4-ciclobutil-5-formil-2-metilfenilôcarbonil]piperidin-4-il]benzonitrila ú3 2.2, 300 mg, 0,74 mmol, 1.00 eqüv, %5 ô em N,N-dimetilformamida ú10 mLô. 3-Bromodiidro-2H-piran-4ú3Hô-ona úcomposto 1.10.1, 210 mg, 1,17 mmol, 1.00 equivô, amônia ú82 mg, 0,5% mmol, 3.00 equiv, 25ó aq.ô, e NH₄OAc ú270 mg, 2,81 mmoles, 4.50 equiv, 80ôô foram adicionados e a mistura resultante foi agitada durante a noite a 130 °C sob nitrogênio. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com 50 mL de etil acetato, lavada com 4x50 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato como eluente. O produto bruto ú~80 mgô foi adicionalmente purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições ú1#-Pre-HPLC-001úSHIMADZUôôµ Coluna, Sunêre Prep C18, 1%*150mm 5um; fase móvel, água com 0,05ó TFA e CH₃CN ú26ó CH₃CN até 41ó em 7 min, até 100ó em 3 min, até 26ó em 2 minô; Detector, Waters 248% 254&220nm. As fraçôes contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 24,6 mg ú7óô do composto do título como um sólido branco. m/z úES+ô 481 úM+Hô+. ¹H RMN ú300 MHz, CD₃ODôµ ô 7.67 úd, J= 7.8 Hz, 2Hô, 4.47 úd, J= 8.1 Hz, 2Hô, 7.33 úbr s, 1Hô, 7.26 & 7.15 ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, 1Hô, 4.% ú1H parcialmente obscurecido por pico de águaô, 4,68 ús, 2Hô, 4,06-3,88 úm, 3Hô, 3,73-3,58 úm, 1Hô, 3,33-3,18 úm, 1Hô, 3,07-2,%2 úm, 2Hô, 2,83-2,73 úm, 2Hô, 2,44 & 2,34 ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-CH₃, 3Hô, 2,25-1,%1 úm, 6Hô, 1,%1-1,50 úm, 4Hô. ¹H RMN ú400 MHz, CDCl₃ôµ ô 7,64 úm, 2Hô, 7,34 úm, 2Hô, 7,13-6,%3 úm, 2Hô, 4,%% úm, 1Hô, 4 ,75 ús, 2Hô, 3,%8 úm, 2Hô, 3,73 úm, 1Hô, 3,53 úm, 1Hô, 3,31-2,83 úm, 5Hô, 2,41 úm, 1Hô, 2,37-1,61 úm, 11Hô,

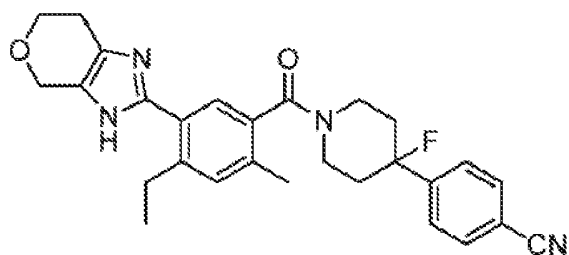
1,44 μm , 1H δ ,



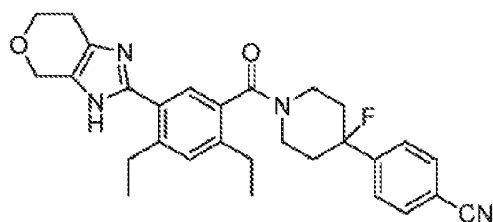
Composto 3 3. 4- δ 1- δ 2-Etil-4-metil-5- δ 3,4,6,7-tetraidropirano[3,4- δ]imidazol-2-il δ benzoil δ piperidin-4-il δ benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2, mas composto 211.2 foi usado no lugar do composto 2.2. m'z δ ES+ δ 455 δ M+H δ +



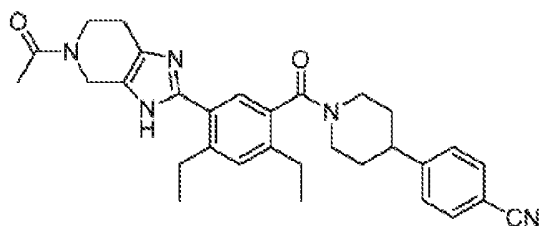
Composto 3 4. 4- δ 1- δ 4-Etil-2-metil-5- δ 3,4,6,7-tetraidropirano[3,4- δ]imidazol-2-il δ benzoil δ piperidin-4-il δ benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 3 3, mas o composto 152.1 foi usado no lugar de metil 2-bromo-4-metilbenzoato. m'z δ ES+ δ 455 δ M+H δ +



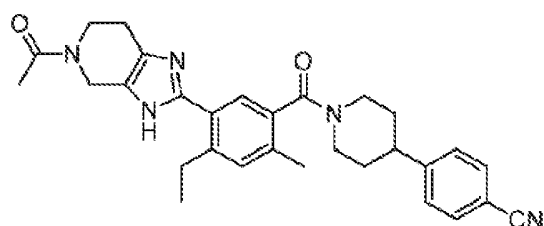
Composto 3 5. 4-ú1-ú4-Etil-2-metil-5-ú3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 3 4, mas o composto 11.2 sal de HCl foi usado no lugar do composto 1.5. m/z úES+õ 473 úM+Hõ⁺.



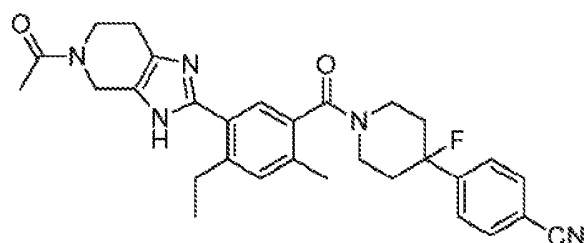
Composto 3 6. 4-ú1-ú2,4-Dietil-5-ú3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2, exceto que os compostos 204.3 e 11.2 foram usados no lugar dos compostos 2.2 e 1.5 respectivamente. m/z úES+õ 487 úM+Hõ⁺.



Composto 37. 4- α - α - α -Acetil-4,5,6,7-tetraidro-H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-2,4-di-*tert*-butilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2, exceto que o composto 204.3 foi usado no lugar do composto 2.2. m/z ES+ 510 $M+H^+$.

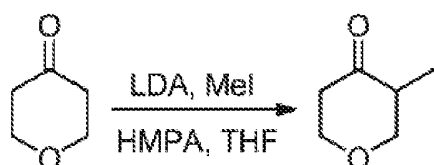


Composto 38. 4- α - α - α -Acetil-4,5,6,7-tetraidro-H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-4-*tert*-butyl-2-metilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1, 2 e 34. m/z ES+ 466 $M+H^+$

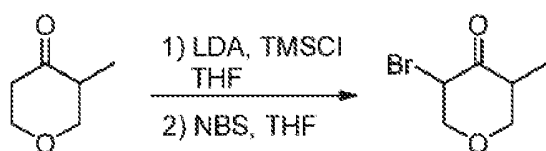


Composto 39. 4- α - α - α -Acetil-4,5,6,7-tetraidro-H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-4-*tert*-butyl-2-metilbenzoil-4-fluoropiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1, 2 e 34, porém usando o composto 11.2 sal

de HCl no lugar do composto 1.5. m/z ES^+ 514 $M+H^+$.

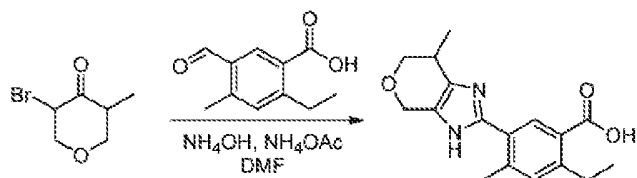


Composto 400.1. 3-Metildiidro-2H-piran-4(3H)-ona. Um frasco de fundo redondo de 1-L foi purgado e mantido com uma atmosfera de nitrogênio e uma solução de LDA 2M THF, 132 mL, 1.20 equivô em tetraidrofurano 300 mLô. A mistura foi resfriada para -78 °C, então uma solução de diidro-2H-piran-4(3H)-ona 22,0 g, 220 mmoles, 1.00 equivô em hexametilfosforamida 40 mL, 230 mmoles, 1.05 equivô foi adicionada em gotas seguida pela adição em gotas de metiliodeto 34 mL, 550 mmoles, 2.5 equivô a -78 °C. A solução resultante foi agitada a -78 °C por 5 min, então a 25 °C por 5 min. A reação foi cuidadosamente extinta com NH_4Cl aquoso saturado 80 mLô e extraída com éter 2 x 100 mLô. As camadas orgânicas combinadas foram secas Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com PE/Et₂O 5/1ô como o eluente para obter o composto do título como um óleo amarelo 6,00 g, 24%



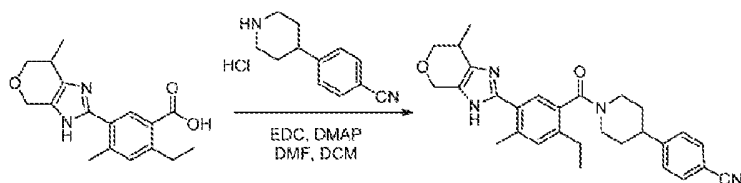
Composto 400.2. 3-Bromo-5-metildiidro-2H-piran-4(3H)-ona. Um frasco de fundo redondo de três gargalos e 250-mL foi purgado e mantido com uma atmosfera de nitrogênio. LDA 2.0 M em THFô 6 mL, 12 mmoles, 1.20 equivô e tetraidrofurano 30 mLô foram adicionados. A solução foi resfriada para -78

°C e então TMSCl 7 mL, 55 mmoles foi adicionado em gotas e agitado a -78 °C por 5 min. Uma solução de metildiidro-2H-piran-4-ol 400.1, 1,14 g, 5 mmoles, 1.00 equiv em tetraidrofurano 20 mL foi adicionado em gotas e a mistura resultante foi agitada a -78 °C por 10 min. A mistura foi cuidadosamente extinta com uma mistura de trietilamina 15 mL e NaHCO₃ aquoso saturado 100 mL. A camada aquosa foi extraída com éter 2 x 50 mL, e as orgânicas combinadas foram lavadas com ácido cítrico aquoso 3 x 100 mL, secas K₂CO₃, filtradas e concentradas a vácuo para obter o intermediário enol silil éter como um óleo colorido. O enol silil éter foi dissolvido em tetraidrofurano 20 mL e o sistema foi purgado com nitrogênio. A mistura foi resfriada para 0 °C, e então N-bromossuccinimida 1,5 g, 11,0 mmoles, 1.10 equiv foi adicionado em porções. A mistura resultante foi agitada a 25 °C por 1 h, então extinta com NaHCO₃ aquoso saturado 30 mL. A camada aquosa foi extraída com éter 2 x 30 mL, e as orgânicas combinadas foram secas Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com PE/Et₂O 5:1 como o eluente para obter o composto do título como um óleo incolor 1,00 g, 52%.

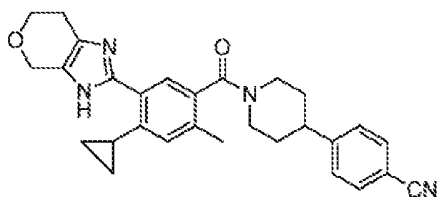


Composto 400.3. Ácido 2-Etil-4-metil-5-(7-metil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4- d]imidazol-2-il)benzóico. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de 3-bromo-5-metildiidro-2H-piran-4-ol 400.2, 800 mg, 4,14 mmoles, 1.6 equiv em N,N- dimetilfonnamida 5 mL.

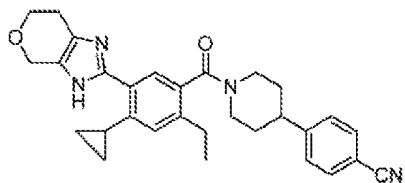
Hidróxido de amônio 250 mg NH₃ em H₂O 530 mg, 7,8 mmoles, 3.0 equiv, NHOAc 4 mg, 11,7 mmoles, 4.50 equiv e ácido 2-etil-5-formil-4-metilbenzóico 211.4, 500 mg, 2,60 mmoles, 1.00 equiv foram adicionados ao frasco. A mistura resultante foi agitada a 130 °C por 2h, então concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com diclorometano/metanol 70/10 como o eluente para obter o composto do título como um sólido branco 30,0 mg, 20%.



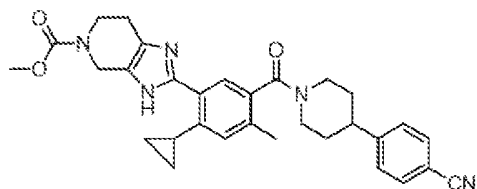
Composto 400. 4-(4-ciano-4-metil-5-(7-metil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil)opiperidin-4-il benzonitrila. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de ácido 2-etil-4-metil-5-(7-metil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzóico 400.3, 30 mg, 0,10 mmol, 1.0 equiv em DMF/DCM 5/5 mL. Cloridrato de 4-(4-ciano-4-metil-5-(7-metil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil)opiperidin-4-il benzonitrila 1.5, 50 mg, 0,22 mmol, 2.2 equiv, EDC 40 mg, 2.0 equiv e 4-dimetilaminopiridina 28 mg, 2.0 equiv foram adicionados. A solução resultante foi agitada durante a noite a 25 °C, então extinta com água 10 mL. A mistura foi extraída com etil acetato 3 x 5 mL, e as camadas orgânicas combinadas foram secas Na₂SO₄, filtradas e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 2:1 como o eluente para obter o composto do título como um sólido amarelo claro 3,2 mg, 7%, *m/z* ES+ 46% *m/z* M+H⁺.



Composto 401. 4-(4-cianofenil)piperidin-1-il 2-metil-4-ciclopropil-5-(3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil 4-il benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados por a preparação do composto 302, mas o composto 142.2 foi usado no lugar do composto 152.3. m/z ES^+ 467 $M+H^+$.

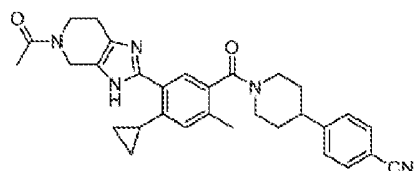


Composto 402. 4-(4-cianofenil)piperidin-1-il 2-etil-4-ciclopropil-5-(3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil 4-il benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 302 mas o composto 226.5 foi usado no lugar do composto 230.1. m/z ES^+ 481 $M+H^+$.

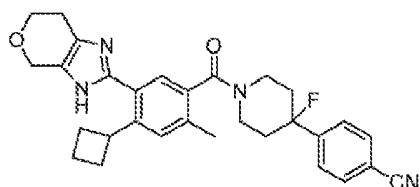


Composto 403. Metil 2-(4-(4-cianofenil)piperidina-1-il)carbonil 2-ciclopropil-4-metilfenil 6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il H₂O-carboxilato. O composto do

título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2, mas o composto 142.2 e dimetil dicarbonato'DIEA foram usados no lugar do composto 2.2 and anidrido acético respectivamente. m/z $ES+O$ 524 $M+H^+$.

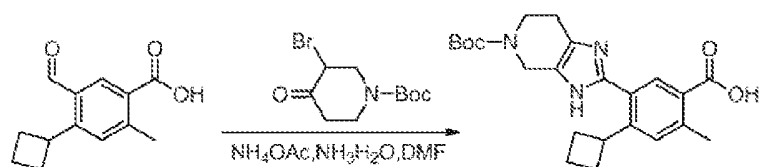


Composto 404. 4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-il)-2-metil-5-(4-ciclopropil-2-metilbenzoil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il-benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação dos compostos 1 e 2, porém usando composto 142.2 no lugar do composto 2.2. m/z $ES+O$ 508 $M+H^+$.

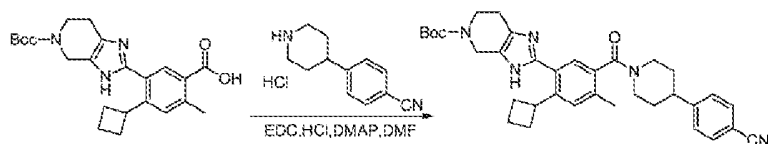


Composto 405. 4-(1-(4-ciclobutil-2-metil-5-(3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 3%2, exceto que o composto 11.2 Sal de HCl foi usado no lugar do composto 1.5. m/z $ES+O$ 463 $M+H^+$ 1H RMN 300 MHz, CD_3OD δ 7,67-7,53 μm , 2H, 7,67-7,53 μm , 2H, 4,80 μs , 2H, 4,10 μm , 2H, 3,75 μm , 1H, 3,55 μm , 2H, 3,27 μm , 1H, 2,40 μm , 2H, 2,53 e 243 μt

singletos, rotâmeros de amida, $\text{ArCH}_3\text{H}\delta$, 2,38-1,80 μm , 10H δ .

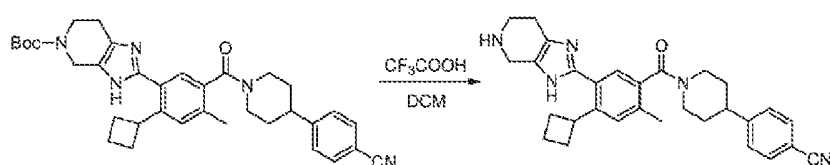


Composto 406.1. Ácido 5-ú5-úterc-butoxicarbonilô-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilô-4-ciclobutil-2-metilbenzóico. A uma solução de 4- ciclobutil-5-formil-2-metilbenzóico acid úcomposto 3%2.1, 2,00 g, %,16 mmoles, 1.00 equivô em N,N-dimetilformamida ú15 mLô foram adicionados terc-butil 3-bromo-4-oxopiperidina-1-carboxilato ú%,00 g, 16,2 mmoles, 2.00 equivô, hidróxido de amônio ú3,84 g, 27,4 mmoles, 3.00 equiv, 25ô, e NH_4OAc ú3,18 g, 41,3 mmoles, 4.50 equivô. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 130 °C sob nitrogênio. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com 50 mL de etil acetato, lavada com 3x30 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com diclorometano/metanol ú20:1ô como eluente para fornecer 2,00 g ú27ô do composto do título como um sólido marrom.

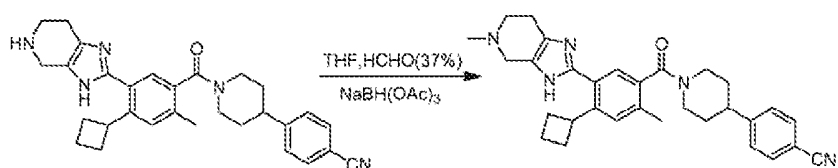


Composto 406.2. Terc-butil 2-ú5-ú4-ú4-cianofenilôpiperidina-1-carbonilô-2-ciclobutil-4-metilfenilô-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5ú4Hô-carboxilato. A uma solução de ácido 5-ú5-úterc-butoxicarbonilô-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-

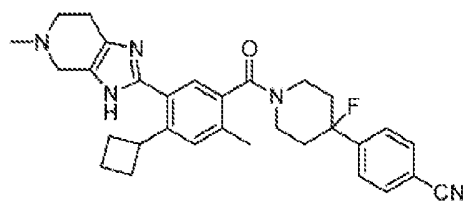
2-ilô-4-ciclobutil-2-metilbenzóico úcomposto 406.1, 1,00 g, 1,22 mmoles, 1.00 equiv, 50 mL em N,N-dimetilformamida ú5 mL, foram adicionados sal de cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilôbenzonitrila úcomposto 1.5, 270 mg, 1,21 mmol, 1.00 equiv, EDC·HCl ú460 mg, 2,40 mmoles, 2.00 equiv, e 4-dimetilaminopiridina ú26 mg, 2,42 mmoles, 2.00 equiv. A mistura resultante foi agitada a 25 °C durante a noite. A mistura foi, em seguida, diluída com 30 mL de etil acetato, lavada com 3x30 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para render 80 mg ú63 mL do composto do título como um sólido marrom.



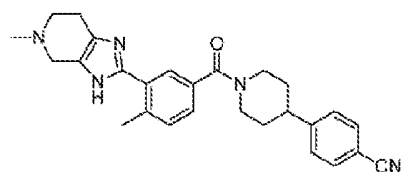
Composto 406.3. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-2-metil-5-ú4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c] piridin-2-ilôbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila. Uma solução de terc-butil 2-ú5-ú4-ú4-cianofenilôpiperidina-1-carbonilô-2-ciclobutil-4-metilfenilô-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5ú4Hô-carboxilato ú406.2, 600 mg, 0,620 mmol, 1.00 equiv, 60 mL em diclorometano ú3 mL e ácido trifluoroacético ú1.5 mL foi agitada por 3 h a 25°C, então diluída com 5 mL de ácido clorídrico ú3 mol/L e 10 mL de água. A mistura resultante foi lavada com 3x20 mL de etil acetato e o pH foi então ajustado para ~8 com hidróxido de sódio úaq, 3M. A mistura resultante foi extraída com 4x20 mL de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas úNa₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida para render 140 mg ú37 mL do composto do título como um sólido marrom.



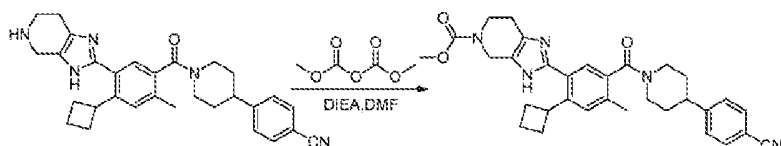
Composto 406. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A uma solução de 4-ú1-ú4-ciclobutil-2-metil-5-ú4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila ú406.3, 1 0 mg, 0,30 mmol, 1.00 eqüv, 75õõ em tetraidrofurano ú10 mLõ, foram adicionados NaBHúOAcõ, ú252 mg, 1,13 mmol, 3.00 equiv, %5õõ e HCHO ú37õõ ú2,2 mL, 2.00 equivõ. A mistura resultante foi agitada por 2 h a 40 °C em um banho de óleo e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca úNa₂SO₄õ e concentrada. O produto bruto ú~80 mgõ foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições ú1f-Pre-HPLC-001úSHIMADZUõõµ Coluna, Xbridge Prep C18, 5um, 1%±150mmµ fase móvel, água com 0,03% NH₃H₂O e CH₃CN ú36% CH₃CN até 48% em 8 min, até 100% em 1 min, até 36% em 1.5 minõ; Detector, Waters 248% 254/220nm. As fraçõ es contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 23,4 mg ú16% õ do composto do título como um sólido branco. m'z úES+õ 4%4 úM+Hõ+. ¹H RMN ú300 MHz, CD₃ODõµ δ 7,6% úd, J = 6,0 Hz, 2Hõ, 7,48 úd, J = 6,0 Hz, 2Hõ, 7,37-7,31 úm, 1Hõ, 7,26 É 7,15 ú2 singletos, rotâmeros de amida, Ar-H, 1Hõ, ~4,% ú1H parcialmente obscurecido por pico de águaõ, 4,02-3,%0 úm, 1Hõ, 3,73-3,57 úm, 1Hõ, 3,57 ús, 2Hõ, 3,34-3,21 úm, 1Hõ, 3,06-2,%4 úm, 2Hõ, 2,%0-2,77 úm, 4Hõ, 2,54 ús, 3Hõ, 2,45 É 2,34 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3Hõ, 2,11-1,86 úm, 6Hõ, 1,86-1,54 úm, 4Hõ.



Composto 407. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 406, exceto que o composto 11.2 Sal de HCl foi usado no lugar do composto 1.5. m/z úES+õ 512 úM+Hõ⁺.

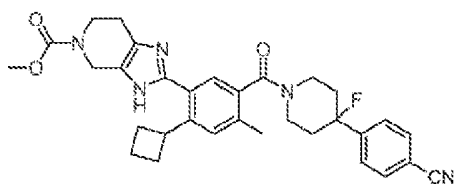


Composto 408. 4-ú1-ú4-Metil-3-ú5-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 406 exceto que ácido 3-iodo-4-metilbenzõico foi usado no lugar do composto 230.1. m/z úES+õ 440 úM+Hõ⁺.



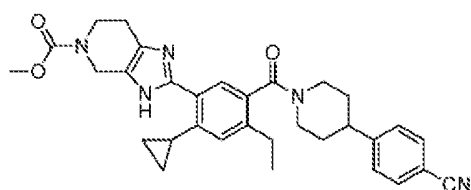
Composto 40%. 4-ú1-ú4-ciclobutil-2-metil-5-ú5-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A uma solução de 4-

4-(4-ciclobutil-2-metil-5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoilpiperidin-4-il benzonitrila 406.3, 180 mg, 0,300 mmol, 1.00 equiv, 80%; em N,N-dimetilformamida 5 mL foram adicionados dimetil dicarbonato 176 mg, 1,31 mmol, 5.00 equiv e DIEA 168 mg, 1,31 mmol, 5.00 equiv. A solução resultante foi agitada durante a noite a 25 °C e então extinta com 20 mL de metanol. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por Prep-HPLC usando as seguintes condições: #1-Pre-HPLC-001 SHIMADZU Coluna, SunFire Prep C18, 1%±1 50mm 5um; fase móvel, água com 0.05% TFA e CH3CN 28% CH3CN até 43% em 8 min, até 100% em 3 min, até 28% em 2 min; Dettor, waters 248 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 2%,% mg 1% do composto do título como um sólido branco. m/z ES+ 538 M+H⁺, ¹H RMN 400 MHz, CD₃OD δ 7,70 um, 2H, 7,50-7,35 um, 4H, 4,00 um, 1H, 4,70 us, 2H, 4,00 um, 2H, 3,80 um, 4H, 3,60 um, 1H, 3,25 um, 1H, 3,05 um, 2H, 2,85 um, 2H, 2,50 e 2,40 2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3H, 2,16-2,00 um, 6H, 1,86-1,64 um, 4H.

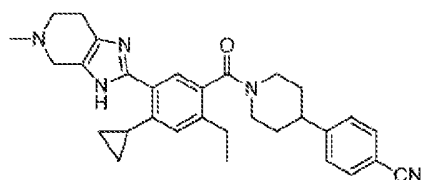


Composto 410. Metil 2-(5-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2-ciclobutil-4-metilfenil-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 406, exceto que o composto 11.2 foi usado no lugar do composto 1.5 m/z ES+ 556

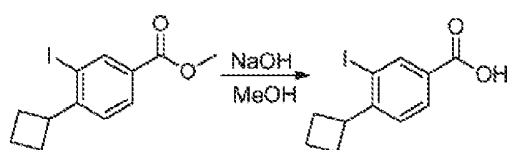
úm+H⁺. ¹H RMN 400 MHz, CD₃OD δ 7,78 úm, 2H, 7,67 úm, 2H, 7,35-7,20 úm, 2H, 4,80 úm, 1H, 4,55 ús, 2H, 4,00 úm, 1H, 4,84 úm, 2H, 3,77 ús, 3H, 3,60 úm, 1H, 3,28 úm, 1H, 2,80 ús, 2H, 2,47 e 2,36 ú2 singletos, rotâmeros de amida, ArCH₃, 3H, 2,30-1,80 úm, 1H, 1,62 úm, 1H, 1,32 úm, 1H.



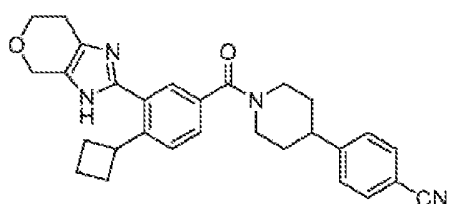
Composto 411. Metil 2-(5-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil)-2-ciclopropil-4-etilfenil-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 406, exceto que o composto 226.5 foi usado no lugar do composto 230.1 m/z 538 úM+H⁺.



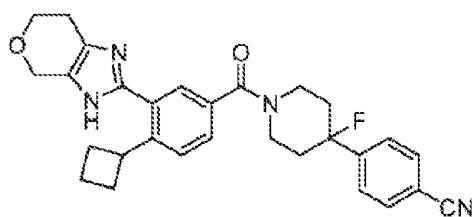
Composto 412. 4-(1-(4-ciclopropil-2-etil-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoil)piperidin-4-ilbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 406, exceto que o composto 226.5 foi usado no lugar do composto 230.1. m/z 444 úM+H⁺.



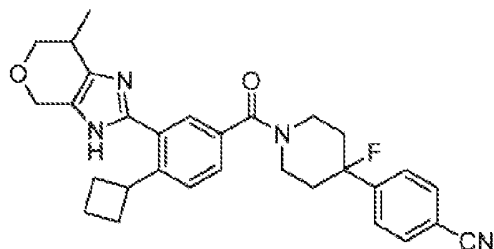
Composto 413.1. Ácido 4-Ciclobutil-3-iodobenzóico. Uma solução do composto 168.2 ú11,0 g, 34,8 mmoles, 1.00 equivõ e hidróxido de sódio ú4,00 g, 100 mmoles, 3.00 equivõ em metanol ú~100 mLõ foi agitada a 50 °C durante a noite. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada para secagem. O resíduo foi tomado em água ú50 mLõ equiv e lavado com etil acetato. O pH da camada aquosa foi ajustado para 3-4 com 6 M cloreto de hidrogênio aquoso. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para render 8,60 g ú82% ã do composto do título como um sólido branco.



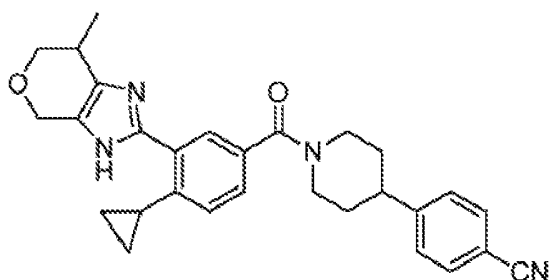
Composto 413. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-3-ú3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 3%2, exceto que o composto 413.1 foi usado no lugar do composto 230.1. m/z úES+õ 477 úM+Hõ+. ¹H RMN ú300 MHz, CD₃ODõ δ 7,76-7,65 úm, 5Hõ, 7,48 úm, 2Hõ, 5,00 úm, 1Hõ, 4,80 ús, 2Hõ, 4,10 úm, 2Hõ, 3,80 úm, 2Hõ, 3,45 úm, 1Hõ, 3,04 úm, 2Hõ, 2,%0 úm, 2Hõ, 2,18-1,%5 úm, 6Hõ, 1,85-1,77 úm, 4Hõ.



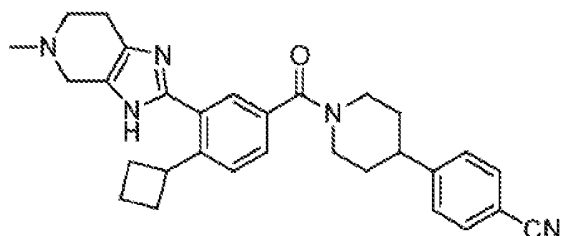
Composto 414. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-3-ú3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõbenzoilõ-2-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 413, exceto que o composto 11.2 Sal de HCl foi usado no lugar do composto 1.5. m/z úES+õ 485 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú300 MHz, CD₃ODõ δ 7,82-7,77 úm, 3Hõ, 7,68-7,65 úm, 4Hõ, 4,80 úm, 3Hõ, 4,õ 0 úm, 2Hõ, 3,83-3,46 úm, 3Hõ, 2,õ 0 úm, 2Hõ, 2,2õ úm, 1Hõ, 2,18-1,83 úm, 10Hõ.



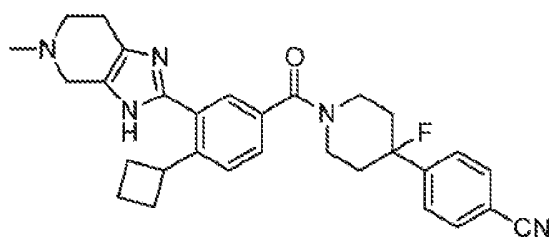
Composto 415. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-3-ú7-metil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõbenzoilõ-4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 414, exceto que 3-metildiidro-2H-piran-4ú3Hõ-ona foi usado no lugar de diidro-2H-piran-4ú3Hõ-ona. m/z úES+õ 4õ õ úM+Hõ



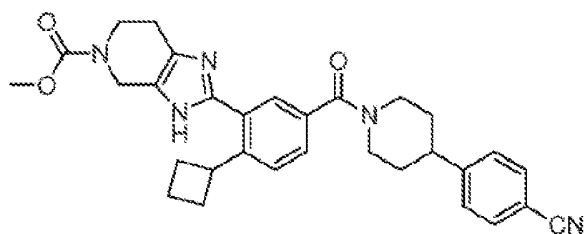
Composto 416. 4-ú1-ú4-Ciclopropil-3-ú7-metil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõbenzoilõpiperidin-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 413, exceto que bromoúciclopropilõmagnésio e 3-metildiidro-2H-piran-4ú3Hõ-ona foram usados no lugar de bromoúciclobutilõmagnésio e diidro-2H-piran-4ú3Hõ-ona respectivamente. m/z úES+õ 467 úM+Hõ⁺.



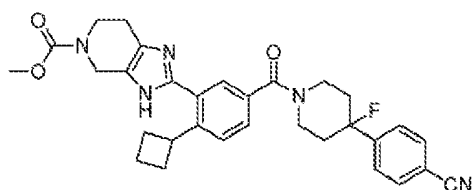
Composto 417. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-3-ú5-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c] piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 406, exceto que o composto 413.1 foi usado no lugar do composto 230.1. m/z úES+õ 480 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú300 MHz, CD₃ODõ δ 7,72-7,63 úm, 4Hõ, 7,56 ús, 1Hõ, 7,4ú úm, 2Hõ, 4,82 úm, 1Hõ, 4,56 ús, 2Hõ, 3,8ú úm, 2Hõ, 3,80 úm, 2Hõ, 3,08 úm, 2Hõ, 3,04 ús, 3Hõ, 2,ú úm, 2Hõ, 2,18-1,66 úm, 11Hõ.



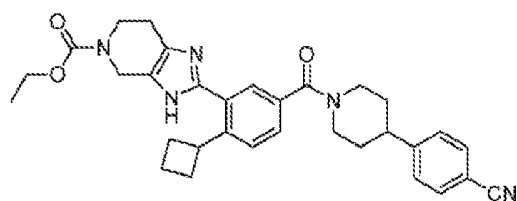
Composto 418. 4-(1-(4-ciclobutil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 417, exceto que o composto 11.2 Sal de HCl foi usado no lugar do composto 1.5. m/z ES^+ 408 $M+H^+$. 1H RMN 300 MHz, CD_3OD δ 7,74-7,54 μ m, 5H, 4,73 μ br s, 1H, 4,54 μ br s, 2H, 3,4 μ m, 2H, 3,3 μ br s, 2H, 3,61 μ br s, 1H, 3,20 μ br s, 2H, 3,16 μ s, 3H, 2,3-1,6 μ m, 10H, 1,74 μ m, 1H.



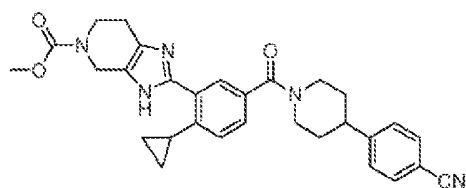
Composto 419. Metil 2-(5-(4-(4-cianofenil)piperidina-1-carbonil)-2-ciclobutilfenil)-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 409, exceto que o composto 413.1 foi usado no lugar do composto 230.1. m/z ES^+ 524 $M+H^+$.



Composto 420. Metil 2-ú5-ú4-ú4-cianofenilõ-4-fluoropiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutilfenilõ-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c] piridina-5ú4Hõ-carboxilato. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 40%, exceto que os compostos 413.1 e 11.2 foram usados no lugar dos compostos 230.1 e 1.5 respectivamente. m'z úES+õ 542 úM+Hõ.

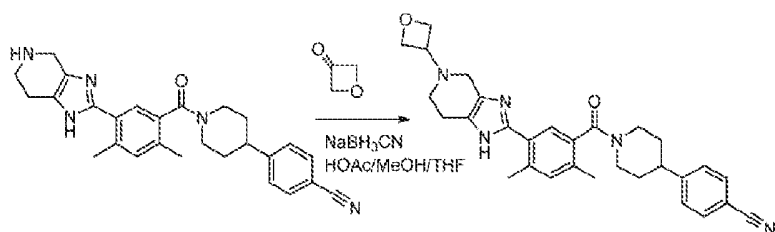


Composto 421. Etil 2-ú5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2-ciclobutilfenilõ-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5ú4Hõ-carboxilato. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 40%, exceto que o composto 413.1 e dietil dicarbonato foram usados no lugar do composto 230.1 e dimetil dicarbonato respectivamente. m'z úES+õ 538 úM+Hõ.

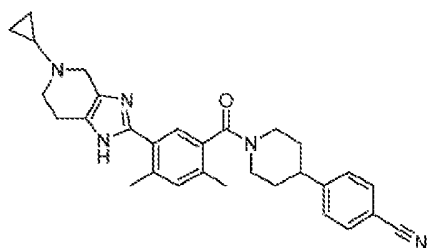


Composto 422. Metil 2-ú5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-

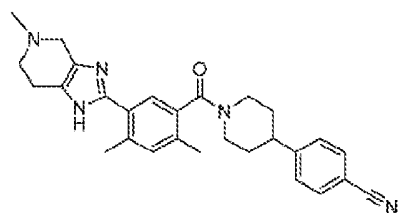
carbonil-2-(ciclopropilfenil)-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 421, exceto que bromociclopropilmagnésio e dimetil dietil dicarbonato foram usados no lugar de bromociclobutilmagnésio e dietil dicarbonato respectivamente. m/z ES^+ 510 $M+H^+$.



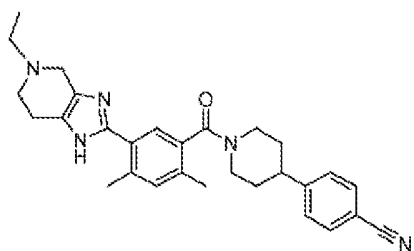
Composto 423. 4-(1,2,4-Dimetil-5-oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetraidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. Uma mistura de 4-(1,2,4-dimetil-5-oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetraidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila (composto 2), 62 mg, oxetan-3-ona (18 μ l), cianotriidrobórato de sódio (18 mg), e ácido acético (80 μ l) em MeOH/THF (1:1 v/v) foi agitada por 16 horas. A reação foi, em seguida, diluída com diclorometano, lavada com solução de bicarbonato de sódio saturado seguida por salmoura. A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$) e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC preparativa a 8% MeOH em DCM para dar 42 mg de sólido branco (60%). m/z ES^+ 426 $M+H^+$. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d_3) δ 7.63 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.27 e 7.20 (2 singletos, rotâmeros de amida, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.74 (m, 4H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.08 (t, 1H), 2.7-2.62 (m, 6H), 2.45 (d, 3H), 2.31 e 2.22 (2 singletos, rotâmeros de amida, 3H), 2.11-1.40 (m, 4H).



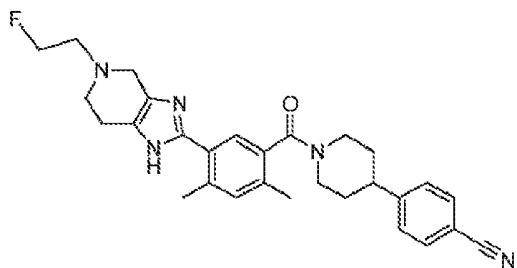
Composto 424. 4-(4-ciclopropil-4,5,6,7-tetraidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il) 2,4-dimetilbenzoil piperidin-4-il benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 423. m/z ES^+ 480 $uM+H^+$. 1H RMN 400 MHz, Clorofórmio- d_3 δ 10,58, 7,61 u d, 2H, 7,33 u d, 2H, 7,23 e 7,15 u 2 singletos, rotâmeros de amida, 1H, 6,7 u s, 1H, 4,3 u s, 1H, 3,80-3,66 u m, 2H, 3,64-3,48 u m, 1H, 3,02 u m, 3H, 2,1-2,64 u m 4H, 2,41 u d, 3H, 2,28 e 2,18 u 2 singletos, rotâmeros de amida, 3H, 2,07- 1,86 u m, 2H, 1,84-1,37 u m, 2H, 0,66- 0,40 u m, 4H.



Composto 425. 4-(4-metil-2,4-Dimetil-5-metil-4,5,6,7-tetraidro-1H-imidazo[4,5-c] piridin-2-il) benzoil piperidin-4-il benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 406, porém usando composto 2. no lugar do composto 406.3. m/z ES^+ 454 $uM+H^+$.

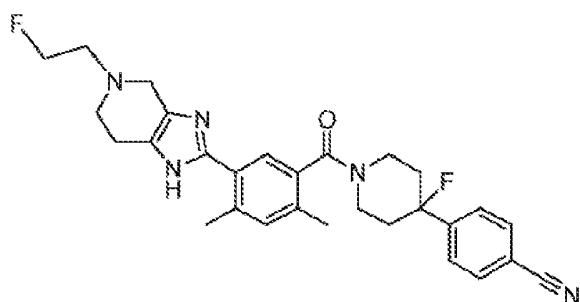


Composto 426. 4-ú1-ú5-ú5-Etil-4,5,6,7-tetraidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulaçõ es químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 423. m'z úES+õ 468 úM+Hõ+. ¹H RMN ú400 MHz, Clorofórmio-dõ ð 7,63 úd, 2Hõ, 7,40-7,1õ úm, 3Hõ, 7,04 ús, 1 Hõ, 4,õ5 ús, 1 Hõ, 3,5-3,51 úm, 3Hõ, 3,0õ úm, 1Hõ, 2,õ5- 2,77 úm, 6Hõ, 2,71 úm2Hõ, 2,46 ús, 3Hõ, 2,30 e 2,21 ú2 singletos, rotâmeros de amida, 3Hõ, 2,12-1,8% úm, 1Hõ, 1,85-1,43 úm, 3Hõ, 1,22 úm, 3Hõ.

