



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

(21) **PI0711352-8 A2**



* B R P I 0 7 1 1 3 5 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 04/05/2007
(43) Data da Publicação: 27/09/2011
(RPI 2125)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/12
C07D 409/14
C07D 413/12
C07D 417/12
C07D 471/04
C07D 519/00
A61K 31/403
A61K 31/407
C07D 471/20
A61K 31/4184
A61K 31/4188
A61K 31/4439
A61K 31/438
A61K 31/4965
A61K 31/499

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA O ANTAGONISMO DE ATIVIDADE RECEPTORA DE CGRP EM UM MAMÍFERO, E PARA, TRATAR, CONTROLAR, MELHORAR OU REDUZIR O RISCO DE DOR DE CABEÇA, ENXAQUECA, OU CEFALÉIA VASCULAR

(30) **Prioridade Unionista:** 09/05/2009 US 60/799071

(73) **Titular(es):** Merck & CO, Inc, Momsen, Leonardos & CIA.

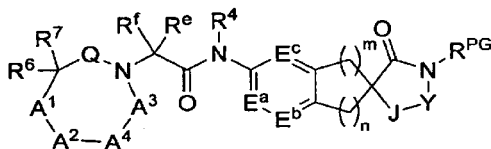
(72) **Inventor(es):** C. Blair Zartman, Craig A. Stump, Harold H.Selnick, Ian M. Bell, Michael R. Wood, Steven N.Gallicchio

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007010952 de 04/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/133491 de 22/11/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA O ANTAGONISMO DE ATIVIDADE RECEPTORA DE CGRP EM UM MAMÍFERO, E PARA TRATAR, CONTROLAR, MELHORAR OU REDUZIR O RISCO DE DOR DE CABEÇA, ENXAQUECA OU CEFALÉIA VASCULAR. Compostos da fórmula I: (em que as variáveis A¹, A², A³, A⁴, M, N, J, Q, R⁴, E^a, E^b, E^c, R⁶, R⁷, R^e, R^f, R^g e Y são como descritas neste) que são antagonistas de receptores de CGRP e que são úteis no tratamento ou prevenção de doenças em que o CGRP está envolvido, tal como enxaqueca. A invenção também está direcionada a composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e o uso destes compostos e composições na prevenção ou tratamento de tais doenças em que CGRP está envolvido.



(I)



PI0711352-8

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA O ANTAGONISMO DE ATIVIDADE RECEPTORA DE CGRP EM UM MAMÍFERO, E PARA TRATAR, CONTROLAR, MELHORAR OU REDUZIR O RISCO DE DOR DE CABEÇA, ENXAQUECA OU CEFALÉIA VASCULAR”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

CGRP (Peptídeo Relacionado com o Gene da Calcitonina) é um peptídeo de 37 aminoácido de ocorrência natural que é gerado pelo processamento alternado específico de tecido de RNA mensageiro de calcitonina e é amplamente distribuído no sistema nervoso central ou periférico. O CGRP está localizado predominantemente nos neurônios aferentes sensoriais e centrais e mediam diversas ações biológicas, incluindo a vasodilatação. O CGRP é expressado em formas alfa e beta que variam por um a três aminoácidos no rato e no ser humano, respectivamente. O CGRP-alfa e o CGRP-beta apresentam propriedades biológicas similares. Quando liberado da célula, o CGRP inicia sua resposta biológica pela ligação aos receptores de superfície celular específicos que são predominantemente ligados à ativação de adenilil ciclase. Os receptores de CGRP foram identificados e avaliados farmacologicamente em diversos tecidos e células, incluindo aqueles de origem cerebral, cardiovascular, endotelial e do músculo liso.

Com base em propriedades farmacológicas, estes receptores são divididos em pelo menos dois subtipos, indicados $CGRP_1$ e $CGRP_2$. O α -CGRP-(8-37) humano, um fragmento de CGRP que precisa de sete resíduos de aminoácido de terminal N, é um antagonista seletivo de $CGRP_1$, visto que o análogo linear de CGRP, diacetoamido metil cisteína CGRP ([Cys(ACM)_{2,7}])CGRP), é um agonista seletivo de $CGRP_2$. O CGRP é um neuromodulador potente que foi implicado na patologia de distúrbios cerebrovasculares, tais como enxaqueca e cefaléia vascular. Em estudos

clínicos, níveis elevados de CGRP na veia jugular foram observados ocorrer durante ataques de enxaqueca (Goadsby et al., *Ann. Neurol.*, 1990, 28, 183-187), os níveis salivares de CGRP são elevados em pacientes com enxaqueca, entre os ataques (Bellamy et al., *Headache*, 2006, 46, 24-33) e o CGRP por si só mostrou disparar dor de cabeça de enxaqueca (Lassen et al., *Cephalalgia*, 2002, 22, 54-61). Em ensaios clínicos, o antagonista de CGRP BIBN4096BS foi mostrado ser eficaz no tratamento de ataques agudos de enxaqueca (Olesen et al., *New Engl. J. Med.*, 2004, 350, 1104-1110) e foi capaz de prevenir a dor de cabeça induzida pela infusão de CGRP em um grupo de controle (Petersen et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, 77, 202-213).

A ativação mediada por CGRP do sistema trigeminovascular pode desempenhar um papel chave na patogênese da enxaqueca. Adicionalmente, o CGRP ativa receptores no músculo liso de vasos intracraniais, levando à vasodilatação aumentada, que é pensada contribuir dor de cabeça durante ataques de enxaqueca (Lance, *Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide*, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9). A artéria meningeal média, a artéria principal na dura mater, é inervada por fibras sensoriais do gânglio trigeminal que contém diversos neuropeptídeos, incluindo CGRP. O estímulo do gânglio trigeminal no gato resultou em níveis aumentados de CGRP e em humanos, a ativação do sistema trigeminal causou rubor facial e níveis aumentados de CGRP na veia jugular externa (Goadsby et al., *Ann. Neurol.*, 1988, 23, 193-196). O estímulo elétrico da dura mater em ratos aumentou o diâmetro da artéria meningeal média, um efeito que foi bloqueado pela administração anterior de CGRP(8-37), um antagonista de CGRP de peptídeo (Williamson et al., *Cephalalgia*, 1997, 17, 525-531). O estímulo de gânglio trigeminal aumentou o fluxo de sangue facial no rato, que foi inibido por CGRP(8-37) (Escott et al., *Brain Res.* 1995, 669, 93-99). O estímulo elétrico do gânglio trigeminal em sagüi produziu aumento no fluxo sangüíneo facial que pode ser bloqueado

pelo antagonista de CGRP não peptídeo BIBN4096BS (Doods et al., Br. J. Pharmacol., 2000, 129, 420-423). Desta maneira, os efeitos vasculares de CGRP podem ser atenuados, evitados ou revertidos por um antagonista de CGRP.

5 A vasodilatação mediada por CGRP da artéria meningeal média de rato mostrou sensibilizar os neurônios do *trigeminal nucleus caudalis* (Williamson et al., The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247). Similarmente, distensão de vasos sanguíneos durais durante a dor
10 de cabeça da enxaqueca pode sensibilizar os neurônios trigeminais. Alguns dos sintomas associados de enxaqueca, incluindo dor extra-cranial e alodinia facial, pode ser o resultado de neurônios trigeminais sensibilizados (Burstein et al., Ann. Neurol. 2000, 47, 614-624). Um antagonista de CGRP pode ser benéfico na atenuação, prevenção ou reversão dos efeitos de sensibilização
15 neuronal.

A capacidade dos compostos da presente invenção atua como antagonistas de CGRP tornando-os agentes farmacológicos úteis para distúrbios que envolvem CGRP em seres humanos e animais, mas particularmente em seres humanos. Tais distúrbios incluem e cefaléia vascular
20 (Doods, Curr Opin Inves Drugs, 2001, 2 (9), 1261-1268; Edvinsson et al., Cephalalgia, 1994, 14, 320-327); dor de cabeça do tipo de tensão crônica (Ashina et al., Neurology, 2000, 14, 1335-1340); dor (Yu et al., Eur. J. Pharm., 1998, 347, 275-282); dor crônica (Hulsebosch et al., Pain, 2000, 86, 163-175); inflamação neurogênica e dor inflamatória (Holzer, Neurosci.,
25 1988, 24, 739-768; Delay-Goyet et al., Acta Physiol. Scanda. 1992, 146, 537-538; Salmon et al., Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358); dor ocular (May et al. Cephalalgia, 2002, 22, 195-196), dor de dente (Awawdeh et al., Int. Endocrin. J., 2002, 35, 30-36), diabete melito não dependente de insulina (Molina et al., Diabetes, 1990, 39, 260-265); distúrbios vasculares;

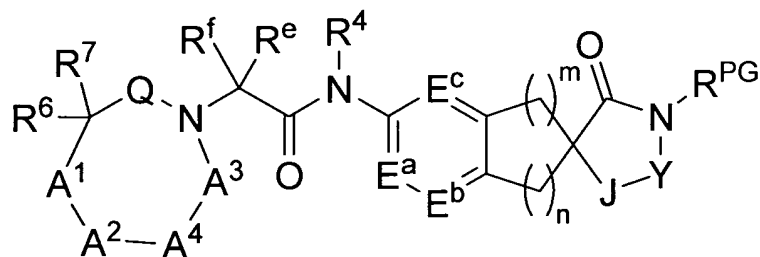
inflamação (Zhang et al., Pain, 2001, 89, 265), artrite, hiperreatividade bronquial, asma, (Foster et al., Ann. NY Acad. Sci., 1992, 657, 397-404; Schini et al., Am. J. Physiol., 1994, 267, H2483-H2490; Zheng et al., J. Virol., 1993, 67, 5786-5791); choque, sepse (Beer et al., Crit. Care Med., 2002, 30 (8), 1794-1798); síndrome de retirada de opioato (Salmon et al., Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358); tolerância à morfina (Menard et al., J. Neurosci., 1996, 16 (7), 2342-2351); flashes quentes em homens e mulheres (Chen et al., Lancet, 1993, 342, 49; Spetz et al., J. Urology, 2001, 166, 1720-1723); dermatite alérgica (Wallengren, Contact Dermatitis, 2000, 43 (3), 137-143); psoríase; encefalite, trauma cerebral, isquemia, acidente vascular cerebral, epilepsia e doenças neurodegenerativas (Rohrenbeck et al., Neurobiol. of Disease 1999, 6, 15-34); doenças de pele (Geppetti and Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), vermelhidão cutânea neurogênica, rubor da pele e eritema; zumbido no ouvido (Herzog et al., J. Membrane Biology, 2002, 189(3), 225); doença inflamatória do intestino, síndrome do intestino irritável, (Hoffman et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4) 414-422) e cistite. De importância particular é o tratamento agudo ou profilático da dor de cabeça, incluindo enxaqueca e cefaléia vascular.

20 A presente invenção diz respeito a compostos que são úteis como ligandos para receptores de CGRP, em particular, antagonistas para os receptores de CGRP, processos para a sua preparação, seu uso na terapia, composições farmacêuticas que os compreendem e métodos de terapia que usam estes.

25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada aos compostos da fórmula

I:



(I)

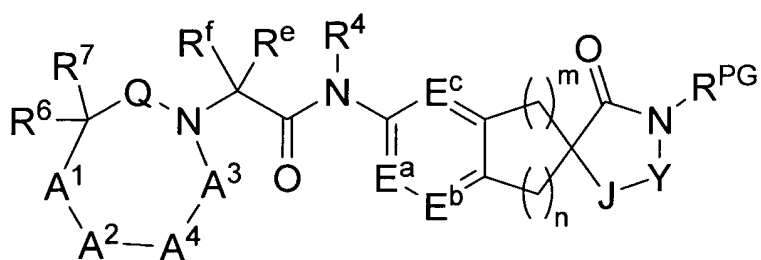
(em que as variáveis A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , m , n , J , Q , R^4 , E^a , E^b , E^c , R^6 , R^7 , R^e , R^f , R^{PG} e Y são como descritas neste) que são antagonistas de receptores de CGRP e que são úteis no tratamento ou prevenção de doenças em que CGRP está envolvido, tal como enxaqueca. A invenção também está

5 direcionada a composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e o uso destes compostos e composições na prevenção ou tratamento de tais doenças em que CGRP está envolvido.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada aos compostos da fórmula

10 I:



I

em que:

A^1 é selecionado de:

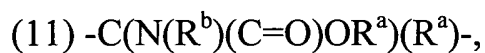
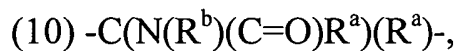
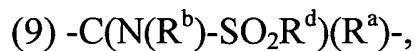
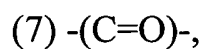
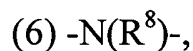
(1) -O-,

(2) -S(O)_v-,

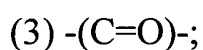
15 (3) -Si(OR^a)-alquila C₁₋₄, onde alquila é não substituído ou substituído por 1 a 5 halo,

(4) -Si(alquila C₁₋₄)₂, onde cada alquila é independentemente

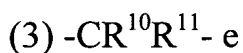
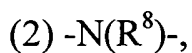
não substituído ou substituído por 1 a 5 halo-,



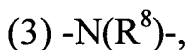
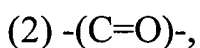
A^2 é selecionado de:



15 A^3 é selecionado de:

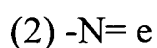


20 A^4 é selecionado de:



(6) uma ligação entre A^2 e A^3 ;

E^a é selecionado de:



(3) $-(\text{N}^+ - \text{O}^-)=$;

E^b é selecionado de:

(1) $-\text{C}(\text{R}^{5b})=$,

(2) $-\text{N}= \text{e}$

5

$-(\text{N}^+ - \text{O}^-)=$;

E^c é selecionado de:

(1) $-\text{C}(\text{R}^{5c})=$,

(2) $-\text{N}= \text{e}$

(3) $-(\text{N}^+ - \text{O}^-)=$;

10

Q é selecionado de:

(1) $-(\text{C}=\text{O})-$,

(2) $-\text{SO}_2-$,

(3) $-\text{SO}- \text{e}$

(4) $-\text{C}(\text{R}^a)_2-$;

15

R^4 é selecionado de:

(1) hidrogênio,

(2) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

20

(b) cicloalquila $-\text{C}_{3-6}$,

(c) $-\text{CF}_3$ e

(d) $-\text{O}-\text{R}^a$,

(3) cicloalquila $-\text{C}_{3-6}$,

(4) benzila e

25

(5) fenila;

R^{5a} , R^{5b} e R^{5c} são cada um, independentemente selecionado de:

(1) hidrogênio,

(2) alquila $-\text{C}_{1-6}$, que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo,

(3) halo,

(4) $-OR^a$ e

(5) $-CN$;

R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados de:

5

(1) hidrogênio,

(2) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) $-OR^a$,

10

(c) cicloalquila C_{3-6} ,

(d) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila, indolila, indazolila, benzimidazolila e oxazolila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

15

(i) halo,

(ii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5

halo,

20

(iii) $-OR^a$,

(iv) $-NR^bR^c$,

(v) $-CN$ e

(vi) oxo;