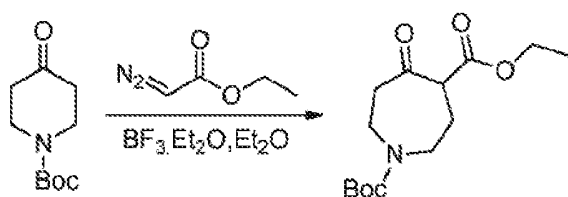


Composto 427. 4-ú1-ú5-ú5-ú2-Fluoroetilõ-4,5,6,7-tetraidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. Uma mistura de 4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú4,5,6,7-tetraidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 2.õ, 88 mgõ, 1-bromo-2-fluoroetano ú150 õ lõ, iodetode potássio ú50 mgõ, e trietil amina ú 140 µlõ em DMF ú2 mlõ foi agitada por 48 horas. A mistura de reação foi, em seguida, diluída com diclorometano e lavada com salmoura. A camada orgânica foi seca úMgSOõ e concentrada. O resíduo foi

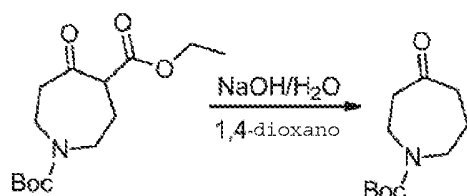
purificado por prep.TLC usando 80 MeOH em DCM para dar 51 mg de um sólido branco δ 52, m/z ES^+ 486 $M+H^+$. 1H RMN 400 MHz, Clorofórmio- d_3 7,63 δ , 2H, 7,32 δ , 2H, 7,28 e 7,20 δ 2 singletos, rotâmeros de amida, 1H, 7,00 δ s, 1H, 4,3 δ m, 1H, 4,67 δ dt, $J_1=47,6$ Hz, $J_2=4,3$ Hz, 2H, 3,71 δ d, 2H, 3,62 δ d, 1H, 3,03-2,71 δ m, 8H, 2,43 δ d, 3H, 2,2 e 2,1 δ 2 singletos, rotâmeros de amida, 3H, 2,08- 1,8 δ m, 2H, 1,85-1,4 δ m, 2H, 3,18-3,05 δ m, 1H.



Composto 428. 4-Fluoro-1-(2-fluoroetil)-2,4-dimetilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 427 porém usando composto 11.2 Sal de HCl em vez do composto 1.5. m/z ES^+ 504 $M+H^+$. 1H RMN 400 MHz, Clorofórmio- d_3 δ 7,70 δ , 2H, 7,50 δ , 2H, 7,28 e 7,21 δ 2 singletos, rotâmeros de amida, 1H, 7,00 δ s, 1H, 4,77 δ m, 1H, 4,66 δ dt, $J_1=47,7$ Hz, $J_2=4,8$ Hz, 2H, 3,68 δ d, 2H, 3,58-3,35 δ m, 2H, 3,33-3,11 δ m, 1H, 2,5 δ dt, 4H, 2,76 δ d, 2H, 2,42 δ s, 3H, 2,28 e 2,20 δ 2 singletos, rotâmeros de amida, 3H, 2,16-1,72 δ m, 4H.

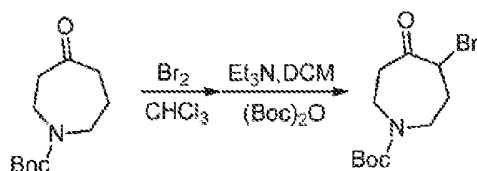


Composto 42%.1. 1-terc-Butil 4-etil-5-oxoazepano-1,4-dicarboxilato. A uma solução de terc-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato ú20,0 g, 100 mmoles, 1.00 equivõ em éter ú60 mLõ -30 °C, foi adicionada em gotas uma solução de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ú16,0 mL, 1.30 equivõ em éter ú20 mLõ. Após agitação por 30 min a -30 °C, uma solução de etil 2-diazoacetato ú16,0 g, 140 mmoles, 1.30 equivõ em éter ú20 mLõ foi adicionada em gotas à reação a -30 °C. A solução resultante foi agitada por 1h a -30 °C, então aquecida para 25 °C e agitada por 2 h. A reação foi então extinta com 100 mL de 30% carbonato de potássio aquoso. A mistura resultante foi extraída com 2x250 mL de etil acetato, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x50 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo ú1/10õ como eluente para fornecer 1õ ,0 g ú66%õ do composto do título como umóleo amarelo claro.

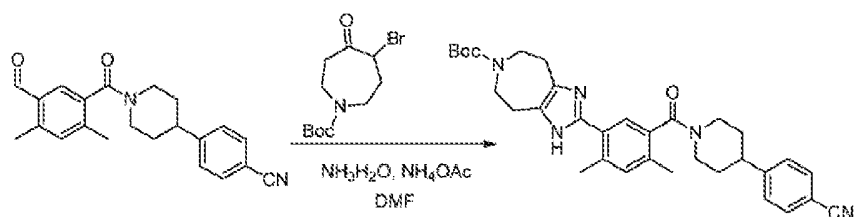


Composto 42õ .2. Terc-Butil 4-oxoazepano-1-carboxilão. A uma solução de 1-terc- butil 4-etil-5-oxoazepano-1,4-dicarboxilato ú42õ .1, 1õ ,0 g, 66,6 mmoles, 1.00 equõ em 1,4- dioxano ú1õ 0 mLõ, foi adicionado em gotas hidróxido de

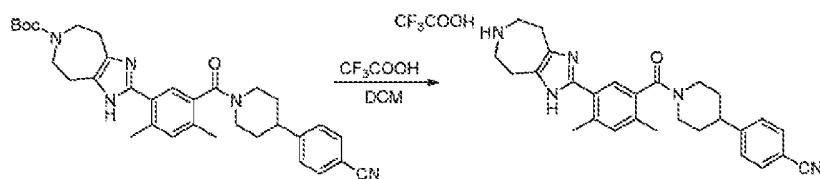
sódio 4,00 g, 100 mmoles, 1.50 equivô em água 100 mL. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O pH foi então ajustado para 4-5 com cloreto de hidrogênio aq. 3 M e a solução resultante foi extraída com 2x50 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x10 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel usando etil acetato/éter de petróleo 1:3 como eluente para fornecer 11,0 g 76% do composto do título como um óleo amarelo.



Composto 42%.3. Terc-Butil 4-bromo-5-oxoazepano-1-carboxilato. A uma solução de terc-butil 4-oxoazepano-1-carboxilato 42%.2, 11,0 g, 51,6 mmoles, 1.00 equivô em clorofórmio 220 mL 0 °C, foi adicionada em gotas uma solução de Br₂ 12.4 g, 77,6 mmoles, 1.50 equivô em clorofórmio 110 mL. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Os sólidos formados foram coletados por filtração e tomados em 200 mL de diclorometano. Et₃N 12,2 g e (Boc)₂O 8,70 g, 40,3 mmoles, 1.00 equivô foram adicionados à mistura a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 3h à temperatura ambiente, e então concentrada sob pressão. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel usando etil acetato/éter de petróleo 1:10 como eluente para dar 4,00 g 27% do composto do título como um óleo amarelo.

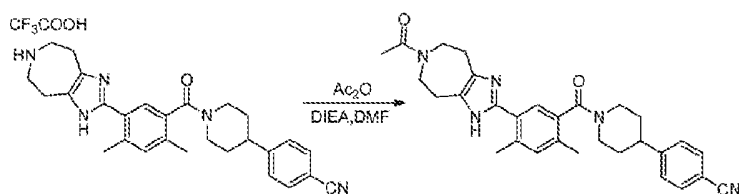


Composto 42% .4. Terc-Butil 2-ú5-ú4-ú4-úcianofenilôpiperidina-1-carbonilô-2,4-dimetilfenilô-4,5,7,8-tetraidroimidazo[4,5-d]azepina-6ú1Hô-carboxilato. A uma solução de terc-butil 4-bromo-5-oxoazepano-1-carboxilato ú42% .3, 844 mg, 2,8% mmoles, 2.00 equivô em N,N-dimetilformamida ú5 mLô, foram adicionados o composto 16.4 ú500 mg, 1,44 mmol, 1.00 equivô, NH₄OH ú606 mg, 4,33 mmoles, 3.00 equiv, 25ôô, e NH₄OAc ú500 mg, 6,4% mmoles, 4.50 equivô. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 130 °C sob nitrogênio. Após resfriamento para temperatura ambiente, 30 mL de etil acetato foi adicionado. A mistura resultante foi lavada com 3x20 mL de salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato como eluente para render 343 mg ú43% ô do cmposto do título como um sólido marrom.

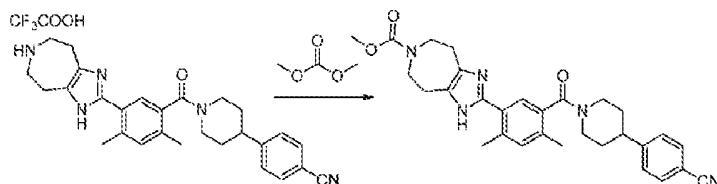


Composto 42% .5. Trifluoroacetato de 4-ú1-ú5-ú1,4,5ô,7,8-Hexaidroimidazo[4,5-d]azepin-2-ilô-2,4-dimetilbenzoilôpiperidin-4-ilôbenzonitrila. A uma solução do composto 42% .4 ú550 mg, 0,%%0 mmol, 1.00 equivô em DCM ú3 mLô, foi adicionado ácido trifluoroacético ú1,3 mLô. Após agitação a 25 °C por 4 h, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e seca para render 400 mg ú71ôô do

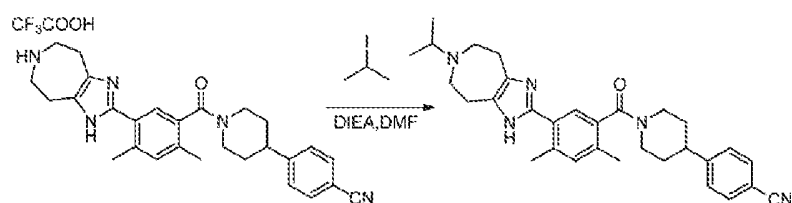
composto do título como um sólido marrom.



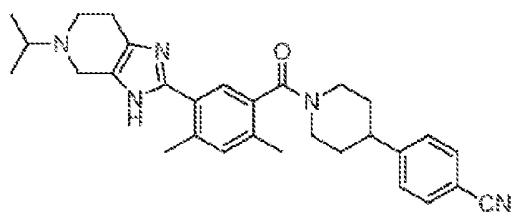
Composto 425. 4-ú1-ú5-ú6-Acetil-1,4 5,6,7,8-hexaidroimidazo[4,5-d]azepin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 2, exceto que o composto 425.5 foi usado no lugar do composto 2.5. m/z ES^+ 46 $M+H$. 1H RMN 300 MHz, CD_3OD δ 7,65 μ d, $J=8,1Hz$, 2H, 7,44-7,32 μ m, 4H, 4,90 μ m, 1H, 3,86 μ m, 2H, 3,60 μ m, 1H, 3,20 μ m, 2H, 3,00 μ m, 6H, 2,40-2,31 μ m, 6H, 2,20 μ s, 3H, 2,00 -1,60, μ m.



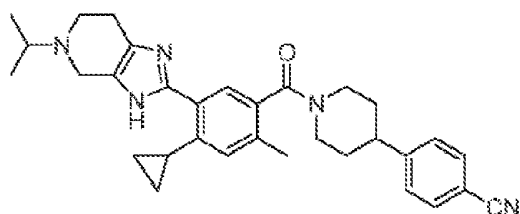
Composto 430. Metil 2-ú5-ú4-ú4-cianofenil piperidia-1-carbonil -2,4- dimetilfenil -4,5,7,8-tetraidroimida[4,5-d]azepina-6ú1H -carboxilato. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 40, exceto que o composto 425.5 foi usado no lugar do composto 406.3. m/z ES^+ 46 $M+H$.



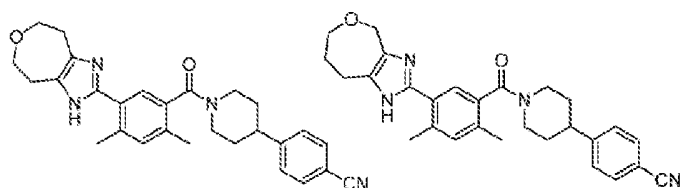
Composto 431. 4-ú1-ú5-ú6-isopropil-1,4,5,6,7,8-hexaidroimidazo[4,5-d]azepin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A uma solução de trifluoroacetato de 4-ú1-ú5-ú1,4,5,6,7,8-hexaidroimidazo[4,5-d]azepin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila ú42ú .5,80,0 mg, 0,140 mmol, 1.00 equivõ em N,N- dimetilformamida ú5 mLõ, foram adicionados 2-iodopropano ú270 mg, 1,5ú mmol, ú .00 equivõ e DIEA ú205 mg, 1,5ú mmol, ú .00 equivõ. A solução resultante foi agitada durante a noite a 80 °C em um banho de óleo. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com 50 mL de etil acetato, lavada com 3x20 mL de salmoura, seca úNa₂SO₄ õ e concentrada. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato'éter de petróleo ú1ú10õ como eluente. O produto ú50 mgõ foi adicionalmente purificado por Prep-HPLC com as seguintes condiçõ es ú1#-Pre-HBC-001úSHIMADZUõõµ Coluna, Xbridge Prep C18, 5um, 1ú*150mm; fase móvel, água com 0,03ú NH₄H₂O e CH₃CN ú38ú CH₃CN até 51,0ú em 8 min, até 100,0ú em 2 min, até 38,0ú em 1 minõ; Detector, Waters 248ú 254&220nm. As fraçõ es contendõ composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 15,0 mg ú21ú õ do composto do título como um sólido branco. m'z úES+õ 4ú6 úM+Hõ⁺. ¹H RMN ú400 MHz, CD₃ODõ õ 7,6ú úd, J=8,0 Hz, 2Hõ, 7,4ú úm, 2Hõ, 7,33-7,23 úm, 2Hõ, 4,86 úm, 1Hõ, 3,65 úm, 1Hõ, 3,30 úm, 1Hõ, 3,15 úm, 1Hõ, 2,úú úm, 6Hõ, 2,80 úm, 4Hõ, 2,45 ús, 3Hõ, 2,40 e 2,2ú ú2 singletos, rotâmeros de amida, 3Hõ, 2,10 úm, 1Hõ, 1,70 úm, 3Hõ, 1,15 úd, J=6,8 Hz, 6Hõ.



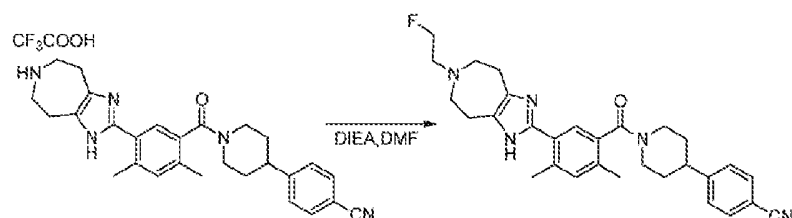
Composto 432. 4-ú1-ú5-ú5-Etil-4,5,6,7-tetraidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 431, exceto que o composto 2.õ foi usado no lugar do composto 2.5. m/z úES+õ 482 úM+Hõ⁺.



Composto 433. 4-ú1-ú4-Ciclopropil-5-ú5-isopropil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2-metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparados usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 431, exceto que o composto 142.2 e terc-butil 3-bromo-4-oxopiperidina-1-carboxilato foram usados no lugar do composto 152.3 e terc-butil 4-etil 5-oxoazepano-1,4-dicarboxilato ú42õ.2õ respectivamente. m/z úES+õ 50 úM+Hõ⁺.

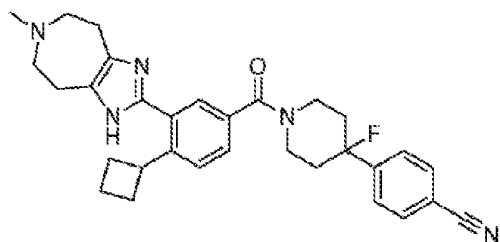


Compostos 434 e 435. 4-ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú4,5,7,8-tetraidro-1H-oxepino[4,5-d]imidazol-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila e 4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú4,6,7,8-tetraidro-1H-oxepino[3,4-d]imidazol-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. Os compostos do título foram preparados como uma mistura separável usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 42%, exceto que oxepan-4-ona foi usado no lugar do composto terc-butil 4-oxoazepano-1-carboxilato ú42%.2 . 434µ m'z úES+ 455 úM+H 435µ m'z úES+ 455 úM+H.

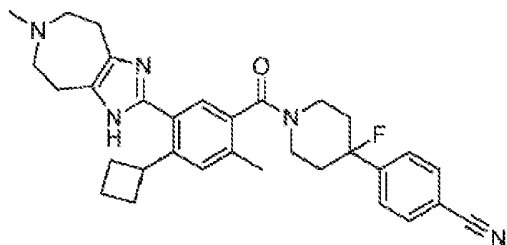


Composto 436. 4-ú1-ú5-ú6-ú2-Fluoroetil -1,4,5,6,7,8 hexaidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il -2,4-dimetilbenzoil piperidin-4-il benzonitrila. O compo do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 427, exceto que o composto 42%.5 foi usado no lugar do composto 2.%. m'z úES+ 500 úM+H. ¹H RMN ú400 MHz, CD₃OD δ 7.64 úd, J=8.1 Hz, 2H , 7.43 úm, 2H , 7.28-7.20 úm, 2H , 4.86 úm, 1H , 4.60 údt, ₁=47.7 Hz, J₂=4.8 Hz, 2H , 3.60 úm, 1H , 3.20 úm, 1H , 3.00 úm, 8H .80 úm, 4H , 2.40 ús, 3H , 2.35 e 2.24 ú2 singletos, rotâmes de

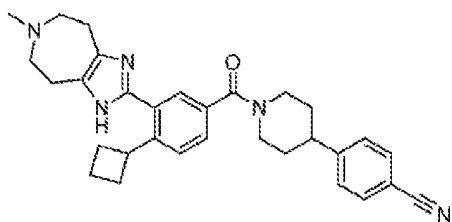
amida, 3H₃, 1,2,3,4,5,6,7,8-úm, 1H₃, 1.70 úm, 3H₃.



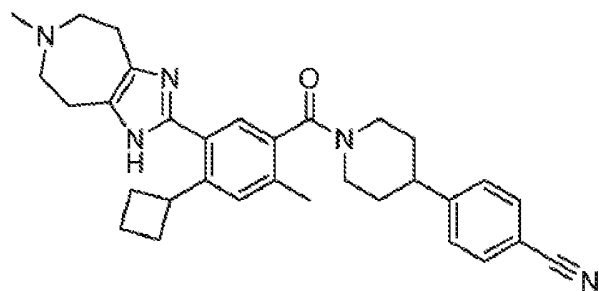
Composto 437. 4-(4-ciclobutil-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)benzoil-4-fluoropiperidin-4-il benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 418, exceto que o composto 420.3 foi usado no lugar do composto terc-butil 3-bromo-4-oxopiperidina-1-carboxilato. m/z ES+ 512 M+H⁺.



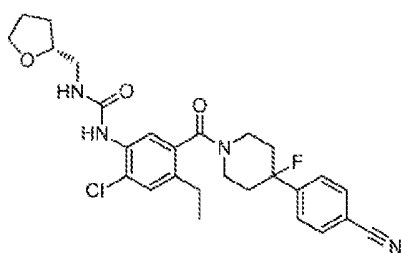
Composto 438. 4-(4-ciclobutil-2-metil-5-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)benzoil-4-fluoropiperidin-4-il benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 407, exceto que o composto 420.3 foi usado no lugar do composto terc-butil 3-bromo-4-oxopiperidina-1-carboxilato. m/z ES+ 526 M+H⁺.



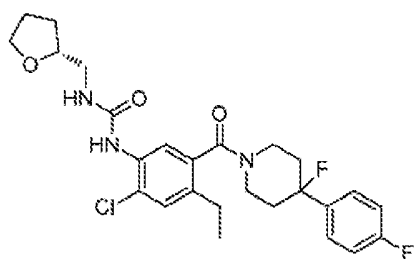
Composto 438 . 4-ú1-ú4-Ciclobutil-3-ú6-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidroimidazo[4,5-d]azepin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 417, exceto que o composto 428 .3 foi usado no lugar do compostoterc-butil 3-bromo-4-oxopiperidina-1-carboxilato. m/z úES+õ 438 4 úM +Hõ⁺.



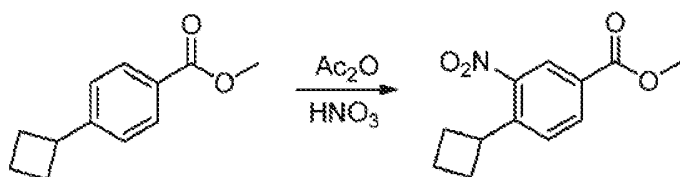
Composto 440. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-2-metil-5-ú6-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidroimidazo[4,5-d]azepin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 406, exceto que o composto 428 .3 foi usado no lugar do composto terc-butil 3-bromo-4-oxopiperidina-1-carboxilato. m/z úES+õ 508 úM+Hõ⁺.



Composto 441. 4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-3-
 4-etilfenil-2-cloro-5-(4-(2-(4-
 útetraidrofuran-2-il)metil)ureia). O composto do título foi
 preparado usando reagentes prontamente disponíveis e
 procedimentos similares àqueles usados para a preparação do
 composto 67 e usando o composto 178.2 no lugar do composto
 48.1. m/z ES+ 513 $M+H^+$.

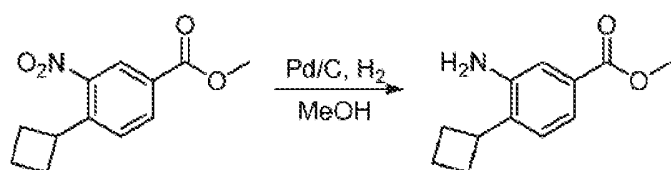


Composto 442. 4-(4-fluorofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-3-
 4-etilfenil-2-cloro-5-(4-(2-(4-
 útetraidrofuran-2-il)metil)ureia). O composto do título foi
 preparado usando reagentes prontamente disponíveis e
 procedimentos similares àqueles usados para a preparação do
 composto 67 e usando o composto 178.2 no lugar do composto
 48.1. m/z ES+ 506 $M+H^+$.

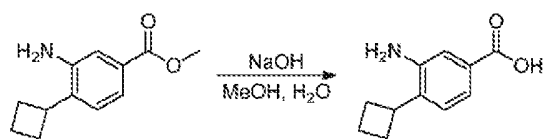


Composto 443.1. Metil 4-ciclobutil-3-nitrobenzoato. A uma

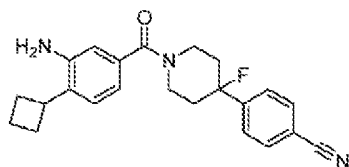
solução de metil 4-ciclobutilbenzoato (composto 168.1, 3,80 g, 20,0 mmoles, 1.00 equivô em anidrido acético) 12 mL 0 °C, foi adicionado em gotas HNO₃ fumado 5 mL, 76%. A mistura resultante foi agitada a 30 °C em um banho de óleo. Após 2 h, 30 mL de água foram cuidadosamente adicionados e a mistura foi extraída com 2x30 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ aquoso saturado (notar evolução de gás), secas sobre sulfato de sódio anidro, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 1:25 como eluente para fornecer 3,00 g (64%) do composto do título como um óleo amarelo claro.



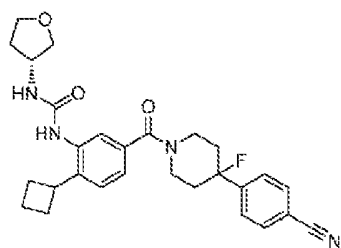
Composto 443.2. Metil 3-amino-4-ciclobutilbenzoato. Um frasco contendo uma solução de metil 4-ciclobutil-3-nitrobenzoato (composto 443.1, 2,50 g, 10.6 mmoles, 1.00 equivô em metanol) 30 mL foi purgado com nitrogênio. Paládio em carbono 10%, 60% de água, 1,2 g foi adicionado e o frasco foi cuidadosamente purgado adicionalmente com nitrogênio. A atmosfera foi então alterada para hidrogênio e a mistura foi agitada durante a noite a 20 °C. Após purgar o sistema com nitrogênio, os sólidos foram, então, removidos por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna com sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 1:5 como eluente para render 1,60 g (73%) do composto do título como um sólido branco.



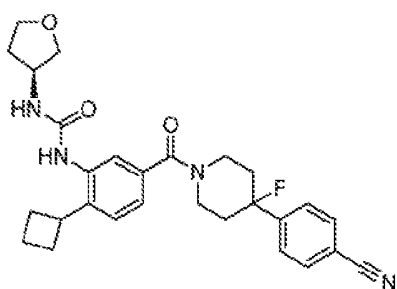
Composto 443.3. Ácido 3-Amino-4-ciclobutilbenzóico. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de metil 3-amino-4-ciclobutilbenzoato 1,00 g, 4,87 mmoles, 1.00 equivõ e hidróxido de sódio 800 mg, 20,0 mmoles, 4.00 equivõ em uma mistura de solvente de metanol e H₂O 20'10 mLõ. A solução resultante foi agitada por 8 h a 20 °C. Após resfriamento para temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. O pH da camada aquosa remanescente foi ajustado para 4-5 com HCl aquoso, 1Mõ. O precipitado resultante foi então coletado por filtração e seco para fornecer 500 mg 54%õ do composto do título como um sólido branco.



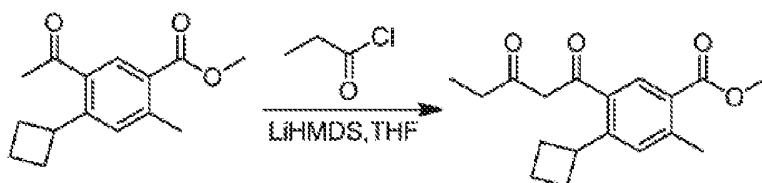
Composto 443.4. 4-(4-cyano-4-fluorophenyl)-1-((3-amino-4-cyclobutylbenzoyl)piperidin-4-yl)benzonitrila. O composto do título foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 42.2, porém usando o composto 443.3 no lugar do composto 42.1.



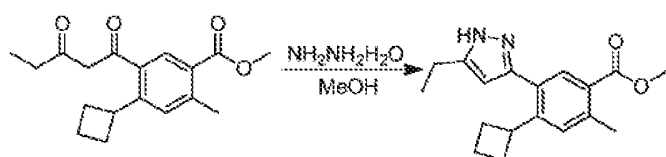
Composto 443. 4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2-ciclobutilfenil-3-
 útetraidrofurano-3-il-ureia. O composto do título foi
 preparado usando manipulações químicas padrão e
 procedimentos similares àqueles usados para a preparação do
 composto 64, usando o composto 443.4 e 4-(4-cianofenil)-4-
 fluoropiperidina-1-carbonil-2-ciclobutilfenil-3-
 útetraidrofurano-3-amina no lugar do composto 42.2 e 4-(4-cianofenil)-4-
 fluoropiperidina-1-carbonil-2-ciclobutilfenil-3-
 útetraidrofurano-2-il-metanamina respectivamente. m/z ES^+ 441 $M+H^+$.



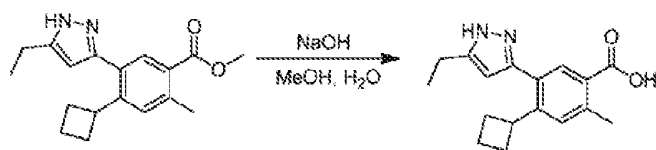
Composto 444. 4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2-ciclobutilfenil-3-
 útetraidrofurano-3-il-ureia. O composto do título foi
 preparado usando manipulações químicas padrão e
 procedimentos similares àqueles usados para a preparação do
 composto 443, usando 4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2-ciclobutilfenil-3-
 útetraidrofurano-3-amina no lugar de 4-(4-cianofenil)-4-fluoropiperidina-1-carbonil-2-ciclobutilfenil-3-
 útetraidrofurano-3-amina. m/z ES^+ 441 $M+H^+$. 1H RMN
 300 MHz , CD_3OD δ 7,83-7,77 μ m, 3H δ , 7,64 μ d, $J=8,4\text{ Hz}$,
 2H δ , 7,38 μ d, $J=8,1\text{ Hz}$, 1H δ , 7,22 μ dd, $J=7,8\text{ Hz}$, $J=1,5\text{ Hz}$,
 1H δ , 4,80-4,62 μ m, 1H δ , 4,34-4,31 μ m, 1H δ , 4,02-3,8 μ m,
 4H δ , 3,72-3,44 μ m, 3H δ , ~3,3 μ lH parcialmente obscurecido
 por pico de solvente de metanol, 2,50-2,37 μ m, 2H δ , 2,37-
 1,78 μ m, 10H δ .



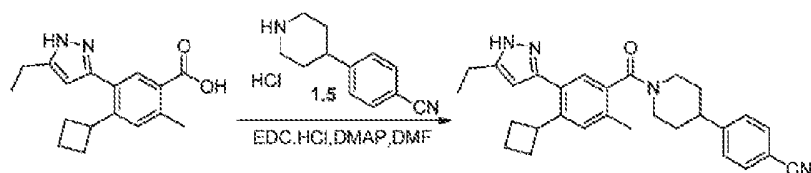
Composto 445.1. Metil 4-ciclobutil-2-metil-5- β -oxopentanoil β benzoato. A uma solução de metil 5-acetil-4-ciclobutil-2-metilbenzoato β composto 238.1, 500 mg, 2,03 mmoles, 1.00 equiv β em tetraidrofurano β 15 mL β a 0 β C, foi adicionada em gotas uma solução de LiHMDS β 680 mg, 4,06 mmoles, 2.00 equiv β em tetraidrofurano β 5 mL β . Após 30 min de agitação a 0 β C, uma solução de cloreto de propanoil β 280 mg, 3,03 mmoles, 1.50 equiv β em tetraidrofurano β 5 mL β foi adicionada em gotas. A mistura resultante foi agitada por 3 h a 15 β C, e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 40 mL de etil acetato, lavado com salmoura β 3x40 mL β , seco β Na₂SO₄ β , e concentrado sob pressão reduzida. Isto resultou em 500 mg β bruto β do composto do título como um óleo marrom.



Composto 445.2. Metil 4-ciclobutil-5- β etil-1H-pirazol-3-il β -2-metilbenzoato. A uma solução de metil 4-ciclobutil-2-metil-5- β -oxopentanoil β benzoato β composto 445.1, 300 mg, 0, β 0 mmol, 1.00 equiv β em metanol β 15 mL β , foi adionado NH₂NH₂·H₂O. A solução resultante foi agitada por 1.5 h a 80 β C em um banho de óleo, e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 100 mL de etil acetato, então lavado com 3x100 mL de salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo β 1p5 β como eluente para render 188 mg β 64 β β do composto do título como um óleo amarelo.

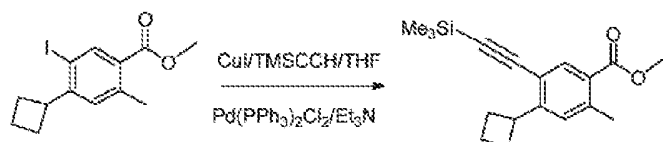


Composto 445.3. Ácido 4-Ciclobutil-5-ú5-etil-1H-pirazol-3-ilõ-2-metilbenzoico. A uma solução de metil 4-ciclobutil-5-ú5-etil-1H-pirazol-3-ilõ-2-metilbenzoato úcomposto 445.2, 188 mg, 0,630 mmol, 1.00 equivõ em metanol ú6 mLõ, foi adicionado hidróxido de sódio aquoso ú76,0 mg, 1,0 mmol, 3.00 equiv em 3 mL de águaõ. A solução resultante foi agitada por 2 h a 70 °C em um banho de óleo. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 20 mL de H₂O. O pH da mistura foi ajustado para ~4 com HCl aquoso ú2Mõ. A mistura foi então extraída com 3x20 mL de etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavada com 3x20 mL de salmoura, secas úNa₂SO₄ õ, e concentradas sob pressão reduzida. Isto resultou em 0,180 g úbrutoõ do composto do título como um óleo amarelo.

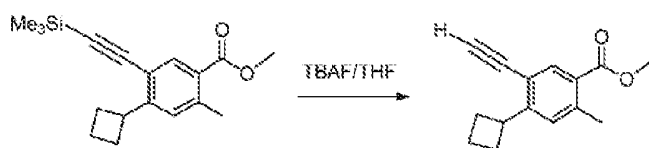


Composto 445. 4-ú1-ú4-Ciclobutil-5-ú5-etil-1H-pirazol-3-ilõ-2- metilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. A uma solução de ácido 4-ciclobutil-5-ú5-etil-1H-pirazol-3-ilõ-2-metilbenzóico úcomposto 445.3, 130 mg, 0,460 mmol, 1.00 equivõ em N,N-dimetilformamida ú5 mLõ, foram adicionados cloridrato de 4-úPiperidin-4-ilõbenzonitrila ú1.5, 102 mg, 0,460 mmol, 1.00 equivõ, EDCI ú176 mg, 0,920 mmol, 2.00 equivõ, e 4-dimetilaminopiridina ú112 mg, 0,920 mmol, 2.00 equivõ. A solução resultante foi agitada por 2h a 30 °C, e

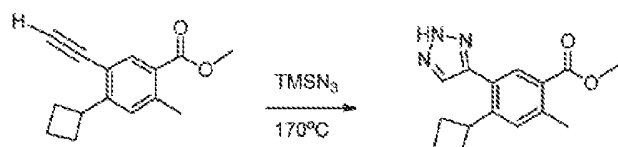
em seguida, diluída com 40 mL de etil acetato. A mistura foi lavada com 3x40 mL de salmoura, seca Na_2SO_4 , e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: #Pre-HPLC-001 SHIMADZU Coiuna, SunFire Prep C18, 150 mm 5 μm ; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH_3CN 5%, 0% CH_3CN até 73,0% em 6 min, até 100,0% em 7 min, até 5%, 0% em 1 min; Detector, Waters 248 & 254 & 220 nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 150 mg (72%) do composto de título como um sólido branco. m/z ES+ 453 $[M+H]^+$.



Composto 446.1. Metil 4-ciclobutil-2-metil-5-(trimetilsilil)etnilbenzoato. Uma mistura de metil 4-ciclobutil-5-iodo-2-metilbenzoato (composto 152.3, 1,32 g, 4 mmoles), trimetilsililacetileno (663 μl , 4,8 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (85 mg, 0,12 mmol) e iodeto de cobre (CuI, 46 mg, 0,24 mmol) em THF (8 mL) e trietilamina (2 mL) foi degaseificado e então aquecido para 80 °C por 1,5 hora sob nitrogênio. Após resfriamento para temperatura ambiente, a reação foi filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi dissolvido em etil acetato (EtOAc), lavado com salmoura, seco sobre MgSO_4 e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO₂; 3% EtOAc em Hexano) para dar 1,17 g (72%) do composto de título como um líquido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,01-3,75 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,54-2,31 (m, 2H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,12-1,80 (m, 1H), 1,80 (s, 1H), 0,28 (s, 9H).

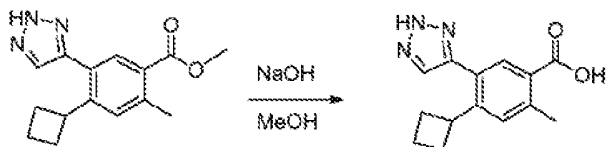


Composto 446.2. Metil 4-ciclobutil-5-etinil-2-metilbenzoato. A uma solução do composto 446.1 $1,17\text{ g}$, $3,0\text{ mmol}$ em THF 6 ml a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado 4 ml de TBAF $1,0\text{ M}$ em THF. A mistura foi agitada por 30 minutos nesta temperatura e foi, em seguida, diluída com água 15 ml e extraída com EtOAc duas vezes. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas MgSO_4 , e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash SiO_2 ; 2% EtOAc em Hexano para dar 816 mg 100% do composto do título como um líquido. m/z ES- $227\text{ }[\text{M}-\text{H}]^+$. ^1H RMN 400 MHz , CDCl_3 δ 8,05 s , 1H, 7,20 s , 1H, 4,02-3,80 m , 4H, 3,25 s , 1H, 2,64 s , 3H, 2,52-2,38 m , 2H, 2,22 - 2,13 m , 2H, 2,12-1,08 m , 1H, 1,03-0,78 m , 1H.

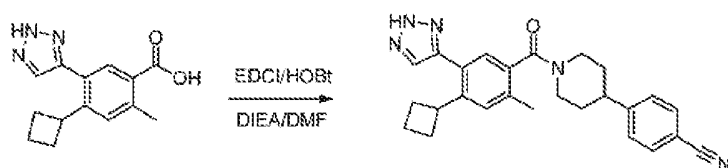


Composto 446.3. Metil 4-ciclobutil-2-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato. Metil 4-ciclobutil-5-etinil-2-metilbenzoato (composto 446.2, 180 mg , $0,6\text{ mmol}$) foi dissolvido em TMSN_3 1 ml em tubo vedado. A reação foi aquecida para $170\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 24 horas atrás de um escudo de proteção, em seguida, resfriada até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. EtOAc 10 ml e água 20 ml foram adicionados. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hr. A fase orgânica foi então lavada com salmoura, seca MgSO_4 , e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash SiO_2 ; 0-30% EtOAc em Hexano para dar 2 mg 4% do composto do

título como um líquido. m/z ES^+ 272 $M+H^+$. 1H RMN 400 MHz, $CDCl_3$ δ $8,04$ s , $1H$, $7,83$ s , $1H$, $7,35$ s , $1H$, $3,0$ s , $4H$, $2,6$ s , $3H$, $2,27-2,15$ m , $2H$, $2,3 \pm 2,03$ m , $2H$, $1,0-1,0$ m , $1H$, $1,86-1,76$ m , $1H$.

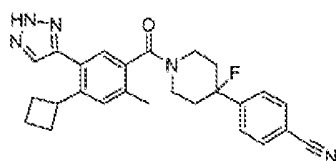


Composto 446.4. Ácido 4-Ciclobutil-2-metil-5-(1,2,3-triazol-4-il)benzóico. Uma solução de metil 4-ciclobutil-2-metil-5-(1,2,3-triazol-4-il)benzoato (composto 446.3, 2 mg, $0,34$ mM em $2N$ NaOH) $1,5$ mL e metanol (MeOH) 4 mL foi aquecida a 50 $^{\circ}C$ por 16 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, o metanol foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi neutralizado com $2N$ HCl para pH $3-4$ e extraído com EtOAc. A fase orgânica foi então lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$), e concentrada para render 83 mg de um sólido branco que foi usado sem purificação adicional. m/z ES^+ 256 $M-H^+$.

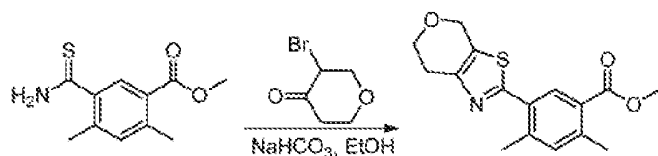


Composto 44b. 4-(1-(4-Ciclobutil-2-metil-5-(1,2,3-triazol-4-il)benzoil) piperidin-4-il)benzonitrila. Uma mistura do ácido acima (composto 446.4, 44 mg, $0,17$ mmol), composto 1.5 42 mg, $0,1$ mM, EDCI 4 mg, $0,26$ mmol, HOBt 33 mg, $0,1$ mmol e DIEA 120 μ L, $0,68$ mmol em DMF 1 mL foi agitada à temperatura ambiente por 2.5 horas. A reação foi, em seguida, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$ e

concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash SiO_2 ; 8% Metanol em diclorometano e para render 46 mg em espuma do composto do título MW 426 $\text{M}+\text{H}^+$, ^1H RMN 400 MHz, CDCl_3 δ 12,20 s , 1H, 7,70 d , 1H, 7,66-7,4% m , 2H, 7,44-7,21 m , 4H, 5,01 d , 1H, 3,83 p , 1H, 3,72 d , 1H, 3,27-3,06 m , 1H, 2,81 m , 2H, 2,46 t singletos, rotâmeros de amida, 3H, 2,27-1,8% m , 3H, 1,86-1,43 m , 7H.

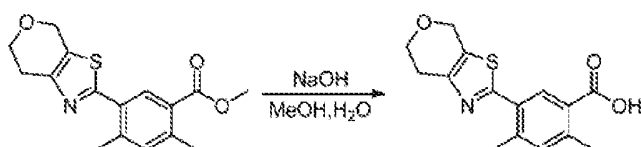


Composto 447. 4-(4-ciclobutil-2-metil-5-(1,2,3-triazol-4-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 446 e usando o composto 11.2 sal de HCl no lugar do composto 1.5. MW 444 $\text{M}+\text{H}^+$. ^1H RMN 400 MHz, CDCl_3 δ 12,00 s , 1H, 7,77 s , 1H, 7,67 m , 2H, 7,4% d , 2H, 7,37 m , 2H, 4,82 d , 1H, 3,85 t , 1H, 3,61 m , 1H, 3,52 m , 1H, 3,25 m , 1H, 2,45 t singletos, rotâmeros de amida, 3H, 2,28-1,8% m , 8H, 1,85 m , 2H.

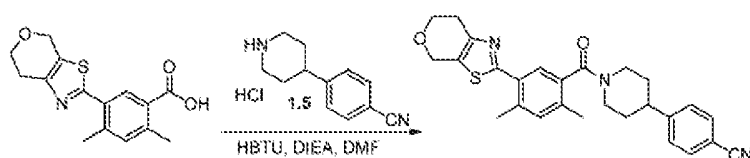


Composto 448.1. Metil 5-(6,7-diidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il)-2,4-dimetilbenzoato. A uma solução de metil 5-carbamotioil-2,4-dimetilbenzoato MW 130.1, 500 mg, 2,24 mmoles 1.00 equiv em etanol 5 mL, foi adicionado bicarbonato de sódio 36 mg, 4,71 mmoles, 1.00 equiv e 3-

bromodihidro-2H-pirano-4-í3H-ona úcomposto 1.10.1, 186 mg, 1.04 mmol, 1.00 equivõ. A solução resultante foi agitada durante a noite a 80 °C sob nitrogênio. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em 10 mL de água e etil acetato. A fase aquosa foi extraída com 2x20 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram secas úMgSO₄, e concentradas sob pressão reduzida para render 400 mg ú56% do composto do título como um sólido amarelo.

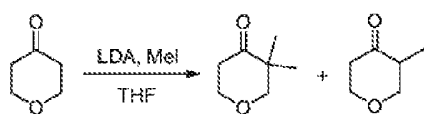


Composto 448.2. Ácido 5-ú6,7-Diidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilõ-2,4- dimetilbenzóico. Uma solução do composto 448.1 ú304 mg, 1,00 mmolõ e hidróxido de sódio úaquoso, 280 mg, 7,00 mmoles em 3 mL de águaõ em metanol ú5 mLõ foi agitada por 1h a 56 °C em um banho de óleo. Após resfriamento para temperatura ambiente, o metanol foi removido sob pressão reduzida. O pH da camada aquosa remanescente foi ajustado para 3-4 com cloreto de hidrogênio úaq., 2Mõ. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco em um forno sob pressão reduzida para render 230 mg ú77% do composto do título como um sólido amarelo.



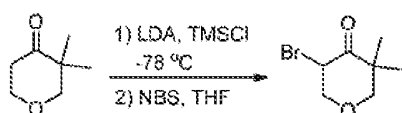
Composto 448. 4-ú1-ú5-ú6,7-diidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. Uma solução do composto 448.2 ú100 mg, 0,35 mmol, 1.00 equivõ

em N,N-dimetilformamida 3 mL, DIEA 140 mg, 1,08 mmol, 3.00 equiv, e HBTU 17 mg, 0,52 mmol, 1.50 equiv foi agitada por 0,5 h a 25 °C. Uma solução de cloridrato de 4-piperidin-4-ilbenzonitrila (composto 1.5, 2,2 mg 0,41 mmol, 1.10 equiv em DIEA 1 mL) foi adicionada em gotas. A solução resultante foi agitada por 0,5 h a 25 °C, em seguida, extinta com 10 mL de água. A fase aquosa foi extraída com 2x20 mL de etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x20 mL de água, 1x20 mL de salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo como eluente. O produto foi adicionalmente purificado por Prep-HPLC usando as seguintes condições: #1-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU) 5 µm Coluna, Sumitomo Prep C18, 150mm 5µm fase móvel, água com 0,05% TFA e CH₃CN 25% CH₃CN até 80% em 7 min, até 100% em 1 min, até 25% em 1 min; Detector, Waters 248 e 254&220nm. As frações contendo composto puro foram combinadas e liofilizadas para render 134,5 mg (85%) do composto do título como um sólido branco. m/z ES+ 458 (M+H).



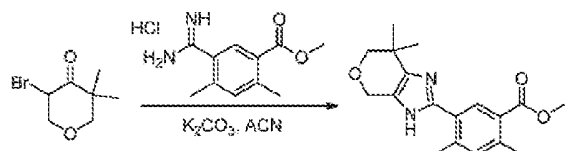
Composto 44.1 e Composto 400.1. 3,3-Dimetildiidro-2H-piran-4(3H)-ona (composto 44.1) e 3-metildiidro-2H-piran-4(3H)-ona (composto 400.1). A uma solução de LDA 0,2 M em heptano/THF/etilbenzeno 28 mL, 55 mmoles, foi adicionado diidro-2H-piran-4(3H)-ona 4,612 g, 46 mmoles em THF 50 mL em gotas sob argônio a -78 °C. A mistura foi agitada a -78 °C por 5 minutos, então iodometano 14 mL, 225 mmoles em THF 500 mL foi adicionado. A mistura

resultante foi deixada aquecer para 0 °C e agitada por 2 horas a 0 °C. A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente por 5 min, em seguida, resfriada de volta para 0 °C e extinta com cloreto de amônio saturado 30 mL e a mistura foi extraída com éter 2 x 50 mL. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 50 mL, secas MgSO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel 15% etil acetato em hexano para render 3,3-dimetildihidro-2H-piran-4-ona composto 44% como um óleo 4 mg, 13% e 3-metildihidro-2H-piran-4-ona composto 400% como um óleo 860 mg, 16%.



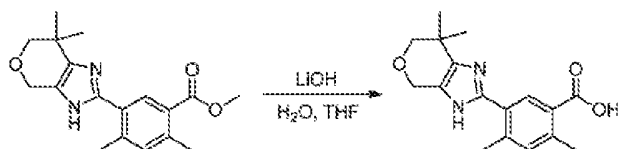
Composto 44%. 5-Bromo-3,3-dimetildihidro-2H-piran-4-ona. Uma solução de diisopropilamina de lítio 2.0 M em heptano/THF/etilbenzeno 2,5 ml, 5,1 mmoles diluída com THF 10 mL sob argônio foi resfriada para -78 °C. Clorotrimetilsilano 2,5 mL, 1%, 5 mmoles foi adicionado seguido por 3,3-dimetildihidro-2H-piran-4-ona composto 44%. 1, 500 mg, 3, % mmoles em THF 5 mL e trietilamina 8,0 mL, 57 mmoles. A mistura resultante foi agitada a -78 °C por 5 minutos e, em seguida, extinta com NaHCO_3 saturado 20 mL. A mistura foi extraída com éter 30 mL e os orgânicos foram lavados com 1M ácido cítrico 50 mL, secos K_2CO_3 , filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF 5 mL e resfriado para 0 °C. N-bromossuccinimida 64 mg, 3, % mmoles foi adicionado e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e, em seguida, extinta com saturated NaHCO_3 10 mL. A mistura foi extraída com éter 2 x 20 mL e as camadas

orgânicas foram lavadas com salmoura, secas MgSO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel EtOAc em hexano para render o composto do título como um óleo 150 mg, 18%.



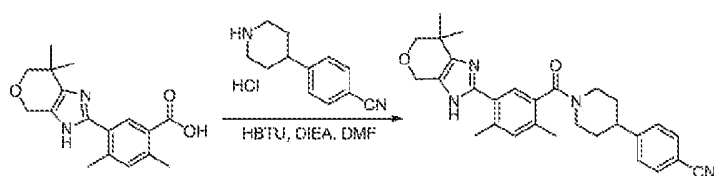
Composto 44%.3. Metil 5-(7,7-dimetil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)-2,4-dimetilbenzoato.

Uma mistura de 5-bromo-3,3-dimetil-2H-piran-4-ol (composto 44%.2, 150 mg, 0,72 mmol), metil cloridrato de 5-carbamimidoil-2,4-dimetilbenzoato (composto 2.5, 135 mg, 0,55 mmol), e carbonato de potássio (228 mg, 1,65 mmol) em acetonitrila (8 mL) foi aquecida a 100 °C por 48 horas. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi dissolvido em etil acetato (10 mL) e lavado com salmoura (20 mL), seco MgSO_4 , filtrado e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel EtOAc em hexano para render o composto do título como um sólido branco 27 mg, 15%.

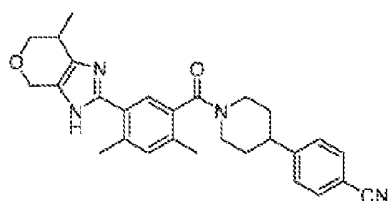


Composto 44%.4. Ácido 5-(7,7-Dimetil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)-2,4-dimetilbenzóico. A metil 5-(7,7-dimetil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)-2,4-dimetilbenzoato (composto 44%.3, 27 mg, 0,086 mmol) em THF (3 mL), foi adicionado 2M hidróxido

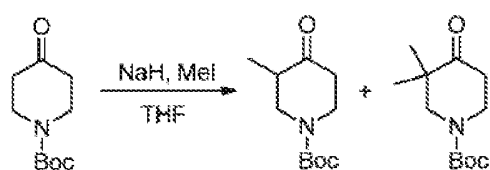
de lítio 430 µl, 0,86 mmol e a mistura foi aquecida a 50 °C por 16 horas. Os solventes voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo resultante foi neutralizado com 2M HCl para pH = 3 e concentrado a vácuo para dar um sólido branco e usado na reação seguinte sem purificação adicional. m/z 466.0 2% 4M-H⁺.



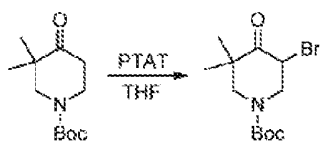
Composto 44%. 4-(4-ciano-4,5,7,7-dimetil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoin-2,4-dimetilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. Ácido 5-(4,5,7,7-Dimetil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoin-2,4-dimetilbenzóico bruto 44%. 4, 0,086 mmol foi dissolvido em DMF 1 mL. Cloridrato de 4-(4-ciano-4,5,7,7-dimetil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzonitrila 1.5, 1 mg, 0,086 mmol, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio 65 mg, 0,17 mmol e DIEA 45 µl, 0,26 mmol foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi, em seguida, diluída com etil acetato 10 mL e lavada com salmoura 10 mL, seca MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (etil acetato) para obter o composto do título como uma espuma sólida 15 mg, 30%. m/z 466.0 46% 4M-H⁺.



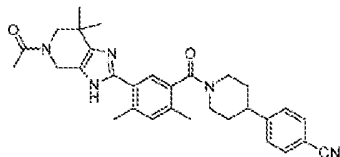
Composto 450. 4-ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú7-metil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 44õ, xçeto que 3-metildiidro-2H-piran-4ú3Hõ-ona úcomposto 400.1õ foi usado no lugar de 3,3-dimetildiidro-2H-piran-4ú3Hõ-ona úcomposto 44õ .1õ. m'z úES+õ 455 úM+Hõ.



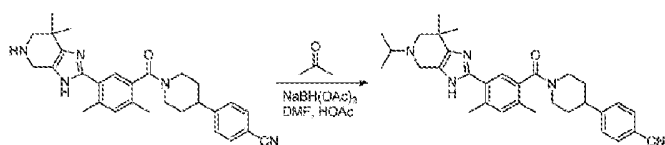
Composto 451.1 e Composto 451.2. Terc-butil 3-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato e terc-butil 3,3-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato. Hidreto de sódio ú60% em óleo mineralõ ú1,27 g, 31,8 mmolesõ, foi suspended em THF ú80 mLõ sob uma atmosfera de nitrogênio. Terc-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato ú6,0 g, 30 mmolesõ foi adicionado em porções à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1.5 hora e, então, metil iodeto ú3,8 mL, 6,1 mmolesõ foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e, em seguida, resfriada para 0 °C e cuidadosamente extinta com água ú20 mLõ. A mistura foi extraída com etil acetato ú100 mLõ, seca úNa₂SO₄õ, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel ú10:1 hexano'etil acetatoõ para obter composto 451.1 como um óleo claro ú1,7g, 27%õ e composto 451.2 como um sólido cristalino úõ 63 mg, 14%õ.



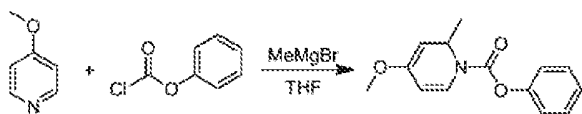
Composto 451.3. Terc-butil 5-bromo-3,3-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato. Terc-butil 3,3-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (0,63 g, 4,24 mmoles) foi dissolvido em THF (10 mL) e, então, tribrometo de feniltrimetilamônio (PTAT) (1,5 g, 4,24 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, então, água (20 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com etil acetato (100 mL). As camadas orgânicas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel (10 µl hexano/etil acetato) para obter o composto 451.3 como um sólido cristalino branco (0,4 g, 73%).



Composto 451. 4-(4-(4-(5-Acetil-7,7-dimetil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2,4-dimetilbenzoil)ciclohexil)benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados por a preparação do composto 2, exceto que terc-butil 5-bromo-3,3-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (composto 451.3) foi usado no lugar de terc-butil 3-bromo-4-oxopiperidina-1-carboxilato. m/z (ES+) 510 (M+H⁺).

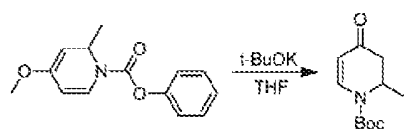


Composto 452. 4-ú1-ú5-ú5-Isopropil-7,7-dimetil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. 4-ú1-ú5-ú7,7-Dimetil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila ú0,12 g, 0,26 mmolõ úintermediário preparado na síntese do composto 451õ, DMF ú4 mLõ, ácido acético ú6% µL, 1,21 mmolõ, triacetoxiboroidreto de sódio ú0,11 g, 0,52 mmolõ e acetona ú0,50 mL, 6,8 mmolesõ foram misturados e agitados à temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi cuidadosamente extinta com água ú10 mLõ e a mistura foi extraída com etil acetato ú60 mLõ e as camadas orgânicas foram secas úNa₂SO₄õ, filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa úDCM'10 MeOHõ seguida por uma segunda TLC preparativa úetil acetato'5 MeOHõ paõ obter o composto do título como um pó branco ú4,1 mg, 8,1õ õ m'z úES+õ 510 úM+Hõ⁺.



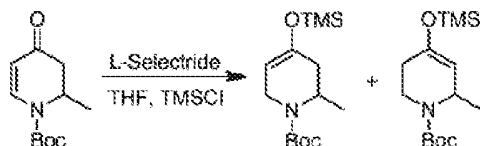
Composto 454.1. Fenil 4-metóxi-2-metilpiridina-1ú2Hõ-carboxilato. Um frasco de fundo redeondo de 4 gargalos e 3 litros foi purgado e mantido com uma atmosfera de nitrogênio e uma solução de 4-metoxipiridina ú30,0 g, 275 mmoles, 1.00 equivõ em tetraidrofurano ú1.2 Lõ foi adicionada. A mistura foi resfriada para -40 °C e fenil cloroformiato ú45,0 g, 287 mmoles, 1.05 equivõ foi adicionado em gotas. A solução resultante foi agitada por

1 h a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, então, brometo de metilmagnésio 3M , 110 mL , 1.20 equivô foi adicionado à mistura de reação enquanto mantendo a temperatura a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solução resultante foi aquecida lentamente para $5\text{-}10\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitada por 2 h, então, cuidadosamente extinta com água gelada 100 mL . A mistura resultante foi extraída com etil acetato $2 \times 1\text{ L}$ e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura $1 \times 300\text{ mL}$, secas Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para render o composto do título como um óleo marrom claro $71,0\text{ g}$, $\text{\AA}$ teórico.

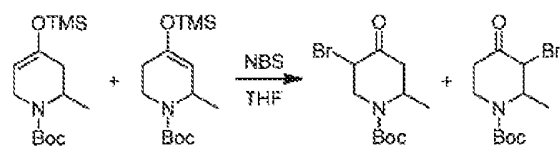


Composto 454.2. Terc-butil 2-Metil-4-oxo-3,4-diidropiridina-1-carboxilato. Um frasco de fundo redondo de quatro gargalos e 3 litros foi purgado e mantido com uma atmosfera de nitrogênio e uma solução de fenil 4-metóxi-2-metilpiridina-1-carboxilato 454.1 , $70,0\text{ g}$, 285 mmol , 1.00 equivô em tetraidrofurano 1.2 L foi adicionada. A solução foi resfriada para $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, então, terc-butoxido de potássio 128 g , $1,14\text{ mol}$, 4.00 equivô foi adicionado em porções. A mistura resultante foi agitada a $10\text{-}15\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 20 h, então, concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc $1,5\text{ L}$, então, cuidadosamente extinto com água gelada 200 mL . As camadas foram separadas e a aquosa foi extraída com etil acetato adicional 100 mL . As orgânicas combinadas foram lavadas com hidróxido de sódio aquoso 1.5 M , $3 \times 100\text{ mL}$, ácido clorídrico aquoso 1 M , $2 \times 100\text{ mL}$, e salmoura 200 mL , secas Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel $\text{etil acetato/éter de petróleo}$, $1:200\text{-}1:20$ como o eluente para

obter o composto do título como um óleo amarelo claro ú31.0 g, 51óõ.

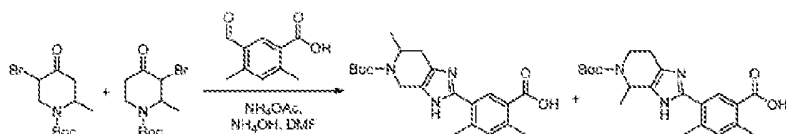


Composto 453.1 e Composto 454.3. Terc-butil 6-Metil-4-úútrimetilsililõoxiõ-5,6-diidropiridina-1ú2Hõ-carboxilato ú453.1õ e terc-butil 2-metil-4-úútrimetilsililõoxiõ-5,6-diidropiridina-1ú2Hõ-carboxilato ú454.3õ. Um frasco de fundo redondo de 3 gargalos e 500 mL foi purgado e mantido com uma atmosfera de nitrogênio e uma solução de terc-butil 2-metil-4-oxo-3,4-diidropiridina-1ú2Hõ-carboxilato úcomposto 454.2, 10,5 g, 4%,5 mmoles, 1.00 equivõ em tetraidrofurano ú300 mLõ foi adicionado. A solução foi resfriada para -78 °C e L-Selectrida ú1 M em THF, 60 mL, 1.20 equivõ foi adicionado em gotas. A solução resultante foi agitada por 2 h a -78 °C, então, clorotrimetilsilano ú6,%6 g, 64,1 mmoles, 1.30 equivõ foi adicionado em gotas com agitação. A solução resultante foi agitada por 16 h a 10-15 °C, e então concentrada a vácuo. O resíduo foi diluído com n-hexano ú500 mLõ e os sólidos foram filtrados. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato'éter de petróleo ú1µ100-1µ20õ como o eluente para obter uma mistura dos compostos do título como um sólido amarelo claro ú10,0 g, 71õ õ.



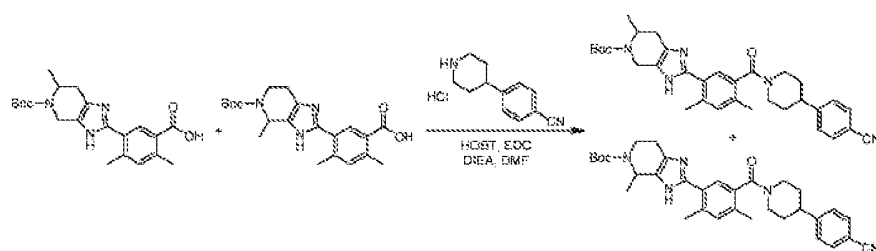
Composto 453.2 e Composto 454.4. Terc-butil 5-bromo-2-
507

metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato 453.2 e terc-butil 3-bromo-2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato 454.4. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de uma mistura de terc-butil 6-metil-4-úútrimetilsililóxi-5,6-diidropiridina-1ú2H-carboxilato e terc-butil 2-metil-4-úútrimetilsililóxi-5,6-diidropiridina-1ú2H-carboxilato 453.1 e composto 454.2, 4,00 g, 12,5 mmoles, 1.00 equiv, 8% de pureza combinada em tetraidrofurano 250 mL. A mistura foi resfriada para 0-5 °C e N-bromosuccinimida 4,7 g, 27,5 mmoles, 2.2 equiv foi adicionado à mistura de reação em porções. A mistura resultante foi agitada a 25 °C por 2 h, então, concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 100-10 as o eluente para obter uma mistura dos compostos do título como um óleo amarelo 2,50 g, 6% .



Composto 453.3 e Composto 454.5. Ácido 5-ú5-úterc-butoxicarbonil-6-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidaz[4,5-c]piridin-2-il-2,4-dimetilbenzóico 453.3 e ácido 5-ú5-úterc-butoxicarbonil-4-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-2,4-dimetilbenzóico 454.5 . Em um tubo vedado de 50 ml, foi colocada uma solução de uma mistura de terc-butil 5-bromo-2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato e terc-butil 3-bromo-2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato 453.2 e composto 454.4, 1,60 g, 5,48 mmoles, 1.00 equiv em N,N-dimetilformamida 10 mL. Ácido 5-Formil-2,4-dimetilbenzóico 453.3, 78 mg, 5,48 mmoles, 1.00 equiv , acetate de amônio 1,0 g, 247 mmoles, 4.50 equiv , e hidróxido de amônio 2,88 g, 16,4

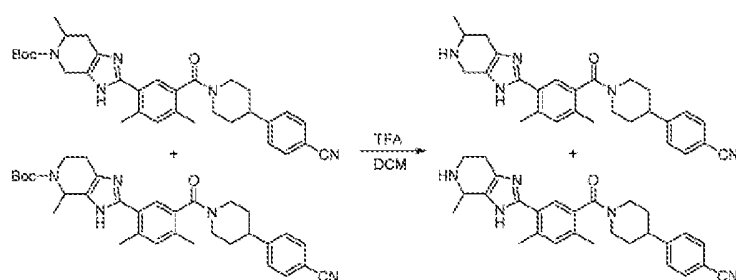
mmoles, 3.00 equiv, 20 μ l foram adicionados e a mistura resultante foi agitada por 2 h a 130 $^{\circ}$ C. A mistura foi resfriada para 10-15 $^{\circ}$ C, em seguida, extinta com água gelada 50 mL. A solução resultante foi extraída com etil acetato 2 x 50 mL e as camadas orgânicas foram combinadas. O pH da camada aquosa foi ajustado para 6 com cloreto de hidrogênio 2 M e extraída com etil acetato 2 x 150 mL e todos os extratos orgânicos foram combinados, secos Na_2SO_4 , filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 1/4-2/1 como o eluente para obter uma mistura dos compostos do título como um óleo amarelo claro 480 mg, 23%.



Composto 453.4 e Composto 454.6. Terc-butil 2-(5-(4-cianofenil)piperidina-1-carboxilato)-6-metil-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato (composto 453.4) e terc-butil 2-(5-(4-cianofenil)piperidina-1-carboxilato)-4-metil-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato (composto 454.6). Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de uma mistura de ácido 5-(5-terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-2,4-dimetilbenzóico e ácido 5-(5-terc-butoxicarbonil)-4-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-2,4-dimetilbenzóico (composto 453.3 e composto 454.5, 480 mg, 1,25 mmol, 1.00 equiv) em N,N-dimetilformamida 10 mL. DIEA 643 mg, 4,8 mmoles,

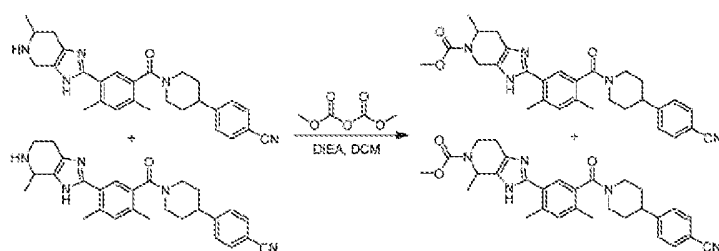
50%

4.00 equivõ, EDC 476 mg, 2,48 mmoles, 2.00 equivõ, e 1-hidroxibenzotrizol 337 mg, 2,50 mmoles, 2.00 equivõ foram adicionados e a soluçõ resultante foi agitada a 25 °C por 20 min. Cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5, 276 mg, 1,24 mmol, 1.00 equivõ foi, então, adicionado em porções a 0 °C. A soluçõ resultante foi agitada a 25 °C por 16 h, e em seguida, extinta com água gelada 40 mLõ. Os sólidos resultantes foram coletados por filtraçõ, e então dissolvidos em etil acetato 100 mLõ. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura 2 x 30 mLõ, secas úNa₂SO₄õ, filtradas e concentradas a vácuo para obter uma mistura dos compostos do título como um óleo amarelo claro 440 mg, 64%õ.



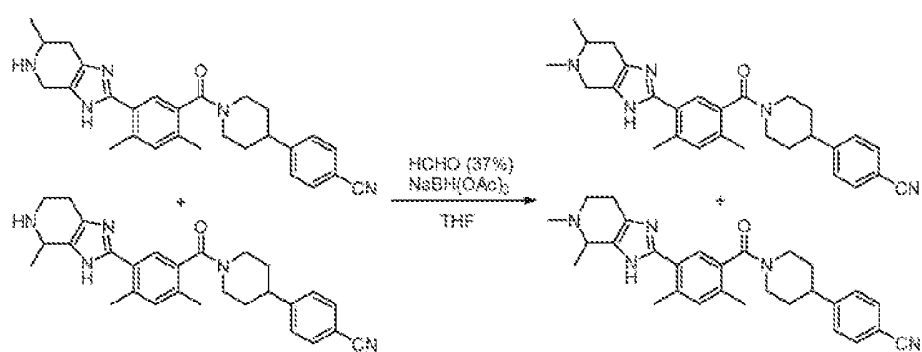
Composto 453.5 e composto 454.7. 2,2,2-trifluoroacetato de 4-ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú6-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 453.5õ e 2,2,2-trifluoroacetato de 4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú4-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 454.7õ. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma soluçõ de uma mistura de terc-butil 2-ú5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-6-metil-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5ú4Hõ-carboxilato e terc-butil 2-ú5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-4-metil-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5ú4Hõ-

carboxilato úcomposto 453.4 e composto 454.6, 440 mg, 0,7 mmol, 1.00 equiv em diclorometano ú10 mL e ácido trifluoroacético ú3 mL. A solução resultante foi agitada a 25 °C por 20 h, então concentrada a vácuo para obter uma mistura dos compostos do título como um óleo amarelo ú450 mg, % %.



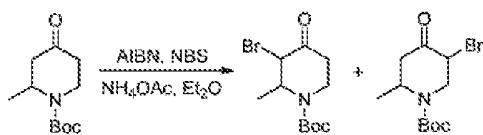
Compostos 453 e 454. Metil 2-ú5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-6-metil-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5ú4Hõ-carboxilato úcomposto 453õ e metil 2-ú5-ú4-ú4-cianofenilõpiperidina-1-carbonilõ-2,4-dimetilfenilõ-4-metil-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5ú4Hõ-carboxilato úcomposto 454õ. Em um tubo vedado de 8 ml, foi colocada uma mistura de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú6-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila e 2,2,2-trifluoroacetato de 4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú4-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 453.5 e composto 454.7, 100 mg, 0,176 mmol, 1.00 equivõ em diclorometano ú6 mL. DIEA ú114 mg, 0,880 mmol, 5.00 equivõ foi adicionado e a mistura foi resfriada para 0 °C. Dimetil dicarbonato ú2 ,6 mg, 0,220 mmol, 1.25equivõ foi adicionado em gotas com agitação a 0 °C, e então a solução resultante foi agitada por 2,5 h a 0-5 °C. A mistura resultante foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por prep-HPLC ú1 #-Pre-HPLC-001úSHIMADZUõõµ

Coluna, Xbridge Prep C18, 5µm, 1%±150mm; fase móvel, água com 0,03% NH₃H₂O e CH₃CN 3%,0% CH₃CN até 52,0% em 7 min, até 100,0% em 1 min, até 3%,0% em 1 min; Detector Waters 248 254 É 220nm. Os compostos do título foram obtidos da prep-HPLC como uma mistura de isômeros 30 mg. A mistura isomérica foi purificada por prep-HPLC quiral 2#-Gilson Gx 281 HPLC-0%µ Coluna, Chiralpak IA, 2±25cm, 5µm; fase móvel, Hex 0,1% DEA e etanol 0,2% TEA 50,0% etanol 0,2% TEA em 10 min; Detector, UV 220'254m. As frações de prep-HPLC quiral contendo produtos separados puros foram apropriadamente combinadas e liofilizadas para obter metil 2-5-4-4-cianofenilpiperidina-1-carbonil-2,4-dimetilfenil-6-metil-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5H-carboxilato 453 como um sólido branco 14,2 mg, 13% e metil 2-5-4-4-cianofenilpiperidina-1-carbonil-2,4-dimetilfenil-4-metil-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5H-carboxilato 454 como um sólido branco 11,8 mg, 10%. Composto 453 µ m'z ES+ 512 M+H. Composto 454 µ m'z ES+ 512 M+H⁺.

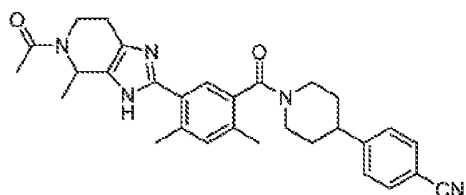


Compostos 455 É 456. 4-1-5-5,6-Dimetil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-2,4-dimetilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila 455 e 4-1-5-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-2,4-dimetilbenzoilpiperidin-4-

ilõbenzonitrila úcomposto 456õ. Em um tubo vedado de 10 ml, foi colocada uma solução de uma mistura de trifluoroacetato de 4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú6-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila e trifluoroacetato de 4-ú1-ú2,4-dimetil-5-ú4-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 453.5 e composto 454.7, ú100 mg, 0,22 mmol, 1.00 equivõ em tetraidrofurano ú5 mLõ, Formaldeído ú1 ml, 37 % empesoõ e triacetoxiborohidreto de sódio ú162 mg, 0,760 mmol, 3.5 equivõ foram adicionados à mistura e agitados por 2,5 h a 40 °C. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condiçõ es ú1#-Pre-HPLC-001úSHIMADZUõõµ Coluna, Xbridge Prep C18, 5um, 1%*150mm; fase móvel, água com 0,03% NH3H2O e CH3CN ú32% CH3CN até 42% em 8 min, até 100% em 2 min, até 32% em 1 minõ; Detector, Waters 248% 254nm & 220nm. Os compostos do título foram obtidos da prep-HPLC como uma mistura de isômeros ú50 mgõ. A mistura isomérica foi purificada por prep-HPLC quiral com as seguintes condiçõ es ú2#-Gibson Gx 281úHPLC-0%õõµ Coluna, Chiralpak IC, 2*25cm, 5um; fase móvel, Hexú0,2% TEAõ e etanol ú0,2% TEAõ úmantido 050% etanol ú0,2% TEAõ em 27 minõµ Detector, UV 220/254m. As fraçõ es de preo-HPLC quiral contendo produtos separados puros foram apropriadamente combinadas e liofilizadas para obter 4-ú1-ú5-ú5,6-dimetil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 455õ como um sólido branco ú13,5 mg, 13% õ e 4-ú1-ú5-ú4,5-dimetil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 456õ como um sólido branco ú6,8 mg, 7% õ. Composto 455µ m/z úES+õ 468 úM+Hõ. Composto 456µ m/z úES+õ 468 úM+Hõ⁺.

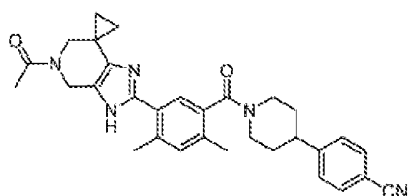


Composto 457.1 e composto 457.2. Terc-butil 3-bromo-2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato é composto 457.1 e terc-butil 5-bromo-2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato é composto 457.2. Em um frasco de fundo redondo de 4 gargalos e 1 litro, que foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de terc-butil 2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato 5,00 g, 23,4 mmoles, 1.00 equivô em éter 700 mL. Acetato de amônio 4 mg, 11,7 mmoles, 0.50 equivô e azobisisobutironitrila (AIBN) 2 mg, 1,17 mmol, 0.05 equivô foram adicionados. A mistura foi resfriada para 0 °C, então, N-bromossuccinimida 4,15 g, 23,5 mmoles, 1.00 equivô foi adicionado em porções. A mistura resultante foi agitada por 4 h a 25 °C, então concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 10-100 como o eluente para obter uma mistura dos compostos do título como um óleo amarelo claro 4,10 g, 60%.

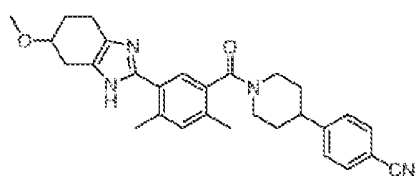


Composto 457. 4-(1-(5-acetil-4-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-il benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 400 e composto 2, exceto que os uma mistura de

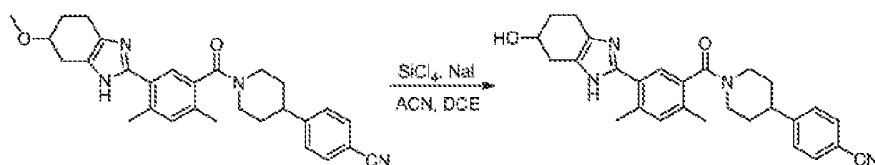
terc-butil 3-bromo-2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato
 úcomposto 457.1õ e terc-butil 5-bromo-2-metil-4-
 oxopiperidina-1-carboxilato úcomposto 457.2õ foi usado no
 lugar de 3-bromo-5-metildiidro-2H-piran-4-õ3Hõ-ona úcomposto
 400.2õ. O produto contém cerca de 10õ do outro metil
 regioisômero 4-õ1-õ5-õ5-acetil-6-metil-4,5,6,7-tetraidro-
 3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-2,4-
 dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. m'z õES+õ 4%
 õM+Hõ⁺.



Composto 458. 4-õ1-õ5-õ5'-Acetil-3',4',5',6'-
 tetraidroespiro[ciclopropano-1,7'-imidazo[4,5-c]piridin]-
 2'-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O
 composto do título foi preparado usando manipulaçõ e
 químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados
 para a preparação do composto 44% e composto 2, exceto que
 terc-butil 8-oxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato
 õRemen, L. et al. *Bioorg. And Med. Chem. Lett.*, 200%, 32,
 351-357õ foi usado no lugar de 3,3-dimetildiidro-2H-piran-
 4-õ3Hõ-ona úcomposto 44%.1õ. m'z õES+õ 508 õM+Hõ⁺. ¹H-RMN
 õ300MHz, CD₃ODõµ δ 7,71 úd, J=8,1 Hz, 2Hõ, 7,47 úd, J=7,8
 Hz, 2Hõ, 7,37-7,20 úm, 2Hõ, 4,77 e 4,71 ú2 singletos,
 rotâmeros de acetil amida, CH₂, 2Hõ, 3,77 e 3,72 úú2
 singletos, rotâmeros de acetil amida, CH₂, 2Hõ, 3,71-3,67
 úm, 1Hõ, 3,30-3,18 úm, 1Hõ, 2,%% út, J = 11,6 Hz, 2Hõ,
 2,48-2,27 úm, 6Hõ, 2,24 e 2,21 ú2 singletos, rotâmeros de
 acetil amida, acetil CH₃, 3Hõ, 2,10-1,5% úm, 1Hõ, 1,2-1,52
 úm, 3Hõ, 1,18-0,6% úm, 4Hõ.

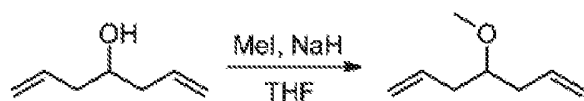


Composto 45%. 4-ú1-ú5-ú6-metóxi-4,5,6,7-tetraidro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 44%, exceto que 4-metoxiciclohexanona úKaiho, T. et al. J. Med. Chem., 1982, 25, 351-357õ foi usado no lugar de 3,3-dimetildiidro-2H-piran-4-ú3Hõ-ona úcomposto 44%.1õ. m'z úES+õ 46% úM+Hõ+. ¹H-RMN ú300MHz, CD₃ODõµ ð 7,6% úd, J=8,1 Hz, 2Hõ, 7,53-7,44 úm, 2Hõ, 7,37-7,21 úm, 2Hõ, um protão estimado sob metanol ú1Hõ, 3,84-3,75 úm, 1Hõ, 3,73-3,57 úm, 1 Hõ, 3,45 ús, 3Hõ, 3,27-3,1% úm, 1Hõ, 3,05-2,91 úm, 3Hõ, 2,7%-2,58 úm, 3Hõ, 2,46 ús, 3Hõ, 2,40 e 2,2% ú2 singletos, rotâmeros de amida, 3Hõ, 2,17-1,92 úm, 3Hõ, 1,92-1,67 úm, 3Hõ.

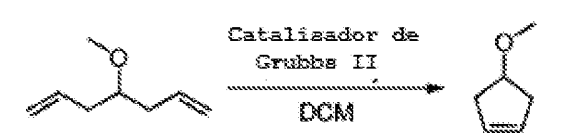


Composto 460. 4-ú1-ú5-ú6-Hidrõxi-4,5,6,7-tetraidro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de 4-ú1-ú5-ú6-metóxi-4,5,6,7-tetraidro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 45%, 80 mg, 0,17 mmol, 1.0 equivõ em uma mistura de solvente de acetonitrila e diclorometano ú10'10 mLõ. Tetraclorossilano ú32 mg, 0,1% mmol, 1.1 equivõ e iodeto de sódio ú28 mg,

0,1% mmol, 1.1 equivõ foram adicionados à reação e a mistura resultante foi agitada durante a noite a 20 °C. A reação foi extinta com bicarbonato de sódio aquoso ú10 mLõ e a camada aquosa foi extraída com etil acetato ú3 x 10 mLõ. As camadas orgânicas combinadas foram secas úNa₂SO₄õ, filtradas e concentradas a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato como o eluente para obter o composto do título como um sólido amarelo ú7,1 mg, %õ. m'z úES+õ 455 úM+Hõ⁺.

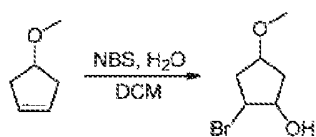


Composto 461.1. 4-metoxihepta-1,6-dieno. Em a um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de hepta-1,6-dien-4-ol ú2,00 g, 17,8 mmoles, 1.00 equivõ e iodometano ú5,00 g, 35,2 mmoles, 2.00 equivõ em tetraidrofurano ú30 mLõ. A solução foi resfriada para 0 °C e hidreto de sódio ú1,00 g, 25,0 mmoles, 1.50 equiv, 60% em óleo mineralõ foi adicionado à reação em porções. A mistura resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, então cuidadosamente extinta com água ú5 mLõ e diluída cm de éter ú30 mLõ. As camadas orgânicas foram lavadas cm salmoura ú2 x 20 mLõ, secas úNa₂SO₄õ, filtradas e concentradas a vácuo para obter o composto do título como um óleo incolor ú2,00 g, 84%õ.

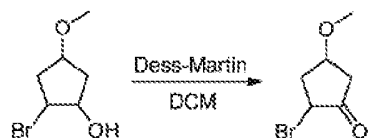


Composto 461.2. 4-Metoxiciclopent-1-eno. Em um frasco de fundo redondo, que foi purgado e mantido com uma atmosfera

inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 4-metoxihepta-1,6-dieno (composto 461.1, 200 mg, 1,43 mmol, 1.00 equiv, 85% em diclorometano) (25 mL). Catalisador Grubbs II (55 mg, 0,06 mmol, 0.04 equiv) foi adicionado e a solução resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada a vácuo para obter o composto do título como um óleo incolor (100 mg, 57%).

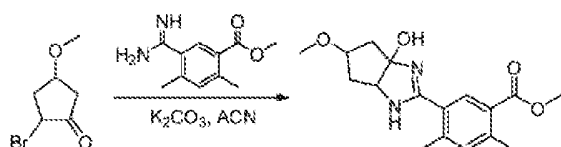


Composto 461.3. 2-Bromo-4-metoxiciclopentanol. Em um frasco de fundo redondo, foi adicionada uma solução de 4-metoxiciclopent-1-eno (composto 461.2, 1,00 g, 8,66 mmoles, 1.00 equiv, 85% em diclorometano) (100 mL) e uma solução de N-bromossuccinimida (2,00 g, 11,3 mmoles, 1.00 equiv) em água (20 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e então a mistura resultante foi lavada com água (20 mL), seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada a vácuo para obter o composto do título como um óleo incolor (1,00 g, 36%).

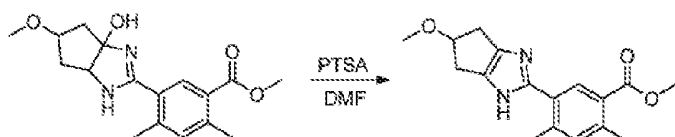


Composto 461.4. 2-Bromo-4-metoxiciclopentanona. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de 2-Bromo-4-metoxiciclopentanol (composto 461.3, 1,00 g, 3,08 mmoles, 1.00 equiv, 60% em diclorometano) (100 mL). Dess-Martin periodinano (2,00 g, 4,72 mmoles, 1.10 equiv) foi adicionado em porções e a mistura foi agitada durante a

noite à temperatura ambiente. A mistura foi, em seguida, diluída com água ú20 mLõ e extinta com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ú4 gõ. A camada aquosa foi extraída com diclorometano ú100 mLõ e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura ú30 mLõ, secas ú Na_2SO_4 õ, filtradas e concentradas a vácuo para obter o composto do título como um óleo marrom ú800 mg, 81%õ.

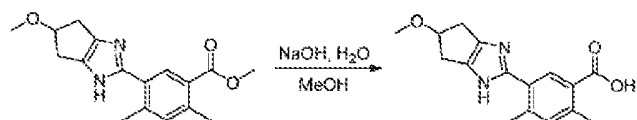


Composto 461.5. Metil 5-ú3a-hidróxi-5-metóxi-1,3a,4,5,6,6a-hexahidrociclopenta[d]imidazol-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoato. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de 2-bromo-4-metoxiciclopentanona úcomposto 461.4, 600 mg, 1,86 mmol, 60%õ em ACN ú15 mLõ. Metil cloridrato de 5-carbamimidoil-2,4-dimetilbenzoato úcomposto 2.5, 320 mgõ e carbonato de potássio ú430 mg, 3,11 mmolesõ foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite a 80 °C. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi diluído com etil acetato ú50 mLõ e então lavada com salmoura ú2 x 20 mLõ, seca ú Na_2SO_4 õ, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com diclorometano/metanol ú10µlõ como o eluente para obter o composto do título como um óleo marrom ú200 mg, 27%õ.

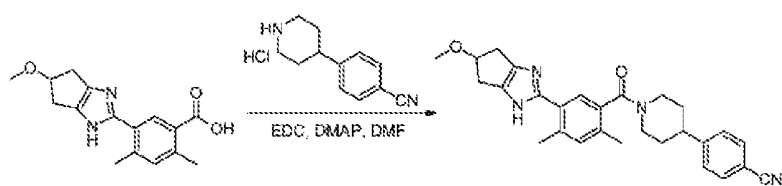


Composto 461.6. Metil 5-ú5-metóxi-1,4 5,6-tetraidrociclopenta[d]imidazol-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoato.