(e) $-CO_2R^a$,

25

(f) $-C(=O)NR^bR^c$,

(g) $-S(O)_vR^d$,

(h) $-CN$,

(i) $-NR^bR^c$,

(j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,

(k) $-N(R^b)SO_2R^d$,

(l) $-CF_3$,

(m) $-O-CO_2R^d$,

(n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,

5 (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$ e

(p) $-C(=O)R^a$,

(3) cicloalquila $-C_{3-8}$, que é não substituído ou substituído por

1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

10 (b) $-CN$,

(c) alquila $-C_{1-4}$, que é não substituído ou substituído por 1 a 3

halo e

(d) $-OR^a$,

15 (4) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila e oxazolila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

20 (b) $-OR^a$,

(c) cicloalquila $-C_{3-8}$,

(d) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 5

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(i) halo,

25 (ii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo e

(iii) $-OR^a$,

(e) $-CO_2R^a$,

(f) $-C(=O)NR^bR^c$,

(g) $-S(O)_vR^d$,

(h) $-CN$,

(i) $-NR^bR^c$,

(j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,

5 (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,

(l) $-O-CO_2R^d$,

(m) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,

(n) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,

(o) $-C(=O)R^a$,

10 (p) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo e

(q) oxo;

(5) halo,

(6) $-OR^a$,

15 (7) $-CN$,

(8) $-CO_2R^a$,

(9) $-N(R^b)C(=O)R^a$,

(10) $-NR^bR^c$,

(11) $-C(=O)NR^bR^c$ e

20 (12) $-O(C=O)R^a$;

ou R^6 e R^7 e o átomo ou átomos de carbono ao qual estes estão

ligados unem-se para formar um anel selecionado de ciclopropila, ciclobutila,

ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclobutila, ciclonoila, ciclobutenila,

ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila, ciclooctenila, dioxolanila,

25 dioxanila, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila,

morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropirana, tetraidrotiapiirana, oxetanila,

tietanila e tetraidrotienila, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a

sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 5

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (i) halo,
- (ii) $-OR^a$,
- 5 (iii) cicloalquila C_{3-8} ,
- (iv) $-CO_2R^a$,
- (v) $-NR^bR^c$,
- (vi) $-S(O)_vR^d$,
- (vii) $-C(=O)NR^bR^c$ e
- 10 (viii) fenila,

(b) cicloalquila C_{3-6} , em que o grupo cicloalquila C_{3-6} é opcionalmente fundido ao anel e que o grupo cicloalquila C_{3-6} é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- 15 (i) halo,
- (ii) $-OR^a$,
- (iii) cicloalquila C_{3-6} ,
- (iv) $-CO_2R^a$,
- (v) $-NR^bR^c$,
- 20 (vi) $-S(O)_vR^d$,
- (vii) $-C(=O)NR^bR^c$ e
- (viii) fenila,

(c) fenila ou heterociclo, em que heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, 25 pirrolidinila, tienila, morfolinila, imidazolila, furanila, tetraidrofurana, tiazolila e oxazolila, em que a fenila ou heterociclo é opcionalmente fundido ao anel e cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (i) halo,

(ii) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 5

halo,

(iii) -OR^a,

(iv) -CO₂R^a,

5 (v) -O(C=O)R^a,

(vi) -CN,

(vii) -NR^bR^c,

(viii) oxo,

(ix) -C(=O)NR^bR^c,

10 (x) -N(R^b)C(=O)R^a,

(xi) -N(R^b)CO₂R^a,

(xii) -O(C=O)NR^bR^c e

(xiii) -S(O)_vR^d,

(d) -OR^a,

15 (e) -CO₂R^a,

(f) -C(=O)NR^bR^c,

(g) -S(O)_vR^d,

(h) -CN,

(i) halo,

20 (j) -NR^bR^c,

(k) -N(R^b)C(=O)R^a,

(l) -N(R^b)SO₂R^d,

(m) -O-CO₂R^d,

(n) -O-(C=O)-NR^bR^d,

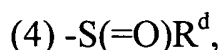
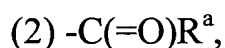
25 (o) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c,

(p) -C(=O)R^a e

(q) oxo;

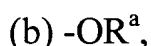
R⁸ é independentemente selecionado de:

(1) hidrogênio,

(7) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

10 (c) cicloalquila C_{3-6} ,

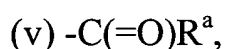
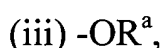
(d) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila e oxazolila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada

15 um, independentemente selecionado de:

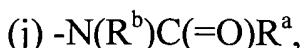
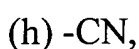
(i) halo,

(ii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5

halo e



(vii) oxo,



(k) $-N(R^b)SO_2R^d$,

(l) $-CF_3$,

(m) $-O-CO_2R^d$,

(n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,

5 (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$ e

(p) $C(=O)R^a$,

(8) cicloalquila C_{3-6} , que é não substituído ou substituído por 1

a 6 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

10 (b) $-CN$,

(c) $-OR^a$ e

(d) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo;

ou R^7 e R^8 e os átomos ao qual estes estão ligados unem-se

15 para formar um anel de alquila ou de heteroalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros

contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de N, O e S,

em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo

anel é não substituído ou substituído por 1 a 4 substituintes cada um,

independentemente selecionado de:

20 (a) halo,

(b) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 3

substituintes cada um, independentemente selecionado de halo, OR^B , CN , e

$-C(=O)OR^a$,

(c) $-OR^a$ e

25 (d) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6;

R^{10} é independentemente selecionado de:

(1) hidrogênio,

(2) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) -OR^a,

(c) -CN,

(d) fenila e

5 (e) cicloalquila C₃₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,

(3) cicloalquila C₃₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo;

10 R¹¹ é independentemente selecionado do grupo que consiste de:

fenila, naftila, tetraidronaftila, indanila, bifenila, fenantrila, antrila, azepinila, azepanila, azetidínila, benzimidazolila, benzisoxazolila, benzopuranila, benzofurazanila, benzopiranila, benzotiopiranila, benzofurila, 1,3-benzodioxolila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, 15 benzopirazolila, benzotriazolila, cromanila, cinolinila, dibenzofuranila, diidrobenzofurila, diidrobenzotienila, diidrobenzotiopiranila, diidrobenzotiopiranil sulfona, furila, furanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, indolinila, indolila, isocromanila, isoindolinila, isoquinolinila, isotiazolidinila, isotiazolila, morfolinila, naftiridinila, oxadiazolila, 2-oxoazepinila, 4-oxonaftiridinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxopiridila, 2-oxoquinolinila, piperidila, piperazinila, 20 pirazinila, pirazolidinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, piridila, pirimidinila, pirimidila, pirrolidinila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, quinoxalinila, tetraidrofuranila, tetraidrofurila, tetraidroimidazopiridinila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetrazolila, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, tiamorfolinil sulfona, tiazolila, tiazolinila, tienofurila, tienotienila, tienila, triazolila, isoxazolila, tetraidrotienila, tetraidropiranila, oxetanila, tetraidrotiapiiranila e tietanila, onde R¹¹ é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente

selecionado de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} e R^{15b} ;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} e R^{15b} são, cada um, independentemente selecionados de:

- (1) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:
- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- (c) cicloalquila C_{3-6} ,
- (d) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperdinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila e oxazolila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um independentemente selecionado de:
- (i) halo,
- (ii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 halo e
- (iii) $-OR^a$,
- (e) $-CO_2R^a$,
- (f) $-C(=O)NR^bR^c$
- (g) $-S(O)_vR^d$,
- (h) $-CN$,
- (i) $-NR^bR^c$,
- (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
- (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
- (l) $-CF_3$,
- (m) $-O-CO_2R^d$,
- (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$ e
- (p) $-C(=O)R^a$,

(2) cicloalquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) -CN,

5 (c) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 halo,

(d) -OR^a e

(e) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes onde os substituintes são, cada um, independentemente
10 selecionados de:

(i) -OR^a,

(ii) halo,

(iii) -CN e

(iv) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 5
15 halo,

(3) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperdinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila e oxazolila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada
20 um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) -OR^a,

(c) cicloalquila C₃₋₆,

(d) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 5
25 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(i) halo,

(ii) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo e

(iii) -OR^a,

- (e) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,
 (f) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (g) $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^d$,
 (h) $-\text{CN}$,
 5 (i) $-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (j) $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
 (k) $-\text{N}(\text{R}^b)\text{SO}_2\text{R}^d$,
 (l) $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^d$,
 (m) $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 10 (n) $-\text{NR}^b-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (o) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ e
 (p) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6
 halo,
 (4) halo,
 15 (5) oxo,
 (6) $-\text{OR}^a$,
 (7) $-\text{CN}$,
 (8) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,
 (9) $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}$,
 20 (10) $-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (11) $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^d$,
 (12) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (13) $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^d$,
 (14) $-\text{N}(\text{R}^b)\text{CO}_2\text{R}^d$,
 25 (15) $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (16) $-\text{NR}^b-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (17) $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (18) $-\text{N}(\text{R}^b)\text{SO}_2\text{R}^d$,
 ou R^{15a} e R^{15b} e os átomos ao qual estes estão ligados unem-se

para formar um anel selecionado de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tietanila e tetraidrotienila, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) alquila C_{1-6} que é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um independentemente selecionado de:

- (i) halo,
- 10 (ii) $-OR^a$,
- (iii) cicloalquila C_{3-6} ,
- (iv) $-CO_2R^a$,
- (v) $-NR^bR^c$,
- (vi) $-S(O)_vR^d$,
- 15 (vii) $-C(=O)NR^bR^c$ e
- (viii) fenila,

(b) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila e oxazolila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um independentemente selecionado de:

- (i) halo,
- (ii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 halo e
- 25 (iii) $-OR^a$,
- (c) $-OR^a$,
- (d) halo,
- (e) $-CO_2R^a$,
- (f) $-C(=O)NR^bR^c$,

(g) $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^d$,

(h) $-\text{CN}$,

(i) $-\text{NR}^b\text{R}^c$,

(j) $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,

5 (k) $-\text{N}(\text{R}^b)\text{SO}_2\text{R}^d$,

(l) $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^d$,

(m) $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$,

(n) $-\text{NR}^b-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$ e

(o) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$;

10 R^{PG} é independentemente selecionado de:

(1) hidrogênio,

(2) alquila C_{1-6} que é não substituído ou substituído por 1 a 5

halo,

(3) $-\text{CH}_2\text{OR}^a$,

15 (4) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$,

(5) $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^c)_2$,

(6) $-(\text{CH}_2)_k$ -fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a

3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

20 (b) $-\text{OR}^a$,

(c) $-\text{CN}$ e

(d) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo;

J é independentemente selecionado de:

25 (1) $=\text{C}(\text{R}^{16a})-$,

(2) $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$

(3) $-\text{C}(=\text{O})-$ e

(4) $-\text{N}(\text{R}^b)-$;

Y é independentemente selecionado de:

(1) =C(R^{16b})-,

(2) -CR¹⁷R¹⁸-,

(3) -C(=O)-,

(4) =N- e

5 (5) -N(R^{16b})-;

R¹⁷ e R¹⁸ são, cada um, independentemente selecionados de:

(1) hidrogênio,

(2) halo,

(3) -OR^a,

10 (4) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 4 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) -OR^a,

(c) -CN,

15 (d) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidinila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado
20 de:

(1) -OR^a,

(2) halo,

(3) -CN,

(4) alquila C₁₋₆ que é não substituído ou substituído por 1 a 6

25 halo,

(5) fenila ou heterociclo em que heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidinila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- 5 (a) halo,
 (b) -CN,
 (c) -OR^a,
 (d) nitro,
 (e) -alquila C₁₋₆ que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo;

10 ou R¹⁷ e R¹⁸ e o átomo ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel de 4, 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um heteroátomo selecionado de N, O e S, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 4 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- 15 (a) halo,
 (b) -OR^a,
 (c) alquila -C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo e

(d) fenila;
 R^{16a} e R^{16b} são, cada um, independentemente selecionados de:
 20 (1) hidrogênio,
 (2) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- 25 (a) halo,
 (b) -OR^a,
 (c) cicloalquila C₃₋₆,
 (d) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: imidazolila, oxazolila, piridila, pirinidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tiazolila, tienila, triazolila, isoxazolila e morfolinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou

substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(i) halo,

(ii) -OR^a,

5 (iii) -CN e

(iv) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,

(3) fenila ou heterociclo, em que heterociclo é selecionado de: imidazolila, oxazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, 10 tetraidrofurila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, azetidinila, tiazolila, tienila, triazolila, isoxazolila e morfolinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

15 (b) -OR^a,

(c) cicloalquila C₃₋₆,

(d) alquila -C₁₋₄ que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo e

(e) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 20 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(i) halo,

(ii) -alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo e

(iii) -OR^a,

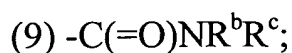
25 (4) halo,

(5) -OR^a,

(6) -CN,

(7) -CO₂R^a,

(8) -NR^bR^c e



ou R^{16a} e R^{16b} e os átomos ao qual estes estão ligados unem-se

para formar um anel selecionado de ciclopentenila, cicloexenila, fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, furanila, diidrofuranila, diidropiranila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, triazolila, tienila, diidrotienila e diidrotiopiranila, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) -alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um independentemente selecionado de:

(i) halo,

(ii) $-OR^a$,

(iii) cicloalquila C_{3-6} ,

(iv) fenila ou heterociclo, em que heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila e morfolinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(I) $-OR^a$,

(II) halo,

(III) $-CN$ e

(IV) alquila C_{1-6} que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo,

(v) $-CO_2R^a$,

(vi) $-NR^bR^c$,

(vii) $-S(O)_vR^d$,

(viii) $-C(=O)NR^bR^c$,

(ix) $-N(R^b)CO_2R^a$ e

(x) $-N(R^b)SO_2R^d$,

(b) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, azetidinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila e morfolinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (i) halo,
- (ii) $-OR^a$,
- (iii) $-CN$, e
- (iv) alquila C_{1-6} que é não substituído ou substituído por 1 a 6

10 halo,

- (c) halo,
- (d) $-S(O)_vR^d$,
- (e) $-OR^a$,
- (f) $-CN$,
- (g) $-C(=O)R^a$,
- (h) $-NR^bR^c$,
- (i) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (j) $-CO_2R^a$,
- (k) $-(NR^b)CO_2R^a$,

15

- (l) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (m) $-(NR^b)-(C=O)-NR^bR^c$,
- (n) óxido,
- (o) oxo e
- (p) $-(NR^b)SO_2R^d$

25

R^a é independentemente selecionado de:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 7

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (a) halo,

(b) -O-alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,

(c) hidroxila,

(d) -CN e

5 (e) fenila ou heterociclo em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidinila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropirana e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado
10 de:

(i) halo,

(ii) -O-alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,

(iii) -CN,

15 (iv) nitro,

(v) hidroxila e

(vi) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,

(3) fenila ou heterociclo em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidinila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropirana e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado
20 de:

25 (a) halo,

(b) -CN,

(c) -O-alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,

(d) nitro,

(e) hidroxila e

(f) -alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo e

(4) cicloalquila C₃₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo; R^b e R^c são independentemente selecionados de:

(1) hidrogênio,

(2) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 7 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

10 (b) -OR^a,

(c) -CN,

(d) -CO₂R^a,

(e) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidinila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(i) halo,

20 (ii) -OR^a,

(iii) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo e

(iv) nitro,

(3) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidinila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (a) halo,
 (b) $-OR^a$,
 (c) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,
 5 (d) cicloalquila C_{3-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,
 (e) $-CN$ e
 (f) $-CO_2R^a$,
 (4) cicloalquila C_{3-6} , que é não substituído ou substituído por 1
 10 a 6 halo;

ou R^b e R^c e o nitrogênio ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel de 4, 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de N, O e S, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 4 substituintes cada um independentemente selecionado de:

- (a) halo,
 (b) $-OR^a$ e
 (c) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6
 20 halo e

(d) fenila;

R^d é independentemente selecionado de:

- (1) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 4 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- 25 (a) halo,
 (b) $-OR^a$,
 (c) $-CO_2R^a$,
 (d) $-CN$ e
 (e) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é

selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidínila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (i) halo,
- (ii) $-OR^a$,
- (iii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo e

- (iv) nitro,
- (2) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidínila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (a) halo,
- (b) $-OR^a$,
- (c) alquila $-C_{1-6}$, que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo,

- (d) cicloalquila C_{3-6} , que é não substituído ou substituído por 1

a 6 halo

- (e) $-CN$ e
- (f) $-CO_2R^a$ e

- (3) cicloalquila C_{3-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo; R^e e R^f são independentemente selecionados de:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo,

(3) fenila e

(4) benzila ou quando R^e e R^f e o átomo ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel de 3, 4, 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um heteroátomo selecionado de N, O e S, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1-4 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) -OR^a,

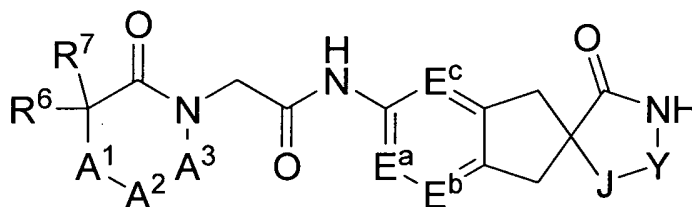
10 (c) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo e

(d) fenila;

m é 1, 2 ou 3; n é 1, 2 ou 3; v é 0, 1 ou 2; k é 0, 1 ou 2;

15 e seus sais farmacologicamente aceitáveis e enantiômeros e diastereômeros individuais destes.