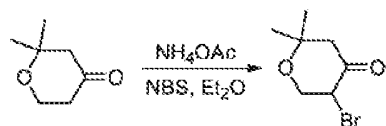
Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de metil 5-ú3a-hidróxi-5-metóxi-1,3a,4,5,6,6a-hexahidrociclopenta[d]imidazol-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoato úcomposto 461.5, 200 mg, 0,38 mmol, 1.00 equiv, 60% em N,N-dimetilformamida úmLõ. Ácido p-Toluenossulfônico ú20 mg, 0,12 mmol, 0.18 equivõ foi adicionado e a solução resultante foi agitada durante a noite a 80 °C, então concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com diclorometano/metanol ú10/1õ como o eluente para obter o composto do título como um óleo marrom ú100 mg, 66% õ,



Composto 461.7. Ácido 5-ú5-Metóxi-1,4,5,6-tetraidrociclopenta[d]imidazol-2-ilõ-2,4-dimetilbenzóico. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de metil 5-ú5-metóxi-1,4,5,6-tetraidrociclopenta[d]imidazol-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoato úcomposto 461.6, 100 mg, 0,270 mmol, 1.00 equiv, 80% õ em metanol ú3 mLõ. Uma solução de hidróxido de sódio ú67,0 mg, 1,68 mmol, 5.00 equivõ em água ú3 mLõ foi adicionada e a mistura resultante foi agitada durante a noite a 70 °C, então concentrada a vácuo. O resíduo foi diluído com água ú3 mLõ e o pH da solução foi ajustado para 2-3 com cloreto de hidrogênio aquoso ú12Mõ. A mistura foi extraída com etil acetato ú3 x 10 mLõ, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo para obter o composto do título como um sólido marrom ú80 mg, 84% õ.

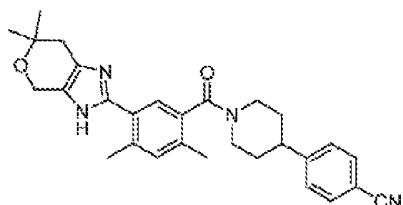


Composto 461. 4-ú1-ú5-ú5-Metóxi-1,4 5,6-tetraidrociclopenta[d]imidazol-2-ilõ-2,4-dimetilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de ácido 5-ú5-Metóxi-1,4,5,6-tetraidrociclopenta[d]imidazol-2-ilõ-2,4-dimetilbenzóico úcomposto 461.7, 60 mg, 0,17 mmol, 1.00 equiv, 80óõ em N,N-dimetilformamida ú4 mLõ, cloridrato de 4-úpiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5, 46 mg, 0,20 mmol, 1.00 equivõ, 4-dimetilaminopiridina ú52 mg, 0,43 mmol, 2.00 equivõ, e EDC·HCl ú80 mg, 0,42 mmol, 2.00 equivõ foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com etil acetato ú30 mLõ e lavada com salmoura ú3 x 10 mLõ, seca úNa₂SO₄õ, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo ú40 mgõ foi purificado por HPLC preparativa com as seguintes condições ú1#-Pre-HPLC-001úSHIMADZUõõµ Cõuna, SunFire Prep C18, 1õ *150mm 5um; fase móvel, água cm 0,05ó TFA e CH₃CN ú15.0ó CH₃CN até 55.0õ em 7 min, até 100,0õ em 1 min, até 15.0õ em 1 minõ; Detector, Waters 248% 24 & 220nm. As frações contendo produto puro foram combinadas e liofilizadas para obter o composto do título como um sólido branco ú8,% mg, 11óõ. m/z úES+õ 455 úM+Hõ⁺.

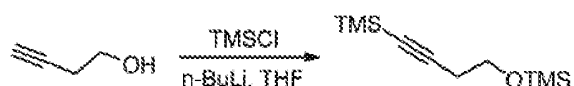


Composto 462.1. 5-Bromo-2,2-dimetildiidro-2H-piran-4ú3Hõ-ona. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma

solução de 2,2-dimetiloxan-4-ona 1,00 g, 7,80 mmoles, 1.00 equivô em éter 20 mL. N-Bromossuccinimida 1,50 g, 25,5 mmoles, 3.26 equivô foi adicionado em porções, següdo pela adição de acetato de amônio 60,0 mg, 0,78 mmol, 0,10 equivô. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 25 °C, em seguida, diluída com etil acetato 20 mL. A mistura resultante foi lavada salmoura 2 x 40 mL, seca Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo 1/300 como o eluente para obter o composto do título como um óleo amarelo 508 mg, 31%.

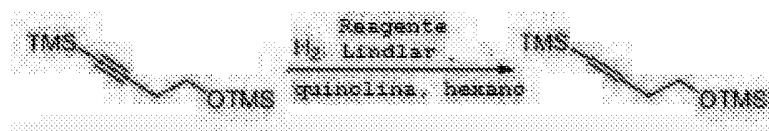


Composto 462. 4-(1-(5,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)-2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-il benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 461, exceto que 5-bromo-2,2-dimetil-2H-piran-4-il-3-ol foi usado no lugar de 2-bromo-4-metoxiciclopentanona (composto 461.4). m/z ES+ 469 $M+H^+$.

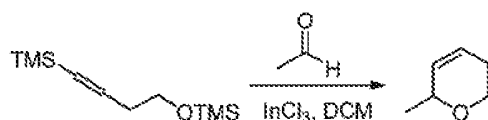


Composto 463.1. Trimetil(4-(trimetilsilil)but-3-ino-1-il)oxisilano. Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos e 1 litro, foi colocada uma solução de but-3-in-1-ol 20,0 g, 285 mmol, 1.00 equivô em tetraidrofurano 300 mL e a

mistura foi purgada com nitrogênio. A mistura foi resfriada para -78 °C, então n-butil lítio 2.5 M em THF 20 mL, 2,40 equiv foi adicionado em gotas seguido pela adição de clorotrimetilsilane 67,8 g, 625 mmoles, 2.20 equiv. A mistura resultante foi então agitada por 1 h a 25 °C, então cuidadosamente extinta com bicarbonato de sódio aquoso 250 mL. A camada aquosa foi extraída com éter 3 x 100 mL e as camadas orgânicas combinadas foram secas Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com éter/éter de petróleo 10-100 como o eluente para obter o composto do título como um óleo incolor 10,0 g, 16%.



Composto 463.2. Trimetil-4-trimetilsililbut-3-en-1-ilóxi-silano. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução do composto 463.1, 2,00 g, 7,46 mmoles, 1.00 equiv, 80% em hexano 30 mL. O sistema foi purgado com nitrogênio. Quinolina 0,1 mL, 0.10 equiv e reagente Lindlar corrompido por Pb 0,2 g, 0.10 equiv, 5% foram adicionados à mistura. A mistura resultante foi hidrogenada durante a noite à temperatura ambiente sob pressão atmosférica de hidrogênio. Após término da reação, o sistema foi purgado com nitrogênio e os sólidos foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com hexano/éter 200 como o eluente para obter o composto do título como um óleo incolor 1,50 g, 74%.

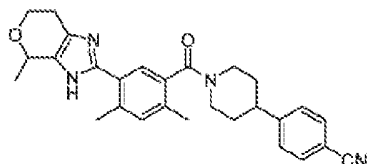


Composto 463.3. 6-metil-3,6-diidro-2H-piran. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma mistura de trimetilú4-útrimetilsililôbut-3-en-1-ilôoxiôsilano úcomposto 463.2, 1,50 g, 6,3 mmoles, 1.00 equivô, acetaldeído ú0,00 g, 20,4 mmoles, 3.00 equivô, e cloreto de índioúIIIô ú1,50 g, 1.00 equivô em diclorometano ú15 mLô. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 25 °C, em seguida, diluída com DCM ú50 mLô. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura ú3 x 20 mLô, secas úNa₂SO₄ô, filtradas e concentradas a vácuo para obter o composto do título como um óleo marrom ú0,600 g, 88% .

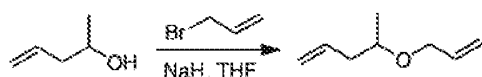


Composto 463.4 e composto 463.5. 4-Bromo-2-metildiidro-2H-piran-3ú4Hô -ona úcomposto 463.4ô e 3-bromo-2-metildiidro-2H-piran-4ú3Hô -ona úcomposto 463.5ô . Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de ácido o-iodoxibenzóico úIBXô ú3,42 g, 6,11 mmoles, 2,00 equivô em DMSO ú12 mLô. A mistura foi agitada por 30 min a 25 °C, então, uma solução de 6-metil-3,6-diidro-2H-piran úcomposto 463.3, 600 mg, 4,28 mmoles, 1.00 equiv, 70%ô em diclorometano ú30 mLô foi adicionada em gotas. A mistura foi resfriada para 0-5 °C, então N-bromossuccinimida ú1,20 g, 6,74 mmoles, 1.10 equivô foi adicionada em porções. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 25 °C, então os sólidos foram removidos por filtração. O filtrado foi diluído com diclorometano ú50 mLô e lavado com salmoura ú3 x 20 mLô. A mistura foi seco

úNa₂SO₄ð, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato'éter de petróleo úlp20ð como o eluente para obter uma mistura dos compostos do título como um óleo marrom ú600 mg, 73% ð.

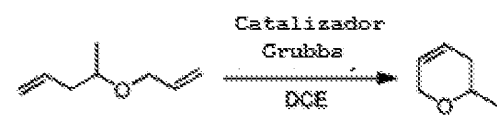


Composto 463. 4-(4-ciano-4'-metil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil)õpiperidin-4-il)benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 461, exceto que uma mistura de 4-bromo-2-metildiidro-2H-piran-3-ol (composto 463.4) e 3-bromo-2-metildiidro-2H-piran-4-ol (composto 463.5) foi usado no lugar de 2-bromo-4-metoxiciclopentanona (composto 461.4). m/z [ES]⁺ 55 [M+H]⁺.

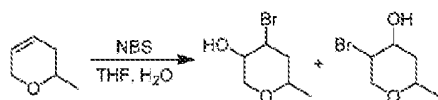


Composto 464.1. 4-Alilóxi pent-1-eno. Um frasco de fundo redondo de 4 gargalos e 500 mL foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, então uma suspensão de hidreto de sódio (14,0 g, 350 mmoles, 2.01 equiv, 60% em N,N-dimetilformamida (100 mL) foi adicionada. A mistura foi resfriada para 0 °C, então, uma solução de pent-4-en-2-ol (15,0 g, 174 mmoles, 1.00 equiv) em N,N-dimetilformamida (100 mL) foi adicionada em gotas e a mistura foi agitada por 20 min a 0 °C. A mistura foi resfriada para -20 °C e

uma solução de 3- bromoprop-1-eno ú20,% g, 172 mmoles, 0.%% equivõ em N,N-dimetilformamida ú100 mLõ foi adicionada. A mistura resultante foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante a noite, então cuidadosamente extinta com H₂O ú500 mLõ. A camada aquosa foi extraída com etil acetato ú4 x 100 mLõ e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura ú2 x 200 mLõ, secas úNa₂SO₄õ, filtradas e concentradas a vácuo para obter o composto do título como um óleo amarelo ú13,3 g, 61%õ.

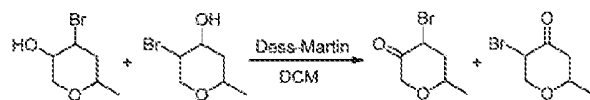


Composto 464.2. 2-metil-3,6-diidro-2H-piran. Um frasco de fundo redondo de 3 gargalos e 500 mL foi purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, então uma solução de 4-álililóxiõpent-1-eno úcomposto 464.1, 3,00 g, 23,8 mmoles, 1.00 equivõ em DCE ú200 mLõ foi adicionada. Catalisador Grubbs foi adicionado ú810 mg, 0,50 mmol, 0.04 equivõ e a mistura foi agitada a 60 °C por 4 h. A mistura foi então concentrada a vácuo a 20 °C para obter o composto do título um óleo colorido ú2,00 g, 86%õ.

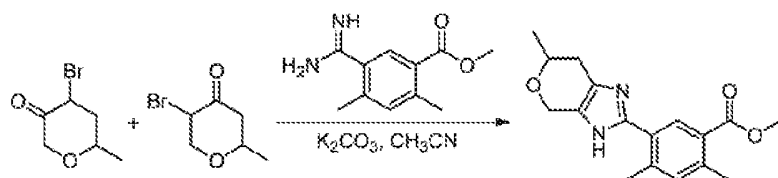


Composto 464.3 e 464.4. 4-Bromo-6-metiltetraidro-2H-piran-3-ol e 5-bromo-2-metiltetraidro-2H-piran-4-ol. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de metil-3,6-diidro-2H-piran úcomposto 464.2, 2,00 g, 20,4 mmoles, 1.00 equivõ em uma mistura de tetraidrofurano e H₂O ú20'20 mLõ. N-bromossuccinimida ú3,60 g, 20,3 mmoles, 1.00 equivõ foi adicionado e a mistura resultante foi agitada à temperatura

ambiente durante a noite A mistura foi extraída com diclorometano ú2 x 20 mLõ e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura ú2 x 20 mLõ, seca úNa₂SO₄õ, filtradas e concentradas a vácuo para obter uma mistura dos compostos do título como um óleo amarelo ú1,10 g, brutoõ.

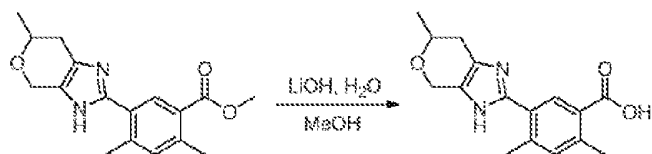


Composto 464.5 e 464.6. 4-Bromo-6-metildiidro-2H-piran-3-ú4Hõ-ona e 5-bromo-2-metildiidro-2H-piran-4-ú3Hõ-ona. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma mistura de 4-bromo-6-metiltetraidro-2H-piran-3-ol úcomposto 464.3õ e 5-bromo-2-metiltetraidro-2H-piran-4-ol úcomposto 464.4õ ú1,10 g, 5,64 mmoles, 1.00 equivõ como uma solução em diclorometano ú30 mLõ. Dess-Martin períodoinano ú2,0 g, 6,84 mmoles, 1.21 equivõ foi adicionado e a solução resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, em seguida, extinta com água ú20 mLõ. A camada aquosa foi extraída com diclorometano ú2 x 20 mLõ e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura ú2 x 50 mLõ, seca úNa₂SO₄õ, filtradas e concentradas a vácuo para obter uma mistura dos compostos do título como um óleo amarelo ú0,7 gõ.

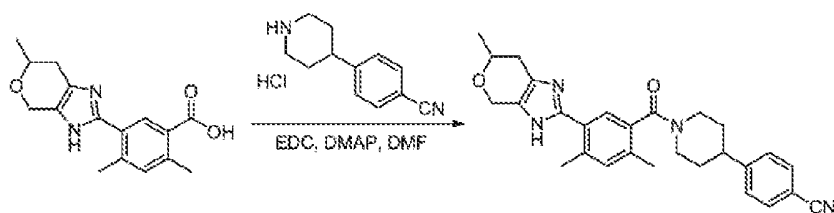


Composto 464.7. Metil 2,4-dimetil-5-ú6-metil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõbenzoato. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma mistura de 4-bromo-6-metildiidro-2H-piran-3-ú4Hõ-ona úcomposto 464.5õ e 5-bromo-

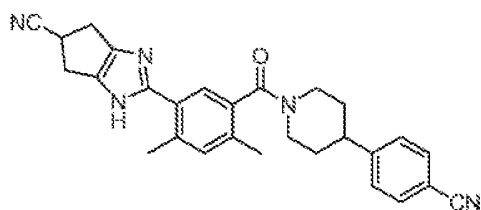
2-metildiidro-2H-piran-4-ona úcomposto 464.6 ÷ 700 mg, 3,63 mmoles ÷ como uma solução em acetonitrila ú20 mL ÷. Metil cloridrato de 5-carbamimidoil-2,4-dimetilbenzoato úcomposto 2.5, 750 mg ÷ e carbonato de potássio ú1.00 g, 7,25 mmoles ÷ foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite a 75 °C sob nitrogênio. A mistura foi resfriada e os sólidos foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato/éter de petróleo ú1 ÷ como o eluente para obter o composto do título como um sólido amarelo ú100 mg, 63% ÷.



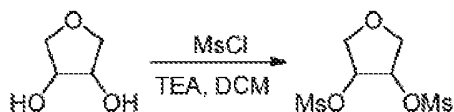
Composto 464.8. Ácido 2,4-Dimetil-5-ú6-metil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4- d]imidazo]-2-il ÷benzóico. em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de metil 2,4-dimetil-5-ú6-metil-3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il ÷benzoato úcomposto 464.7, 100 mg, 0,330 mmol, 1.00 equiv ÷ em metanol ú10 mL ÷. Uma solução de hidróxido de lítio ú76 mg, 3,17 mmoles, 10.0 equiv ÷ em água ú10 mL ÷ foi adicionada e a solução resultante foi agitada por 4 h à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada a vácuo e, então, HCl aquoso foi adicionado até o pH ser de 5-6. A mistura foi ajustada para pH 5-6 com HCl aquoso e, então, a mistura resultante foi concentrada a vácuo. MeOH ú5 mL ÷ foi adicionado ao resíduo e os sólidos foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado a vácuo para obter o composto do título como um sólido amarelo ú60 mg, 63% ÷.



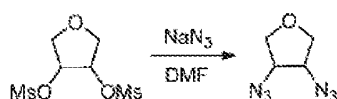
Composto 464. 4-ú1-ú2,4-Dimetil-5-ú6-metil-3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-ilõbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de ácido 2,4-dimetil-5-[6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-2-il]benzóico ú50 mg, 0,17 mmol, 1.00 equivõ em N,N-dimetilformamida ú10 mLõ. EDC·HCl ú67 mg, 0,35 mmol, 2.00 equivõ, 4-dimetilaminopiridina ú64 mg, 0,52 mmol, 3.00 equivõ, e cloridrato de 4-úPiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5, 3ú mg, 0,18 mmol, 1.00 equivõ foram adicionados e a solução foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. A reação foi extinta com água ú20 mLõ e a camada aquosa foi extraída com etil acetato ú2 x 20 mLõ. As camadas orgânicas combinadas foram secas úNa₂SO₄õ, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com etil acetato'éter de petróleo ú1ú1õ como o eluente. O produto bruto ú20 mgõ foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições ú1#-Pre-HPLC-001úSHIMADZUõõµ Coluna, Xbridge Prep Fenil, 5µm, 1ú*150mm; fase móvel, água com 0.03ú NH₃H₂O e CH₃CN ú30ú CHCN até 60ú em % min, até 100ú em 1 min, até 30ú em 1ú; Detector, Waters 248 & 254nm & 220nm. As frações contendo produto puro foram combinadas e liofilizadas para obter o composto do título como um sólido branco ú8,0 mg, 10úõ. m'z úES+õ 455 úM+Hõ⁺.



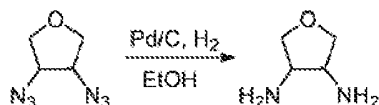
Composto 465. 2-(4-Cianofenil)piperidina-1-carbonil-2,4-dimetilfenil-1,4,5,6-tetraidrociclopenta[d]imidazol-5-carbonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 461, exceto que ciclopent-3-enocarbonitrila (Johnson, C. R. et. al. *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 860-864) foi usado no lugar de 4-metoxiciclopent-1-eno (composto 461). m/z (ES+) 450 (M+H⁺).



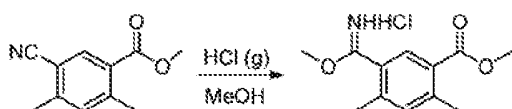
Composto 466.1. Dimetanossulfonato de tetraidrofurano-3,4-diil. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de tetraidrofurano-3,4-diol (500 mg, 4,80 mmoles, 1.00 equiv) e trietilamina (1,45 g, 14,3 mmoles, 3.00 equiv) em diclorometano (8 mL). A mistura foi resfriada para 0-5 °C e uma solução de cloreto de metanossulfonil (1,40 g, 12,2 mmoles, 2.50 equiv) em diclorometano (2 mL) foi adicionada em gotas. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, e em seguida, diluída com diclorometano (100 mL). A solução foi lavada com NH₄Cl aquoso (2 x 30 mL), então, salmoura (30 mL), seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo para obter o composto do título como um sólido marrom (1,00 g, 72%).



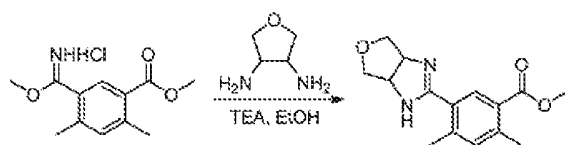
Composto 466.2. 3,4-diazidotetraidrofurano. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma mistura de dimetanossulfonato de tetraidrofurano-3,4-diil úcomposto 466.1, 2,00 g, 7,30 mmoles, 1.00 equiv, 5% e azid de sódio ú4,00 g, 61,5 mmoles, 8.00 equiv em N,N-dimetilformamida ú20 mL. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 100 °C atrás de um escudo de proteção, em seguida, resfriada e diluída com éter ú100 mL. A mistura foi lavada com salmoura ú5 x 20 mL, seca úNa₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para obter o composto do título como um óleo incolor ú1,00 g, 80%.



Composto 466.3. Tetraidrofurano-3,4-diamina. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de 3,4-diazidotetraidrofurano úcomposto 466.2, 100 mg, 5,26 mmoles, 1.00 equiv, 0% em etanol ú10 mL. O sistema foi purgado com nitrogênio e paládio sobre carbono ú10 g em peso Pd ú100 mg foi adicionado. Após purge adicional do sistema com nitrogênio, a atmosfera foi alterada para hidrogênio e a suspensão resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio. Após purga do sistema com nitrogênio, os sólidos foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado a vácuo para obter o composto do título como um óleo colorido ú600 mg, 8%.

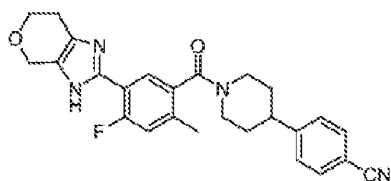


Composto 466.4. Metil cloridrato de 5-úiminoúmetoxiômetilô-2,4-dimetilbenzoato. Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos e 50 ml, foi colocada uma solução de metil 5-ciano-2,4-dimetilbenzoato úcomposto 2.3, 400 mg, 4,28 mmoles, 1.00 equiv, 80% em metanol ú20 mLô. Gás de cloreto de hidrogênio foi introduzido por borbulhamento através da solução por 0,5 h. A mistura de reação foi então transferida para um tubo vedado de 30 ml e agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi diluído com etil acetato ú30 mLô e extraído com água ú10 mLô. A camada aquosa foi concentrada a vácuo para obter o composto do título como um sólido branco ú200 mg, 15ôô.

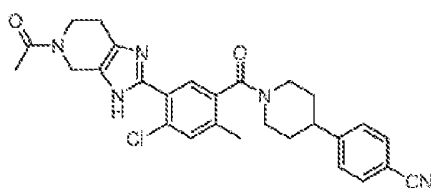


Composto 466.5. Metil 2,4-dimetil-5-ú3a,4,6,6a-tetraidro-1H-furo[3,4-d]imidazol-2-ilôbenzoato. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de tetraidrofurano-3,4-diamina úcomposto 466.3, 140 mg, 1,17 mmol, 1.00 equiv, 85% em etanol ú6 mLô. Metil cloridrato de 5-úiminoúmetoxiômetilô-2,4-dimetilbenzoato úcomposto 466.4, 300 mg, 0,30 mmol, 1.00 equivô e trietilamina ú140 mg, 1,38 mmol, 1.00 equivô foram adicionados e a solução resultante foi agitada durante a noite a 80 °C, então concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel com diclorometano/metanol ú10/1ô como o eluente para obter o composto do título como um óleo marrom ú120 mg, 34ôô.

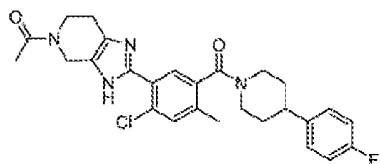
noite à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com etil acetato 30 mL e lavada com salmoura 3 x 15 mL, seca Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto 50 mg foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: 1#-Pre-HPLC-001 SHIMADZU 10 μ Coluna, Xbridge Prep C 18, 5 μ m, 150 mm; fase móvel, água com 0,05% TFA e CH_3CN 15% CH_3CN até 50% em 1 min, até 100% em 1 min, até 15% em 1 min; Detector, Waters 248 & 254 nm & 220 nm. As frações contendo produto puro foram combinadas e liofilizadas para obter o composto do título como um sólido branco 13 mg, 12% δ . m/z $[\text{ES}+\text{H}]^+$ 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -RMN 300 MHz, CD_3OD δ 7,70 dd, 2H, 7,53-7,36 m, 4H, 5,0% s, 2H, 4,17 dd, J=10,8 Hz, 2H, 3,77 dd, J=10,5 Hz, 2H, 3,60-3,44 m, 1H, ~3,3 m, parcialmente sobreposto com água, 1H, 3,10-2,92 m, 2H, 2,48 s, 3H, 2,45 e 2,35 2 singletos, rotâmeros de amida, Ar- CH_3 , 3H, 2,10-1,97 m, 1H, 1,92-1,52 m, 3H.



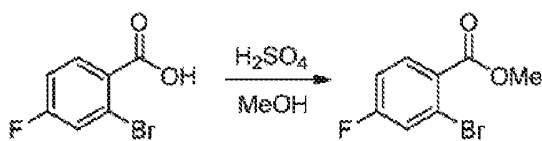
Composto 467. 4-(4-ciano-4-fluoro-2-metil-5-(3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazo)-2-ilbenzoil)piperidin-4-ilbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 1 e composto 2, exceto que ácido 4-fluoro-2-metilbenzóico foi usado no lugar de ácido 2,4 dimetilbenzóico. m/z $[\text{ES}+\text{H}]^+$ 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Composto 468. 4- β -5- β -Acetil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il-4-cloro-2-metilbenzoilpiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 2, exceto que ácido 4-cloro-2-metilbenzóico foi usado no lugar de ácido 2,4-dimetilbenzóico. m/z ES^+ 502 $M+H^+$.

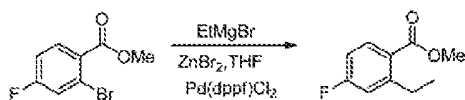


Composto 469. 1- β -2- β -Cloro-5- β -4- β -Fluorofenilpiperidina-1-carbonil-4-metilfenil-6,7-diidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il- β -etanona. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 2 e composto 468. m/z ES^+ 455 $M+H^+$.

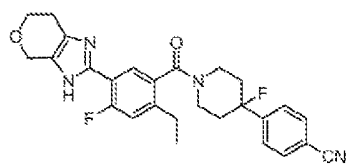


Composto 470.1. Metil 2-bromo-4-fluorobenzoato. Em um frasco de fundo redondo, foi colocada uma solução de ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (21,8 g, 55,5 mmoles, 1.00 equiv) em uma mistura de solvente de ácido sulfúrico (20 mL) e metanol (20 mL). A solução resultante foi agitada por 5h a 85 °C, em seguida, resfriada e concentrada a vácuo. O resíduo foi diluído com etil acetato (200 mL) e lavado com salmoura (200 mL), então, $NaHCO_3$ aquoso (100 mL). Nota:

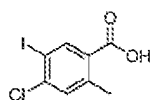
evolução de gás, seco Na_2SO_4 , filtrado e concentrado a vácuo para obter o composto do título como um óleo amarelo claro 22,0 g, 5%.



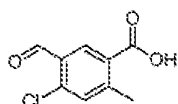
Composto 470.1. Metil 2-etil-4-fluorobenzoato. O composto do título é óleo colorido, 14,5 g, 3% foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para a preparação do composto 48.1 e usando metil 2-bromo-4-fluorobenzoato (composto 470.1, 20,0 g) no lugar de metil 2-bromo-4-metilbenzoato.



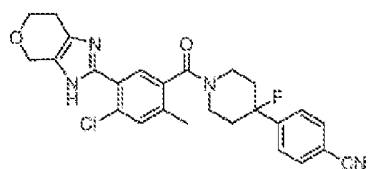
Composto 470. 4-(1-etil-4-fluoro-5-(3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-ilbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 1 e composto 2, exceto que metil 2-etil-4-fluorobenzoato (composto 470.1) foi usado no lugar de ácido 2,4-dimetilbenzóico, e cloridrato de 4-(4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrila (composto 11.2) foi usado no lugar de cloridrato de 4-piperidin-4-ilbenzonitrila (composto 1.5). m/z (ES+) 477 $[M+H]^+$.



Composto 471.1. Ácido 4-cloro-5-iodo-2-metilbenzóico. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 2.1, exceto que ácido 4-cloro-2-metilbenzóico foi usado no lugar de ácido 2,4-dimetilbenzóico.

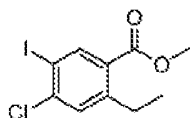


Composto 471.2. Ácido 4-Cloro-5-formil-2-metilbenzóico. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 3%2.2, exceto que ácido 4-cloro-5-iodo-2-metilbenzóico (composto 471.1) foi usado no lugar de ácido 4-ciclobutil-5-iodo-2-metilbenzóico (composto 3%2.1).

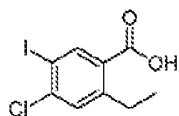


Composto 471. 4-(1-(4-Cloro-2-metil-5-(3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 400, exceto que ácido 4-cloro-5-formil-2-metilbenzóico (composto 471.2) foi usado no lugar de ácido 2-etil-5-formil-4-metilbenzóico (composto 211.4), 3-bromodiidro-2H-piran-4(3H)-ona foi usado no lugar de 3-bromo-5-metildiidro-2H-piran-4(3H)-ona (composto 400.2) e cloridrato de 4-(4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrila (composto 11.2) foi usado no lugar de cloridrato de 4-

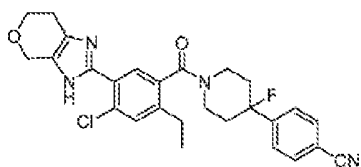
4-(4-iodo-2-cloro-5-etilbenzoi)l-4-piperidino benzonitrila é composto 1.58. m/z é ES+ 472
 $M+H^+$.



Composto 472.1. Metil 4-cloro-2-etil-5-iodobenzoato. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 211.2, exceto que metil 4-cloro-2-etilbenzoato é composto 178.28 foi usado no lugar de metil 2-etil-4-metilbenzoato é composto 48.18.

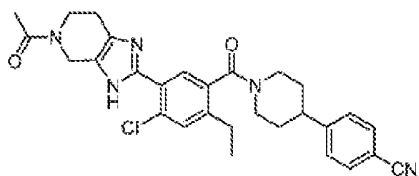


Composto 472.2. Ácido 4-Cloro-2-etil-5-iodobenzóico. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 211.3, exceto que metil 4-cloro-2-etil-5-iodobenzoato é composto 472.18 foi usado no lugar de 2-etil-5-iodo-4-metilbenzoato é composto 211.28.



Composto 472. 4-(4-Cloro-2-etil-5-(3,4,6,7-tetraidropirano[3,4-d]imidazol-2-il)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-il benzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do

composto 400, exceto que ácido 4-cloro-2-etil-5-iodobenzóico úcomposto 472.2õ foi usado no lugar de ácido 2-etil-5-formil-4-metilbenzóico ú211.4õ, 3-bromodiidro-2H-piran-4ú3Hõ-ona foi usado no lugar de 3-bromo-5-metildiidro-2H-piran-4ú3Hõ-ona úcomposto 400.2õ e cloridrato de 4-ú4-fluoropiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 11.2õ foi usado no lugar de cloridrato de 4-úPiperidin-4-ilõbenzonitrila úcomposto 1.5õ. m'z úES+õ 4 3 úM+Hõ⁺.



Composto 473. 4-ú1-ú5-ú5-acetil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilõ-4-cloro-2-etilbenzoilõpiperidin-4-ilõbenzonitrila. O composto do título foi preparado usando manipulações químicas padrão e procedimentos similares àqueles usados para a preparação do composto 2, exceto que metil 4-cloro-2-etil-5-iodobenzoato úcomposto 472.1õ foi usado no lugar de metil 5-iodo-2,4-dimetilbenzoato úcomposto 2.2õ. m'z úES+õ 516 úM+Hõ⁺. ¹H-RMN ú300MHz, CD₃ODõµ δ 7,73-7,54 úm, 4Hõ, 7,53-7,42 úm, 2H õ, 4,75 e 4,70 ú2 singletos, rotâmeros de acetil amida, CH₂, 2Hõ, 4,02-3,88 úm, 2Hõ, 3,68-3,52 úm, 1Hõ, 3,32-3,20 úm, 1Hõ, 3,07-2,88 úm, 2Hõ, 2,88-2,58 úm, 3Hõ, 2,25-2,22 ú2 singletos, rotâmeros de acetil amida, acetil CH₃, 3Hõ, 2,11-1,8 úm, 1Hõ, 1,83-1,53 úm, 3Hõ, 1,3%-1,22 úm, 3Hõ.

Compostos exemplares adicionais são encontrados na Tabela 1.

Exemplo 1 - Inibição de FASN por Compostos da Presente

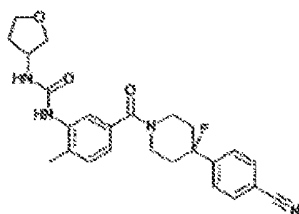
Divulgação

Determinação de atividade bioquímica de FASN: A enzima FASN foi isolada de células SKBr3. SKBr3 é uma linhagem celular de cancro de mama humano com altos níveis de expressão de FASN. Estima-se que FASN compreenda cerca de 25% das proteínas citosólicas nesta linhagem celular. Células SKBr3 foram homogeneizadas em um homogeneizador dounce, então, centrifugadas por 15 minutos a 4 °C para remover matéria particulada. O sobrenadante foi então analisado por teor de proteína, diluído para a concentração apropriada, e usado para medir atividade de FASN. A presença de FASN foi confirmada por análise western blot. Um método similar para isolamento de FASN a partir de células SKBr3 é descrito em Teresa, P. et al. *úClin. Cancer Res.* 200%; 15ú24õ, 7608-7615õ.

Atividade de FASN do extrato de célula SKBr3 foi determinada pela medição tanto da oxidação de NADPH ou da quantidade de coenzima A contendo tiol úCoAõ liberada durante a reação de sintase de ácido graxo. O corante CPM ú7-dietilamino-3-ú4'-maleimidil-fenilõ-4- metilcumarinaõ contém um grupo reativo de tiol que aumenta sua emissão de fluorescência na reação com o grupo sulfidril de CoA. As atividades bioquímicas mostradas na Tabela 1 foram determinadas usando a medição de fluorescência de liberação de CoA através de um procedimento descrito em Chung C.C. et al. *úAssay and Drug Development Technologies*, 2008, 6ú3õ, 361-374õ.

Exemplo 2 - Atividade Antiviral

A atividade antiviral de Estrutura úI-Zõ foi avaliada usando o Sistema replicon de HCV1bu



(1-Z)

O replicon foi construído usando a linhagem celular ET úluc-ubi-neo'ETõ, uma linhagem celular de hepatoma humano Huh7 abrigando um replicon de HCV com um repórter de luciferase estável úLucõ e três mutaçõ es adaptativas de cultura celular úPietschmann, et al ú2002õ J Virol. 76p4008-4021õ. O ensaio de avaliação antiviral de replicon de HCV examinou os efeitos de compostos em seis concentraçõ es de meio log. Alfa-2b de interferon humano foi incluído em cada rodada como um composto de controle positivo. Culturas sub-confluentes da linhagem ET foram plaqueadas em placas de 96 cavidades que são dedicadas para a análise de nũ meros de células úcitotoxicidadeõ ou atividade antiviral e, no dia seguinte, drogas foram adicionadas às cavidades apropriadas. As células foram processadas 72 horas mais tarde quando as células ainda estavam sub-confluentes. IC₅₀ úconcentraçõ es inibindo o replicon em 50% e 10%, respectivamenteõ, IC₅₀ úconcentração reduzindo a viabilidade celular em 50% õ e valores SI úíndice seletivoõ IC₅₀/EC₅₀õ foram determinados. Níveis de replicon de HCV RNA foram avaliados como atividade de Luc derivada de replicon de HCV RNA ou como HCV RNA por TaqMan RT-PCR. Dois métodos foram usados para estimar contagens celulares úcitotoxicidadeõ. Quando o sistema de ensaio Luc foi empregado, o ensaio de proliferação celular CytoTox-1 colorimétrico úPromegaõ foi usado para estimar os nũ meros de células, embora níveis de RNA ribossômico úrRNAõ determinados através de TaqMan RT-PCR foram usados como uma indicação de nũ meros celulares no ensaio à base de RNA. Um resumo dos resultados é mostrado abaixo na Tabela 2.

Tabela 2.

Método	Replicon EC ₅₀ µM	Célula µM	IC ₅₀ Índice de Seletividade
Atividade	0,017	Á32	Á1882
TaqMan RT-PCR	0,105	Á100	Á 5

Exemplo 3- Inibição de FASN Correlata à Inibição de HCV

As atividades antivirais de 15 compostos da presente divulgação únúmeros correlatos aos compostos na Tabela 1õ foram medidas usando o sistema de replicon de HCV. Linhagem celular de replicou 1 b úReplicon HCV 1b'Luc-Neo ú1b Con1 com gene Firefly integradoõõ foi estabelecido seguindo métodos publicados úLohmann et al. ú1%% Science 285ú5424µ110-113, Lohmann et al. ú2001 J Virol. 75ú3 µ1437-144% e Qi et al. (2009) Antiviral Res. 81ú2 µ166-173 usando Huh7 por seleção de G418. O replicon foi montado usando fragmentos de genes sintéticos. A linhagem GT1b possui PV-EKT e contempla 3 mutaç es adaptativas E1202GúNS3õ, T1280IúNS3õ, K1846TúNS4Bõ e a estrutura é Con1. O meio de cultura foi

aõ Suplemento DMEM com 10% FBS, G418 ú250µg/mlõ, estreptomicina ú100µg 'mlõ'penicilina ú100U'mlõ, L-glutamina ú100xõ, NEAA ú100xõ

bõ Meios preparados como segue

iõ 500 ml de meio DMEM úGibco, Cat#11 60-077õ

iiõ 57 ml de Soro Bovino Fetal úGibco, Cat# 16140-071õ

iiiõ 5,7 ml de Penicilina-Estreptomicina úGibco, Cat#15140-122õ

ivõ 5,7 ml de aminoácidos não-essenciais MEM úGibco, Catí111140-050õ

võ 5,7 ml de L-glutamina úGibco, Catí125030-081õ

viõ 574,1 ml de meio + 2,87ml 50mg/ml G418 [final 0,25mg/ml] úGibco, Catí 10131-027õ

Os compostos foram dissolvidos em DMSO para prover uma solução estoque de 10mM ou usados a partir de soluçõ es estoque de DMSO. Os compostos foram diluídos para gerar diluiçõ es em série de 10-pontos meio-log ú3.16-dobasõ para ensaio em placas de 384 cavidades úEcho qualified 384-well PP úLabcyte CatíP-05525õõ mais DMSO em duplicata. Este experimento foi repetido três vezes em três dias diferentes.

As células foram colhidas quando a confluência atingiu %0õ - 100õ . As concentraçõ es de células foram ajustadasapa 8×10^4 células/ml e adicionadas a microplacas de ensaio brancas de 384 cavidades útecido-cultura tratada - Greiner Catí781080õ para alcançar uma densidade celular final de 2.000 células/cavidade. As placas foram incubadas a 5õ Cõ e 37 °C por 72 horas.

Após 72 horas de incuçõ, reagente Bright-Glo Luciferase úPromega, catíE2650õ e Cell Titer Flo úPromega, catíG6080'1'2õ foram preparados e armazenados no escuro enquanto equilibrando para temperatura ambiente. As células tratadas foram equilibradas da mesmka forma para temperatura ambiente. 10 µL de Cell Titer Flo foram adicionados a cada cavidade de células tratadas com composto e incubadas em placas de microtitulaçõ por aprox. 0,5 hora. A viabilidade

celular foi medida usando um leitor Envision disponível de Perkin Elmer para estimar a citotoxicidade. 30 µl de substrato de firefly luciferase foram adicionados a cada cavidade e a quimioluminescência foi medida como um indicador da extensão de replicação de HCV.

A atividade anti-replicon % de inibição é calculada usando a equação

$$\%inibição = \left(1 - \frac{Cmpd - Controle}{DMSO - Controle}\right) \times 100$$

A citotoxicidade é calculada usando a equação

$$\%Citotoxicidade = \left(1 - \frac{Cmpd - Background}{DMSO - Background}\right) \times 100$$

Foi determinada ser uma correlação entre a potência de inibição de FASN e atividade antiviral como ilustrado na Tabela 3 abaixo e Fig. 1. Nota-se que nenhum dos compostos causou citotoxicidade significativa.

Tabela 3

Molécula	IC ₅₀ Bioquímico µM	EC ₅₀ Antiviral µM
1	0,230	0,425
2	0,065	0,12
12	0,370	1,003
14	0,263	0,260
20	0,022	0,011
27	0,107	0,153
43	0,110	0,154
55	0,035	0,034
58	0,025	0,078
67	0,000	0,270
68	0,100	0,301

70	0,037	0,0%%
73	0,040	0,117
152	0,052	0,072
343	0,600	0,624

Exemplo 4 - Inibidores de FASN Retém Atividade contra Mutantes HCV que Conferem Resistência a Agentes Antivirais de Ação Direta

Um dos principais desafios no tratamento de hepatite C é a rápida emergência de resistência em resposta a agentes antivirais de ação direta. A resistência tipicamente resulta quando o vírus gera um ponto mutante que suporta funções virais essenciais, mas impede que agentes antivirais se liguem. Três inibidores de FASN úcompostos 55, 20, e 70õ foram testados por sua capacidade de inibir mutantes de HCV que conferem resistência a agentes antivirais representativos. Cada um destes mutantes foi introduzido em um constructo de GT1b com base em uma estrutura de Con1 contendo o gene PVIRES-Luciferase Ubi-Neo e abrigando 1 mutação adaptativa úS2204Iõ. úLohmann et al. ú1%%õ Science 285ú5424õp110-113, Lohmann et al. ú2001õ J. Virol. 75ú3õp1437-144% e Qi et al. ú200õ Antiviral Res. 81ú2õp166-173õ. As atividades antivirais foram medidas pelo método descrito no Exemplo 3.

As mutações estudadas são mostradas na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4. Mutações Estudadas

Mutante	Referência
NS3 A156T	Susser et al <u>J. Clin. Virol.</u> 52ú4õ,321-327 ú2011õ e referências aqui

NS3 R155K	Susser et al <u>J. Clin. Virol.</u> 52, 321-327 2011 e referências aqui
NS4B H4R	Rai et al. <u>Antiviral Res.</u> 90, 103-101 2011
NS5A Y333H	Fridell et al <u>Antimicrob. Agents Chemother.</u> 54, 3641-3650 2010
NS5B M423I	Sítio não-nucleosídico Troke et al. <u>Antimicrob. Agents Chemother.</u> 56, 1331-1341 2012
NS5B S282T	Sítio não-nucleosídico Dutartre et al. <u>Antimicrob. Agents Chemother.</u> 50, 4161- 4166 2006

Um inibidor alostérico de NS4B conhecido como Composto A, um inibidor de NS5A conhecido como Composto B, um inibidor de NS5B não-nucleosídico conhecido como Composto C, um inibidor de NS3/NS4A protease conhecido como Composto D e um inibidor de NS5B nucleosídico conhecido como Composto E foram testados em paralelo com os inibidores de FASN da presente divulgação para confirmar o desempenho das mutações de resistência.