Uma forma de realização da invenção inclui os compostos da fórmula Ia:

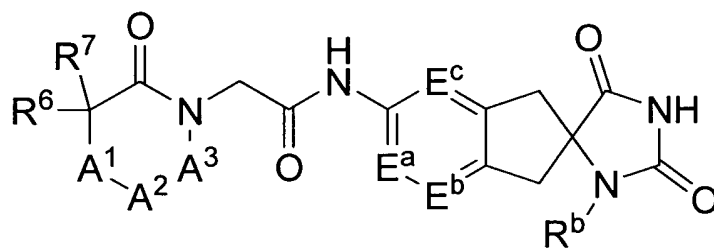


Ia

em que A¹, A², A³, J, Y, E^a, E^b, E^c, R⁶ e R⁷ são definidos neste; e seus sais farmacologicamente aceitáveis e enantiômeros e

20 diastereômeros individuais destes.

Uma outra forma de realização da invenção inclui os compostos da fórmula 1b:

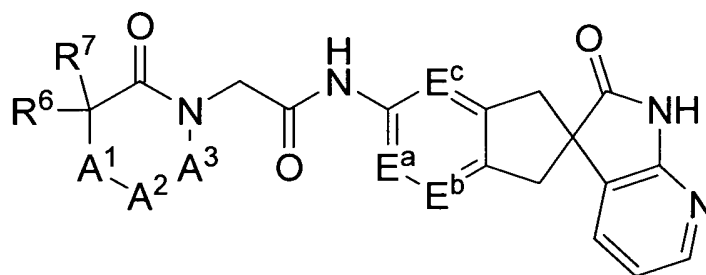


Ib

em que A^1 , A^2 , A^3 , E^a , E^b , E^c , R^b , R^6 , e R^7 são definidos neste;

e seus sais farmacologicamente aceitáveis e enantiômeros e diastereômeros individuais destes.

Uma outra forma de realização da invenção inclui os
5 compostos da fórmula Ic:



Ic

em que A^1 , A^2 , A^3 , E^a , E^b , E^c , R^6 e R^7 são definidos neste;

e seus sais farmacologicamente aceitáveis e enantiômeros e diastereômeros individuais destes.

Em uma forma de realização da presente invenção A^1 é
10 independentemente selecionado de:

(1) -O-,

(2) -S(O)_v-,

(3) -CR⁶R⁷-,

(4) -N(R⁸)-,

15 (5) -C(N(R_b))(C=O)OR_a)(R_a)-,

-(C=O)- e

-N(R¹¹)-, em que v, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, R^c e R¹¹ são definidos

neste.

Em uma forma de realização da presente invenção A^1 é -O-.

Em uma forma de realização da presente invenção A^1 é -S(O)_v-, em que é definido neste.

5 Em uma forma de realização da presente invenção A^1 é -CR⁶R⁷-, em que R⁶ e R⁷ são definidos neste.

Em uma forma de realização da presente invenção A^1 é CH₂.

Em uma forma de realização da presente invenção A^1 é -N(R⁸)-, em que R⁸ é definido neste.

Em uma forma de realização da presente invenção A^1 é -NH-.

10 Em uma forma de realização da presente invenção A^1 é -C(OR^a)H-, em que R^a é definido neste.

Em uma forma de realização da presente invenção A^1 é -C(=O)-.

15 Em uma forma de realização da presente invenção A^1 é -C(NR^bR^c)H-, em que R^b e R^c são definidos neste.

Em uma forma de realização da presente invenção A^1 é -C(N(R^b)(C=O)OR^a)H-, em que R^a e R^b são definidos neste.

Em uma forma de realização da presente invenção A^2 é independentemente selecionado de:

20 (1) -CR⁶R⁷-,

(2) -CR¹⁰R¹¹- e

(3) -(C=O)-, em que R⁶, R⁷, R¹⁰ e R¹¹ são definidos neste.

Em uma forma de realização da presente invenção A^2 é -CR⁶R⁷-, em que R⁶ e R⁷ são definidos neste.

25 Em uma forma de realização da presente invenção A^2 é -CH₂-.

Em uma forma de realização da presente invenção A^2 é -(C=O)-.

Em uma forma de realização da presente invenção A^3 é independentemente selecionado de:

(1) $-CR^6R^7-$,

(2) $-CR^{10}R^{11}-$ e

(3) $-N(R^{11})-$, em que R^6, R^7, R^{10} e R^{11} são definidos neste.

5 Em uma forma de realização da presente invenção A^3 é $-CR^6R^7-$, em que R^6 e R^7 são definidos neste.

Em uma forma de realização da presente invenção A^3 é $-CR^{10}R^{11}-$, em que R^{10} e R^{11} são definidos neste.

Em uma forma de realização da presente invenção A^4 é independentemente selecionado de:

10 (1) $-CR^6R^7-$,

(2) $-CR^{10}R^{11}-$,

(3) $-N(R^{11})-$,

(4) $-N(R^8)-$ E

15 (4) uma ligação entre A^2 e A^3 , em que R^6, R^7, R^8, R^{10} e R^{11} são definidos neste. Em uma forma de realização da presente invenção A^4 é CH_2 . Em uma forma de realização da presente invenção A^4 é uma ligação entre A^2 e A^3 .

Em uma forma de realização da presente invenção E^a é $-C(R^{5a})=$, em que R^{5a} é definido neste.

20 Em uma forma de realização da presente invenção E^a é $-C(H)=$.

Em uma forma de realização da presente invenção E^a é $-N=$.

Em uma forma de realização da presente invenção E^b é $-C(R^{5b})=$, em que R^{5b} é definido neste.

25 Em uma forma de realização da presente invenção E^b é $-C(H)=$.

Em uma forma de realização da presente invenção E^b é $-N=$.

Em uma forma de realização da presente invenção E^c é $-C(R^{5c})=$, em que R^{5c} é definido neste.

Em uma forma de realização da presente invenção E^c é -C(H)=.

Em uma forma de realização da presente invenção E^c é -N=.

Em uma forma de realização da presente invenção Q é
5 -(C=O)-.

Em uma forma de realização da presente invenção R⁴ é selecionado de: hidrogênio e alquila -C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 flúor. Em uma forma de realização da presente invenção R⁴ é hidrogênio.

10 Em uma forma de realização da presente invenção R^{5a}, R^{5b} e R^{5c} são independentemente selecionados de hidrogênio e halo.

Em uma forma de realização da presente invenção R^{5a}, R^{5b} e R^{5c} são hidrogênio.

15 Em uma forma de realização da presente invenção R⁶ e R⁷ são independentemente selecionados de:

(1) hidrogênio,

(2) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes onde os substituintes são, cada um, independentemente selecionados de: halo, fenila e -OR^a,

20 (3) cicloalquila C₃₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 flúor,

(4) fenila ou heterociclo, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 halo, em que heterociclo é definido neste,

(5) halo,

25 (6) -OR^a,

(7) NR^bR^c e

(8) -O(C=O)R^a, em que R^a, R^b e R^c são definidos neste.

Em uma forma de realização da presente invenção R⁶ e R⁷ são independentemente selecionados de hidrogênio, OH e alquila C₁₋₆, que é não

substituído ou substituído por 1 a 5 flúor.

Em uma forma de realização da presente invenção R^6 e R^7 são independentemente selecionados de hidrogênio, $-NR^bR^c$ e $-alquila C_{1-6}$, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 flúor, em que R^b e R^c são definidos neste.

Em uma forma de realização da presente invenção R^6 e R^7 são independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 flúor.

Em uma forma de realização da presente invenção R^6 e R^7 são etila, que são não substituídos ou substituídos por 1 a 5 flúor.

Em uma forma de realização da presente invenção R^6 e R^7 são metila, que são não substituído ou substituído por 1 a 3 flúor.

Em uma forma de realização da presente invenção R^6 e R^7 e o átomo ou átomos de carbono ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel selecionado de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, dioxolanila, cicloexila, cicloeptila, ciclopentenila, cicloexenila, tetraidropiranila, pirrolidinila e piperidinila, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 6 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(1) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes onde os substituintes são, cada um, independentemente selecionados de: halo e $-OR^a$,

(2) fenila ou piridila, em que fenila ou piridila é opcionalmente fundido ao anel e cuja fenila ou piridila é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de: halo, $-OR^a$, e alquila C_{1-4} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 flúor,

(3) halo e

(4) $-CO_2R^a$, em que R^a é definido neste.

Em uma forma de realização da presente invenção R^8 é selecionado de: hidrogênio, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-SO_2R^d$ e alquila C_{1-6} , que é

não substituído ou substituído por 1 a 5 flúor, em que R^a e R^d são definidos neste.

5 Em uma forma de realização da presente invenção R^8 é selecionado de: hidrogênio e alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 flúor.

Em uma forma de realização da presente invenção R^8 é hidrogênio.

Em uma forma de realização da presente invenção R^8 é metila.

10 Em uma forma de realização da presente invenção R^8 e R^7 e os átomos ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel de alquila ou de heteroalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de N, O e S, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 4 substituintes cada um, independentemente
15 selecionado de:

(1) halo,

(2) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de: halo, OR^a , CN e $-C(=O)OR^a$,

20 (3) $-OR^a$ e

(4) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo, em que R^a é definido neste.

25 Em uma forma de realização da presente invenção R^{10} é selecionado de: hidrogênio e alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por flúor.

Em uma forma de realização da presente invenção R^{10} é hidrogênio.

Em uma forma de realização da presente invenção R^{11} é independentemente selecionado do grupo que consiste de:

fenila, furanila, pirazinila, piridinila, piridila, pirimidinila, pirimidila, tetrazolila, tienila, triazolila e isoxazolila, onde R^{11} é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes, cada um, independentemente selecionado de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} e R^{15b} , em que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} e R^{15b} são definidos neste.

Em uma forma de realização da presente invenção R^{11} é fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} e R^{15b} , em que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} e R^{15b} são definidos neste.

10 Em uma forma de realização da presente invenção R^{PG} é selecionado de: hidrogênio e alquila $-C_{1-6}$, que é não substituído ou substituído por 1 a 3 halo.

Em uma forma de realização da presente invenção R^{PG} é metila.

15 Em uma forma de realização da presente invenção R^{PG} é hidrogênio.

Em uma forma de realização da presente invenção J é $=C(R^{16a})-$, $-CR^{17}R^{18}-$ ou $-N(R^b)-$, em que R^{16a} , R^{17} , R^{18} e R^b são definidos neste.

20 Em uma forma de realização da presente invenção J é $=C(R^{16a})-$, em que R^{16a} é definido neste.

Em uma forma de realização da presente invenção J é $-CR^{17}R^{18}-$, em que R^{17} e R^{18} são definidos neste.

Em uma forma de realização da presente invenção J é $-CH_2$.

25 Em uma forma de realização da presente invenção J é $-N(R^b)-$, em que R^b é definido neste.

Em uma forma de realização da presente invenção J é $-N(CH_3)-$.

Em uma forma de realização da presente invenção Y é $=C(R^{16b})-$, $-CR^{17}R^{18}-$ ou $-C(=O)-$, em que R^{16b} , R^{17} e R^{18} são definidos neste.

Em uma forma de realização da presente invenção Y é =C(R^{16b})-, em que R^{16b} é definido neste.

Em uma forma de realização da presente invenção Y é -C(=O)-.

5 Em uma forma de realização da presente invenção R^{16a} e R^{16b} são independentemente selecionados de:

(1) hidrogênio,

(2) alquila C₁₋₄, que é não substituído ou substituído por 1 a 3 flúor e

10 (3) fenila ou heterociclo, em que heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, tiazolila, tienila, triazolila, isoxazolila e morfolinila.

Em uma forma de realização da presente invenção R^{16a} e R^{16b} e os átomos ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel
15 selecionado de fenila, piridila e pirimidinila, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de: halo, OR^a e alquila C₁₋₄, que é não substituído ou substituído por 1 a 3 flúor, em que R^a é definido neste.

20 Em uma forma de realização da presente invenção R^{16a} e R^{16b} e os átomos ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel selecionado de piridila e pirimidinila.

Em uma forma de realização da presente invenção m é 1.

Em uma forma de realização da presente invenção n é 1.

Em uma forma de realização da presente invenção n é 2.

25 será entendido que quando uma ou mais das estruturas ou subestruturas citadas acima citem substituintes múltiplos tendo a mesma denominação cada tal variável pode ser a mesma ou diferente de cada um similarmente denominado variável. Por exemplo, se R⁸ for citado múltiplas vezes em uma forma de realização da fórmula I, cada exemplo de R⁸ na

fórmula I pode ser, de maneira independente, qualquer uma das subestruturas definidas sob R^8 . A invenção não é limitada a estruturas e subestruturas em que cada R^8 deve ser o mesmo para a dada estrutura. O mesmo é verdade com respeito a qualquer variável que aparece múltiplas vezes em uma estrutura ou subestrutura.

Os compostos da presente invenção podem conter um ou mais centros assimétricos e, desta maneira, podem ocorrer como racematos e misturas racêmicas, enantiômeros simples, misturas diastereoméricas e diastereômeros individuais. Os centros assimétricos adicionais podem estar presentes dependendo da natureza de vários substituintes na molécula. Cada tal centro assimétrico produzirá, independentemente, dois isômeros óticos e é pretendido que todos os isômeros e diastereômeros óticos possíveis em misturas e como compostos puros ou parcialmente purificados estejam incluídos dentro do âmbito desta invenção. A presente invenção é entendida compreender todas as tais formas isoméricas destes compostos.

Alguns dos compostos descritos neste contém ligações duplas olefínicas e a não ser que especificado de outra maneira, são entendidos incluir isômeros geométricos tanto E quanto Z.

A presente invenção inclui os compostos da fórmula I em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por deutério.

Os tautômeros de compostos definidos na Fórmula I também estão incluídos dentro do escopo da presente invenção. Por exemplo, compostos incluindo grupos carbonil $-CH_2C(=O)-$ (formas ceto) podem sofrer tautomerismo para formar grupos hidroxil $-CH=C(OH)-$ (formas enol). Tanto as formas ceto quanto enol estão incluídas dentro do escopo da presente invenção.

Como será estimado por aqueles habilitados na técnica, nem todos os substituintes R^6 e R^7 são capazes de formar uma estrutura de anel. Além disso, mesmo aqueles substituintes capazes de formação de podem ou

podem não formar uma estrutura de anel.

Também como estimado por aqueles habilitados na técnica, halo ou halogênio como usado neste são pretendidos incluir cloro, flúor, bromo e iodo.

5 Como usado neste, "alquila" é pretendido significar estruturas lineares, ramificadas e cíclicas não tendo ligações carbono-a-carbono duplas ou triplas. Desta maneira, alquila C₁₋₆ é definido identificar o grupo como tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 carbonos em uma disposição linear ou ramificada. "Cicloalquila" é um alquila, parte ou todo aquele que forma um anel de três
10 ou mais átomos. CO ou COalquila é definido identificar a presença de uma ligação covalente direta.

 O termo "alquenila" significa estruturas lineares ou ramificadas e combinações destas, do número indicado de átomos de carbono, tendo pelo menos uma ligação carbono-a-carbono dupla, em que o hidrogênio
15 pode ser substituído por uma ligação carbono-a-carbono dupla.

 O termo "alquinila" significa estruturas lineares ou ramificadas e combinações destas, do número indicado de átomos de carbono, tendo pelo menos uma ligação carbono-a-carbono tripla.

 Como usado neste, "arila" é pretendido significar qualquer
20 anel de carbono monocíclico ou bicíclico estável de até 7 membros em cada anel, em que pelo menos um anel é aromático. O termo "heterociclo" ou "heterocíclico", como usado neste exceto quando observado, representa um sistema de anel de 4 a 8 membros monocíclico estável ou de 8 a 12 membros bicíclico heterocíclico estável que é saturado ou insaturado e que consiste de
25 átomos de carbono e de um a seis heteroátomos selecionado do grupo que consiste de N, O, S, P e Si, e em que os heteroátomos de nitrogênio, enxofre e fósforo podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado e incluindo qualquer grupo bicíclico em que qualquer um dos anéis heterocíclico definidos acima é fundido a um anel

de benzeno. O anel heterocíclico pode ser ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta na criação de uma estrutura estável. Os exemplos de tais grupos heterocíclicos incluem, mas não limitam-se, azetidina, croman, diidrofurano, diidropirano, dioxano, dioxolano, 5 hexaidroazepina, imidazolidina, imidazolidinona, imidazolina, imidazolinona, indolina, isocromano, isoindolina, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, morfolinona, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, oxetano, 2-oxoexaidroazepina, 2-oxopiperazina, 2-oxopiperidina, 2-oxopirrolidina, piperazina, piperidina, piran, pirazolidina, pirazolina, 10 pirrolidina, pirrolina, quinuclidina, tetraidrofurano, tetraidropirano, tiamorfolina, tiazolina, tiazolidina, tiomorfolina e N-óxidos destes.

O termo "heteroarila", como usado neste exceto quando observado, representa um sistema de anel monocíclico de 5 a 7 membros estável ou fundido de 9 a 10 membros estável que contém um anel aromático, 15 qualquer anel que pode ser insaturado, tal como piperidinila, parcialmente saturado ou insaturado, tal como piridinila e que consiste de átomos de carbono e de um a seis heteroátomos selecionados do grupo que consiste de N, O, S, P e Si e em que os heteroátomos de nitrogênio, enxofre e fósforo pode ser opcionalmente oxidado e o heteroátomo de nitrogênio pode ser 20 opcionalmente quaternizado e incluindo qualquer grupo bicíclico em que qualquer um dos anéis heterocíclicos definidos acima é fundido a um anel de benzeno. O anel heterocíclico pode ser ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta na criação de uma estrutura estável. Os exemplos de tais grupos heteroarila incluem, mas não são limitados a, 25 benzimidazol, benzisotiazol, benzisoxazol, benzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, carbolina, cinolina, furano, furazano, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalazina, pteridina, purina, piran, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinazolina, quinolina,

quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol e N-óxidos destes.

O termo "alcóxi" como em alcóxi C1-C6, é pretendido referir-se a incluir grupos alcóxi de 1 a 6 átomos de carbono de uma configuração
5 reta, ramificada e cíclica.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é utilizada neste para referir-se àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que estão dentro do escopo do julgamento médico por som, adequado para o uso em contato com os tecidos de seres humanos e de animais sem toxicidade,
10 irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, proporcional com a taxa benefício/risco razoável.

Como usado neste, "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se a derivados em que o composto precursor é modificado pela fabricação de seus sais ácidos ou básicos. Os exemplos de sais
15 farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos, tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos, tais como ácidos carboxílicos e outros. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternários do composto precursor formado, por exemplo, de
20 ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, tais sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, , nítrico e outros e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico,
25 ascórbico, pamóico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isetiônico e outros.

Quando o composto da presente invenção é básico, os sais

podem ser preparados a partir de ácidos não tóxicos farmacologicamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos ou orgânicos. Tais ácidos incluem ácido acético, benzenossulfônico, benzóico, camforsulfônico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, 5 isetiônico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfônico e outros. Em um aspecto da invenção, os sais são ácidos cítrico, bromídrico, clorídrico, maléico, fosfórico, sulfúrico, fumárico, e tartárico. Será entendido que como usado neste, referência aos compostos da 10 fórmula I também são entendidos incluir os sais farmacologicamente aceitáveis.

Exemplificando-se a invenção e os compostos divulgados nos Exemplos e aqui. Os compostos específicos dentro da presente invenção incluem um composto que é selecionado do grupo que consiste dos 15 compostos divulgados nos seguintes exemplos e seus sais farmacologicamente aceitáveis e seus diastereômeros individuais.

Os compostos de objetivo são úteis em um método de antagonismo de receptores de CGRP em um paciente, tal como um mamífero em necessidade de tal antagonismo que compreende a administração de uma 20 quantidade eficaz do composto. A presente invenção está direcionada ao uso de compostos divulgados neste como antagonistas de receptores de CGRP. Além dos primatas, especialmente seres humanos, uma variedade de outros mamíferos pode ser tratada de acordo com o método da presente invenção.

Uma outra forma de realização da presente invenção está 25 direcionada a um método para o tratamento, controle, melhora ou redução de risco de uma doença ou distúrbio em que o receptor de CGRP está envolvido em um paciente que compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que é um antagonista de receptores de CGRP.

A presente invenção ainda está direcionada a um método para a fabricação de um medicamento para o antagonismo de receptores de atividade de CGRP em seres humanos e animais que compreende combinar um composto da presente invenção com um carreador ou diluente farmacêuticos.

O paciente tratado nos presentes métodos é, no geral, um mamífero, por exemplo, um ser humano, masculino ou feminino, em que o antagonismo do receptor de CGRP é desejado. O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" significa a quantidade do composto de objetivo que evocará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou ser humano que está sendo procurada pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. Como usado neste, o termo "tratamento" refere-se tanto ao tratamento quanto à prevenção ou terapia profilática das condições mencionadas, particularmente em um paciente que está predisposto a tal doença ou distúrbio.

O termo "composição" como usado neste é pretendido abranger um produto que compreenda os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte direta ou indiretamente da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Tal termo com relação à composição farmacêutica, é pretendido abranger um produto que compreenda os ingredientes ativos e os ingredientes inertes que fabricam o carreador, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação, complexação ou agregação de qualquer um dos dois ou mais dos ingredientes ou da dissociação de um ou mais dos ingredientes ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais dos ingredientes. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção abrangem qualquer composição feita pela mistura de um composto da presente invenção e um carreador farmacêuticamente aceitável. Por "farmaceuticamente aceitável" é

entendido que o carreador, diluente ou excipiente devem ser compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não nocivos para o seu receptor.

A presente invenção inclui, dentro de seu escopo, pró-drogas dos compostos desta invenção. No geral, tais pró-drogas serão derivados funcionais dos compostos desta invenção que serão facilmente convertíveis *in vivo* no composto requerido. Desta maneira, Nos métodos de tratamento da presente invenção, os termos "administração de" ou "administrar um" composto deve abranger o tratamento das várias condições descritas com o composto especificamente divulgado ou com um composto que não pode ser especificamente divulgado, mas que converte ao composto especificado *in vivo* após a administração ao paciente. Os procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de pró-drogas adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Os metabólitos destes compostos incluem espécies ativas produzidas na introdução de compostos desta invenção no ambiente biológico.

A utilidade dos compostos de acordo com a presente invenção como antagonistas da atividade do receptor de CGRP pode ser demonstrada pela metodologia conhecida na técnica. A inibição da ligação de ^{125}I -CGRP aos receptores e o antagonismo funcional de receptores de CGRP foram determinados como segue:

ENSAIO DE LIGAÇÃO DE RECEPTOR NATURAL: A ligação de ^{125}I -CGRP aos receptores em membranas de célula SK-N-MC foi realizada essencialmente como descrita (Edvinsson *et al.* (2001) *Eur. J. Pharmacol.* 415, 39-44). Resumidamente, as membranas (25 μg) foram incubadas em 1 ml de tampão de ligação [10 mM de HEPES, pH 7,4, 5 mM de MgCl_2 e 0,2 % de albumina de soro bovino (BSA)] contendo 10 pM ^{125}I -CGRP e antagonista. Após a incubação em temperatura ambiente por 3 horas, o ensaio foi terminado por filtração através de placas de filtro de fibra de vidro GFB (PerkinElmer) que foi bloqueada com 0,5 % de polietilenoimina

por 3 horas. Os filtros foram lavados três vezes com tampão de ensaio gelado (10 mM de HEPES, pH 7,4 e 5 mM de $MgCl_2$), então as placas foram secadas ao ar. O fluido de cintilação (50 μ L) foi adicionado e a radioatividade foi contada em um Topcount (Packard Instrument). A análise dos dados foi realizada usando-se Prism e o K_i foi determinado usando-se a equação Cheng-Prusoff (Cheng & Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108).

RECEPTOR RECOMBINANTE: O receptor de CL humano (Número de acessão Genbank L76380) foi subclonado no vetor de expressão pIRESHyg2 (BD Biosciences Clontech) como um fragmento de 5'NheI e 3' PmeI. O RAMP1 humano (número de acessão Genbank AJ001014) foi subclonado no vetor de expressão pIRESpuro2 (BD Biosciences Clontech) como um fragmento de 5'NheI e 3'NotI. As células HEK 293 (células renais embriônicas humanas; ATCC #CRL-1573) foram cultivadas em DMEM com 4,5 g/l de glicose, 1 mM de piruvato de sódio e 2 mM de glutamina suplementado com 10 % de soro bovino fetal (FBS), 100 unidades/ml de penicilina e 100 μ g/ml de estreptomicina e mantido a 37 °C e 95 % de umidade. As células foram subcultivadas pelo tratamento com 0,25 % de tripsina com 0,1 % de EDTA em HBSS. A geração da linha celular estável foi realizada pela co-transferência de 10 μ g de DNA com 30 μ g de Lipofectamine 2000 (Invitrogen) em frascos de 75 cm^2 . O receptor CL e as construções de expressão RAMP 1 foram co-transfectadas em quantidades iguais. Vinte e quatro horas após a transfecção, as células foram diluídas e meio seletivo (meio de desenvolvimento + 300 μ g/ml de higromicina e 1 μ g/ml de puomicina) foi adicionado no dia seguinte. Uma linha celular clonal foi gerada pela deposição de célula simples utilizando-se FACS Vantage SE (Becton Dickinson). O meio de desenvolvimento foi ajustado a 150 μ g/ml de higromicina e 0,5 μ g/ml de puomicina para a propagação celular.

ENSAIO DE LIGAÇÃO AO RECEPTOR

RECOMBINANTE: As células que expressam o receptor CL humano recombinante/RAMPI foram lavados com PBS e coletados em um tampão de coleta contendo 50 mM de HEPES, 1 mM de EDTA e inibidores de protease completos (Roche). A suspensão celular foi rompida com um homogeneizador de laboratório e submetida à centrifugação a 48.000 g para isolar as membranas. Os grânulos foram recolocados em suspensão em tampão de coleta mais 250 mM de sacarose e armazenado a - 70 °C. para os ensaios de ligação, 20 µg de membranas foram incubadas em 1 ml de tampão de ligação (10 mM de HEPES, pH 7,4, 5 mM de MgCl₂ e 0,2 % de BSA) por 3 horas em temperatura ambiente contendo 10 pM de ¹²⁵I-hCGRP (GE Healthcare) e antagonista. O ensaio foi terminado pela filtração através de placas de filtro de fibra de vidro GFB de 96 reservatórios (PerkinElmer) que foram bloqueadas com 0,05 % de polietilenoimina. Os filtros foram lavados 3 vezes com tampão de ensaio gelado (10 mM HEPES, pH 7,4 e 5 mM de MgCl₂). O fluido de cintilação foi adicionado e as placas foram contadas em um Topcount (Packard). A ligação específica foi determinada e a análise de dados foi realizada com a constante de dissociação evidente (K_i) determinada usando-se um ajuste dos quadrados mínimos não lineares adaptando-se aos dados CPM de ligação à equação abaixo:

$$Y_{\text{obs}} = \frac{(Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(\%I_{\text{max}} - \%I_{\text{min}} / 100) + Y_{\text{min}} + (Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(100 - \%I_{\text{max}} / 100)}{1 + ([\text{Droga}] / K_i (1 + [\text{Radiomarcador}] / K_d))^{nH}}$$

Quando Y é observado ligado ao CPM, Y_{max} é a contagem de ligação total, Y_{max} é a contagem de ligação não específica, (Y_{max} - Y_{min}) é a contagem de ligação específica, % de I_{max} é a inibição de porcentagem máxima, % de I_{min} é a inibição de porcentagem mínima, o radiorrótulo é a sonda e o K_d é a constante de dissociação evidente para o radioligando para o receptor como determinado pelos experimentos de saturação Hot.