EC₅₀'s antivirais para os vários compostos contra o painel de mutantes, juntamente com eixo relativo em EC₅₀ relativo ao replicon do tipo selvagem GT1b são mostrados abaixo. A variação de ensaio normal é $\pm$ 3-4 vezes. Desvios de EC₅₀ fora desta faixa implicam em resistência e são indicados em negrito. Os 3 inibidores de FASN retêm atividade através do painel de mutantes, enquanto que agentes antivirais de ação direta apresentam resistência contra mutações em seus respectivos sítios de ligação.

Tabela 5. EC₅₀'s Antivirais.

Composto	EC ₅₀ (nM)						
	Tipo	NS3	NS3	NS4B	NS5A	NS5B	NS5B

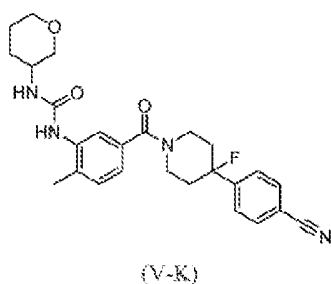
	Selvagem 1b	A156T	R155K	H 4R	Y 3H	M4231	S282T
55	4 ,63	143,00	156,10	67,31	10 ,40	1 ,22	73,30
20	16,71	44,06	25,46	17,02	32,00	1 ,70	25,60
70	3 ,18	4 ,7	43,7	1 36,00	108,0	0 58,6	56,0
Composto A	261,00	232,2	20 ,60	2813,00	n.t.	126,60	n.t.
Composto B	0,01	0,01	n.t.	n.t.	0,28	0,01	0,01
Composto D	0,67	105,00	236,60	0,3	n.t.	1,54	n.t.
Composto C	4,27	4,57	8,43	4,61	3,00	34,0	0 3,00
Composto E	583,70	8 0,0	0 n.t.	n.t.	106 ,0	15 ,30	15650,0

Tabela 6. Eixo de dobras em EC₅₀ em relação a tipo selvagem

Composto	Sítio de Ligação de HCV	Eixo de dobra em EC ₅₀ em relação a tipo selvagem					
		NS3 A156T	NS3 R155K	NS4B H 4R	NS5A Y 3H	NS5B M4231	NS5B S282T
55		2,88	3,15	1,36	2,20	0,3	1,48
20		2,64	1,52	1,02	1,2	1,18	1,53
70		1,28	1,12	0,2	2,78	1,50	1,45
Composto A	NS4B	0,8	0,80	10,78	n.t.	0,4	n.t.
Composto B	NS5A	1,00	n.t.	n.t.	35,13	0,75	0,88
Composto D	NS3'4A	156,46	352,56	0,58	n.t.	2,2	n.t.
Composto C	NS5B únão-nucô	1,07	1,%8	1,08	0,70	7,%%	0,70
Composto E	NS5B únucô	1,53	n.t.	n.t.	1,83	0,27	26,81

Exemplo 5 - Inibidores de FASN Úteis em Terapias de Combinação

Este exemplo descreve a atividade antiviral *in vitro* e citotoxicidade do composto da Estrutura úV-Kõ em combinação com IFN- α , Ribavirina, Compostos B, C, D e E contra uma linhagem celular de replicon GT1b de HCV.



Materiais

Vírus O plasmídeo de replicon GT1b foi montado usando fragmentos de gene sintético. O genoma de replicon contém segmentos de gene PVIREs-Luciferase Ubi-Neo e abriga 1 mutação adaptativa úS22041õ, e a estrutura é Con1. A linhagem celular de replicon GT1b foi estabelecida pelos seguintes métodos publicados.

Meio e Reagentes A Tabela 7 abaixo prove detalhes em relação aos reagentes do meio de cultura usados neste exemplo.

Tabela 7. Lista de reagentes do meio de cultura

Reagente	Fornecedor	Nº mero do Catálogo
Dimetil sulfóxido (DMSO)	Sigma	Cat #3486%-100ML
DMEM	Invitrogen	Cat #11%60-044
Soro Bovino Fetal (FBS)	Gibco	Cat #16140
Pen-Strep	Invitrogen	Cat #15140-122

Aminoácidos essenciais MEM	não-Invitrogen	Cat 111140-050
L-Glutamina	Invitrogen	Cat 125030-081
G418 úgeneticina	Gibco	Cat 110131-027
Tripsina' EDTA	Invitrogen	Cat 125200-072
DPBS' Modified	Hyclone	SH30028.01B
Placa de 96 cavidades	Greiner	Cat 165500
Cell Titer Flo	Promega	Cat 1G6082
Bright-Glo	Promega	Cat 1E264B

Instrumentos Analíticos Os seguintes instrumentos analíticos foram usados para realizar o ensaio neste exemplo

- POD-810
- Topcount úPE
- Envision úPE
- Multidrop úThermo

Métodos:

Preparação de placas de composto para teste de composto único Compostos foram fornecidos como pós secos e foram reconstituídos em DMSO para gerar soluções estoque. O sistema POD-810 foi usado para gerar diluições em série de 10 pontos meio-log ú3.16-vezes para o ensaio em placas de 96 cavidades. As concentrações de teste mais altas são detalhadas para cada composto na Tabela 8.

Protocolos de Ensaio úcompostos únicos Cada composto foi analisado com diluições em série de 3.16-vezes úmeio log para 10 concentrações mais DMSO em duplicata. Células GT1b

de replicon de HCV foram colhidas e ajustadas para uma concentração celular de 8×10^4 células/ml. Um Multidrop foi usado para plaquear 100 µl/l em 96 microplacas de ensaio para alcançar uma densidade celular final de 8.000 células/cavidade. As placas foram incubadas a 5% de CO₂, 37 °C por 72 horas.

Ao final das 72 horas de incubação, a atividade antiviral e citotoxicidade foram medidas. Reagente Bright-Glo Luciferase e Cell Titer Flo foram preparados e armazenados no escuro equilibrando para temperatura ambiente. As placas de células foram deixadas equilibrar para temperatura ambiente também. Um Multidrop foi usado para adicionar 20 µL de Cell Titer Flo a cada cavidade de células livres de composto e tratadas com composto. As placas são incubadas por 1 hora, e a viabilidade celular é medida em um leitor Envision para cálculo de citotoxicidade. Cinquenta microlitros de substrato de firefly luciferase são adicionados a cada cavidade, incubados por 2 minutos, e a quimioluminescência é medida para cálculo de EC₅₀.

A atividade anti-replicon foi de inibição foi calculada usando a seguinte equação

$$\% \text{ Inhibition} = \left[\frac{1 - \frac{\text{Composto-background}}{\text{DMSO-background}}}{1} \right] \times 100$$

Compostos de teste e configuração do ensaio para estudos de combinação de dois compostos Os DMSO estoques dos compostos usados no teste de composto único foram também usados nesta análise. As matrizes de diluição de combinação foram geradas por POD-810 em microplacas de ensaio de 96 cavidades. O sistema POD-810 foi usado para gerar diluições em série de 2 vezes, 7-pontos em um formato de matriz. A

concentração máxima testada para cada composto é detalhada abaixo.

Tabela 8. Atividades esperadas e concentrações superiores de compostos testados em agente único e estudos de combinação.

Composto	EC50 de Mais alta GT1b Esperado μM	Mais alta concentração para teste de agente único μM	Mais alta concentração para teste de combinação μM
☒ V-Kõ	0,060	10,0	0,100
Composto D	0,0014	0,032	0,0032
Composto C	0,018	10,0	0,032
Composto B	0,00000%	0,001	0,000032
Composto E	4,030	100,0	10,0
IFN	64, %4 IU/ml	1000 IU/ml	10,0 IU/ml
Ribavirina	26,830	320,0	100,0

O composto de estrutura ☒ V-Kõ foi testado sozinho e em combinação com compostos detalhados na Tabela %. Cada composto foi também testado sozinho como um agente único.

Tabela %. Combinações de compostos para avaliação *in vitro*.

Regime	Combinação
1	☒ V-Kõ + Composto D
2	☒ V-Kõ + Composto C
3	☒ V-Kõ + Composto B
5	☒ V-Kõ + Composto E
6	☒ V-Kõ + IFN α
7	☒ V-Kõ + RBV

Configuração do Ensaio ☒ combinações de duas drogas. Cada composto foi avaliado com diluições em série de 2-vezes

para 7 concentrações em formato de matriz mais cada droga sozinha. Células GT1b de replicon HCV foram colhidas e ajustadas para uma concentração celular de 8×10^4 células/ml. Um Multidrop foi usado para plaquear 100 µL em microplacas de 6 cavidades para alcançar uma densidade celular final de 8.000 células/cavidade. As placas foram incubadas a 5% CO₂, 37 °C por 72 horas.

Ao final das 72 horas de incubação, a atividade antiviral e citotoxicidade foram medidas. Reagente Bright-Glo Luciferase e Cell Titer Flo foram preparados e armazenados no escuro enquanto permitindo equilibrar para temperatura ambiente. As placas de células foram deixadas equilibrar para temperatura ambiente também. Um Multidrop foi usado para adicionar 20 µL de Cell Titer Flo a cada cavidade de células livres de composto e tratadas por composto. As placas foram incubadas por 1 hora, e a viabilidade celular foi medida em um leitor Envision para cálculo de citotoxicidade. O líquido foi então removido das placas, após o que 50 µL de PBS e 50 µL de solução de substrato de firefly luciferase foram adicionados a cada cavidade, após um período de incubação de 2 minutos, quimioluminescência (para cálculo de replicação de HCV) foi medida. Os dados foram analisados usando MacSynergyTM II.

Resultados do Ensaio:

Atividade e citotoxicidade dos compostos. Os valores de EC₅₀ e CC₅₀ são resumidos abaixo na Tabela 10.

Tabela 10. EC₅₀ e CC₅₀ de Cada Composto de Teste

Composto	GT1B
----------	------

	EC ₅₀ μ M	EC ₅₀ Esperado μ M	CC ₅₀ μ M
úV-K	0,04	0,06	10
Composto D	0,0021	0,0014	0,032
Composto C	0,006	0,018	10
Composto B	0,000012	0,00000	0,001
Composto E	2,410	4,03	100
IFN- α μ g/ml	1,34	1	1000
RBV	32,750	26,83	23

Efeito de Combinação. O efeito de combinação dos pares de composto foi calculado usando MacSynergyTMII e tais resultados estão resumidos na Tabela 11 abaixo.

Tabela 11. Resumo dos efeitos de combinação dos pares de composto

Composto 1 úconc max	Composto 2 úconc max	MacSynergy TM II			
		Gráfico de Sinergia 50%			
		SINERGIA	Volume de Log	ANTAGONISMO	Volume de Log
úV-K	Composto D	16,7	1,51	-13,03	-1,18
	Composto C	2,3	0,27	-0,2	-0,83
	Composto B	6,75	0,61	-7,11	-0,64
	Composto E	1,08	0,1	-7,81	-0,73
	IFN- α	5,44	0,4	-24,88	-2,25
	RBV	1,64	0,15	-3,52	-0,32

±Nenhuma das combinações causa citotoxicidade.

Conclusões

Os fatores Z dos pares de composto resumidos na Tabela 12 indicam que o ensaio de qualidade é melhor do que o padrão QC.

Tabela 12. Resumo do fator Z dos pares de composto

Pares de Droga	Fator Z		
	Placa 1	Placa 2	Placa 3
úV-Kõ + Composto D	0,68	0,86	0,83
úV-Kõ + Composto C	0,66	0,78	0,65
úV-Kõ + Composto B	0,70	0,83	0,84
úV-Kõ + Composto E	0,72	0,76	0,74
úV-Kõ + IFN- α	0,75	0,70	0,66
úV-Kõ + RBV	0,78	0,78	0,72

Os valores de EC₅₀ dos compostos individuais na matriz de combinação úresumidos na Tabela 13õ são consistentes com os dados de EC₅₀ obtidos para inibição de composto único na Tabela 10.

Tabela 13. Resumo de EC₅₀ de dose única em combinação de composto

Composto	GT1b	
	EC ₅₀ úµMõ e ensaio de faixa de dose	EC ₅₀ úµMõ de dose única em combinação de droga
õ V-Kõ	0,04	0,07
Composto D	0,0021	0,0017
Composto C	0,006	0,00%
Composto B	0,000012	0,00000%
Composto E	2,41	1,7%
IFN- α õ IU' mLõ	1,34	3,43
RBV	32,75	31,63

O composto da Estrutura $\text{úV-K}\text{õ}$ demonstrou ter atividade antiviral adicional sem citotoxicidade aumentada em combinação com agentes que representam uma variedade de mecanismos. Estes resultados são resumidos na Tabela 14 abaixo.

Tabela 14. Resumo de mecanismos antivirais que são adicionais com o composto da Estrutura $\text{úV-K}\text{õ}$. O termo "antiviral de ação direta" $\text{úDAA}\text{õ}$ se refere a um composto que se liga a e inibe uma proteína viral, em vez de uma proteína hospedeira.

<u>Molécula</u>	<u>Mecanismo</u>	<u>Classe</u>
IFN- α	Defesa celular	Hospedeiro
RBV	Múltiplos	Hospedeiro
Composto D	HCV Protease	DAA
Composto B	Inibidor de NS5A	DAA
Composto C	Inibidor de NS5B	DAA
Composto E	Inibidor de NS5B	DAA

IFN- α e RBV representam cuidado padrão atual para tratamento de infecção por Hepatite C, e os inibidores de HCV protease Telaprevir e Boceprivir foram recentemente aprovados. A atividade antiviral adicional e falta de citotoxicidade aumentada em combinação com IFN- α e RBV adicionalmente sugerem que compostos desta invenção não irão interferir com processos hospedeiros críticos, tais como defesa celular $\text{úIFN-}\alpha\text{õ}$ ou biossíntese de nucleotídeo de guanidina $\text{úRBV}\text{õ}$. Compostos desta invenção, tais como o composto de Estrutura $\text{úV-K}\text{õ}$ devem, portanto, ser terapeuticamente úteis se administrados em regimes de

combinação com técnicas padrão de cuidado. Além disso, as atividades antivirais adicionais observadas com Composto B, Composto C, e Composto E sugerem que moléculas desta invenção, tais como o composto de Estrutura UV-Kõ podem ser produtivamente combinadas com agentes atualmente em desenvolvimento que tem como alvo mecanismos mais novos úpor exemplo, inibidores de NS5A e NS5Bõ.

Exemplo 6 - Atividade Anti-tumor - Ensaio de Citotoxicidade Multiplexada

A células foram cultivadas em RPMI1640, 10% FBS, 2mM L-alanil-L-Glutamina, 1 mM Na piruvato ou um meio especial em uma atmosfera umidificada de 5% Cõ a 37 °C. As células foram semeadas em placas de 384 cavidades e incubadas em uma atmosfera umidificada de 5% Cõ a 37 °C. Os compostos foram adicionados 24 horas após semeamento das células. Ao mesmo tempo, uma placa de célula não tratada no tempo zero foi gerada.

Após um período de incubação de 72 horas, as células foram fixadas e manchadas com anticorpos fluorescentemente rotulados e corante nuclear para permitir visualização de núcleos, células apoptóticas e células mitóticas. Células apoptóticas foram detectadas anticorpo anti-caspase 3 anti-ativo. Células mitóticas foram detectadas usando um anticorpo de fosfo-histona-3.

Os compostos foram diluídos em série em incrementos de meio-log 3.16-vezesõ e avaliados em 10 concentrações em uma concentração de ensaio final de 0,1% DMSO a partir da mais alta concentração de teste especificada no capítulo de informação de amostra. Microscopia de fluorescência automatizada foi realizada usando um Analisador Celular GE

Healthcare IN 1000, e imagens foram coletadas com uma objetiva de 4X.

Imagens tiff de doze bits foram adquiridas usando o Analisador InCell 1000 3.2 e analisadas com software Developer Toolbox 1.6. Valores de EC_{50} e IC_{50} foram calculados usando regressão não-linear para ajustar dados a um ponto sigmoidal 4, modelo de resposta de dose One-Site de 4 parâmetros, onde y é ajustado $=A + \frac{[B-A]}{1 + x^D}$. Ajuste de curva, cálculo de EC_{50} , IC_{50} e geração de relatório são realizados usando um software à base de MathIQ de mecanismo de redução de dados personalizado AIM.

O ensaio de citotoxicidade utiliza uma técnica de análise à base de imagem celular onde células são fixadas e manchadas com anticorpos fluorescentemente rotulados e corante nuclear para visualizar núcleos e células apoptóticas e mitóticas. Células mitóticas são detectadas usando um anticorpo de caspase-3 anti-ativo. Células mitóticas são detectadas usando um anticorpo de fosfo-histona-3.

A proliferação celular é medida pela intensidade de sinal do corante nuclear incorporado. A saída do ensaio de proliferação celular é referida como a contagem celular relativa. Para determinar o fechamento da proliferação celular, a saída de dados de proliferação celular é transformada em percentagem de controle POC usando a seguinte fórmula:

$$POC = \frac{\text{contagem celular relativa} \times \text{cavidades de composto}}{\text{contagem celular relativa} \times \text{cavidades de veículo}} \times 100$$

A placa não tratada no tempo zero é usada para determinar o número de duplicações em um período de ensaio de 72 horas. Número de duplicações em 72 horas = $\text{LN}[\text{Número Celular } \times \text{ fechamento em 72 horas}] \pm \text{Número celular } \times \text{ tempo zero} \times \text{LN} 2$. A saída de cada biomarcador é dobrada sobre background de veículo normalizado para a contagem celular relativa em cada cavidade.

O marcador de caspase-3 rotula células dos estágios iniciais e posteriores da apoptose. A saída é mostrada como um aumento de células apoptóticas sobre background de veículo normalizado para contagem celular relativa em cada cavidade. Concentrações de composto de teste que causam indução de 5 vezes no sinal de caspase-3 indica significativa indução de apoptose. Cavidades com concentrações superiores ao IC_{50} de contagem celular relativa são eliminadas da análise de indução de caspase-3.

O marcador de fosfo-histona-3 rotula células mitóticas. A saída é mostrada como uma indução de dobra de células mitóticas sobre background de veículo normalizado para a contagem celular relativa em cada cavidade. Quando a indução de dobra de sinal de célula mitótica sobre o background é ~ 1 , não há "nenhum efeito" no ciclo celular. Dois ou mais aumentos de dobra em sinal de fosfo-histona-3 sobre o background de veículo indica indução de composto de teste significativa de bloco mitótico.

Duas ou mais reduções de dobra no sinal de fosfo-histona-3 podem indicar o bloco de G1/S apenas quando os níveis de citotoxicidade estão abaixo do IC_{50} de contagem celular relativa medido. Quando 2 ou mais reduções de dobra no sinal de fosfo-histona-3 são observadas em concentrações superiores ao IC_{50} de contagem celular relativa, a redução

em contagens celulares relativas são provavelmente devido a um efeito de citotoxicidade geral em vez de um bloco de fase G1'S real. Cavidades com concentrações superiores ao IC₅₀ de contagem celular relativa são eliminadas da análise de fosfo-histona-3.

Proliferação celular medida por contagens de células relativas foram o critério para resposta positiva.

Apoptose

Aumento de 5 vezes em sinal de caspase 3 ativado indica uma resposta a apoptose

Mitose

Aumento de 2 vezes em fosfo-histona-3 indica bloco mitótico

Redução de <2 vezes em fosfo-histona-3 indica bloco G1'S

Tabela 15. Resultados

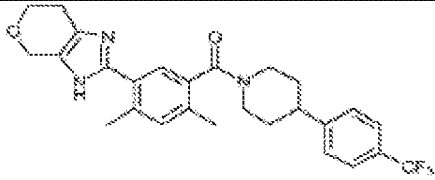
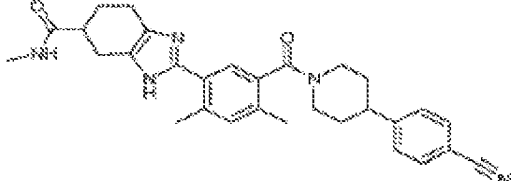
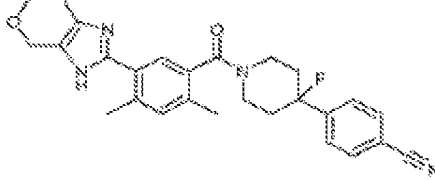
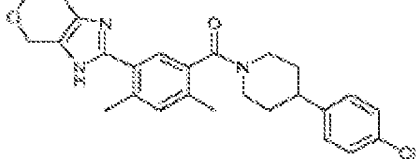
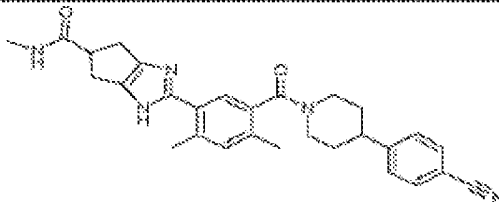
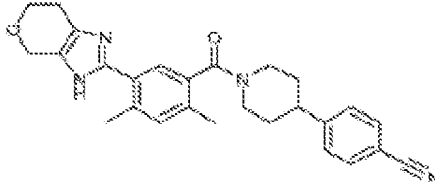
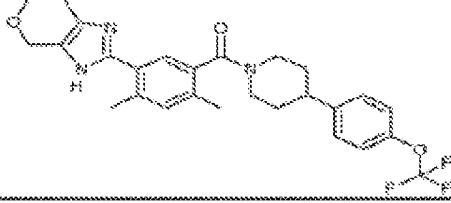
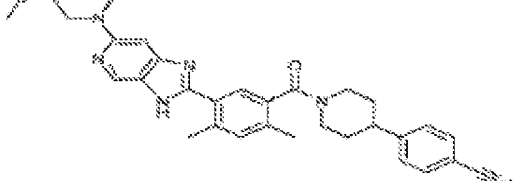
Composto	IC ₅₀ Bioquímico (µM)	Bloco de ciclo celular G1'S (µM)	Bloco de ciclo celular G2'M max	Indução de Dobra de Apoptose Max
205	0,220	0,160	1,36	2,3%
%5	0,030	0,012	0,4	2,45
142	0,140	0,031	1,28	2,34
153	0,060	0,014	1,17	2,55
427	0,080	0,01%	1,00	2,3%
42	0,070	0,013	1,0%	2,20
48	0,170	0,027	1,27	2,20

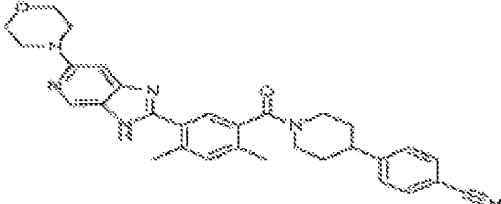
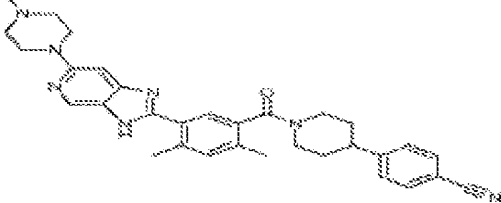
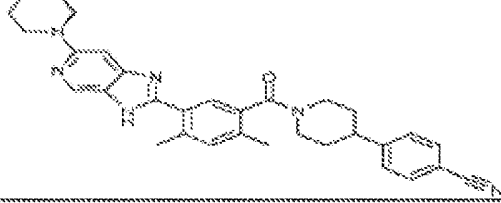
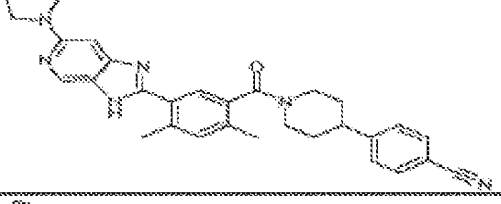
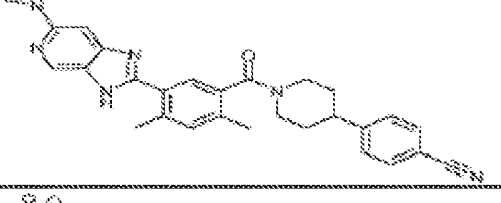
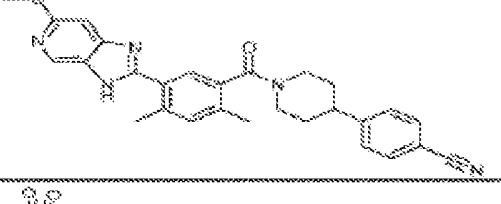
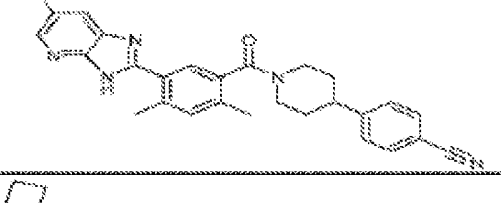
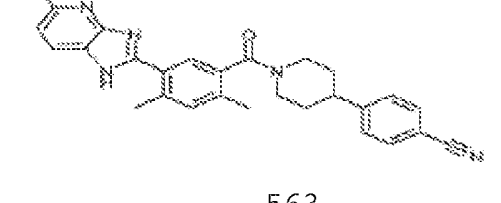
156	0,030	0,031	1,28	2,58
182	0,150	0,030	1,54	2,07
183	0,170	0,031	1,00	2,40

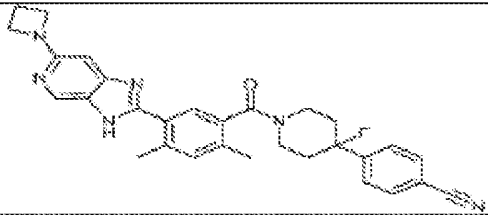
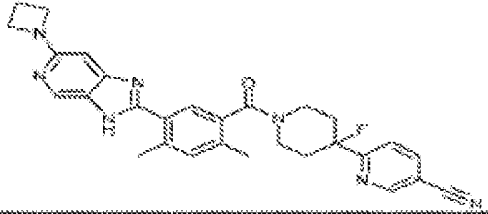
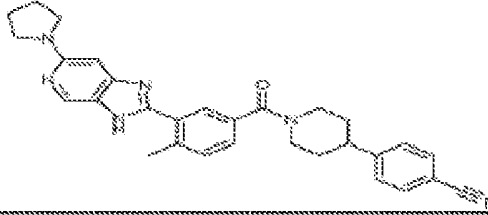
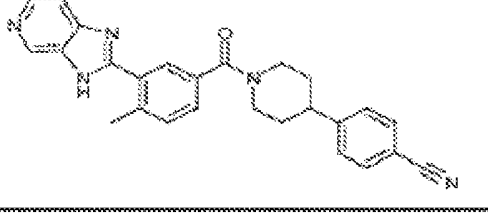
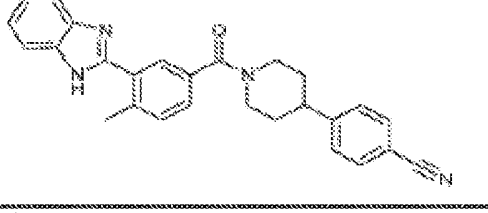
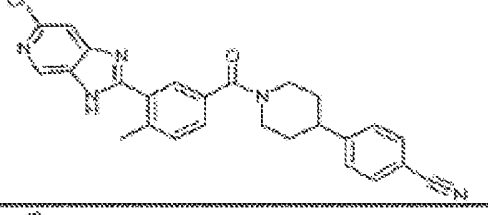
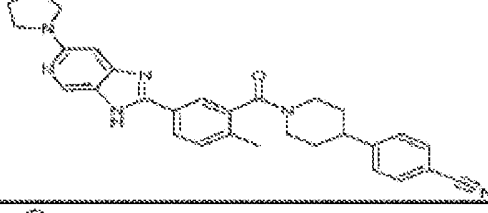
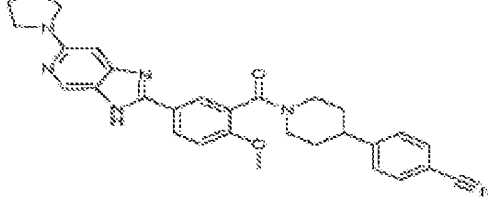
Embora aspetos preferidos da presente invenção tenham sido mostrados e descritos neste documento, será óbvio àqueles versados na técnica que tais aspetos são providos para fins de exemplo apenas. Diversas variações, alterações e substituições irão ocorrer àqueles versados na técnica sem se afastar da invenção. Deve ser entendido que várias alternativas aos aspetos da invenção descritos neste documento podem ser empregues na prática da invenção. Pretende-se que as seguintes reivindicações definam o âmbito da invenção e que métodos e estruturas dentro do âmbito das reivindicações e seus equivalentes sejam cobertos por elas.

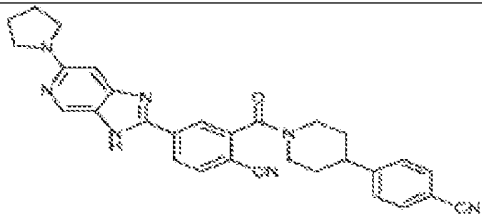
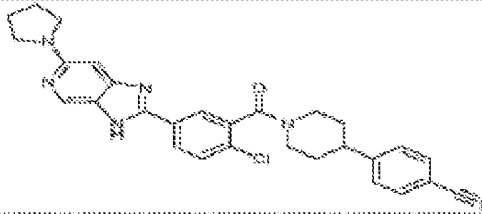
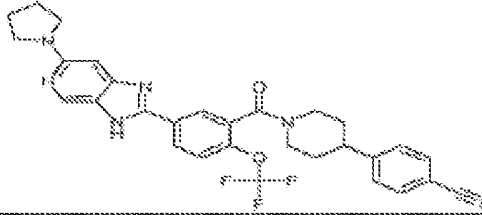
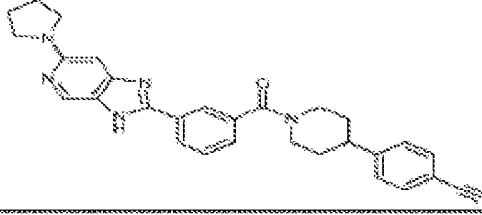
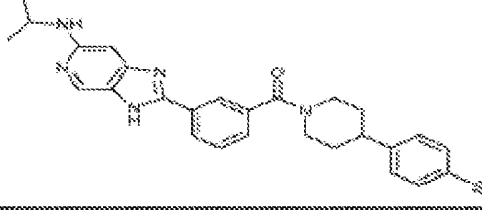
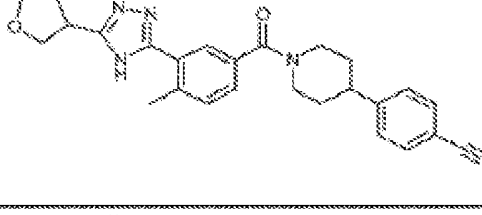
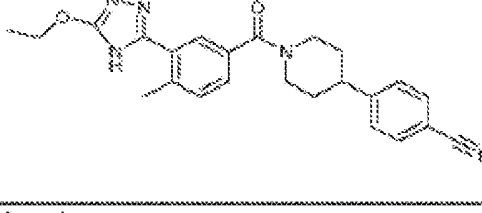
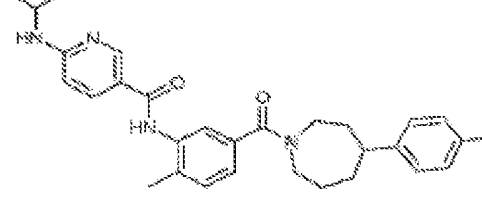
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN (µM)
----	-----------	-------------------------------

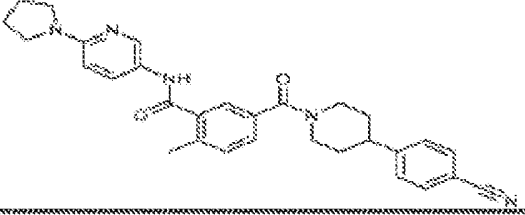
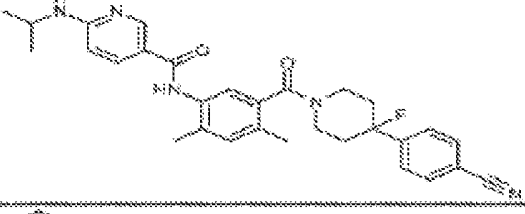
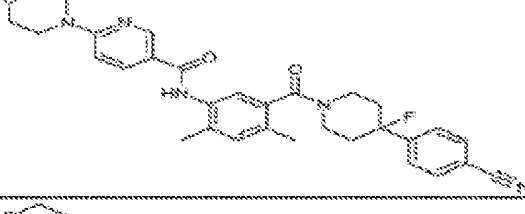
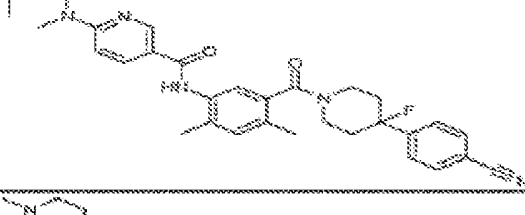
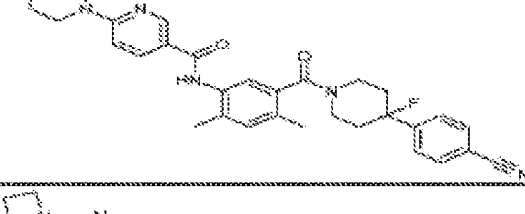
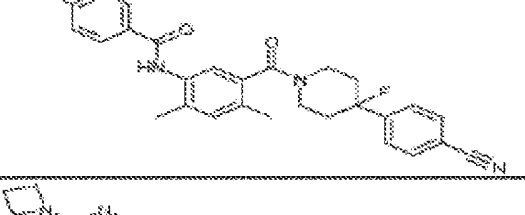
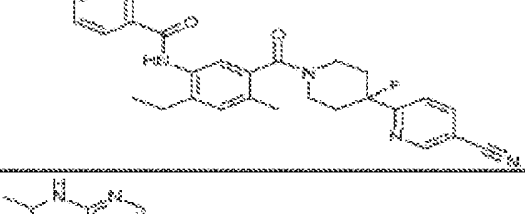
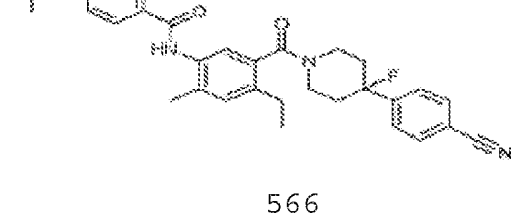
1		0.230
2		0.065
2.9		0.060
3		0.146
4		0.200
5		0.055
6		0.360
7		0.050

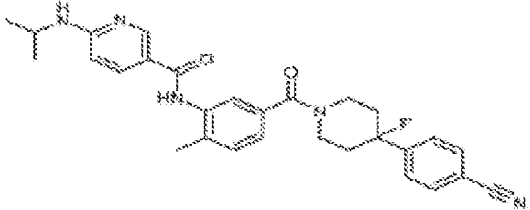
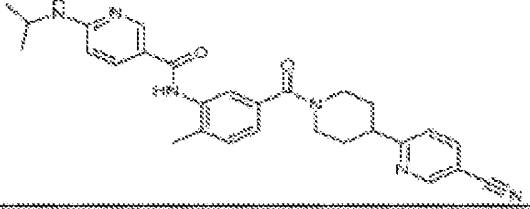
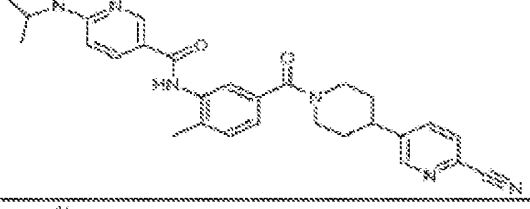
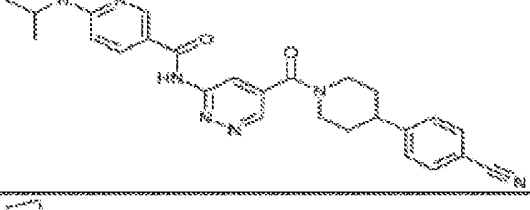
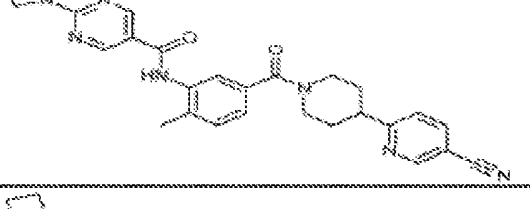
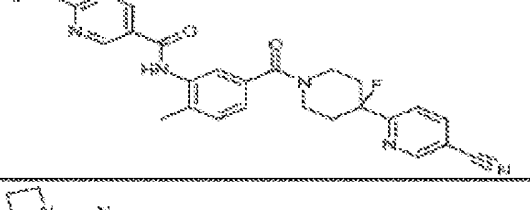
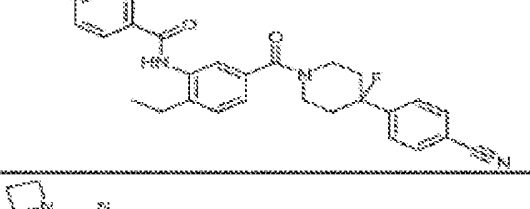
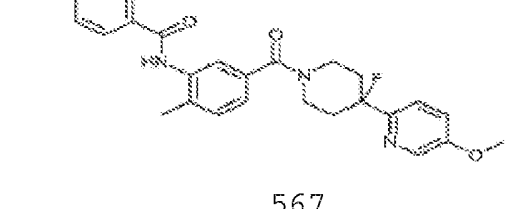
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μM
8		0.125
9		0.040
11		0.170
12		0.370
13		0.260
14		0.263
15		0.180
16		0.058

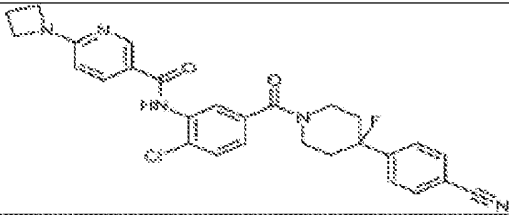
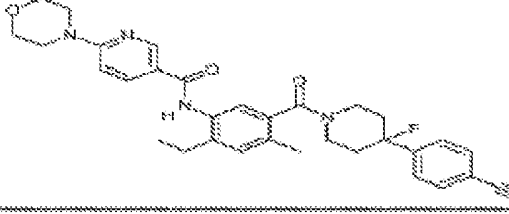
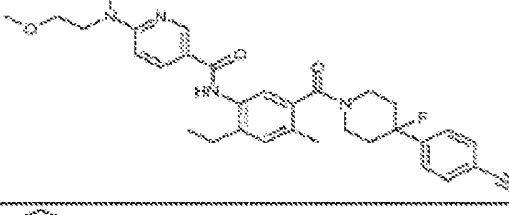
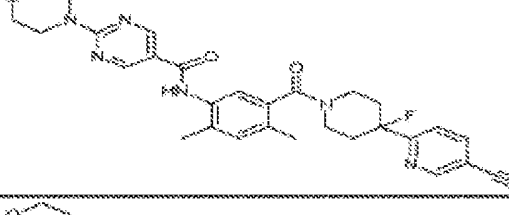
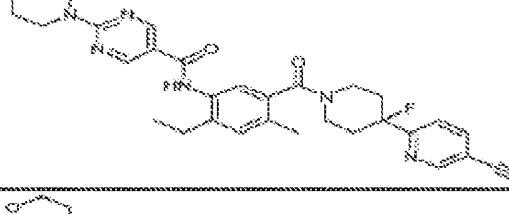
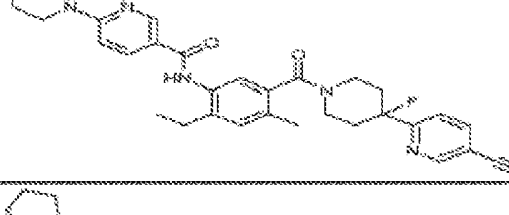
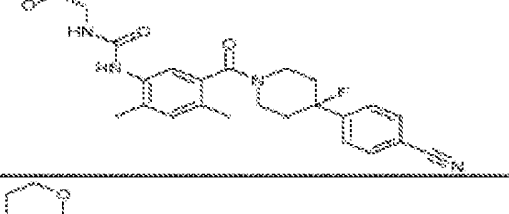
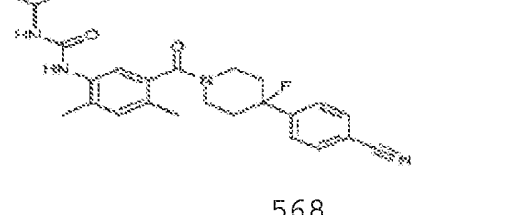
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
17		0.073
18		0.990
19		0.870
20		0.022
21		0.045
22		0.085
23		0.070
24		0.070