ENSAIO FUNCIONAL DE RECEPTOR RECOMBINANTE:

As células foram colocadas em meio de desenvolvimento completo em 85.000 células/reservatório em placas revestidas com poli-D-lisina de 96 reservatórios (Corning) e cultivado por ~ 19 horas antes do ensaio. As células foram lavadas com PBS e depois incubadas como inibidor por 30 minutos a 37 °C e 95 % de umidade em meio isento de soro/com baixo teor de proteína Cellgro (Mediatech, Inc.) com L-glutamina e 1 g/l de BSA. Isobutilmetilxantina foi adicionado às células em uma concentração de 300 µM e incubado por 30 minutos a 37 °C. O α-CGRP humano foi adicionado às células em uma concentração de 0,3 nM e deixado incubar a 37 °C por 5 minutos. Após um estímulo com α-CGRP as células foram lavadas com PBS e processadas para a determinação de cAMP utilizando-se o procedimento de ensaio de 2 estágios de acordo com o protocolo recomendado pelo fabricante (sistema de ensaio de avaliação direta cAMP SPA; RPA 559; GE Healthcare). As curvas de resposta dose foram plotadas e os valores de IC₅₀ determinados a partir de um ajuste logístico de parâmetro 4 como definido pela equação $y = ((a-d)/(1+(x/c)^b) + d$, onde y = resposta, x = dose, a = resposta máxima, d = resposta mínima, c = ponto de inflexão e b = inclinação.

Em particular, os compostos dos seguintes exemplos tiveram atividade como antagonistas do receptor de CGRP nos ensaios mencionados acima, no geral, com um valor Ki ou IC₅₀ menor do que cerca de 50 µM. um tal resultado é indicativo da atividade intrínseca dos compostos em uso como antagonistas dos receptores de CGRP.

A capacidade dos compostos da presente invenção de atuar como antagonistas de CGRP torna-os agentes farmacológicos úteis para distúrbios que envolvem CGRP em humanos e animais, mas, particularmente, em humanos.

Os compostos da presente invenção tem utilidade no tratamento, prevenção, melhora, controle ou redução no risco de uma ou mais das seguintes condições ou doenças: dor de cabeça; enxaqueca; cefaléia

vascular; dor de cabeça do tipo tensão crônica; dor; dor crônica; inflamação neurogênica e dor inflamatória; dor neuropática; dor ocular; dor de dente; diabete; diabete melito não dependente de insulina; distúrbios vasculares; inflamação; artrite; hiperreatividade bronquial, asma; choque; sepse; síndrome da retirada de opiato; tolerância à morfina; flashes quentes em homens e mulheres; dermatite alérgica; psoríase; encefalite; trauma cerebral; epilepsia; doenças neurodegenerativas; doenças de pele; vermelhidão cutânea neurogênica, rubor da pele e eritema; doença inflamatória do intestino, doença do intestino irritável, cistite e outras condições que podem ser tratadas ou evitadas pelo antagonismo de receptores de CGRP. De importância particular é o tratamento agudo ou profilático da dor de cabeça, incluindo enxaqueca e cefaléia vascular.

Os compostos de objetivo ainda são úteis em um método para a prevenção, tratamento, controle, melhora ou redução do risco das doenças, distúrbios e condições encontradas neste.

Os compostos de objetivo ainda são úteis em um método para a prevenção, tratamento, controle, melhora ou redução do risco das doenças já mencionadas, distúrbios e condições em combinação com outros agentes.

Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com um ou mais outros medicamentos no tratamento, prevenção, controle, melhora ou redução do risco de doenças ou condições para as quais os compostos da fórmula I ou os outros medicamentos podem ter utilidade, quando a combinação dos medicamentos juntos são mais seguras e mais eficazes do que o medicamento sozinho. Tais outros medicamentos podem ser administrados, por uma via e em uma quantidade comumente usada para isto, contemporânea ou seqüencialmente com um composto da Fórmula I. quando um composto da Fórmula 1 é usado contemporaneamente com um ou mais outros medicamentos, uma composição farmacêutica na forma de dosagem única contendo tais outros medicamentos e o composto da Fórmula I é

preferido. Entretanto, a terapia de combinação também inclui terapias em que o composto da Fórmula I e um ou mais outros medicamentos são administrados em relações de sobreposição diferentes. Também é considerado que quando usado em combinação com um ou mais outros ingredientes ativos, os compostos da presente invenção e os outros ingredientes ativos podem ser usados em doses menores do que quando cada um é usado unicamente. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aqueles que contém um ou mais outros ingredientes ativos, além de um composto da Fórmula I. Tais combinações incluem as combinações de um composto da presente invenção não apenas com um outro composto ativo, mas também com dois ou mais outros compostos ativos. Do mesmo modo, os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com outros medicamentos que são usados na prevenção, tratamento, controle, melhora ou redução do risco das doenças ou condições para as quais os compostos da presente invenção são úteis. Tais outros medicamentos podem ser administrados, por uma via e em uma quantidade comumente usada portanto, contemporânea ou seqüencialmente com um composto da presente invenção. Quando um composto da presente invenção é usado contemporaneamente com um ou mais outros medicamentos, uma composição farmacêutica contendo tais outros medicamentos além do composto da presente invenção é preferida. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aqueles que também contém um ou mais outros ingredientes ativos, além de um composto da presente invenção.

25 A razão em peso do composto da presente invenção para os outros ingredientes ativos pode ser variada e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. No geral, uma dose eficaz de cada um será usada. Desta maneira, por exemplo, quando um composto da presente invenção é combinado com um outro agente, a razão em peso do composto da presente invenção para o

outro agente variará, no geral, de cerca de 1000:1 a cerca de 1:1000 ou de cerca de 200:1 a cerca de 1:200. As combinações de um composto da presente invenção e outros ingredientes ativos também estará dentro da faixa já mencionada, mas, em cada caso, uma dose eficaz de cada ingrediente ativo
5 deve ser usada.

Em tais combinações, o composto da presente invenção e de outros ingredientes ativos podem ser administrados separadamente ou em conjunção. Além disso, a administração de um elemento pode ocorrer antes de, concorrente com, ou subsequente à administração de outros agentes e por
10 intermédio das mesmas vias ou diferentes de administração.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados por vias oral, parenteral (por exemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, injeção ou infusão intracisternal, injeção subcutânea ou implante), por pulverização de inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual ou
15 tópica de administração e pode ser formulada, sozinho ou junto em formulações de unidade de dosagem adequada contendo carreadores farmacologicamente aceitáveis não tóxicos convencionais, adjuvantes e veículos apropriados para cada via de administração. Além do tratamento de animais de sangue quente, os compostos da invenção são eficazes para o uso
20 em humanos.

As composições farmacêuticas para a administração dos compostos desta invenção podem ser convenientemente apresentados na forma de unidade de dosagem e pode ser preparada por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica da farmácia.

25 As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem estar em uma forma adequada para o uso oral, por exemplo, como tabletes, comprimidos, losangos, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsões, soluções, cápsulas duras ou moles ou xaropes ou elixires.

A composição farmacêutica e o método da presente invenção ainda podem compreender outros compostos terapeuticamente aceitáveis como observado neste que são usualmente aplicados no tratamento das condições patológicas mencionadas acima.

5 No tratamento, prevenção, controle, melhora ou redução do risco de condições que requerem o antagonismo da atividade de receptor de CGRP, um nível de dosagem apropriado será, no geral, de cerca de 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal do paciente por dia que pode ser administrado em doses simples ou múltiplas. Um nível de dosagem adequado pode ser de 0,01
10 a 250 mg/kg por dia, cerca de 0,05 a 100 mg/kg por dia ou cerca de 0,1 a 50 mg/kg por dia. Dentro desta faixa, a dose pode ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 ou de 5 a 50 mg/kg por dia. Para a administração oral, as composições podem ser fornecidas na forma de tabletes contendo 1,0 a 1000 miligramas do ingrediente ativo, particularmente de 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0,
15 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 e 1000,0 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia ou podem ser administrados uma ou duas vezes por dia.

20 Quando trata-se, evita-se, controla-se, melhora-se ou reduz-se o risco de dor de cabeça, enxaqueca, cefaléia vascular ou outras doenças para as quais os compostos da presente invenção são indicados, no geral, resultados satisfatórios são obtidos quando os compostos da presente invenção são administrados em uma dosagem diária de cerca de 0,1
25 miligrama a cerca de 100 miligramas por quilograma de peso corporal do animal, dado como uma dose diária simples ou em doses divididas de duas a seis vezes por dia ou na forma de liberação sustentada. Para a maioria dos animais grandes, a dosagem diária total é de cerca de 1,0 miligramas a cerca de 1000 miligramas ou de cerca de 1 miligrama a cerca de 50 miligramas. No

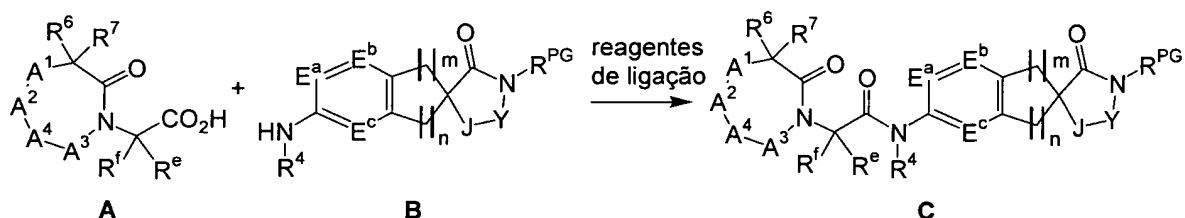
caso de um humano adulto de 70 kg, a dose diária total será de cerca de 7 miligramas a cerca de 350 miligramas. Este regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ótima.

Diversos métodos para a preparação dos compostos desta invenção são ilustrados nos seguintes exemplos. Os materiais de partida são feitos de acordo com os procedimentos conhecidos na técnica ou como ilustrado neste.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados facilmente de acordo com o Esquema 1 e os exemplos específicos ou modificações destes, usando-se materiais de partida facilmente disponíveis, reagentes e procedimentos de síntese convencionais. Nestas reações, também é possível usar variantes que são, por si só, conhecidas por aqueles de habilidade comum nesta técnica mas não são mencionados em maiores detalhes.

15

ESQUEMA 1



O esquema 1 ilustra a estratégia geral para a preparação dos compostos da presente invenção pela ligação de um intermediário de ácido carboxílico (A) a uma amina (B) para dar a amida do produto desejado C. Vários intermediários de ácido carboxílico, tais como aqueles descritos neste (vide infra), podem ser ligados a uma variedade de aminas para dar os compostos da presente invenção. Existem muitas estratégias conhecidas para realizar tal química de ligação, incluindo o uso de reagentes de ligação, tais como EDC com HOBT, PyBOP, HATU, CDI e outros. Alternativamente, o ácido carboxílico A pode ser ativado como um cloreto ácido ou anidrido, por exemplo, para facilitar a reação com a amina de interesse. A ativação da amina B, por exemplo, como a alumínio amida correspondente que pode ser

25

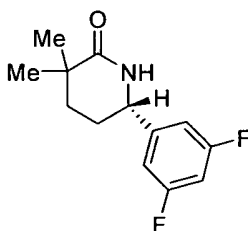
reagida com um derivado de éster de ácido carboxílico A, amém pode ser uma estratégia útil em casos onde a amina é relativamente não reativa. Em alguns casos, várias estratégias de grupo de proteção familiares para uma pessoa habilitada na técnica de síntese orgânica podem ser utilizada para permitir a
5 preparação de um composto particular da presente invenção.

É entendido que metodologias alternativas na síntese destes intermediários chave. Por exemplo, seqüências de reação racêmica podem ser utilizadas, seguido pelas separações quirais em etapas apropriadas para fornecer os compostos da presente invenção. A escolha exata de reagentes,
10 solventes, temperaturas e outras condições de reação, depende da natureza do produto pretendido. Em alguns casos, estratégias de grupos de proteção apropriadas podem ser usadas.

Em alguns casos, o produto final ainda pode ser modificado, por exemplo, pela manipulação de substituintes. Estas manipulações podem
15 incluir, mas não limitam-se a, reações de redução, oxidação, alquilação, acilação e hidrólise que são comumente conhecidas por aqueles habilitados na técnica.

Em alguns casos, a ordem de realização dos esquemas de redução precedentes pode ser variada para facilitar a reação ou evitar produtos
20 de reação indesejados. Adicionalmente, várias estratégias de grupos de proteção podem ser utilizadas para facilitar a reação ou para evitar produtos de reação indesejados. Os seguintes exemplos são fornecidos de modo que a invenção possa ser mais totalmente entendida. Estes exemplos são ilustrativos apenas e não devem ser construídos como limitantes da invenção de maneira
25 alguma.

INTERMEDIÁRIO 1



(6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-2-ona

Etapa A. 2,2-dimetilpentanodioato de dimetila

A uma solução de 3,3-dimetildiidro-2H-piran-2,6(3H)-diona
 5 (20,0 g, 141 mmol) em MeOH (140 ml), em temperatura ambiente e sob uma
 corrente constante de nitrogênio, foi adicionado TMSO[(7,64 g, 70,3 mmol).
 A mistura de reação foi então aquecida a 60 °C por 3,25 horas, antes sendo
 esfriada em temperatura ambiente. A mistura de reação foi então concentrada
 à vácuo antes de ser diluída com éter dietílico (200 ml) e água (100 ml). Os
 10 orgânicos foram então lavados com 100 ml, individualmente, de cada uma das
 seguintes soluções aquosas: 1 M de NaOH, 1 M de HCl, água, salmoura meia
 saturada e salmoura saturada. Os orgânicos foram então secados em sulfato de
 sódio, filtrados e concentrados à vácuo para dar o composto título, que foi
 usado sem purificação adicional. MS: $m/z = 189 (M + 1)$.

15 Etapa B. ácido 5-Metóxi-4,4-dimetil-5-oxopentanóico

Para uma solução de 2,2-dimetilpentanodioato de dimetila da
 Etapa A (25,4 g, 135 mol) em MeOH (150 ml), THF (100 ml) e água (100
 ml), foi adicionado carbonato de potássio (36,2 g, 262 mmol). Esta solução
 bifásica foi deixada para agitar por 68 horas, em temperatura ambiente, após
 20 pelo qual o período da reação foi cerca de 50 % completa. Os solventes foram
 cuidadosamente removidos à vácuo tal que os materiais de partida não
 vaporizem. A camada aquosa foi diluída com água (266 ml) e então extraída
 com éter dietílico até nenhum SM adicional ser anulado na camada aquosa. A
 camada aquosa foi feita ácida pela adição de 6 M de HCl (95 ml), e foi então
 25 saturada com NaCl. Esta camada aquosa foi extraída uma vez com éter

dietílico (250 ml). Esta camada etérea foi lavada com salmoura, então secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 175 (M + 1)$.

5 Etapa C. 5-[(metóxi)metil]amino]-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metila

Para uma solução de ácido 5-metóxi-4,4-dimetil-5-oxopentanóico da Etapa B (7,00 g, 40,2 mmol), em DCM, foi adicionado DM[(0,1 ml), seguido pela adição lenta de cloreto de oxalila (5,00 g, 39,4 mmol) em 33 minutos, durante o período do frasco de reação ser mantido sob
10 uma corrente constante de nitrogênio seco. A agitação foi continuada sob uma corrente de luz de nitrogênio seco por uma hora adicional, durante o período que a taxa de evolução de dióxido de carbono diminuía. Este cloreto ácido formado recentemente foi então transferido por intermédio de uma cânula em um frasco fundo redondo de 500 ml, esfriado a 0 °C, pelo qual já continuado
15 N- cloridreto de metoximetanamina (5,76 g, 59,1 mmol) e trietilamina (15,9 g, 158 mmol). Quinze minutos após a adição completa do cloreto ácido, o banho de gelo foi removido e a reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente. Após 1 hora em temperatura ambiente, éter dietílico (100 ml) foi adicionado á algum precipitado do cloridreto de trietilamina, que foi filtrado e
20 lavado com mais éter dietílico. Os orgânicos combinados foram então lavados com 1M de HCl (100 ml x 2), 1M de NaOH (100 ml), água (100 ml), salmoura meia saturada (100 ml) e salmoura saturada (100 ml). Os orgânicos foram então secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo para fornecer o composto título que foi usado sem purificação adicional. MS:
25 $m/z = 218 (M + 1)$.

Etapa D. 5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metila

Para uma solução de 5-[(metóxi)metil]amino]-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metila da Etapa C (4,68 g, 21,6 mmol) em THF (46,8 ml),

esfriado a 0 °C, foi adicionado brometo de 3,5-difluorofenil magnésio (65 ml, 0,5 M em THF, 32,3 mmol) em 30 minutos. A reação foi deixada para agitar em temperatura ambiente por 2 horas, após pelo qual o período, nenhum progresso de reação adicional foi observado. Brometo de 3,5-difluorofenil magnésio adiciona[(50 ml, 0,5 M em THF, 25,0 mmol) foi adicionado em 30 minutos. Após 3 horas a 0 °C, a reação foi extinta pela adição rápida de uma solução fria de (0 °C) de EtOH (71 ml) e concentrada a HCl (5,0 ml). A reação foi então diluída com água (200 ml) e éter dietílico (400 ml). Os orgânicos foram lavados com água (200 ml x 3) e salmoura (100 ml), então secados em sulfato de sódio, filtrados, e concentrado à vácuo para dar um resíduo. Este resíduo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:hexanos - 50:50 a 100:0, para dar o composto título. MS: m/z = 239 (M - 31 (MeO)).

Etapa E. (5S)-5-{[(S)-terc-butilsulfinil]amino}-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpentanoato de metila

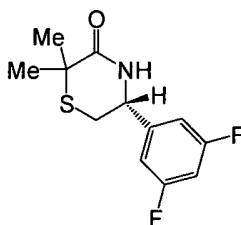
Para uma solução de 5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metila da Etapa D (500 mg, 1,85 mmol) e (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (336 mg, 2,78 mmol) em THF (6,5 ml), foi adicionado tetraetóxido de titânio (616 mg, 2,52 mmol). O recipiente da reação foi rapidamente selado e colocado em um banho de 60 °C por 3 horas. Após o esfriamento por temperatura ambiente uma divisão e passagem de nitrogênio foram ligados antes para o esfriamento a 0 °C. Boroidreto de sódio (191 mg, 5,05 mmol) foi então adicionado, e uma reação completa foi observada após 15 minutos. Álcool metílico foi então levemente adicionado até evolução de gás ser interrompido. A mistura de reação foi então diluída com salmoura saturada (6,5 ml) enquanto uma agitação rápida de experiência. A pasta resultante foi filtrada através de Celite, lavada com EtOAc como necessidade. Os orgânicos combinados foram então lavados com salmoura, secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo para dar um

óleo. Este óleo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de EtOAc:Hexanos - 10:90 a 70:30, para dar o composto título contendo cerca de 12 % do éster etílico correspondente. MS: $m/z = 376 (M + 1)$.

5 Etapa F. (6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-2-ona

Uma solução de (5S)-5-{[(S)-terc-butilsulfinil]amino}-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpentanoato de metila da Etapa E (300 mg, 0,800 mmol) em MeOH (16 ml) foi esfriado a 0 °C. Gás de cloreto de hidrogênio (anidro) foi borbulhado através desta solução fria por cerca de 30 segundos, após pelo qual o período um recipiente de reação foi selado e deixado repousar no banho de gelo por 15 minutos. Nitrogênio seco foi então borbulhado através da solução por 30 minutos, antes para remoção do solvente à vácuo. Mais MeOH (-50 ml) foi adicionado, e então removidos à vácuo. Após dissolver no terceiro volume de MeOH (16 ml), trietilamina (323 mg, 3,2 mmol) foi introduzido e a mistura foi aquecida a 65 °C por 16 horas. Após o esfriamento em temperatura ambiente, o solvente foi removido à vácuo e o resíduo foi dividido entre éter dietílico (50 ml) e 1 M de HCl (50 ml). Os orgânicos foram lavados com 1 M de HCl adiciona[(50 ml), água (50 ml) e salmoura saturada (50 ml). A solução etérea foi secada em sulfato de sódio, filtrada e então concentrada à vácuo para fornecer o composto título, que deve ser usado sem purificação adicional. MS: $m/z = 240 (M + 1)$.

INTERMEDIÁRIO 2



(5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetiltiomorfolin-3-ona

25 Etapa A. ácido 2-{[2-(3,5-Difluorofenil)-2-oxoetil]tio}-2-metilpropanóico

Para uma solução de brometo de 3,5-difluorofenacila (845 mg, 3,60 mmol) em THF (12 ml) e água (12 ml) foi adicionado bicarbonato de sódio (317 mg, 3,78 mmol) e ácido 2-mercaptoisobutírico (432 mg, 3,60 mmol). A mistura de reação foi deixada para agitar em temperatura ambiente por 1,0 hora sob uma corrente de nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com éter dietílico (50 ml) e 1 M de HCl (15 ml). A camada orgânica foi então lavada com 20 ml de salmoura saturada. Os orgânicos foram então secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo para dar o composto título, que foi usado sem purificação adicional. MS: $m/z = 229$ (M - CO₂H).

10 Etapa B. 2-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]tio)-2-metilpropanoato de metila

Para uma solução de ácido 2-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]tio)-2-metilpropanóico da Etapa A (400 mg, 1,46 mmol) em MeOH (3 ml), foi adicionado trimetilsilildiazometano (2 M em hexanos) até a cor amarela persiste. A mistura de reação foi agitada por um vinte minutos adicionais. A mistura de reação foi diluída com éter (30 ml) e água (10 ml). Os orgânicos foram lavados com 5 % de bicarbonato de sódio e então com salmoura saturada. Os orgânicos foram secados em sulfato de sódio, filtrados, e concentrados à vácuo para dar um resíduo. Este resíduo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:Hexanos - 40:60 a 90:10, para dar o composto título. MS: $m/z = 229$ (M - CO₂Me).

20 Etapa C. 2-{[(2R)-2-[(terc-butilsulfinil)aminol-2-(3,5-difluorofenil)etil]tiol-2-metilpropanoato de etila

Para 2-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]tio}-2-metilpropanoato de metila da Etapa B (500 mg, 1,74 mmol) foi adicionado (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (254 mg, 2,09 mmol) sob uma corrente constante de nitrogênio. Os reagentes foram dissolvidos em THF (17 ml), e a mistura acima foi adicionada ao etóxido de titânio (796 mg, 3,49 mmol). A reação foi selada e agitada a 60 °C por 15 horas. A reação foi completa como

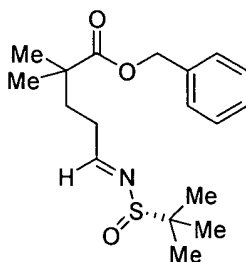
determinada pela análise LCMS e trans-esterificação foi observado. A reação foi esfriada gradualmente a 0 °C sob nitrogênio. Para uma mistura de reação foi adicionado boroidreto de sódio (132 mg, 3,49 mmol). A reação foi completa após quinze minutos como indicado pela análise LCMS. A reação
5 foi extinta após vinte minutos adicionais de agitação com metanol até evolução de gás interrompida. A salmoura saturada (30 ml) foi adicionado com agitação pesada e a pasta resultante foi filtrada através de Celite e lavada com alíquotas de acetato de etila. A camada orgânica foi então lavada com salmoura e secada em sulfato de sódio. A solução foi filtrada e concentrada à
10 vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica; eluindo com um gradiente de EtOAc:Hexanos - 20:80 a 75:25, para dar o composto título (contendo 10 % do diastereômero não desejado). MS: $m/z = 408 (M + 1)$.

Etapa D. (5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetiltiomorfolin-3-
15 ona

Para uma solução de 2-{{(2R)-2-[(terc-butilsulfinil)amino]-2-(3,5-difluorofenil)etil}tio}-2-metilpropanoato de metila da Etapa C (428 mg, 1,09 mmol) em MeOH (20 ml), esfriado a 0 °C, foi adicionado anidro de gás HCl por 1 minuto. A reação foi selada e deixada repousar a 0 °C por quinze
20 minutos, após que o nitrogênio foi borbulhado através da reação por vinte minutos. A reação foi concentrado à vácuo. MeOH adiciona[(30 ml) foi adicionado e foi novamente concentrado à vácuo. Este foi repetido com uma outra adição de MeOH e trietilamina (440 mg, 4,35 mmol). Para o resíduo resultante foi adicionado tolueno (10 ml) e trietilamina (440 mg, 4,35 mmol).
25 Um condensador de refluxo foi ligado e a mistura agitada a 115 °C. Após uma semana de agitação, a reação foi concluída ser 90 % completa por LCMS. A mistura foi esfriada em temperatura ambiente e concentrada à vácuo. O resíduo foi diluído com éter dietílico (50 ml) e lavado individualmente com 20 ml de cada uma das seguintes soluções aquosas: 1 M de HCl (duas vezes),

água, e salmoura saturada. A camada orgânica foi então secada em sulfato de sódio, filtrada, e concentrada à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de McOH:CH₂Cl₂ - 1:99 a 5:95, para dar o composto título. MS: m/z = 258 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 3



5-[[S]-terc-butilsulfinil]imino)-2,2-dimetilpentanoato de benzila

Etapa A. 2,2-dimetilpent-4-enoato de benzila

10 Para uma mistura de K₂CO₃ (1,58 g, 11,5 mmol), ácido 2,2-dimetilpent-4-enóico (1,30 g, 10,1 mmol) e DM[(8,1 ml) foi adicionado brometo de benzila (1,40 g, 8,19 mmol) levemente em 15 minutos. Após 4 horas uma mistura foi diluída com uma mistura de água (80 ml) e éter dietílico (80 ml). A camada orgânica foi separada e seqüencialmente lavada

15 com 80 ml de 5 % de bicarbonato de sódio aquoso, sulfato de cobre saturado, água levemente ácida, salmoura meia saturada, e então salmoura saturada. Os orgânicos foram então secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo para dar o composto título que foi usado sem purificação adicional. MS: m/z = 219 (M+1).

20 Etapa B. 5-hidróxi-2,2-dimetilpentanoato de benzila

Para uma solução de 2,2-dimetilpent-4-enoato de benzila (5,74 g, 26,3 mmol, preparado de acordo com a Etapa A) em THF (100 ml) foi adicionado uma solução de 9-BBN (63,1 ml, 31,6 mmol, 0,5 M em THF) em 20 minutos, enquanto sob nitrogênio. A reação foi deixada para agitar em

25 temperatura ambiente por 17 horas. Uma solução aquosa de acetato de sódio

(7,3 g, 89 mmol, em 18 ml de água) foi então adicionado, seguido pela adição lenta de peróxido de hidrogênio aquoso (18 ml, 30 % de solução em peso) com resfriador ocasional no banho de 0 °C. Esta mistura foi deixada para agitar em temperatura ambiente por 1,5 horas, antes sendo extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura saturada. Os orgânicos foram então secados em sulfato de sódio, filtrados, e concentrados à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de MeOH:DCM - 1:99 a 10:90, para dar o composto título. MS: $m/z = 237 (M + 1)$.

10 Etapa C. 2,2-dimetil-5-oxopentanoato de benzila

Para uma solução de -78 °C de cloreto de oxalila (4,80 g, 37,8 mmol) em DCM (200 ml) foi adicionado DMSO (5,91 g, 75,6 mmol) às gotas em 10 minutos. Após 25 minutos de agitação adicional, uma solução de -78 °C de 5-hidróxi-2,2-dimetilpentanoato de benzila (4,06 g, 17,2 mmol, Etapa B) em DCM (200 ml) foi adicionado por intermédio cânula em 75 minutos. Após agitação por um 30 minutos adicionais, trietilamina (13,9 g, 137 mmol) foi adicionado levemente em 25 minutos. O banho de esfriamento foi deixado aquecer, enquanto uma reação agitada por um 18 horas adicionais. A reação do solvente foi então removido à vácuo, e o resíduo foi dissolvido em uma mistura de éter dietílico e água (contendo HCl suficiente ao ácido remanescente). Os orgânicos foram então secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo para dar o composto título (3,67 g), que foi usado sem purificação adicional.

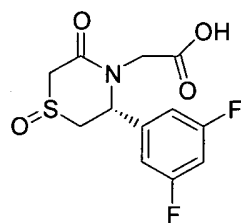
25 Etapa D. 5-[[*(S)*-terc-butilsulfinil]imino]-2,2-dimetilpentanoato de benzila

Para uma mistura de 2,2-dimetil-5-oxopentanoato de benzila (1,06 g, 4,54 mmol, Etapa C) e anidro CuSO_4 (1,59 g, 9,98 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,550 g, 4,54 mmol). Esta mistura foi agitada por 22 horas, antes sendo filtrada através de

uma almofada de Celite. DCM adicional foi usado para lavar o Celite. Os orgânicos combinados foram concentrados à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de MeOH:DCM - 0,5:99,5 a 1,5:98,5, para dar o composto título. MS: $m/z =$

5 338 ($M + 1$).

INTERMEDIÁRIO 4



(maior isômero de sulfóxido)

ácido [(3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-1-óxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acético (maior isômero de sulfóxido)

Etapa A. [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de benzila

10

Para uma solução de 0 °C (5R)-5-(3,5-difluorofenil)tiomorfolin-3-ona (247 mg, 1,08 mmol, preparado pela analogia ao Intermediário 2) em THF (8,0 ml) foi adicionado hidreto de sódio (38 mg, 1,5 mmol, 95 % em peso). Após 5 minutos, o banho de gelo foi removido e a

15 reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente. Uma vez a evolução de gás de hidrogênio ser interrompida, como concluído por um borbulhador de óleo, a mistura de reação foi esfriado a 0 °C, antes para a introdução de acetato de benzila (272 mg, 1,19 mmol). Após 5 minutos, o banho de gelo foi

20 removido e a reação foi agitada por 15 horas. O volume do THF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi então diluído com água e éter. A camada aquosa foi extraída uma vez com éter e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura saturada. Os orgânicos foram então secados em sulfato de sódio, filtrados, e concentrado à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de

25 MeOH:DCM - 0,5:99,5 a 5:95, para dar o composto título. MS: $m/z = 378$ (M

+ 1).