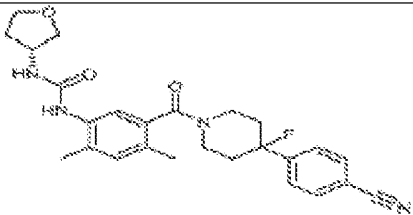
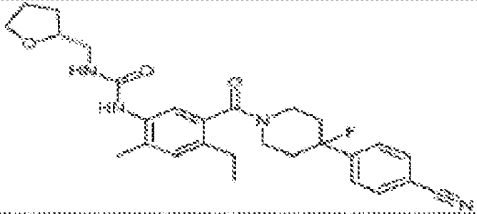
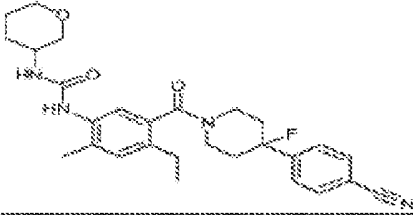
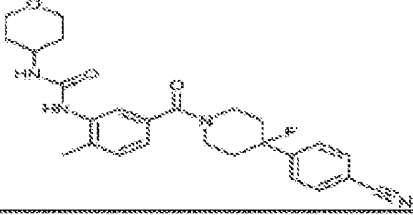
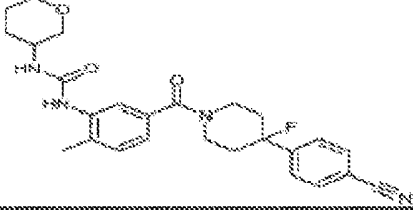
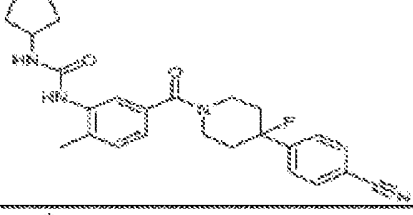
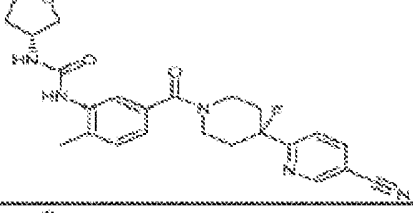
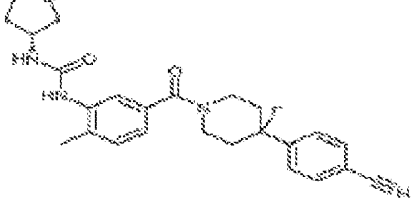
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
25		0.150
26		7.195
27		0.107
28		0.490
29		0.980
30		0.320
31		0.060
32		0.215

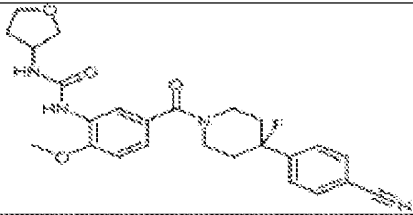
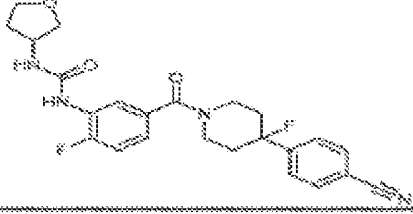
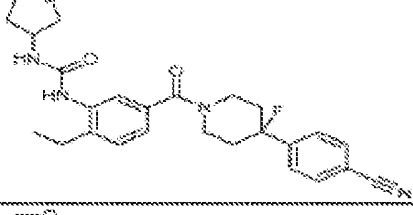
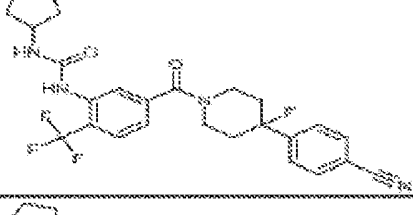
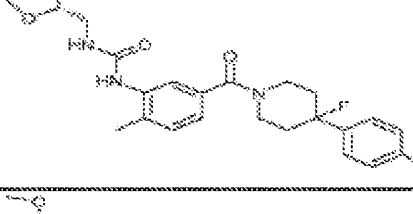
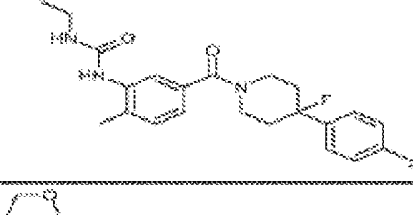
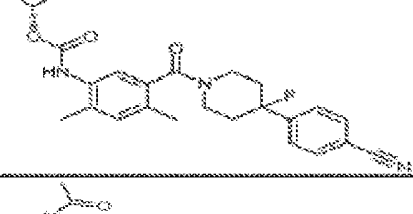
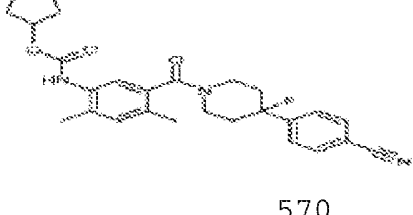
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
33		7.500
34		0.080
35		25.083
36		0.130
37		0.675
38		2.345
39		1.710
40		0.050

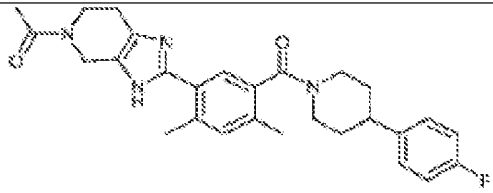
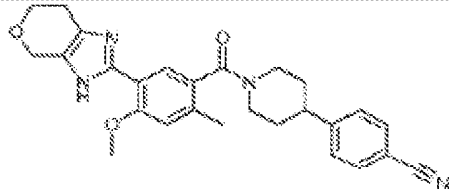
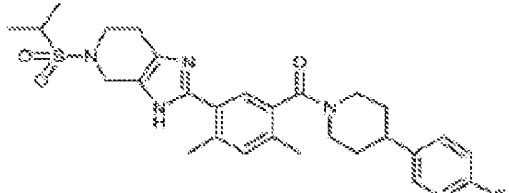
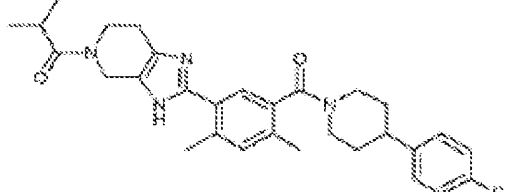
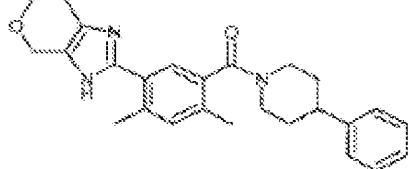
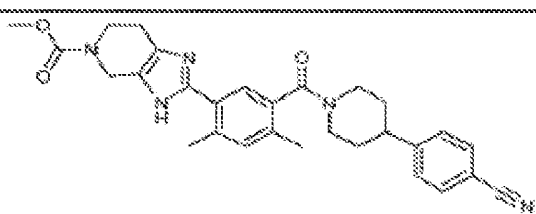
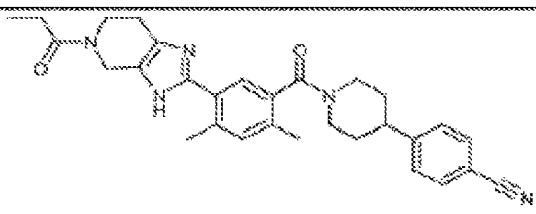
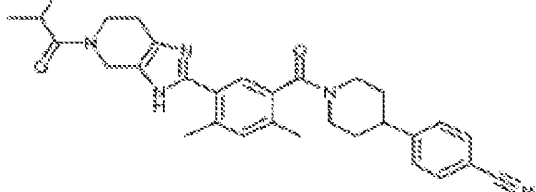
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
41		0.035
42		0.067
43		0.110
44		0.180
45		0.147
46		0.050
47		0.230
48		0.170

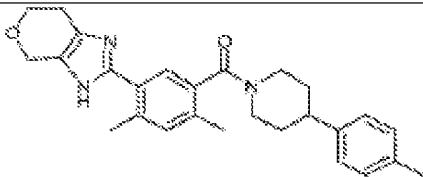
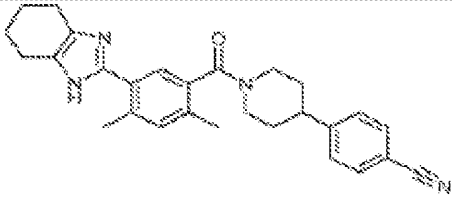
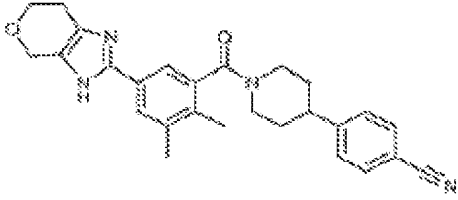
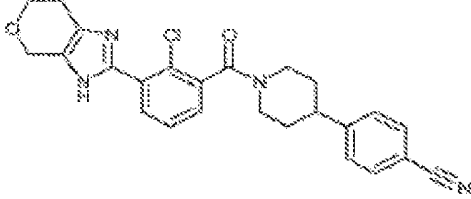
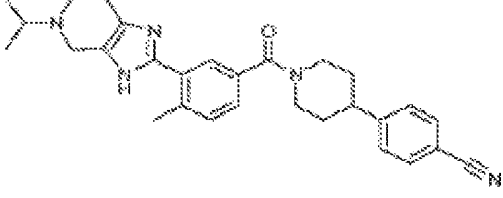
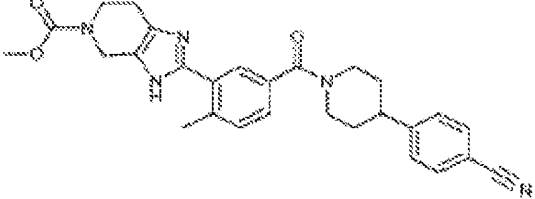
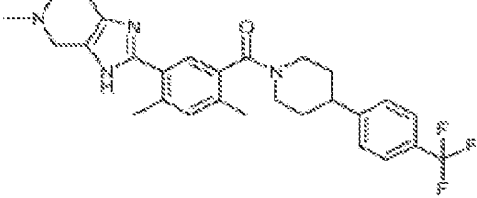
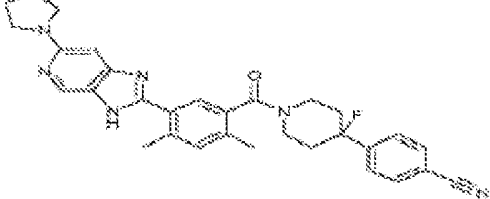
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
49		0.040
50		0.520
51		1.700
52		31.650
53		1.970
54		0.310
55		0.035
56		2.800

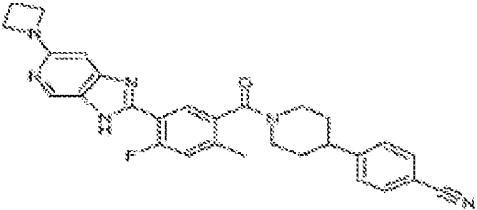
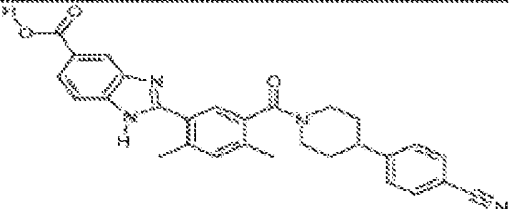
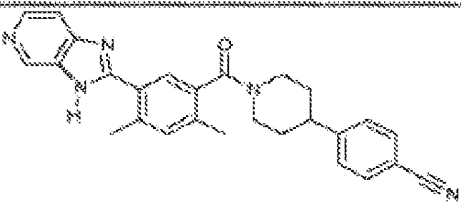
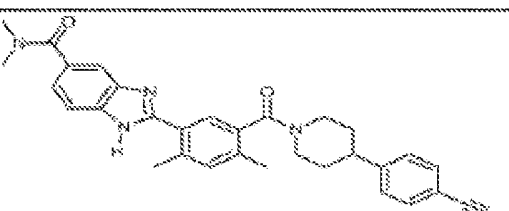
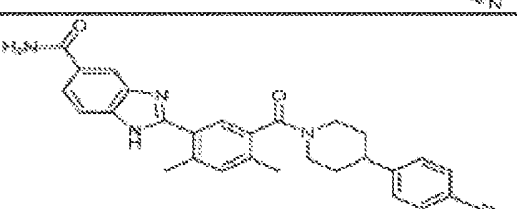
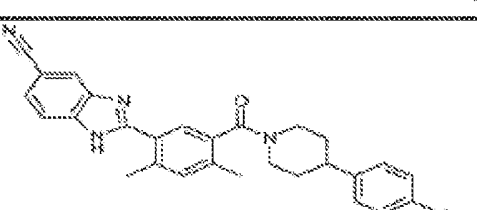
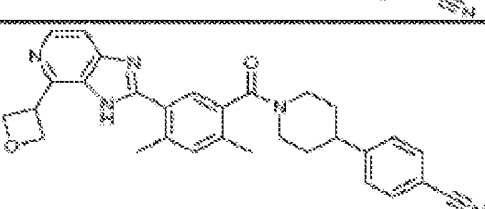
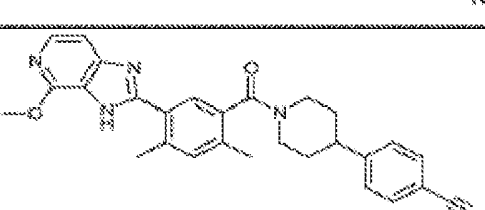
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μM
57		0.030
58		0.025
60		0.045
61		0.230
62		0.093
63		0.510
64		0.170
65		0.090

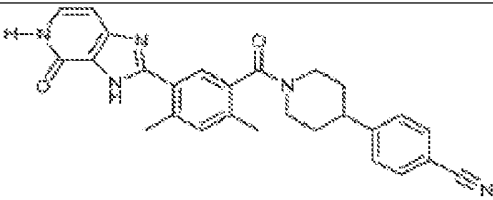
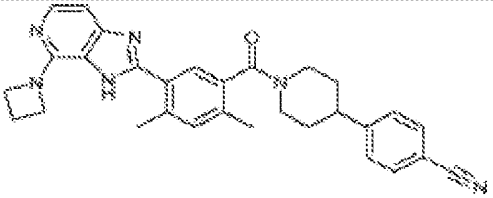
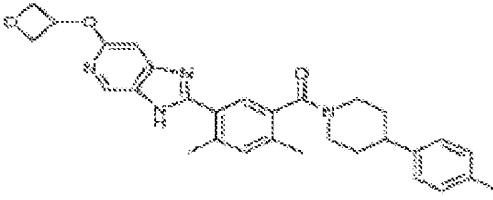
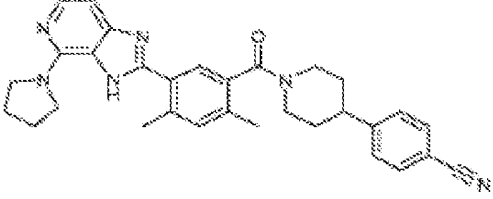
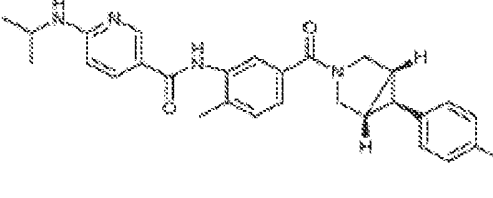
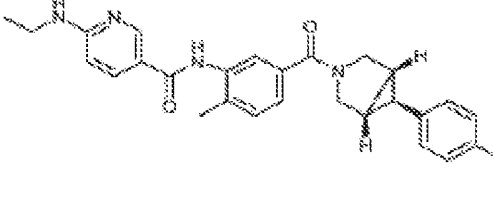
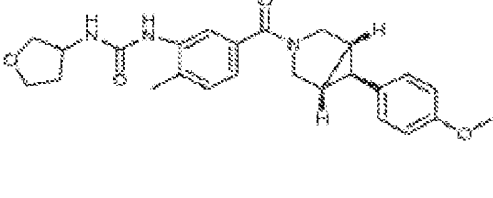
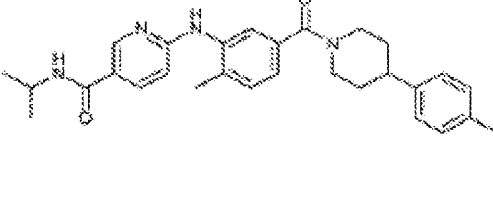
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
66		0.230
67		0.090
68		0.100
69		0.065
70		0.037
71		0.030
72		0.200
73		0.040

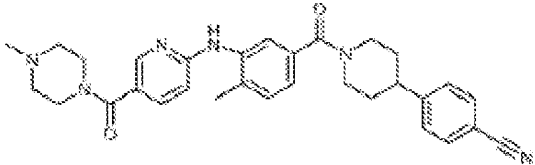
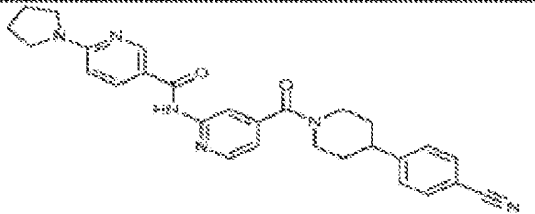
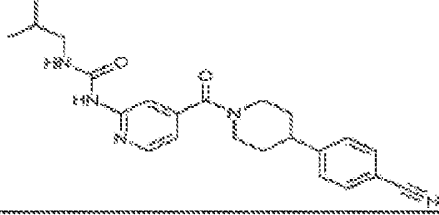
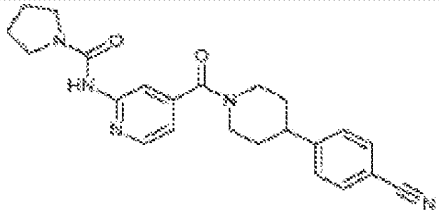
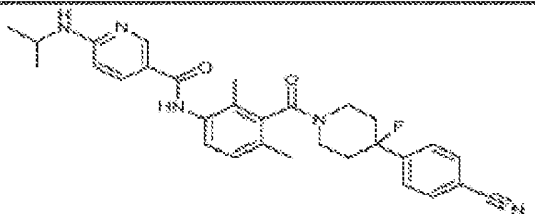
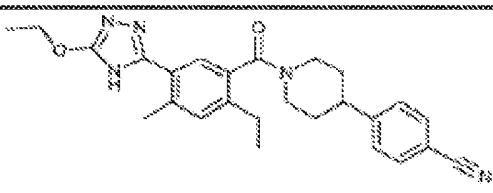
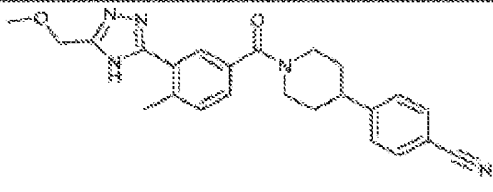
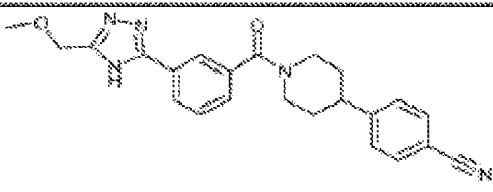
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
74		0.120
75		0.130
76		0.035
77		0.080
78		0.035
79		0.045
80		0.400
81		0.200

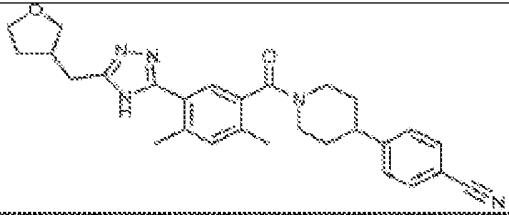
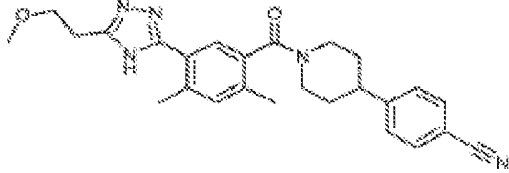
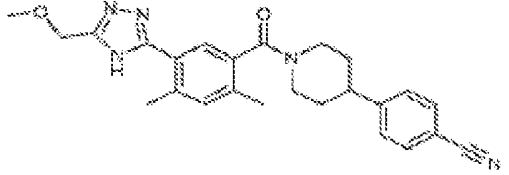
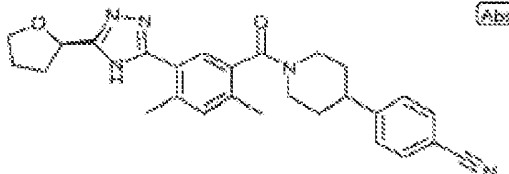
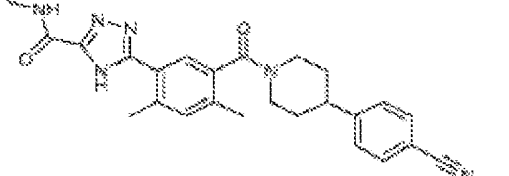
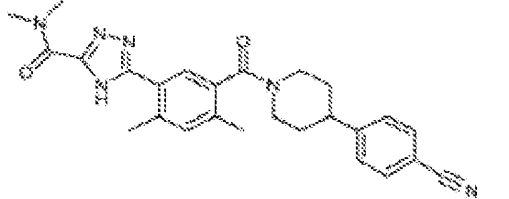
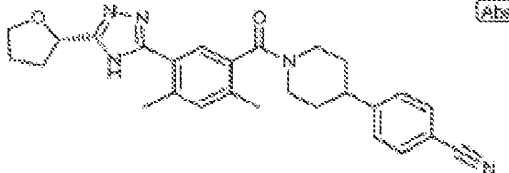
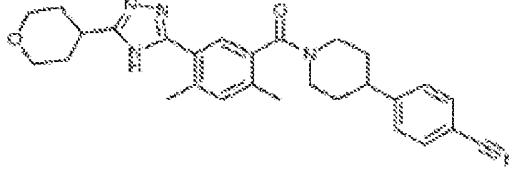
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μM
90		0.380
91		2.210
92		0.940
93		0.550
94		5.260
95		0.030
96		0.030
97		0.025

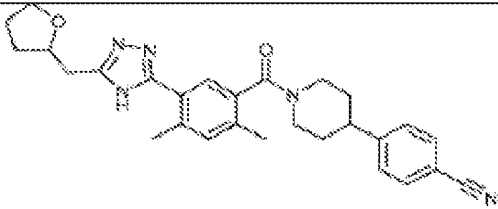
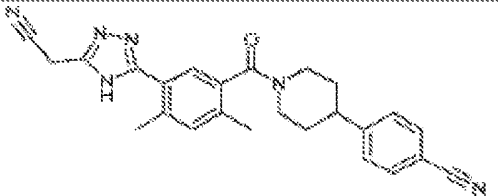
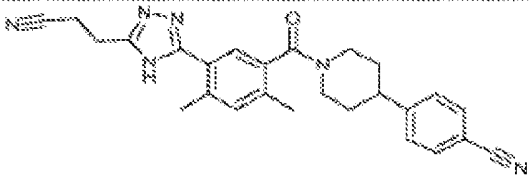
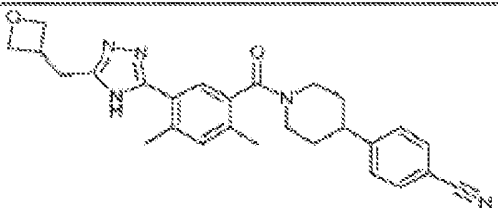
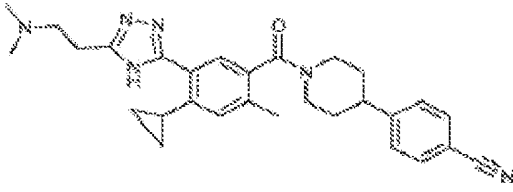
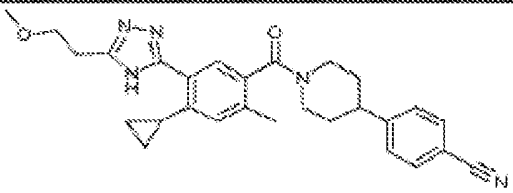
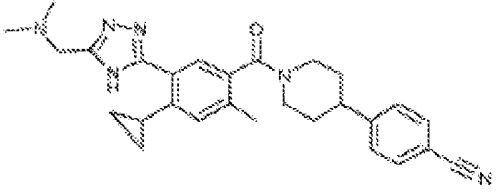
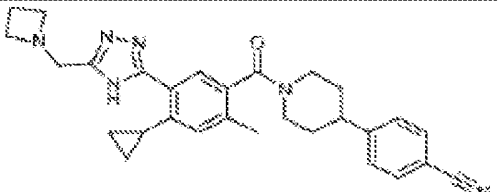
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
98		0.900
99		0.220
100		>50
101		>50
102		0.085
103		0.035
104		0.130
105		0.015

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
106		0.900
107		1.490
108		1.050
109		0.250
110		0.280
111		0.135
112		1.295
113		0.130

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
114		0.245
115		0.480
116		0.090
117		0.090
118		0.350
119		0.460
120		0.460
121		2.300

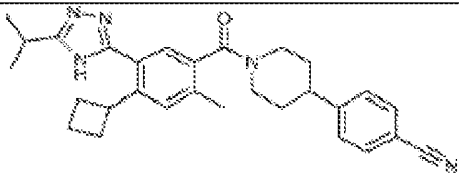
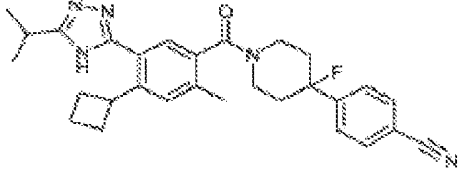
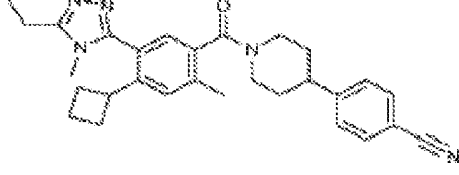
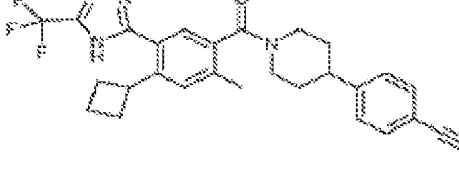
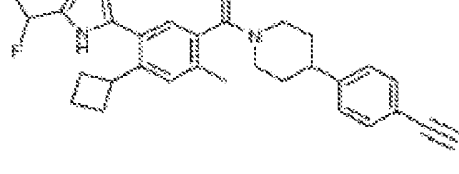
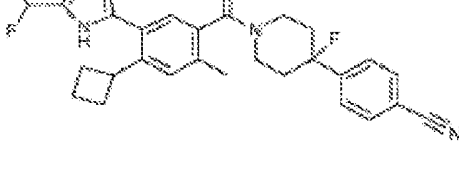
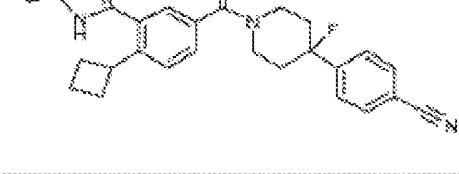
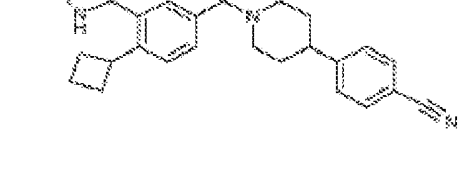
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ Mô
122		0.890
123		0.690
124		32.880
125		>50
126		>50
127		0.730
128		2.260
129		>50

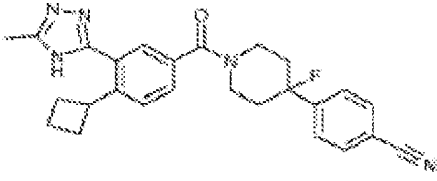
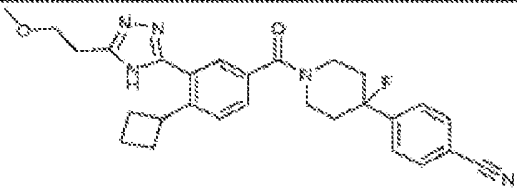
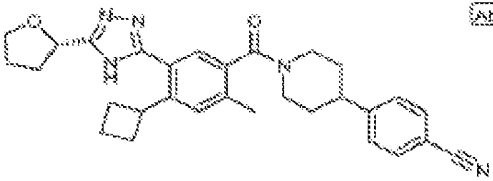
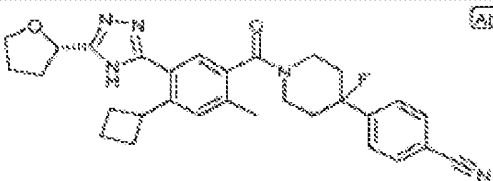
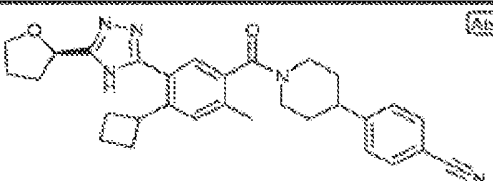
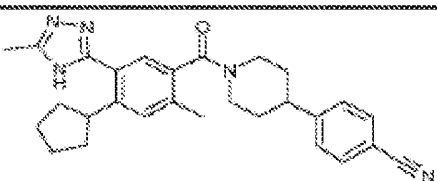
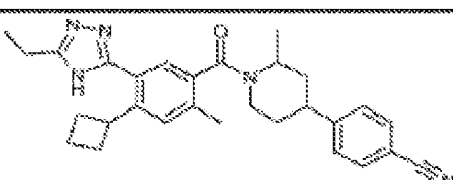
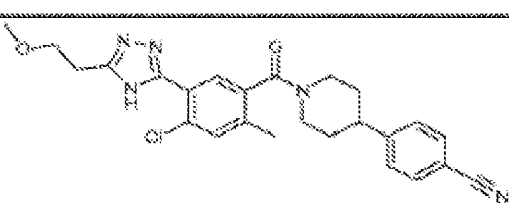
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
130		0.300
131		0.220
132		0.450
133		0.790
134		1.330
135		2.040
136		0.240
137		0.500

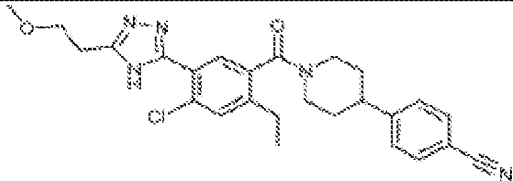
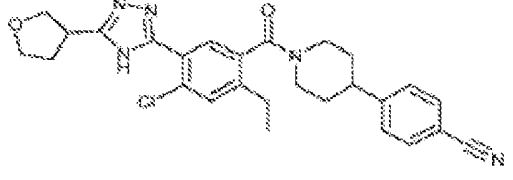
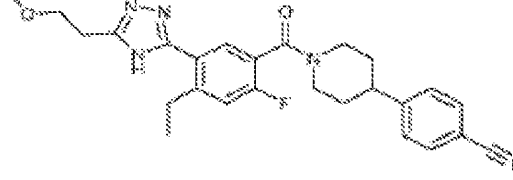
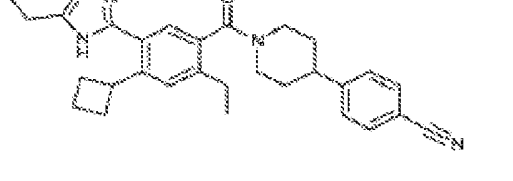
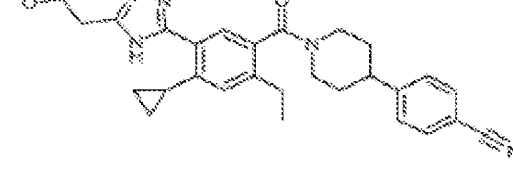
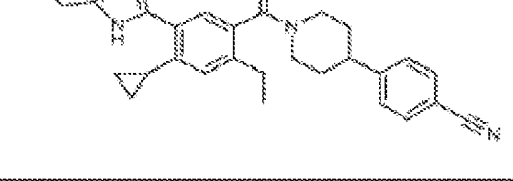
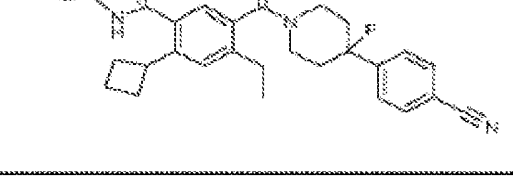
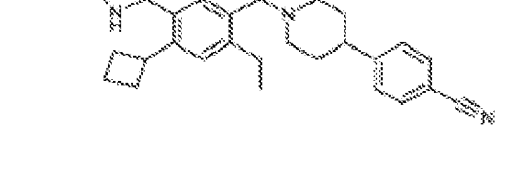
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
138		0.640
139		1.210
140		0.380
141		>50
142		0.175
143		0.140
144		0.320
145		0.820

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ Mô
146		0.260
147		0.250
148		0.180
149		0.240
150		0.300
151		0.420
152		0.052
153		0.055

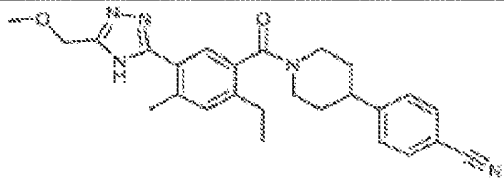
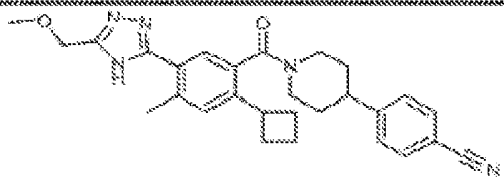
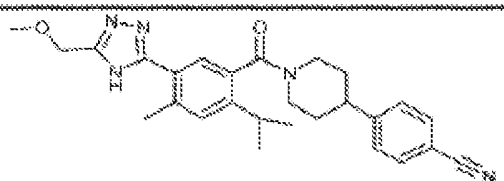
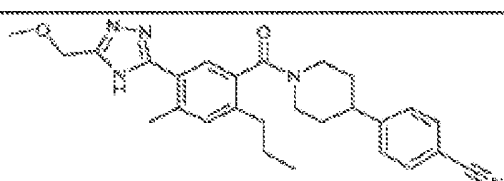
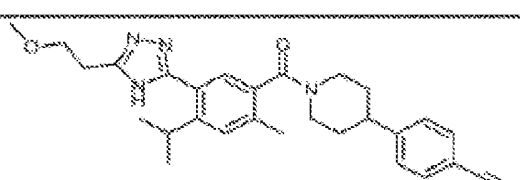
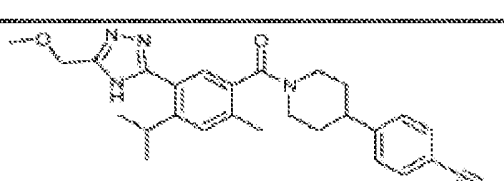
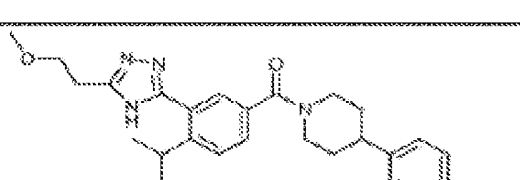
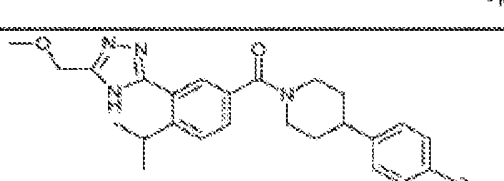
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
154		0.105
155		0.020
156		0.030
157		0.090
158		0.057
159		0.070
160		0.055
161		0.040

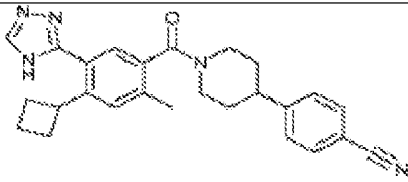
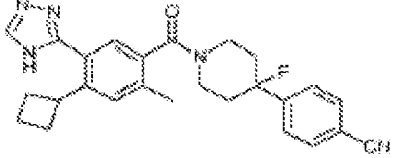
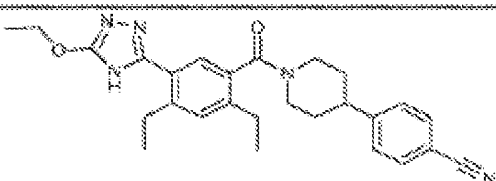
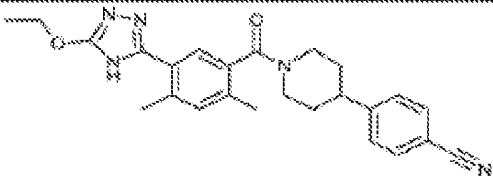
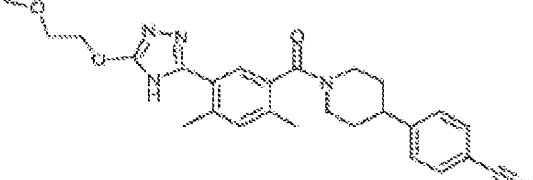
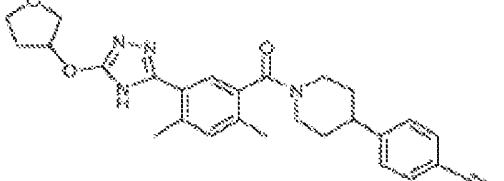
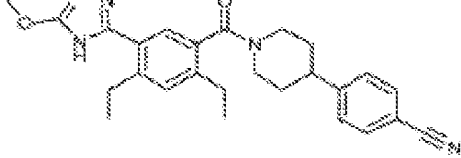
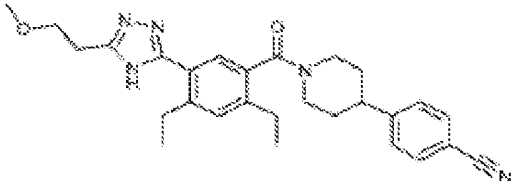
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
162		0.115
163		0.135
164		>50
165		1.000
166		0.160
167		0.125
168		0.060
169		0.090

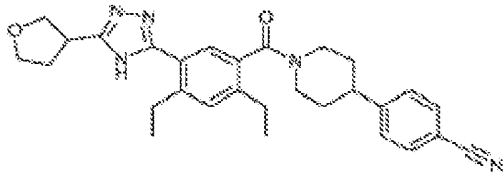
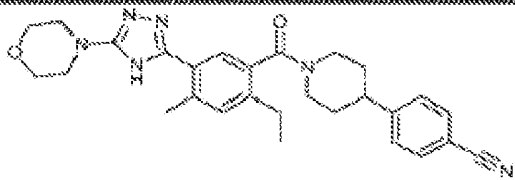
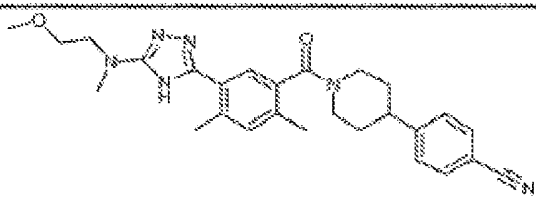
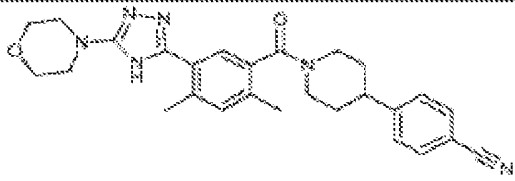
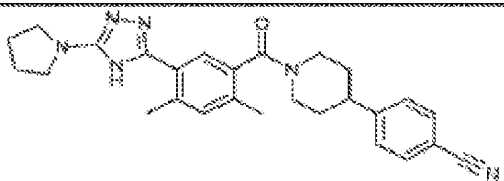
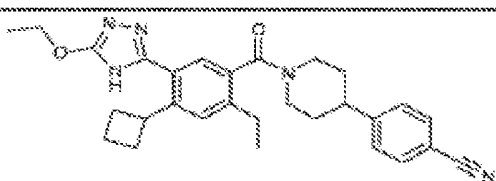
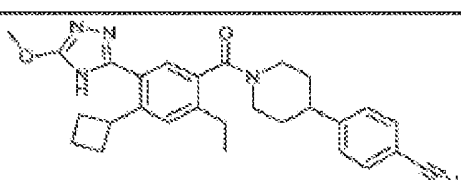
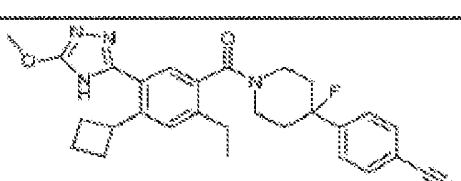
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN úM MÖ
170		0.090
171		0.070
172		0.140
173		0.240
174		0.200
175		0.310
176		5.990
177		2.110

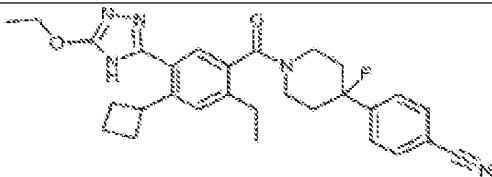
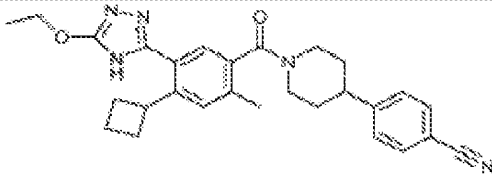
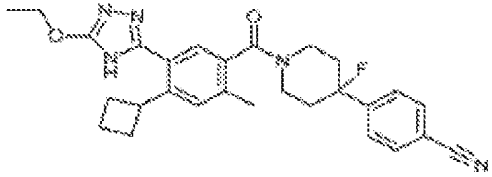
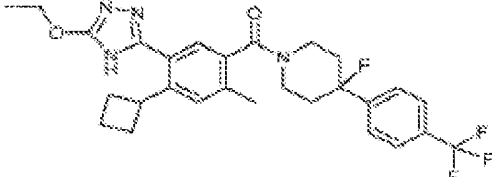
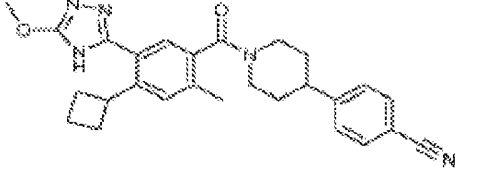
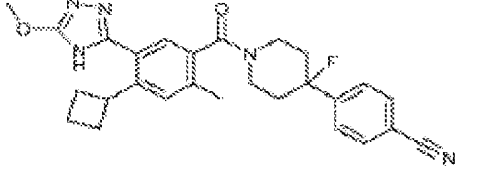
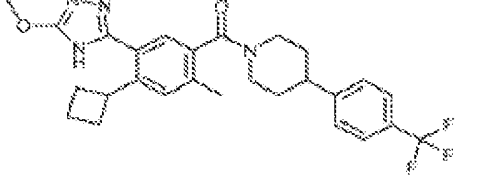
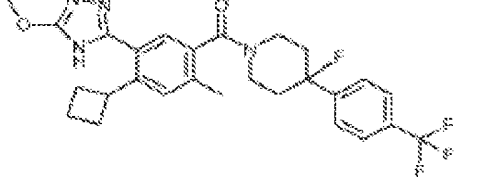
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
178		0.555
179		1.260
180		8.230
181		0.115
182		0.145
183		0.170
184		0.085
185		0.080

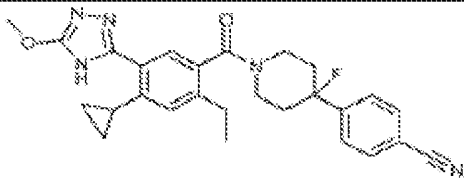
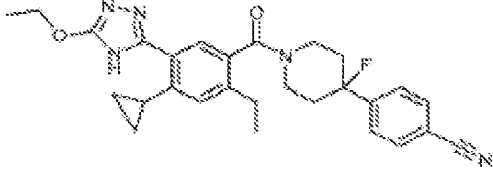
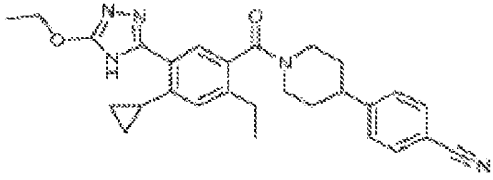
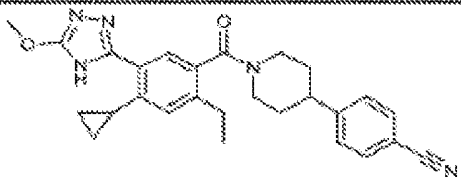
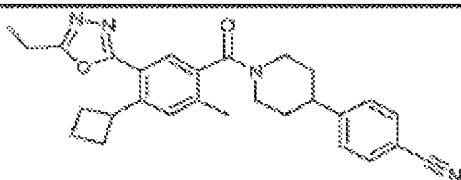
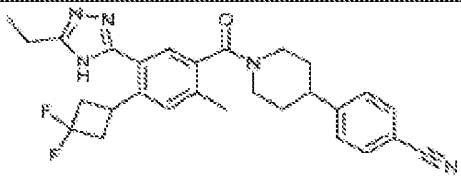
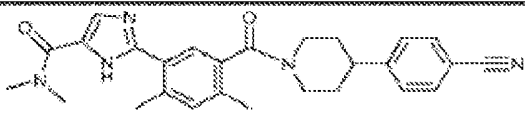
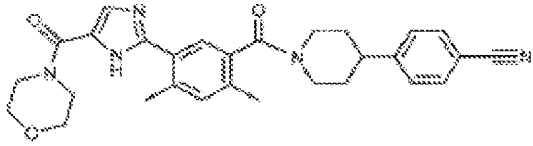
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
186		0.055
187		0.065
188		0.070
189		0.270
190		5.060
191		0.200
192		0.300
193		0.440

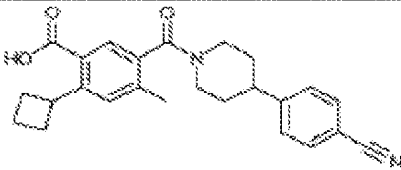
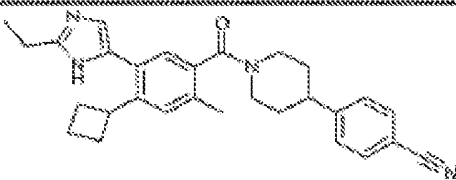
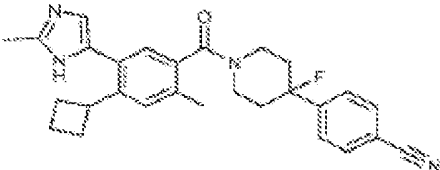
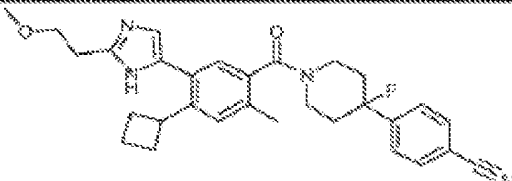
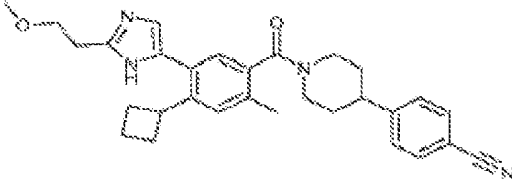
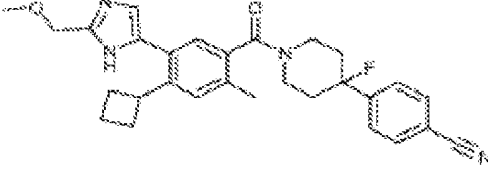
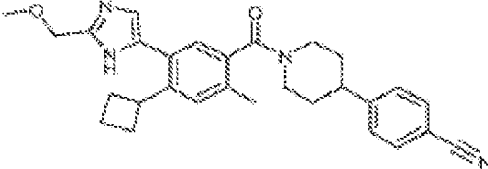
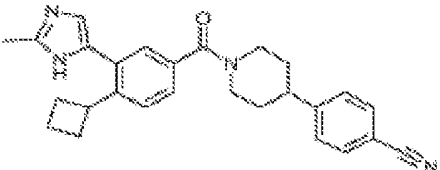
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
194		0.400
195		>50
196		>50
197		11.105
198		0.705
199		1.060
200		13.520
201		23.140

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
202		0.055
203		0.045
204		0.195
205		0.220
206		0.320
207		0.300
208		0.100
209		0.105

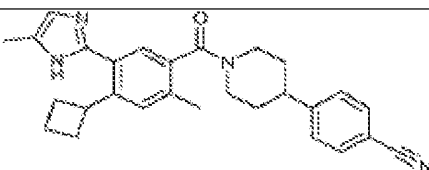
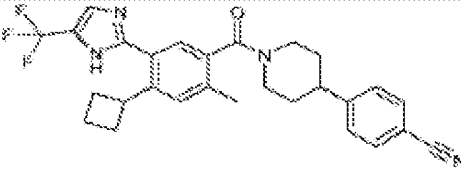
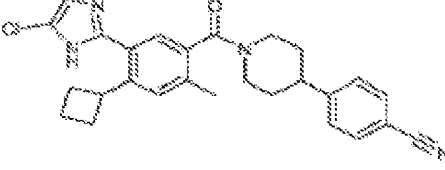
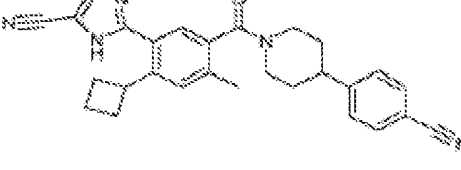
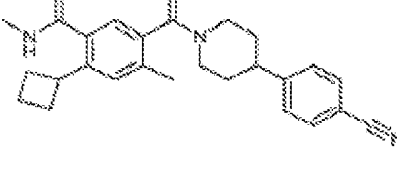
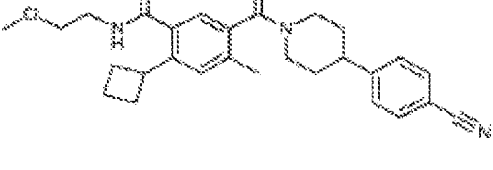
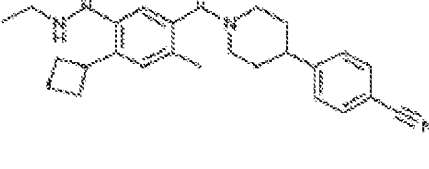
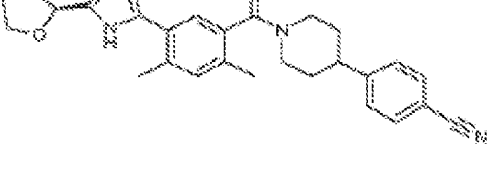
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μM
210		0.310
211		0.830
212		7.190
213		0.790
214		28.760
215		0.080
216		0.090
217		0.100

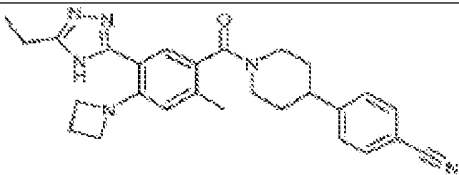
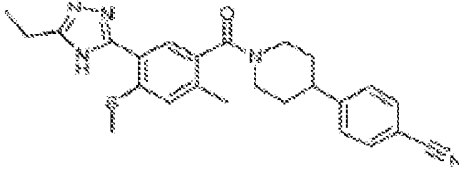
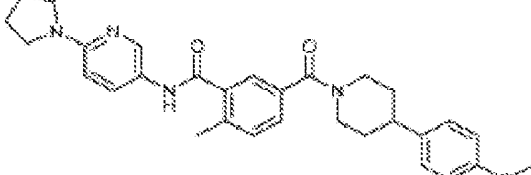
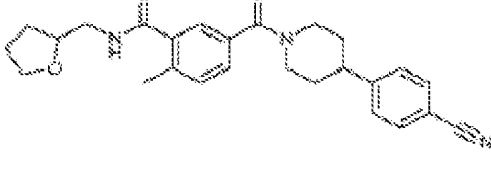
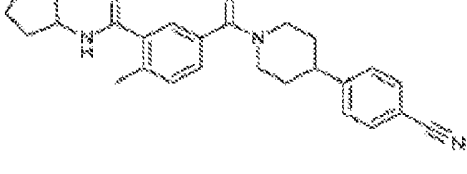
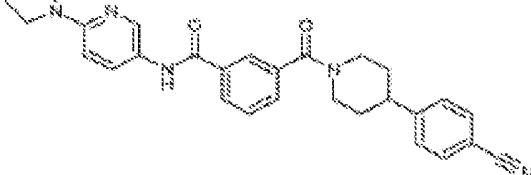
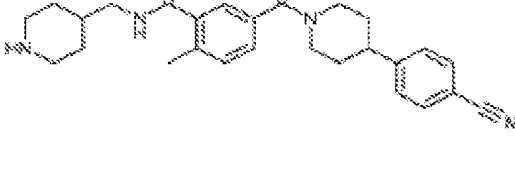
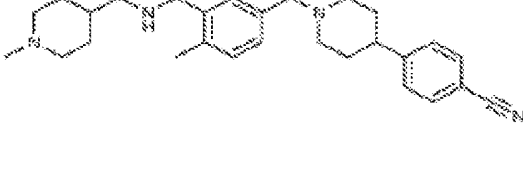
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN úμMô
218		0.170
219		0.085
220		0.055
221		0.250
222		0.065
223		0.030
224		0.160
225		0.140

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
226		0.055
227		0.070
228		0.110
229		0.090
230		30.990
231		0.300
232		0.650
233		1.630

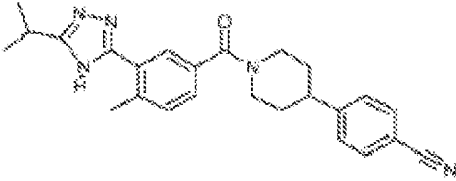
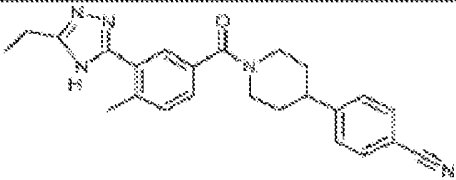
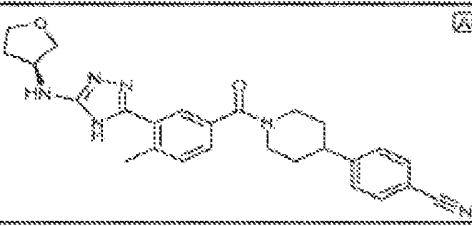
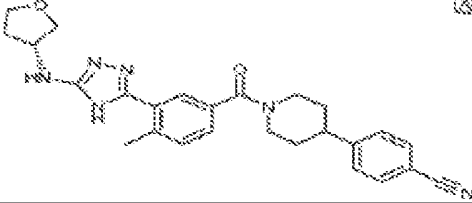
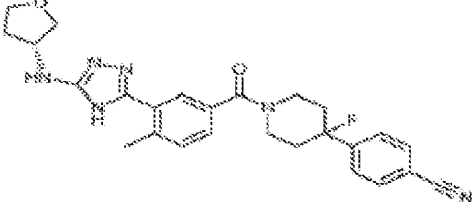
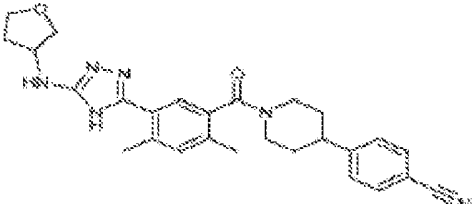
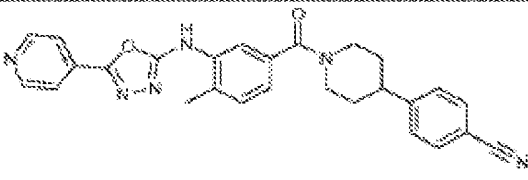
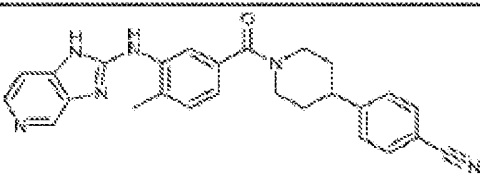
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ Mô
234		>50
235		0.030
236		0.060
237		0.080
238		0.100
239		0.050
240		0.050
241		0.120

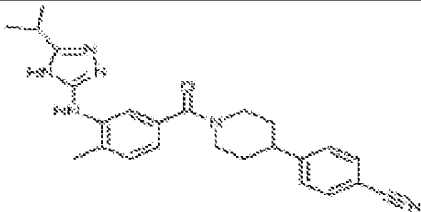
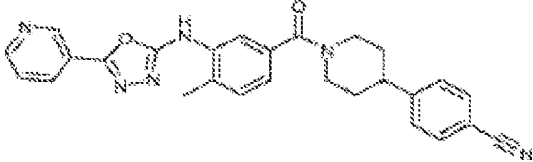
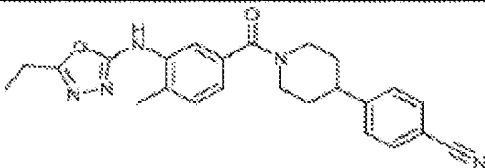
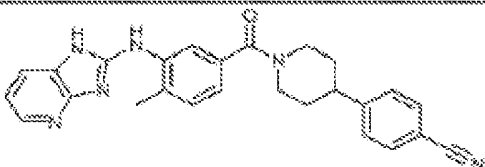
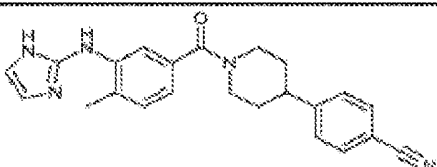
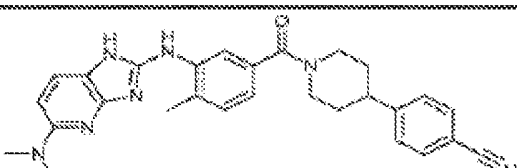
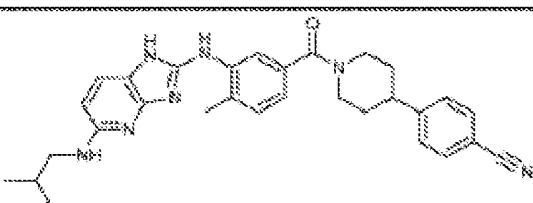
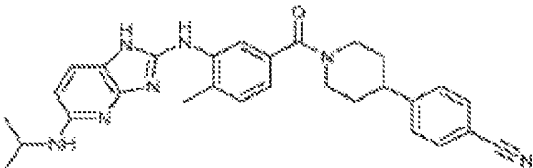
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ Mô
242		0.050
243		0.120
244		0.220
245		0.020
246		0.050
247		0.020
248		0.060
249		0.070

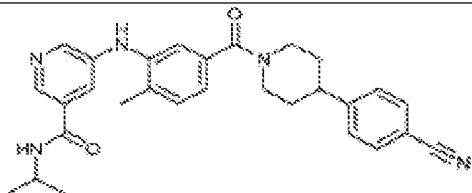
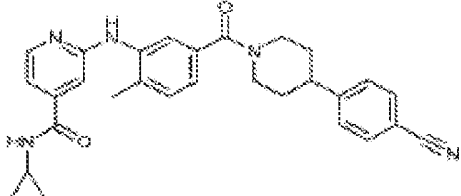
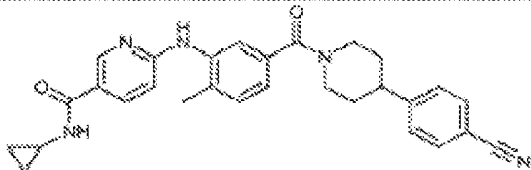
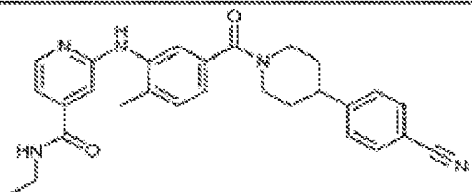
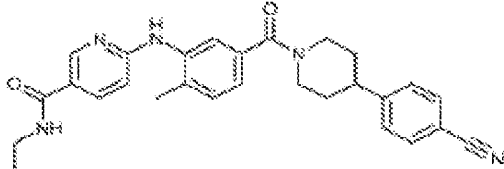
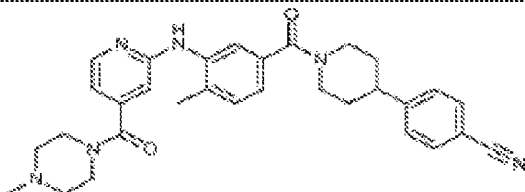
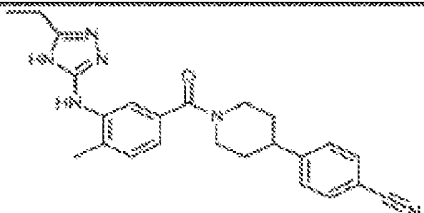
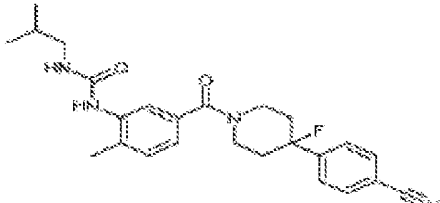
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ Mô
250		0.030
251		0.580
252		0.180
253		0.090
254		0.090
255		0.410
256		0.090
257		0.580

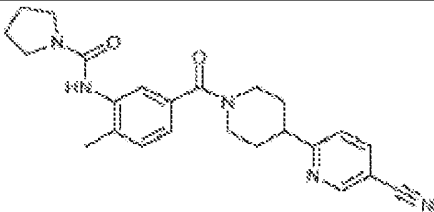
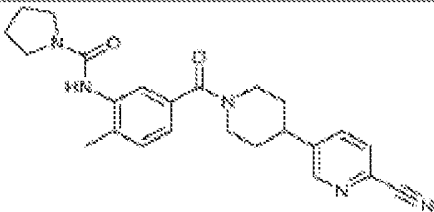
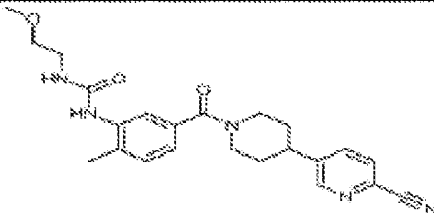
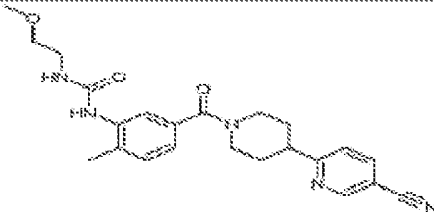
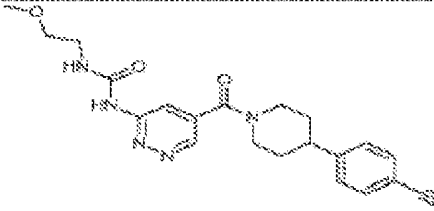
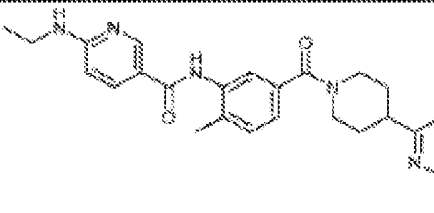
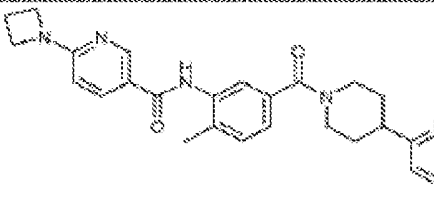
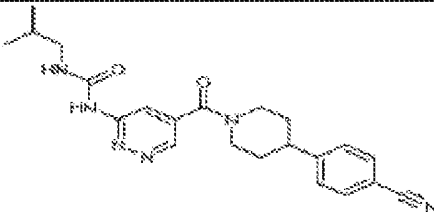
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN úM Mõ
258		0.150
259		1.330
260		3.500
261		21.750
262		5.343
263		0.250
264		>50
265		>50

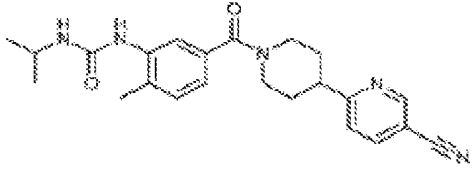
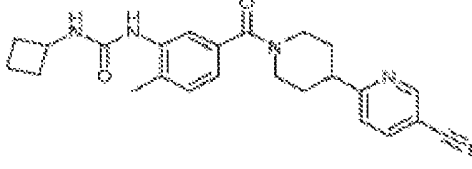
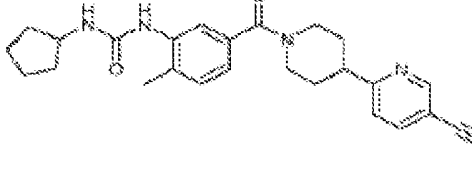
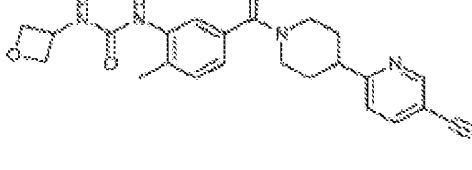
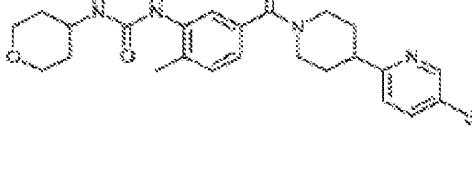
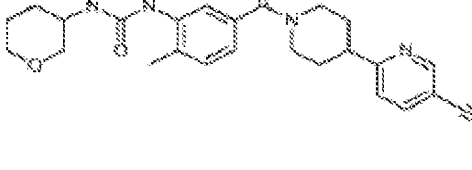
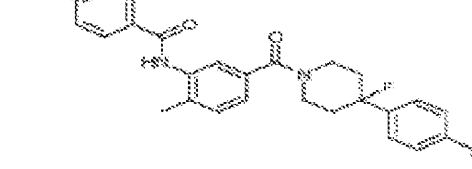
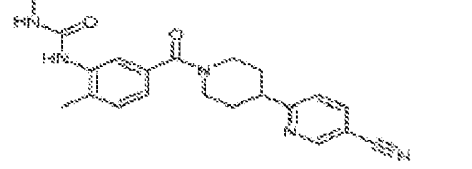
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ Mô
266		>50
267		30.260
268		0.390
269		1.350
270		1.980
271		0.520
272		0.300
273		0.060

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
274		2.345
275		2.245
276		9.060
277		11.680
278		1.750
279		0.330
280		0.700
281		42.300

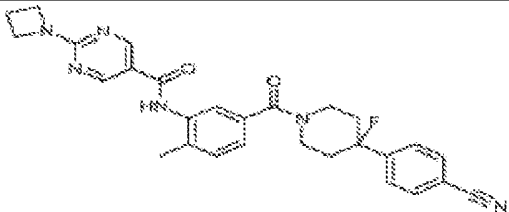
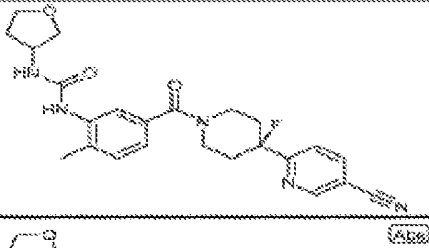
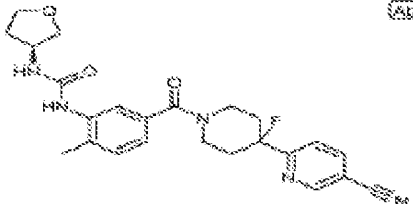
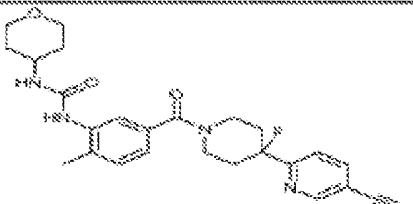
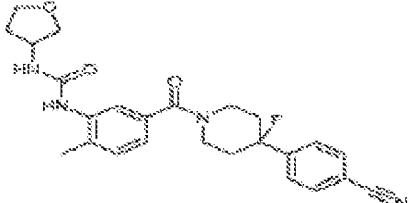
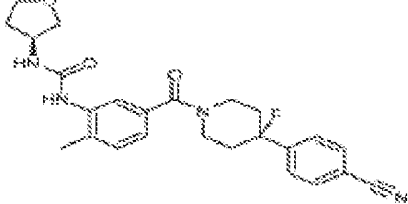
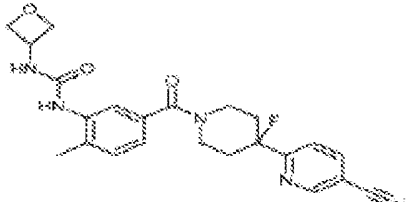
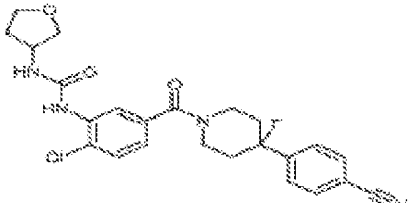
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
282		30.090
283		1.000
284		1.005
285		>50
286		>50
287		>50
288		
289		32.733

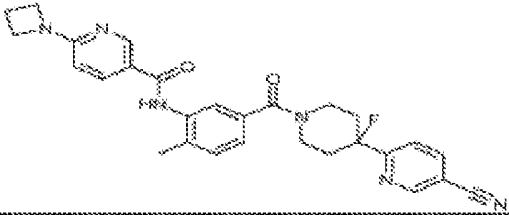
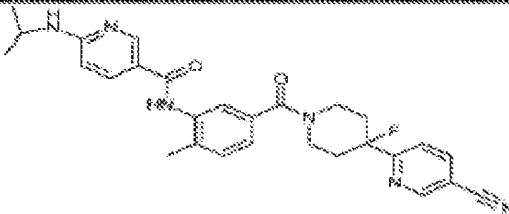
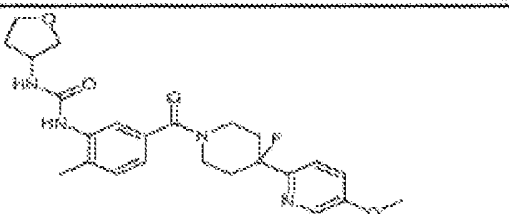
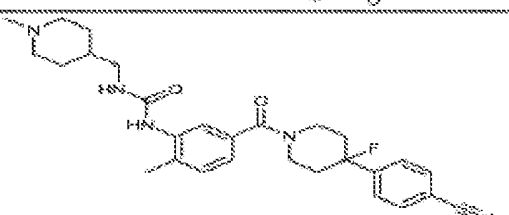
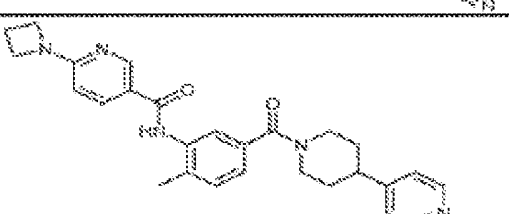
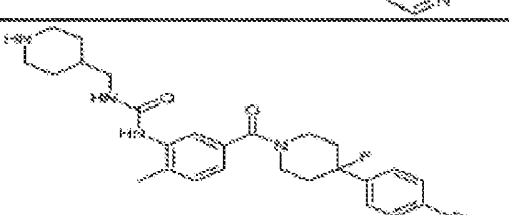
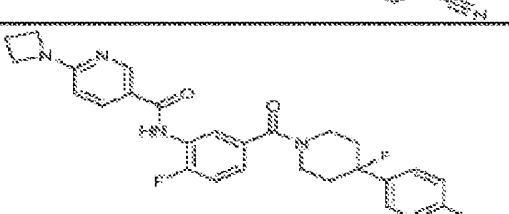
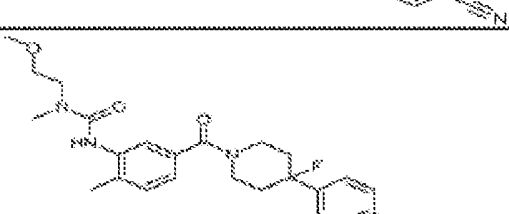
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ Mô
290		0.470
291		0.370
292		0.270
293		1.080
294		
295		3.820
296		3.250
297		0.025

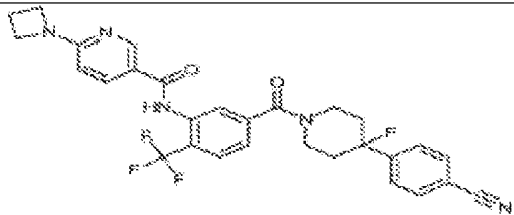
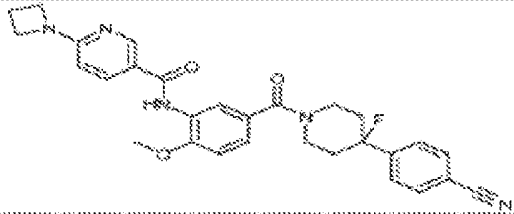
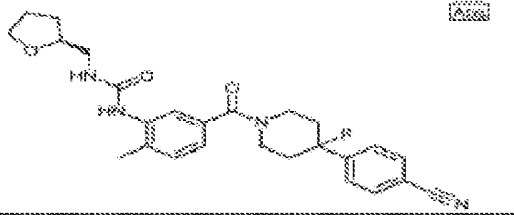
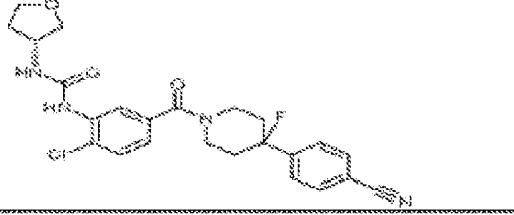
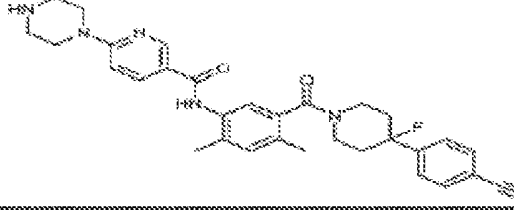
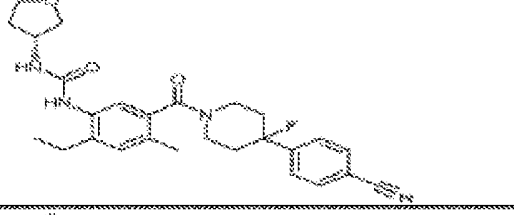
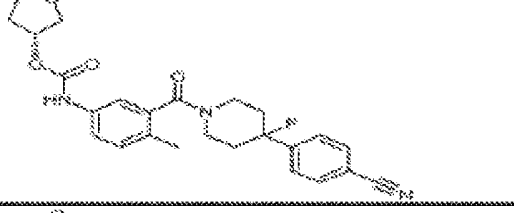
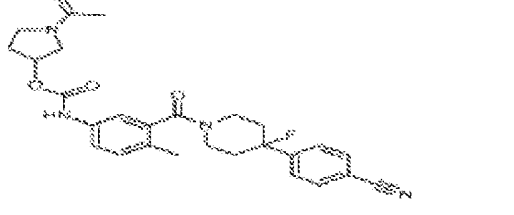
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
298		
299		
300		
301		
302		>50
303		
304		0.680
305		>50

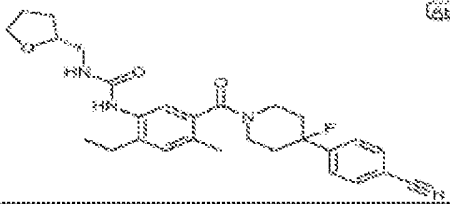
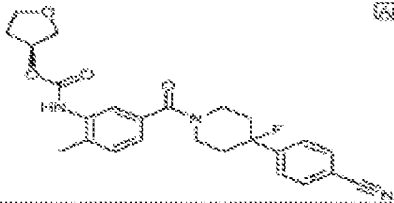
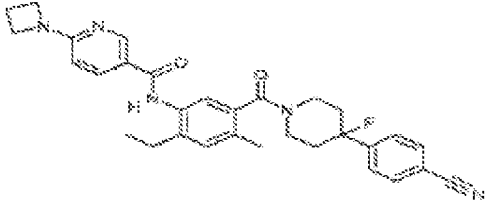
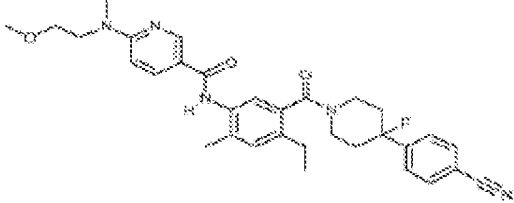
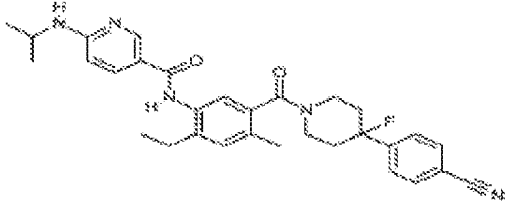
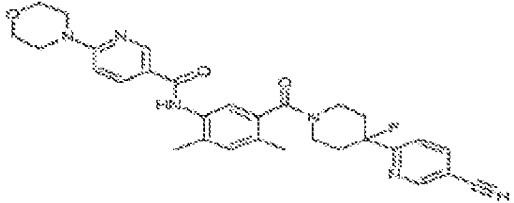
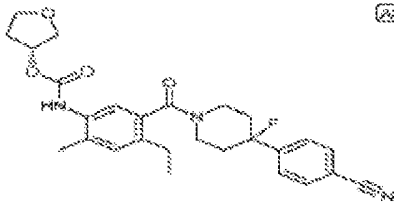
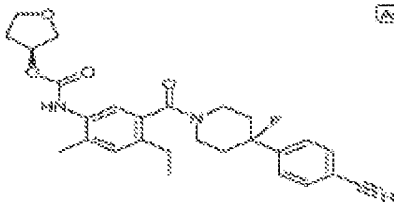
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ Mô
306		2.900
307		5.360
308		2.750
309		
310		8.780
311		
312		0.025
313		1.630

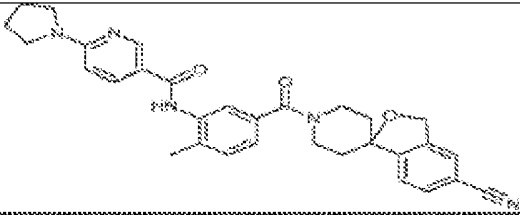
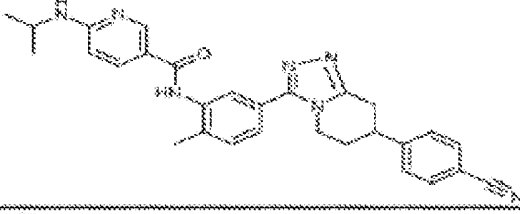
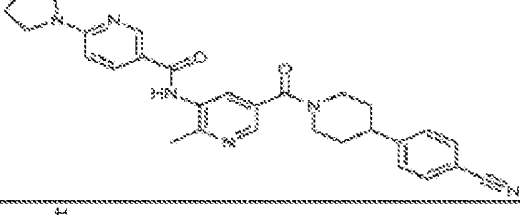
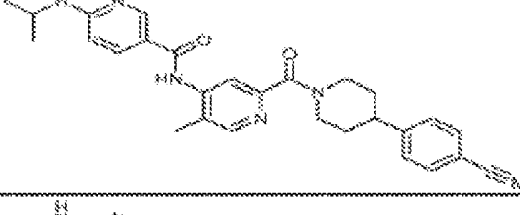
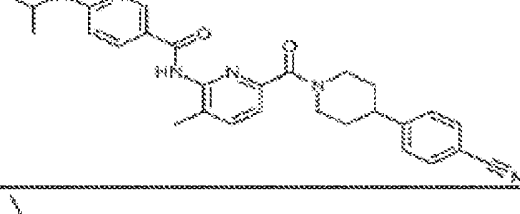
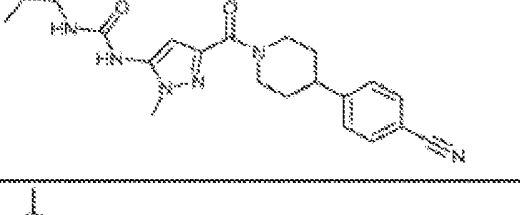
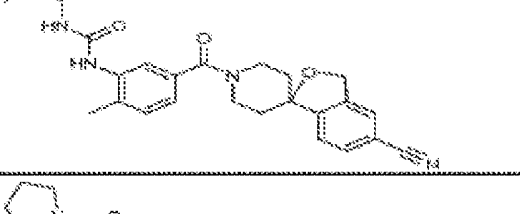
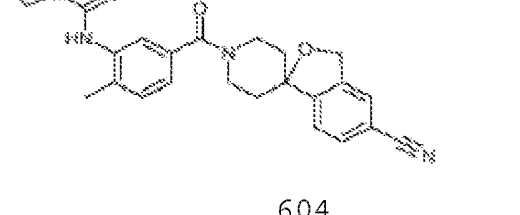
5%%

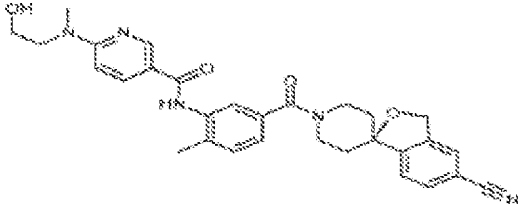
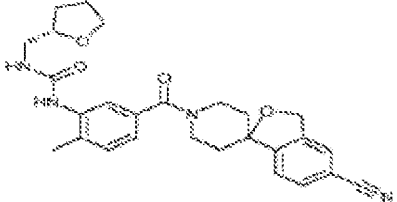
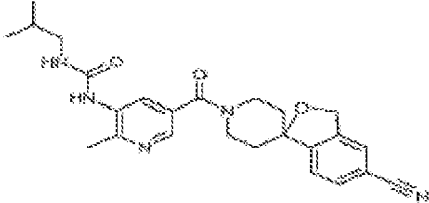
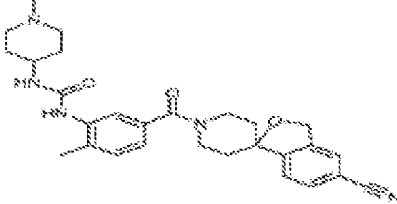
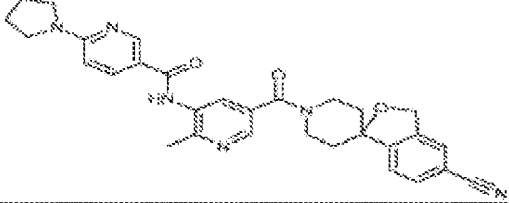
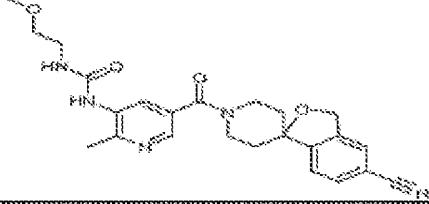
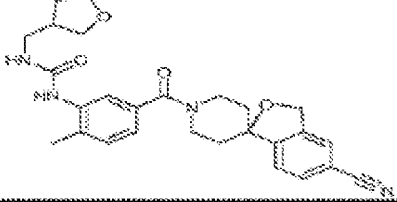
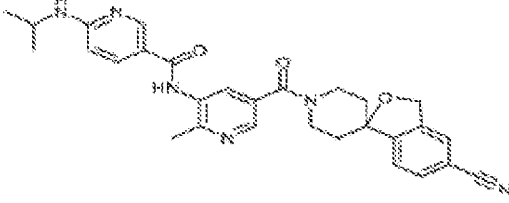
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
314		0.047
315		0.267
316		0.690
317		1.170
318		0.037
319		0.195
320		1.020
321		0.030

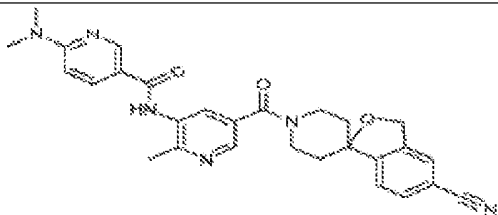
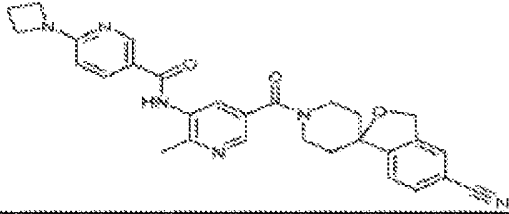
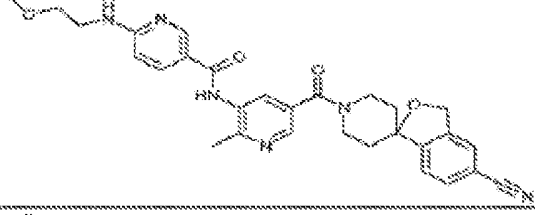
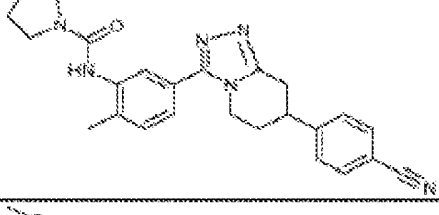
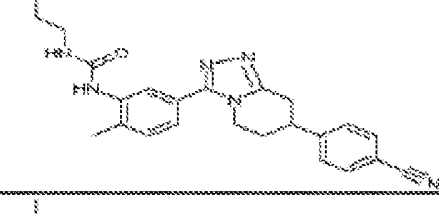
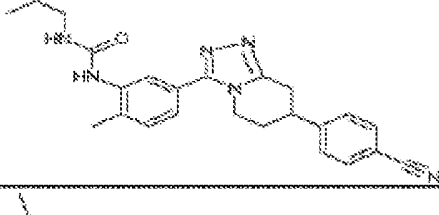
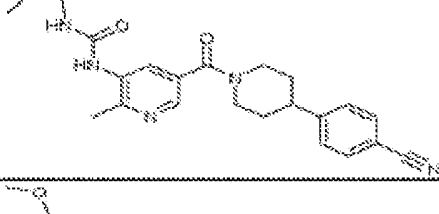
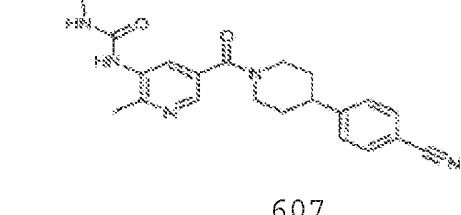
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
322		0.180
323		0.360
324		1.175
325		0.340
326		2.750
327		0.610
328		0.220
329		8.870