Etapa B. [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-1-óxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de benzila

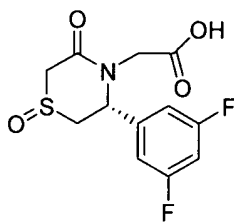
Para uma solução de [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de benzila (151 mg, 0,399 mmol, da Etapa A) em MeOH (10 ml) foi adicionado peróxido de hidrogênio aquoso (30 gotas, ~ 0,8 ml, 30 % em peso), e HCl aquoso (5 gotas, 3 M de HCl). Esta mistura foi então aquecida a 40 °C por 2,5 horas. Após o esfriamento em temperatura ambiente, o volume de MeOH foi removido à vácuo, e o resíduo foi dividido entre 50 ml de água e 100 ml de éter dietílico. Os orgânicos foram lavados com salmoura saturada, então secados em sulfato de sódio, filtrados, e concentrados à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica eluindo com um gradiente de Hexanos:EtOAc - 1:1 a 100 % de EtOAc, para produzir 24,5 mg do menor isômero de sulfóxido e 93,6 mg do maior isômero de sulfóxido. MS: m/z = 394 (M+ 1).

Etapa C. ácido [(3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-1-óxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acético (maior isômero de sulfóxido)

Uma solução de [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-1-óxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de benzila (93,6 mg, 0,238 mmol, maior isômero, da Etapa B) em MeOH (5 ml) foi purgado com nitrogênio. A divisão que sela um recipiente de reação foi brevemente removido para permitir a introdução de Pd/C (~ 18 mg, 10 % de Pd/C). O recipiente foi então purgado com hidrogênio a partir de um balão, antes de um balão fresco de hidrogênio ser ligado. Após a análise LCMS indica que uma reação será instalada a 60 % de conversão, a atmosfera de hidrogênio foi substituída com nitrogênio. A mistura foi então filtrada através de uma almofada de Celite, lavada com MeOH como necessidade. O filtrado foi concentrado à vácuo para fornecer um resíduo que foi diluído com bicarbonato de sódio aquoso (2 %) e éter. A camada aquosa foi extraída com éter (4 vezes) para remover material de

partida não reativo. A camada aquosa foi então feita ácida pela adição de 3M de HCl, e foi então saturada com NaCl. Esta camada aquosa ácida foi então extraída três vezes com DCM e três vezes com EtOAc. Ambos os orgânicos foram secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 304 (M + 1)$.

INTERMEDIÁRIO 5

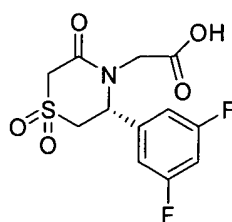


(menor isômero de sulfóxido)

ácido [(3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-1-óxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acético (menor isômero de sulfóxido)

Uma solução de [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-1-óxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de benzila (24,5 mg, 0,062 mmol, menor isômero, da preparação do Intermediário 4, Etapa B) em MeOH (2 ml) foi purgado com nitrogênio. A divisão sela um recipiente de reação que foi brevemente removido para permitir a introdução de Pd/C (~ 6 mg, 10 % de Pd/C). O recipiente foi então purgado com hidrogênio a partir de um balão, antes de um balão fresco de hidrogênio ser ligado. Após a análise LCMS indica que uma reação foi progressivamente lenta, uma suspensão de 10 % de Pd/C foi introduzido por intermédio da seringa. Após 2,25 horas a atmosfera de hidrogênio foi substituída com nitrogênio. A mistura foi então filtrada através de uma almofada de Celite, lavada com MeOH como necessidade. O filtrado foi concentrado à vácuo para fornecer o composto título, que foi usado sem purificação adicional. MS: $m/z = 304 (M + 1)$.

INTERMEDIÁRIO 6



ácido [(3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-1,1-dióxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acético

Etapa A. [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-1,1-dióxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de benzila

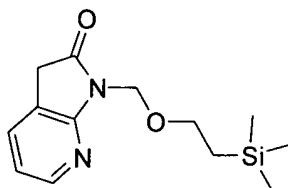
5 Para uma solução de [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de benzila (65,9 mg, 0,175 mmol, da preparação do Intermediário 4, Etapa A) em DCM (3 ml) foi adicionado m-CPBA (86,0 mg, 0,350 mmol, 70 % em peso). Após agitação por 17 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi aplicada para uma coluna de gel de sílica
10 por purificação, eluindo com um gradiente de Hexanos:EtOAc - 95:5 a 50:50, para dar o composto título, que é 83 % puro (o equilíbrio sendo m-CPBA), e foi usado sem purificação adicional.

Etapa B. ácido [(3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-1,1-dióxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acético

15 Uma solução de [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-1,1-dióxido-5-oxotiomorfolin-4-il]acetato de benzila (71,7 mg, 0,145 mmol, 83 %, da Etapa A) em MeOH (3 ml) foi purgado com nitrogênio. A divisão sela um recipiente de reação que foi brevemente removido para permitir a introdução de Pd/C (~14 mg, 10 % de Pd/C). O recipiente foi então purgado com hidrogênio a partir
20 de um balão, antes de um balão fresco de hidrogênio ser ligado. Após 30 minutos a atmosfera de hidrogênio foi substituída com nitrogênio. A mistura foi então filtrada através de uma almofada de Celite, lavada com MeOH como necessidade. O filtrado foi concentrado à vácuo para fornecer o composto título. MS: $m/z = 320$ (M + 1).

25

INTERMEDIÁRIO 7



1-{[2-(Trimetilsilil)etóxi]metil}-1,3-diidro-2H-pirrol[2,3-

b]piridin-2-ona

Etapa A. 1-{{2-(Trimetilsilil)etóxi}metil} 1H-pirrol[2,3-

b]piridina

Hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo mineral; 16,2 g, 0,404 mol) foi adicionado em porções em 25 minutos para uma solução de 7-azain de (39,8 g, 0,337 mol) em DMF (200 ml) a 0 °C e a mistura foi agitada por 1 hora. cloreto de 2-(Trimetilsilil)etoximetila (71,8 ml, 0,404 mol) foi então adicionado levemente em 15 minutos, mantendo a temperatura de uma mistura de reação abaixo de 10 °C. Após 1 hora, a reação foi extinta com água (500 ml) e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (5 x 300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada, secadas em MgSO₄, filtradas, concentradas e secadas sob alto vácuo para dar o composto título. MS: m/z = 249 (M + 1).

Etapa B. 3,3-Dibromo-1-{{2(trimetilsilil)etóxi}metil}-1,3-diidro-2Hpirrol[2,3-b]piridin-2-ona

Uma solução de 1-{{2-(trimetilsilil)etóxi}metil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina da Etapa A (43,1 g, 0,1735 mol) em dioxano (300 ml) foi adicionado às gotas em 30 minutos para uma suspensão de perbrometo de bromidreto de piridina (277 g, 0,8677 mol) em dioxano (300 ml). A reação foi agitada em temperatura ambiente usando um agitador mecânico suspenso para produzir duas camadas. Após 60 minutos, a reação foi extinta com água (300 ml) e extraída com EtOAc (500 ml). A camada aquosa foi extraída ainda com EtOAc (2 x 300 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O (4 x 300 ml; a lavagem final foi com pH 5 a 6), então salmoura (300 ml), secadas em MgSO₄, filtradas e concentradas à vácuo. O produto bruto foi imediatamente dissolvido em CH₂Cl₂ e a solução filtrada através de um tampão de sílica, eluindo com CH₂Cl₂ até a cor vermelha escura ser completamente eluída do tampão. O filtrado foi lavado com NaHCO₃ aquoso saturado (400 ml), então salmoura (400 ml), secado em MgSO₄ filtrado, e

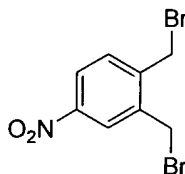
concentrado à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 423 (M + 1)$.

Etapa C. 1-{[2-(Trimetilsilil)etóxi]metil}-1,3-diidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

Zinco (100g, 1,54 mol) foi adicionado para uma solução de
 5 3,3-dibromo-1-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1,3-diidro-2H-pirrol[2,3-
 b]piridin-2-ona (65 g, 0,154 mol) em THF (880 ml) e NH_4Cl aquoso saturado
 (220 ml). Após 3 horas, a mistura de reação foi filtrada e concentrada à vácuo.
 O resíduo foi dividido entre EtOAc e H_2O que resulta na formação de um
 precipitado branco. Ambas camadas foram filtradas através de uma almofada
 10 Celite e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi lavada com
 EtOAc (2 x 500 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com
 H_2O , secadas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O
 produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} - 90:10$, para dar o composto título. MS: $m/z = 265 (M + 1)$.

15

INTERMEDIÁRIO 8



1,2-Bis(bromometil)-4-nitrobenzeno

Etapa A. (4-Nitro-1,2-fenileno)dimetanol

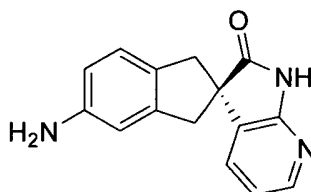
Uma solução de ácido 4-nitroftálico (40 g, 189,5 mmol) em
 THF (500 ml) foi adicionado às gotas em 1,5 hora para uma solução de
 20 complexo de borano-THF (1 M, 490 ml, 490 mmol), mantendo a temperatura
 da reação entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ e $5\text{ }^\circ\text{C}$. Após a adição, a mistura de reação foi deixada
 aquecer levemente em temperatura ambiente e agitada por 18 horas. MeOH
 (100 ml) foi adicionado cuidadosamente e o sólido precipitado dissolvido. A
 mistura foi concentrada à vácuo por cerca de 500 ml, esfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$, e 10 N
 25 de NaOH foi adicionado para ajustar ao pH de 10 a 11, Esta mistura foi
 extraída com EtOAc (3 x 600 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram

lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 207$ ($M - \text{OH} + \text{CH}_3\text{CN}$).

Etapa B. 1,2-Bis(bromometil)-4-nitrobenzeno

5 Tribrometo de fósforo (20,1 ml, 212 mmol) em Et_2O (250 ml) foi adicionado às gotas em 1,5 hora para uma solução de (4-nitro-1,2-fenileno)dimetanol da Etapa A (35,3 g, 193 mmol) em Et_2O (750 ml). Após 18 horas, a mistura de reação foi esfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e extinta com H_2O (100 ml). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com H_2O (2 x 200 ml), então NaHCO_3 aquoso saturado, secada em Na_2SO_4 , filtrada, e
10 concentrada à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 309$ ($M + 1$).

INTERMEDIÁRIO 9



(R)-5-Amino-1,3-diidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

15 Etapa A. (\pm)-5-Nitro-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1,3-diidrospiro[indeno-2,3'-Pirrol [2,3-b]piridin-2'(1'H)-ona

Para uma solução de 1,2-bis(bromometil)-4-nitrobenzeno (40,9 g, 132 mmol, descrito no Intermediário 8) e 1-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1,3-diidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (31,5 g, 119 mmol, descrito no Intermediário 7) em DMF (2 L) foi adicionado carbonato de césio (129 g, 397
20 mmol), em porções, durante 5 minutos. Após 18 horas, ácido acético (7,6 ml) foi adicionado e a mistura foi concentrada por um volume de cerca de 500 ml, então dividido entre EtOAc (1,5 L) e H_2O (1 L). A camada orgânica foi lavada com H_2O (1 L), então salmoura (500 ml), então secada em Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada à vácuo. O produto bruto foi purificado pela
25 cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano: EtOAc - 100:0 a 0:100, para dar o composto título. MS: $m/z = 412$ ($M + 1$).

Etapa B. (\pm)-5-Amino-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1,3-diidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3 b]piridin]-2'(1'H)-ona

Uma mistura de 10 % de Pd/C (3 g) e (\pm)-5-nitro-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1,3-diidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona da Etapa A (19,1 g, 46,4 mmol) foi agitada vigorosamente em EtOH (400 ml) sob uma atmosfera de hidrogênio (ca. 1 atm). Após 18 horas, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite, lavada extensivamente com MeOH, e o filtrado foi concentrado à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 382 (M + 1)$.

10 Etapa C. (R)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il)carbamato de terc-butila

Uma solução de (\pm)-5-amino-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1,3-diidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona da Etapa B (104 g, 273 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (71,5 g, 328 mmol) em CHCl_3 (1 L) foi aquecida ao refluxo por 17 horas. A mistura esfriada foi concentrada à vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com Hexano:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar o produto racêmico. Os enantiômeros foram resolvidos por HPLC, utilizando uma coluna ChiralPak AD e eluindo com EtOH. O primeiro maior pico para eluir foi (S)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il)carbamato de terc-butila, e o segundo maior pico para eluir foi (R)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il)carbamato de terc-butila, do composto título. MS: $m/z = 482 (M + 1)$.

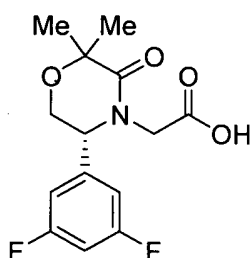
Etapa D. (R)-5-Amino-1,3-diidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

Uma solução de (R)-(2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il)carbamato de

terc- butila da Etapa C (13,4 g, 27,8 mmol) em MeOH (300 ml) foi saturado com HCl (g). A mistura foi saturada novamente com HCl (g) a cada 30 minutos até o material de partida ser consumido, e então concentrado à vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (150 ml) e tratado com etilenodiamina (1,9 ml, 27,8 mmol) e 10 N de hidróxido de sódio (6 ml, 60 mmol) para ajustar uma mistura ao pH 10. Após 30 minutos, a mistura foi diluída com H₂O (400 ml) e extraída com CHCl₃ (1 L). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada à vácuo. O material bruto foi triturado com MeOH (35 ml) para dar o composto título. MS: m/z = 252·(M + 1).

10

INTERMEDIÁRIO 10



ácido [(5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolin-4-il]acético

Etapa A. N-[(S_s,1R)-2-{{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-1-(3,5-difluorofenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

15

Para uma solução agitada de [(S_s)-N-((1E)-2-{{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,00 g, 17,9 mmol) [Tang et al. (2001) J. Org. Chem, 66, 8772-8778] em THF (75 ml) a -78 °C foi adicionado brometo de 3,5-difluorofenilmagnésio (71,6 ml de uma solução de 0,5 M em THF, 35,8 mmol) às gotas. A mistura de reação foi agitada a -78 °C por 5 horas, e então deixada aquecer levemente em temperatura ambiente e a agitação foi continuada por 18 horas. A mistura foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado (25 ml) e extraída com EtOAc (3 x 75 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secados em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:EtOAc - 100:0 a 80:20,

25

para dar o composto título. MS: $m/z = 392 (M + 1)$.

Etapa B. (2R)-2-Amino-2-(3,5-difluorofenil)etanol

Para uma solução de N-[(S_s,1R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-1-(3,5-difluorofenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida da Etapa A (1,50 g, 3,81 mmol) em MeOH (40 ml) a 0 °C foi adicionado HCl (9,5 ml de uma solução de 2 M em Et₂O, 19 mmol). Após 20 minutos, a mistura de reação foi concentrada para secagem à vácuo. O resíduo foi dissolvido em H₂O (25 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 50 ml) e estes extratos orgânicos foram descartados. A fase aquosa foi ajustada ao pH 10 pela adição de 1 N de NaOH e extraída com EtOAc (2 x 50 ml). Estas camadas orgânicas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 174 (M + 1)$.