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN úμMõ
330		0.120
331		0.085
332		0.050
333		
334		0.140
335		0.490
336		0.420
337		0.165

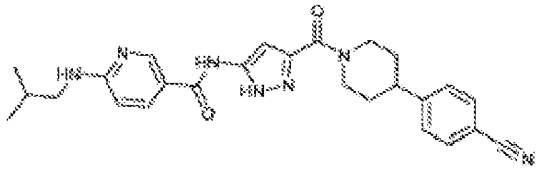
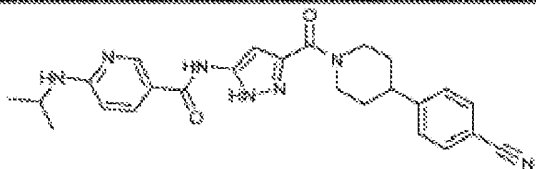
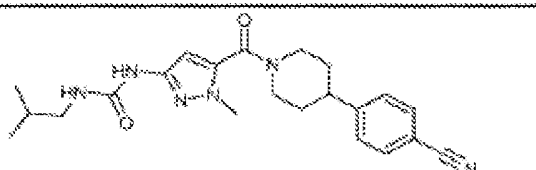
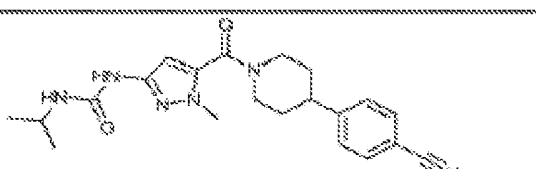
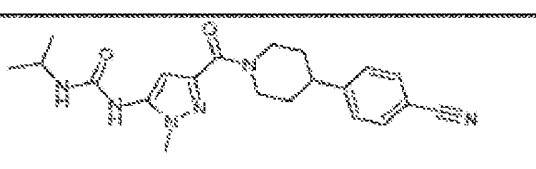
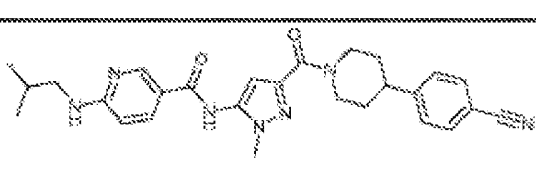
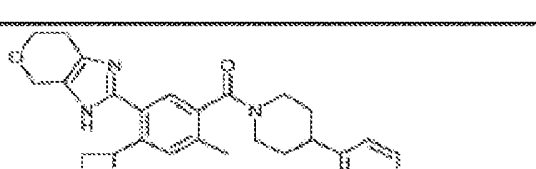
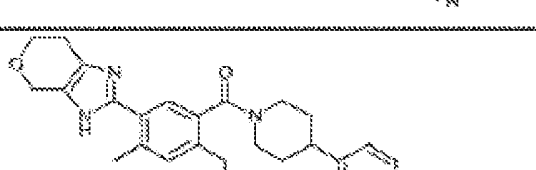
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ Mô
338	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2CCN(C2)C(F)(F)c3ccc(C#N)cc3)C(=O)N4CCCC4</chem>	0.035
339	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2CCN(C2)C(F)(F)c3ccc(C#N)cc3)C(=O)N4CCCC4</chem>	0.093
340	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2CCN(C2)C(F)(F)c3ccc(C#N)cc3)C(=O)N4CCCC4</chem>	0.080
341	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2CCN(C2)C(F)(F)c3ccc(C#N)cc3)C(=O)N4CCCC4</chem>	0.085
342	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2CCN(C2)C(F)(F)c3ccc(C#N)cc3)C(=O)N4CCCC4</chem>	0.090
343	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2CCN(C2)C(F)(F)c3ccc(C#N)cc3)C(=O)N4CCCC4</chem>	0.600
344	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2CCN(C2)C(F)(F)c3ccc(C#N)cc3)C(=O)N4CCCC4</chem>	0.250
345	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2CCN(C2)C(F)(F)c3ccc(C#N)cc3)C(=O)N4CCCC4</chem>	0.140

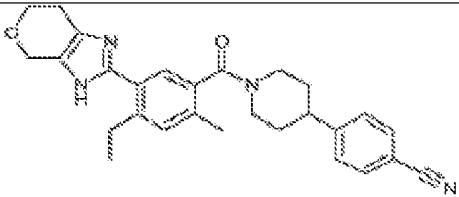
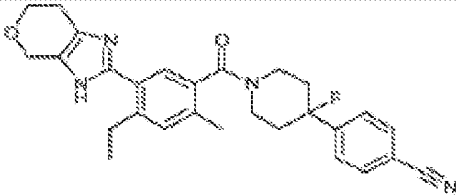
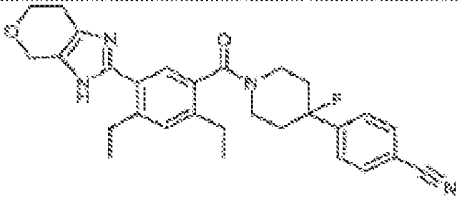
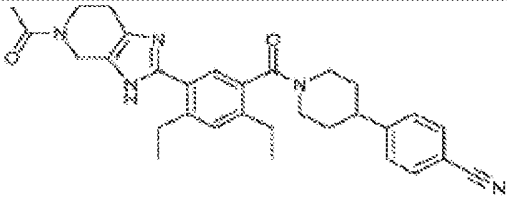
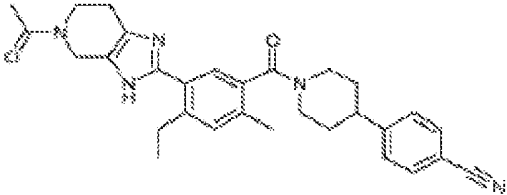
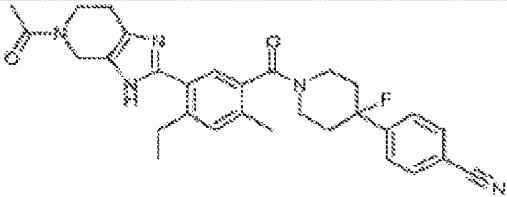
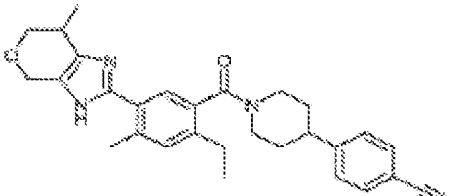
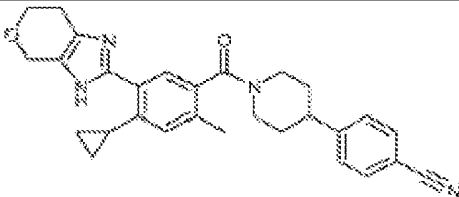
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
346		0.330
347		0.300
348		0.455
349		>50
350		32.600
351		>50
352		0.880
353		18.500

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μM
362		0.247
363		0.050
364		37.000
365		0.310
366		1.100
367		
368		0.310
369		7.150

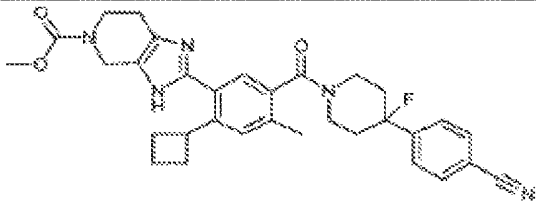
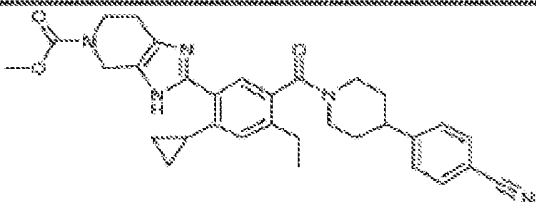
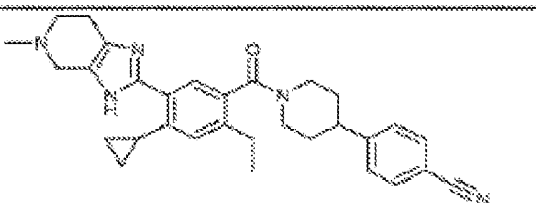
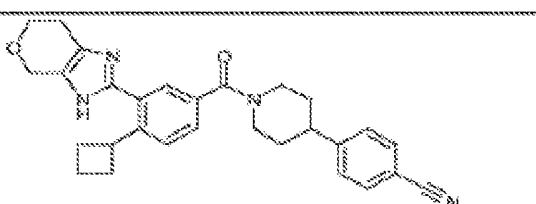
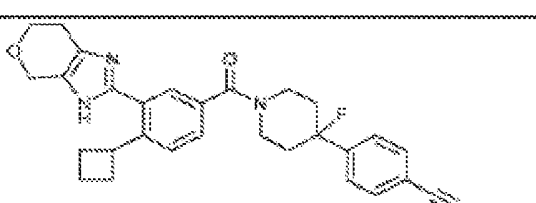
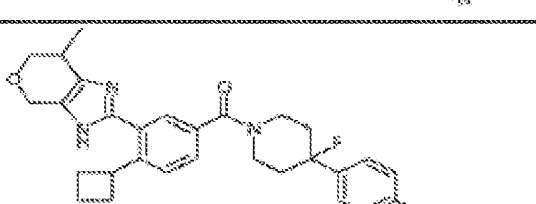
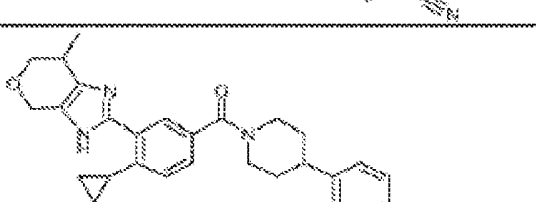
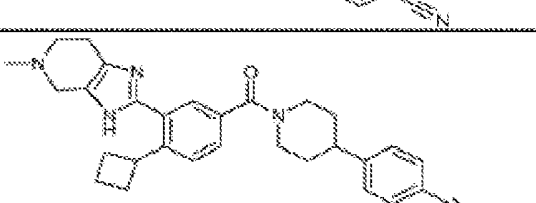
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M $\ddot{O}$
370		
371		
372		
373		>50
374		3.580
375		6.360
376		6.070
377		2.550

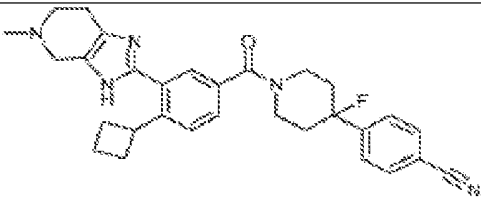
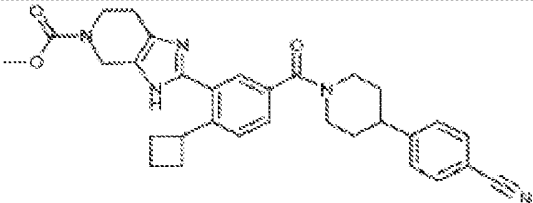
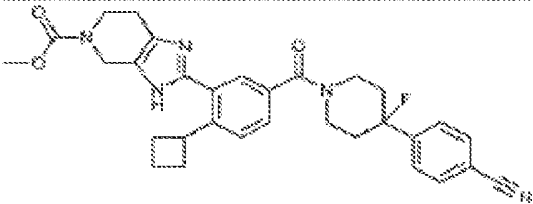
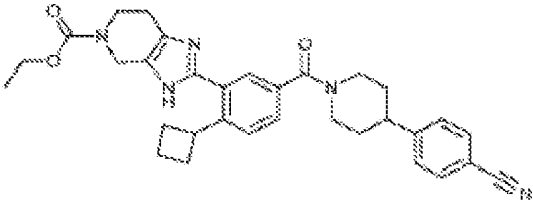
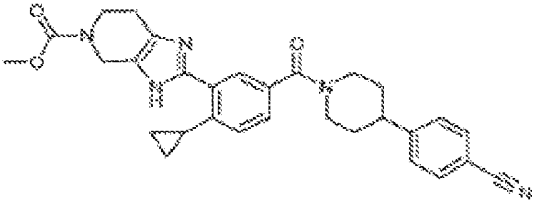
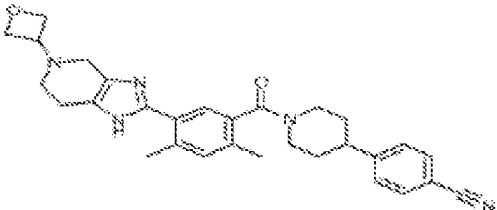
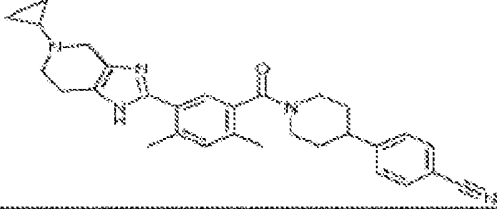
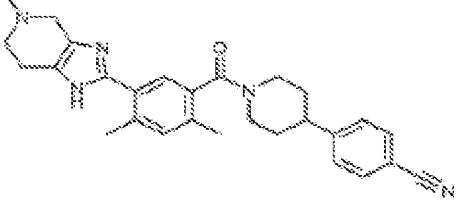
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ Mô
378		
379		0.705
380		0.420
381		>50
382		>50
383		>50
384		>50
385		8.867

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
386		
387		>50
388		13.380
389		16.600
390		>50
391		>50
392		0.025
393		0.065

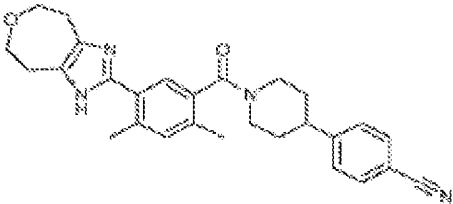
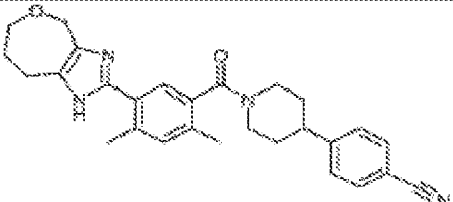
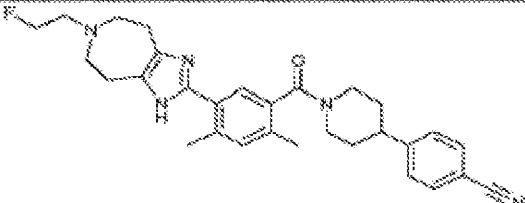
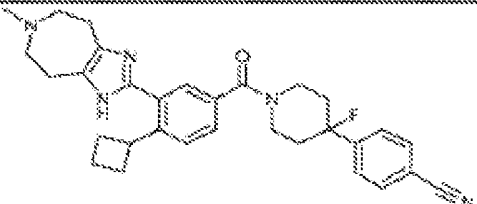
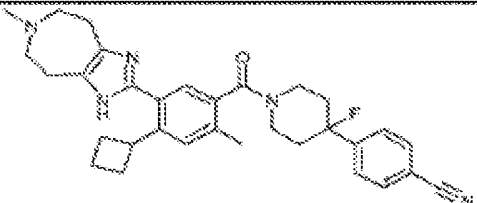
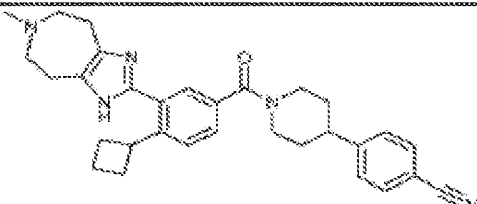
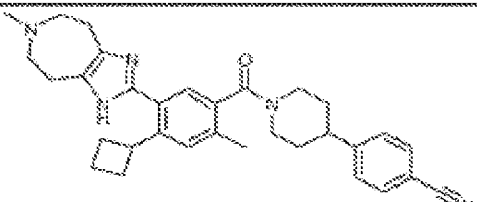
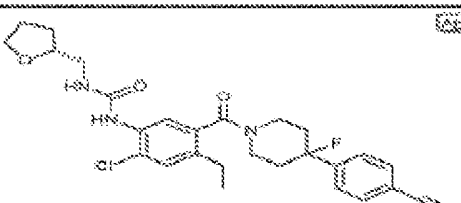
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
394		0.135
395		0.260
396		0.050
397		0.040
398		0.035
399		0.030
400		0.260
401		0.065

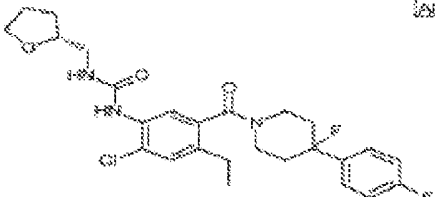
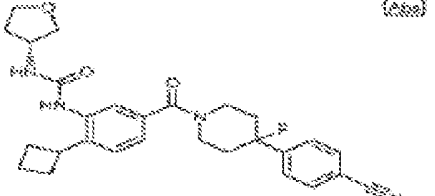
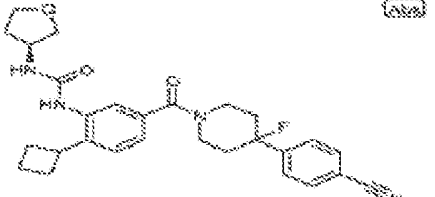
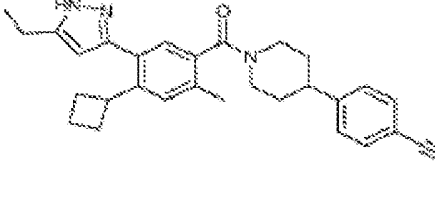
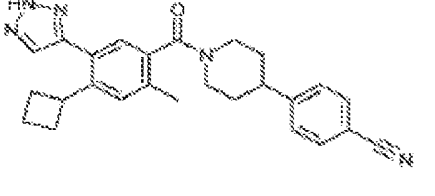
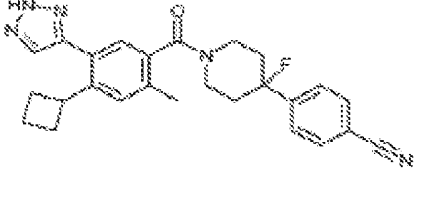
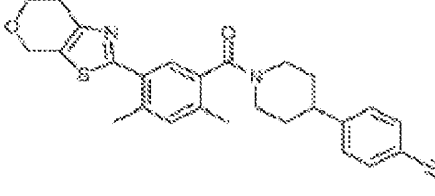
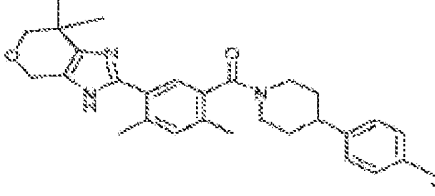
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
402		0.077
403		0.045
404		0.040
405		0.010
406		0.020
407		0.040
408		0.145
409		0.020

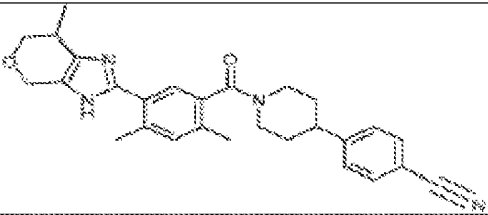
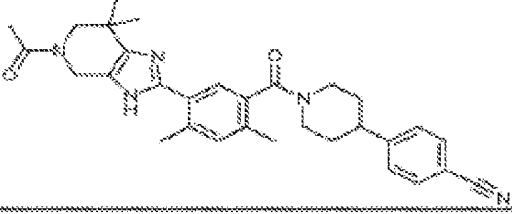
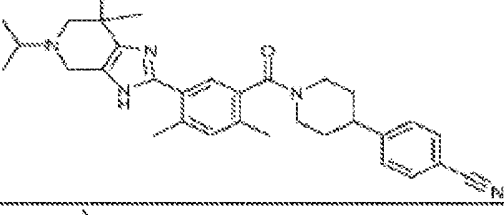
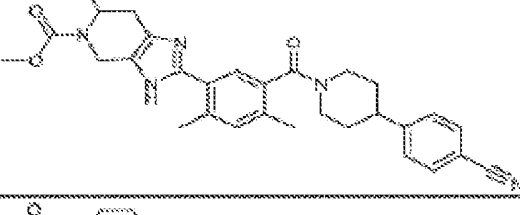
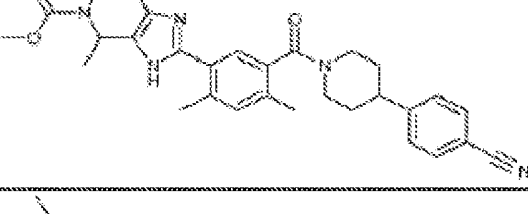
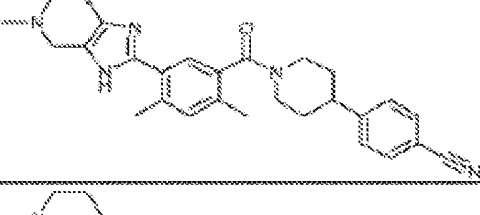
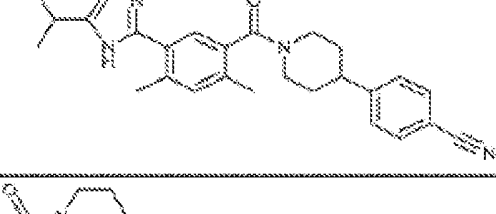
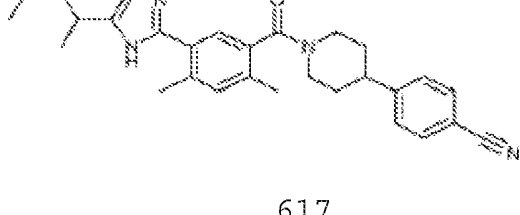
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
410		0.010
411		0.035
412		0.035
413		0.065
414		0.033
415		0.040
416		0.055
417		0.020

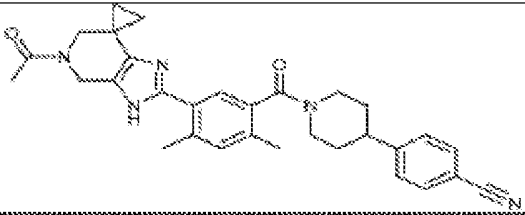
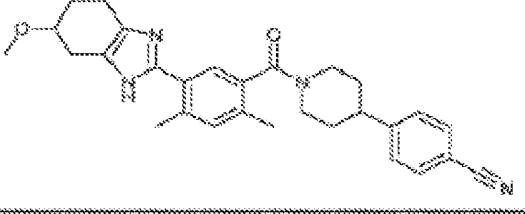
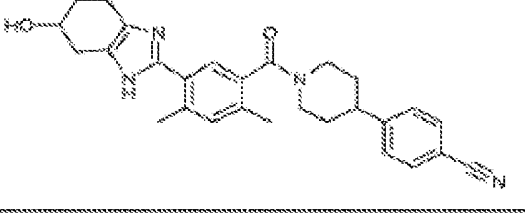
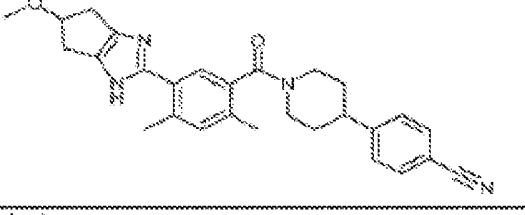
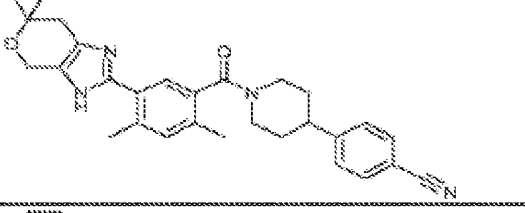
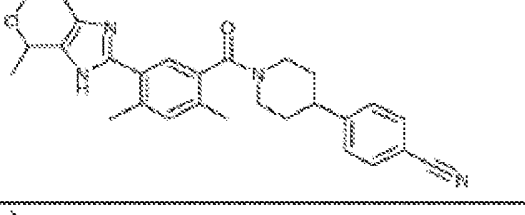
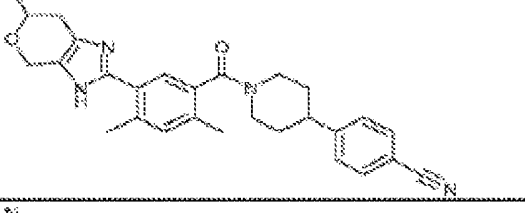
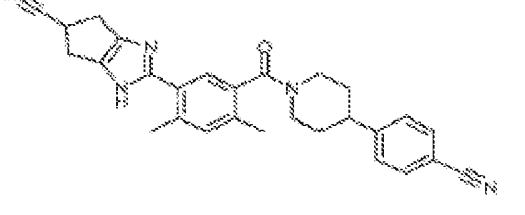
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
418		0.050
419		0.010
420		0.020
421		0.050
422		0.020
423		0.175
424		0.165
425		0.075

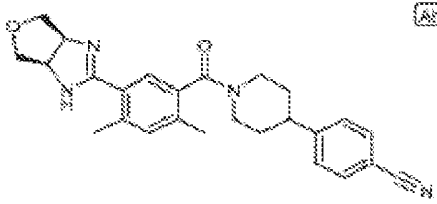
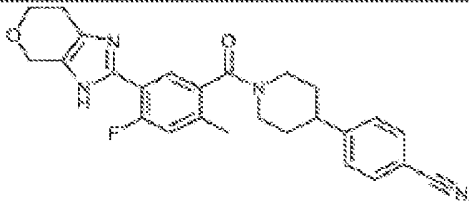
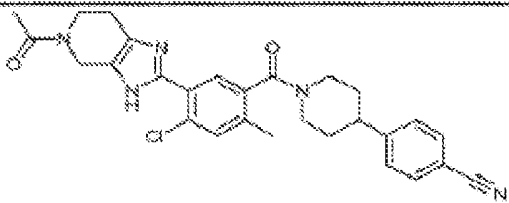
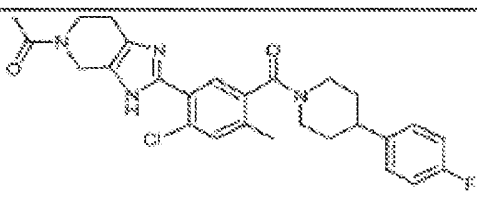
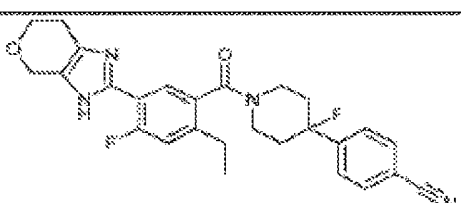
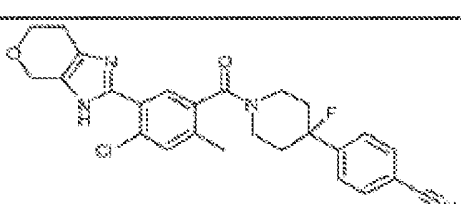
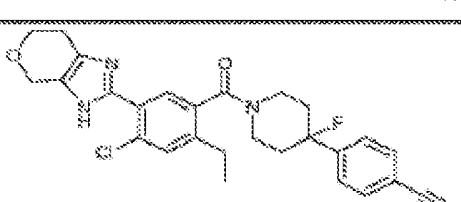
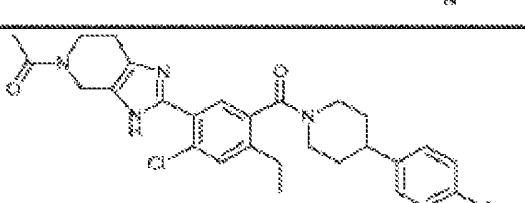
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
426		0.060
427		0.080
428		0.040
429		0.060
430		0.035
431		0.025
432		0.065
433		0.040

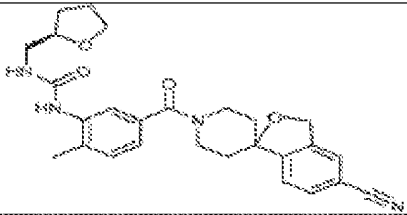
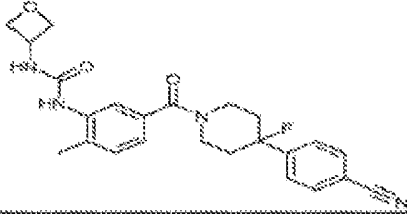
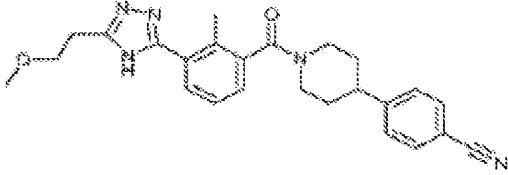
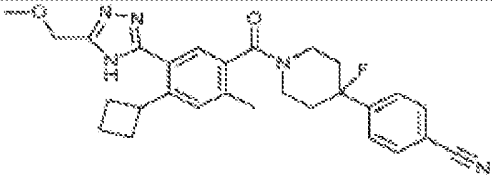
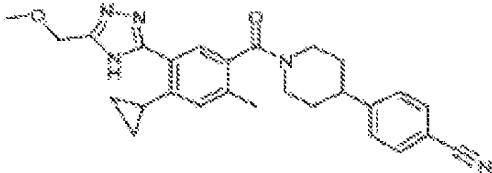
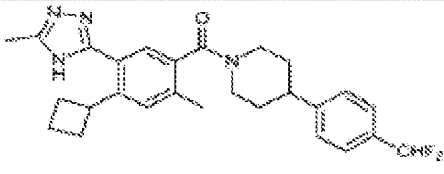
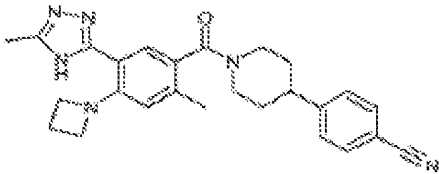
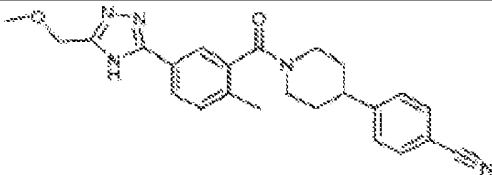
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M MÔ
434		0.470
435		0.365
436		0.040
437		0.050
438		0.060
439		0.110
440		0.050
441		0.140

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M $\bar{O}$
442		12.480
443		0.060
444		0.040
445		0.490
446		0.390
447		
448		10.610
449		0.135

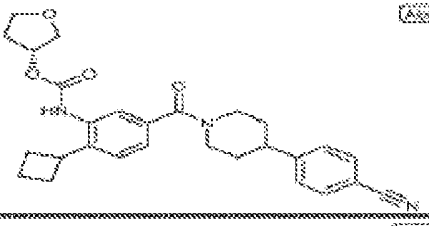
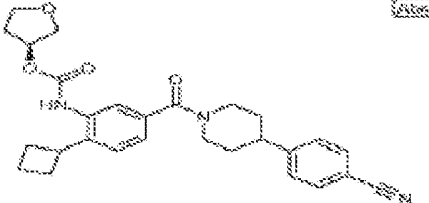
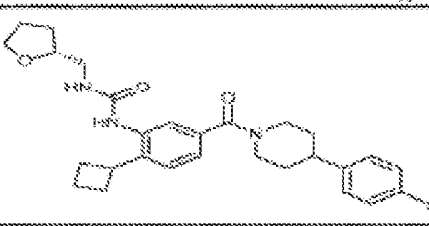
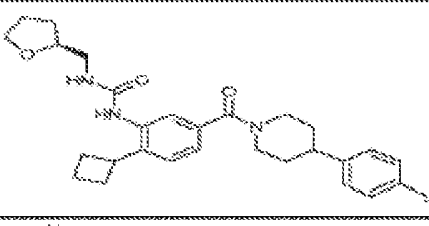
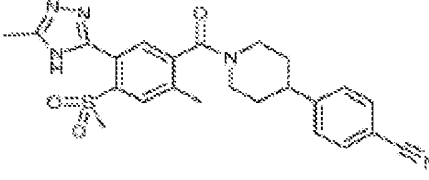
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
450		0.105
451		0.070
452		0.130
453		0.070
454		0.077
455		0.130
456		0.135
457		0.080

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
458		0.130
459		0.310
460		0.090
461		0.105
462		0.780
463		0.440
464		0.065
465		0.050

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
466		34.670
467		1.810
468		0.170
469		2.100
470		1.130
471		0.450
472		0.230
473		0.110

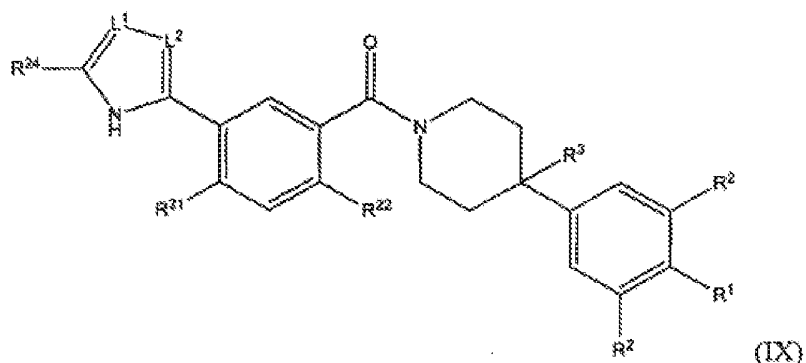
ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ Mô
474		0.180
475		0.050
476		>50
477		0.130
478		0.420
479		0.110
480		0.180
481		21.240

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
482		0.240
483		0.100
484		0.070
485		0.130
486		0.540
487		0.380
488		0.030
489		0.180

ID	Estrutura	IC ₅₀ de FASN μ M
490		0.090
491		0.070
492		0.030
493		0.090
494		>50

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de estrutura (IX)



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que

R^1 é H, -CN, halogénio, alquilo C_1 - C_4 linear ou ramificado, -O- úcicloalquilo C_3 - C_5 , -O- úalquilo C_1 - C_4 linear ou ramificado ou em que

cicloalquilo C_3 - C_5 opcionalmente inclui um heteroátomo de oxigénio ou azoto; e

quando R^1 não é H, -CN ou halogénio, é opcionalmente substituído com um ou mais halogéneos;

cada R^2 é independentemente hidrogénio, halogénio ou alquilo C_1 - C_4 linear ou ramificado;

R^3 é H, -OH ou halogénio;

R^{21} é H, halogénio, alquilo C_1 - C_4 linear ou ramificado, cicloalquilo C_3 - C_5 , em que o cicloalquilo C_3 - C_5 inclui opcionalmente um heteroátomo de oxigénio ou de azoto;

R^{22} é H, halogénio ou alquilo C_1 - C_2 ;

R^{24} é H, alquilo C_1 - C_4 linear ou ramificado, - úalquil C_1 - C_4 -OH, - úalquil C_1 - C_4 -O- úcicloalquilo C_3 - C_5 ou -

álquilo C₁-C₄ -O- álquilo C₁-C₄ linear ou ramificado em que

t é 0 ou 1;

o cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente inclui um heteroátomo de oxigénio ou azoto;

L¹ é CR²³ ou N;

L² é CH ou N;

Pelo menos um de L¹ ou L² é N; e

R²³ é H ou alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado.

2.Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R²⁴ é alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado ou - álquilo C₁-C₄ -O- álquilo C₁-C₄ linear ou ramificado em que t é 0 ou 1.

3.Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R²⁴ ser alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado.

4.Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R²⁴ ser metilo.

5.Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo facto de L¹ e L² serem ambos N.

6.Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R²¹ é halogénio, alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado ou cicloalquilo C₃-C₅, em que o cicloalquilo C₃-C₅ inclui opcionalmente um heteroátomo de oxigénio ou de azoto.

7.Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R²¹ ser cicloalquilo C₃-C₅.

8.Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por R²¹ ser ciclobutilo.

%. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 5, caracterizado por R^{22} ser H, metilo ou etilo.

10. Processo de acordo com a reivindicação %, caracterizado por R^{22} ser metilo.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R^3 é H ou halogéneo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por R^3 ser H.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que cada R^2 é H.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 4, em que R^1 é halogénio, -CN ou haloalquilo C_1-C_2 .

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo facto de R^1 ser -CN.

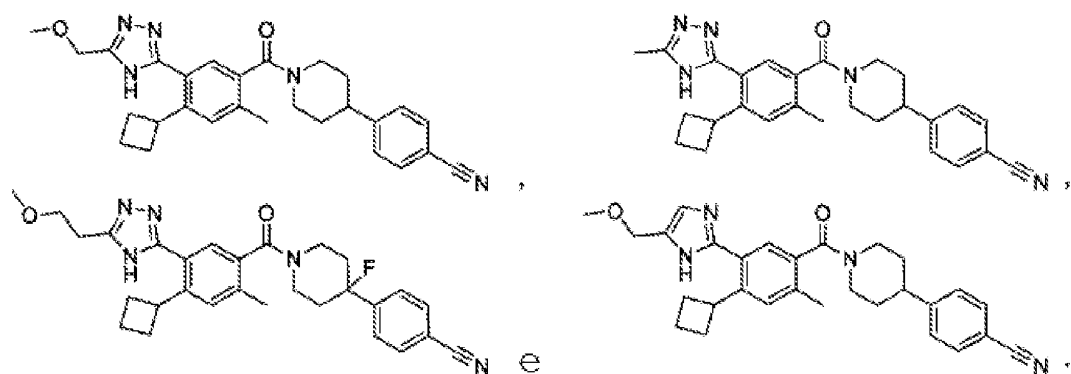
16. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^{21} é alquilo C_1-C_2 ou cicloalquilo C_3-C_5 e R^{22} é alquilo C_1-C_2 .

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por R^{21} ser cicloalquilo C_3-C_5 e R^{22} ser alquilo C_1-C_2 .

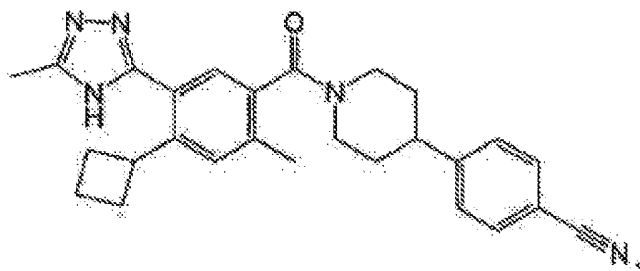
18. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por R^{24} ser alquilo C_1-C_2 .

1%. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é -CN, cada R^2 é H, R^3 é H ou F, R^{21} é C_3-C_4 cicloalquilo, R^{22} é metilo, L^1 e L^2 são N e R^{24} é metilo, etilo, hidroximetilo, metoximetilo, 2-metoxietilo.

20. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por possuir uma fórmula seleccionada do grupo que consiste em



21. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ter a seguinte fórmula



22. Composição farmacêutica compreendendo qualquer um dos compostos de acordo com as reivindicações 1-21 e um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável.

23. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos das reivindicações 1-21 para utilização no tratamento de uma infeção viral num indivíduo.

24. Compostos para utilização de acordo com a reivindicação 23, em que a infecção viral compreende infecção por hepatite C.

25. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos de acordo com as reivindicações 1-21 para utilização no tratamento de uma condição caracterizada por desregulação de uma função de ácido gordo sintase num sujeito.

26. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos de acordo com as reivindicações 1-21 para utilização no tratamento de cancro num indivíduo.

27. Compostos para utilização de acordo com a reivindicação 26, em que o cancro é cancro da mama.

28. Compostos para utilização de acordo com a reivindicação 26 em que o cancro é cancro da mama.

29. Compostos para utilização de acordo com a reivindicação 26, em que o cancro é cancro do pulmão, cancro do ovário, cancro da próstata, cancro do cólon, cancro rectal, cancro da tiroide, cancro do nó linfático, cancro do esófago, cancro da nasofaringe, cancro da orofaringe, cancro das glândulas salivares ou cancro do cérebro.

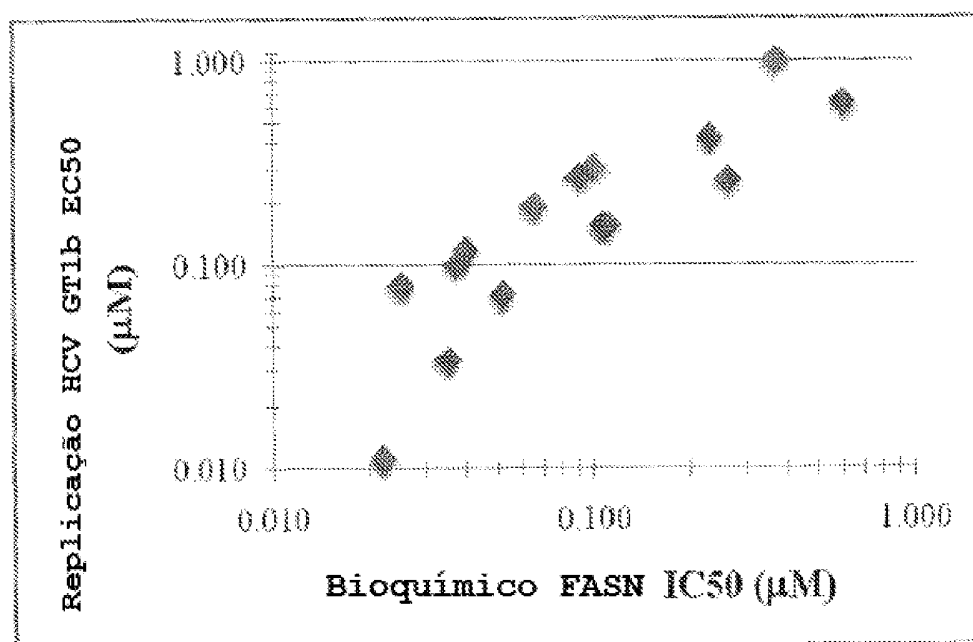


FIG. 1