Etapa C. 2-Cloro-N-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietil]acetamida

Para uma solução de (2R)-2-amino-2-(3,5-difluorofenil)etanol da Etapa B (630 mg, 3,64 mmol) e trietilamina (0,51 ml, 3,64 mmol) em CH₂Cl₂ (40 ml) a 0 °C foi adicionado cloreto de cloroacetila (0,29 ml, 3,64 mmol). Após 20 minutos, a mistura de reação foi extinta com NaHCO₃ aquoso saturado (15 ml) e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 10 % de ácido cítrico, então salmoura, então secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 250 (M + 1)$.

Etapa D. (5R)-5-(3,5-Difluorofenil)morfolin-3-ona

Para uma solução de 2-cloro-N-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietil]acetamida da Etapa C (840 mg, 3,37 mmol) em THF (75 ml) a 0 °C foi adicionado NaH (291 mg de uma dispersão em óleo a 60 %, 7,28 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. NH₄Cl aquoso saturado (10 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄,

filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 75:25 a 25:75, para dar o composto título. MS: $m/z = 214 (M + 1)$.

5 Etapa E. (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butila

Uma solução de (5R)-5-(3,5-difluorofenil)morfolin-3-ona da Etapa D (570 mg, 2,67 mmol), dicarbonato de di-terc-butila (584 mg, 2,67 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (327 mg, 2,67 mmol) em CH_2Cl_2 (30 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob
10 pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 90:10 a 50:50, para dar o composto título. MS: $m/z = 377 (M + \text{Na} + \text{CH}_3\text{CN})$.

15 Etapa F. (5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butila

Para uma solução de 1 M de bis(trimetilsilil)amida sódica em THF (1,60 ml, 1,60 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado às gotas uma solução de (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butila da Etapa E (500 mg, 1,60 mmol) em DME (15 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A mistura resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 10 minutos então iodometano (0,099 ml, 1,60 mmol)
20 foi adicionado. Após agitação a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora adicional, a mistura de reação foi levemente transferida por intermédio da cânula para uma solução de 1 M de bis(trimetilsilil)amida sódica em THF (1,60 ml, 1,60 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A mistura resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 10 minutos então um segundo equivalente de iodometano (0,099 ml, 1,60 mmol) foi adicionado.
25 Após agitação a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora adicional, a mistura de reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (10 ml) e extraída com EtOAc (2 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 90:10 a 60:40,

para dar o composto título. MS: $m/z = 286$ (M - C₄H₇).

Etapa G. (5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona

5 Para uma solução de (5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butila da Etapa [(225 mg, 0,66 mmol) em CH₂Cl₂ (3 ml) em temperatura ambiente foi adicionado TFA (0,49 ml, 6,6 mmol). Após agitação por 1 hora, a mistura de reação foi concentrada à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 242$ (M + 1).

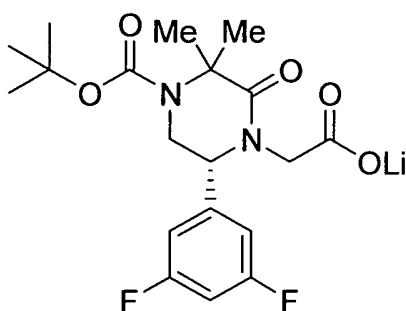
Etapa H. [(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolin-4-il]acetato de etila

10 Para uma solução agitada de [(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona da Etapa G (150 mg, 0,62 mmol) em DMF (2 ml) a 0 °C foi adicionado NaH (27 mg de uma dispersão em óleo a 60 %, 0,68 mmol). Após 10 minutos, bromoacetato de etila (104 mg, 0,62 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0 °C por 30 minutos. NaHCO₃ aquoso saturado (5 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 95:5 a 70:30, para dar o composto título. MS: $m/z = 328$ (M + 1).

20 Etapa 1. Ácido [(5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolin-4-il]acético

25 Para uma solução de [(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolin-4-il]acetato de etila da Etapa H (150 mg, 0,46 mmol) em THF (3 ml) e H₂O (3 ml) foi adicionado 1 N de LiOH aquoso (0,55 ml, 0,55 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi purificada diretamente por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. Liofilização fornecida do composto título. MS: $m/z = 300$ (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 13



[(6R)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de lítio

5 Etapa A. 2-{{2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil}amino}-2-metilpropanoato de metila

Uma mistura de cloridreto de α -aminoisobutirato de metila (10,3 g, 67,0 mmol), brometo de 3,5-difluorofenacila (15,0 g, 63,8 mmol), e K_2CO_3 (17,6 g, 128 mmol) em DMF (100 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. $NaHCO_3$ aquoso saturado (400 ml) foi adicionado e a
 10 mistura foi extraída com EtOAc (1 L). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 0:100, para dar o composto título. MS: $m/z = 272$ (M + 1).

15 Etapa B. (\pm)-[6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de etila

Uma mistura de 2-{{2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil}amino}-2-metilpropanoato de etila da Etapa A (8,60 g, 31,7 mmol), cloridreto do éster glicino etílico (44,3 g, 317 mmol), e AcOH (5,71 ml, 95 mmol) em MeOH
 20 (300 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. $NaCNBH_3$ (2,39 g, 38,0 mmol) foi adicionado e o pH de uma mistura foi verificada e ajustada ao pH ~ 5 como necessário. A mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 18 horas. AcOH adicional (4 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 60 °C por 6 horas então deixada esfriar e concentrar à vácuo por

um volume de ca. 150 ml. A mistura resultante foi cuidadosamente extinta com NaHCO₃ aquoso saturado (300 ml) e então extraída com CH₂Cl₂ (1 L). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, secado em Na₂SO₄, filtrado, e concentrado à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com Hexano:EtOAc - 100:0 a 0:100, para dar o composto título. MS: m/z = 327 (M + 1).

Etapa C. [(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-4-(2-etóxi-2-oxoetil)-2,2-dimetil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butila

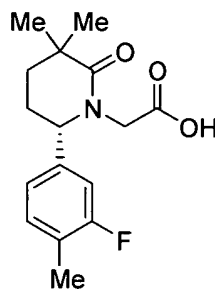
Uma solução de [8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de etila da Etapa B (2,27 g, 6,96 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,607 ml, 3,48 mmol), e dicarbonato de di-terc-butila (15,2 g, 69,6 mmol) em acetonitrila (30 ml) foi agitada a 60 °C por 18 horas, então esfriada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 0:100, para dar o produto racêmico. Os enantiômeros foram separados por SFC, usando uma coluna Chiralcel OD e eluindo com CO₂:MeOH - 80:20, O primeiro maior pico para eluir foi [(5S)-5-(3,5-difluorofenil)-4-(2-etóxi-2-oxoetil)-2,2-dimetil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butila e o segundo maior pico para eluir foi [(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-4-(2-etóxi-2-oxoetil)-2,2-dimetil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butila, o composto título. MS: m/z = 371 (M - C₄H₇).

Etapa D. [(6R)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de lítio

Para uma solução de [(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-4-(2-etóxi-2-oxoetil)-2,2-dimetil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butila da Etapa C (1,18 g, 2,77 mmol) em THF (18 ml) e H₂O (2 ml) foi adicionado 1 N de LiOH aquoso (3,04 ml, 3,04 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi ajustada ao pH 6 pela adição de 1 N de HCl e concentrada para secar à vácuo para dar o composto título.

MS: $m/z = 343$ ($M - C_4H_7$).

INTERMEDIÁRIO 14



ácido (S)-[6-(3-Fluoro-4-metilfenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acético

5 Etapa A. (S)-6-(3-Fluoro-4-metilfenil)-3,3-dimetilpiperidin-2-ona

Para uma solução agitada de [(S_s)-5-[(*tert*-butilsulfinil)imino]-2,2-dimetilpentanoato de benzila (1,00 g, 2,96 mmol, descrito no Intermediário 3) em tolueno (28 ml) a -78 °C foi adicionado brometo de 3-fluoro-4-metilfenilmagnésio (11,9 ml de uma solução de 0,5 M em THF, 5,93 mmol). A mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente por 2 horas, e então aquecida ao refluxo por 2 horas. O solvente foi removido à vácuo e o sólido bruto dissolvido em DMSO (5 ml). O produto bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1, Liofilização fornecida do composto título. MS: $m/z = 236$ ($M + 1$).

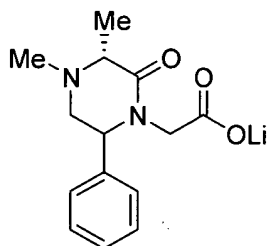
Etapa B. ácido (S)-[6-(3-Fluoro-4-metilfenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acético

20 Para uma solução agitada de [(S)-6-(3-fluoro-4-metilfenil)-3,3-dimetilpiperidin-2-ona da Etapa A (80 mg, 0,340 mmol) em DMF (3 ml) em temperatura ambiente foi adicionado NaH (19 mg de uma dispersão em óleo a 60 %, 0,476 mmol). Após 15 minutos, bromoacetato de metila (0,051 ml, 0,544 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 16 horas. Hidróxido de sódio (0,061 ml de uma solução de 10 M, 0,612 mmol) foi adicionado e a
25 mistura agitada por 2 horas. O produto bruto foi purificado diretamente por

HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1, O composto ainda foi purificado por SFC, utilizando uma coluna ChiralPak AD e eluindo com CO₂:MeOH - 91:9, para dar o composto título. MS: m/z = 294 (M + 1).

5

INTERMEDIÁRIO 19



[(3R)-3,4-dimetil-2-oxo-6-fenilpiperazin-1-il]acetato de lítio

Etapa A. [(2R)-2-[(2-oxo-2-feniletíl)amino]propanoato de metila, Sal de TFA

Uma mistura de cloridreto de éster metílico de (R)-alanina (1,00 g, 7,16 mmol), 2-bromoacetofenona (2,85 g, 14,3 mmol), e NaHCO₃ (1,20 g, 14,3 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 6 horas. A mistura de reação foi extinta com 1 N de HCl aquoso (25 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 35 ml) e a fase orgânica foi descartada. A fase aquosa foi ajustada ao pH 10 com Na₂CO₃ aquoso saturado e então extraída com EtOAc (3 x 75 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1, A concentração das frações contendo os produtos à vácuo fornecido do composto título. MS: m/z = 222 (M + 1).

Etapa B. [(3R)-3,4-dimetil-2-oxo-6-fenilpiperazin-1-il]acetato de metila

Para uma mistura agitada de [(2R)-2-[(2-oxo-2-feniletíl)amino]propanoato de metila, Sal de TFA, da Etapa A (152 mg, 0,452 mmol) e cloridreto de éster glicino metílico (85 mg, 0,678 mmol) em MeOH

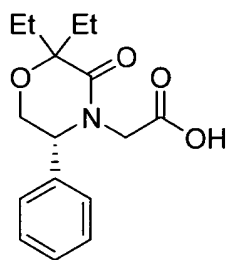
25

(1 ml) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (0,197 ml, 1,13 mmol), seguido por AcOH (0,155 ml, 2,71 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, então NaCNBH₃ (34 mg, 0,54 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 18 horas
5 então deixada esfriar. Formaldeído (0,067 ml de uma solução aquosa a 37 %, 0,90 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi extinta com 1 N de HCl aquoso (5 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 10 ml) e a fase orgânica foi descartada. A fase aquosa foi ajustada ao pH 10 com Na₂CO₃ aquoso saturado
10 e então extraída com EtOAc (3 x 15 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. As frações contendo o produto foram combinadas, baseificadas com NaHCO₃
15 aquoso saturado, e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo para fornecer o composto título. MS: m/z = 277 (M + 1).

Etapa C. [(3R)-3,4-dimetil-2-oxo-6-fenilpiperazin-1-il]acetato de lítio

20 Uma solução de [(3R)-3,4-dimetil-2-oxo-6-fenilpiperazin-1-il]acetato de metila da Etapa B (50 mg, 0,18 mmol) em THY (1 ml) foi adicionado 1 N de LiOH aquoso (0,20 ml, 0,20 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi ajustada ao pH 6 pela adição de 1 N de HCl e concentrado para secar à vácuo para dar o
25 composto título. MS: m/z = 263 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 20



ácido [(5R)-2,2-Dietil-3-oxo-5-fenilmorfolin-4-il]acético

Etapa A. 2-Cloro-N-[(1R)-2-hidróxi-1-feniletil]butanamida

Para uma solução de (R)-2-fenilglicino [(2,00 g, 14,6 mmol) e trietilamina (2,03 ml, 14,6 mmol) em CH₂Cl₂ (100 ml) a 0 °C foi levemente
 5 adicionado 2-cloreto de clorobutirila (1,66 ml, 14,6 mmol). Após 30 minutos, a mistura de reação foi extinta com NaHCO₃ aquoso saturado (30 ml) e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 75 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 10 % de ácido cítrico, então salmoura, então secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado pela
 10 cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 70:30 a 0:100, para dar o composto título. MS: m/z = 242 (M + 1).

Etapa B. (2R,5R)-2-Etil-5-fenilmorfolin-3-ona

Para uma solução de 2-cloro-N-[(1R)-2-hidróxi-1-feniletil]butanamida da Etapa A (2,75 g, 11,4 mmol) em THF (200 ml) a 0 °C
 15 foi adicionado NaH (983 mg de uma dispersão em óleo a 60 %, 24,6 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. NaHCO₃ aquoso saturado (20 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de
 20 gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 75:25 a 0:100, para dar o composto título. MS: m/z = 206 (M + 1).

Etapa C. [(2R,5R)-2-etil-3-oxo-5-fenilmorfolina-4-carboxilato de terc- butila

Uma solução de (2R,5R)-2-etil-5-fenilmorfolin-3-ona da Etapa
 25 B (900 mg, 4,41 mmol), dicarbonato de di-terc-butila (962 mg, 4,41 mmol), e

4-dimetilaminopiridina (538 mg, 4,41 mmol) em CH₂Cl₂ (50 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi lavada com 10 % de ácido cítrico (35 ml), então secada em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 95:5 a 60:40, para dar o composto título. MS: m/z = 250 (M - C₄H₇).

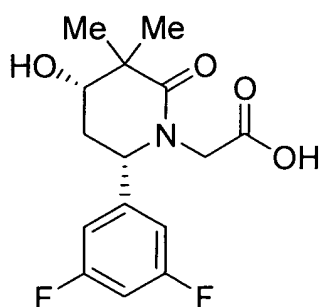
Etapa D. [(5R)-2,2-dietil-3-oxo-5-fenilmorfolina-4-carboxilato de terc-butila

Para uma solução de 1 M de bis(trimetilsilil)amida sódica em THF (1,64 ml, 1,64 mmol) a -78 °C foi adicionado às gotas uma solução de [(2R,5R)-2-etil-3-oxo-5-fenilmorfolina-4-carboxilato de terc-butila da Etapa C (500 mg, 1,64 mmol) em DME (25 ml) a -78 °C. A mistura resultante foi agitada a -78 °C por 10 minutos então iodoetano (0,131 ml, 1,64 mmol) foi adicionado. Após agitação a -78 °C por 30 minutos, então a -30 °C por 30 minutos, a mistura de reação foi esfriada a -78 °C e extinta com NH₄Cl aquoso saturado (20 ml) então extraída com EtOAc (2 x 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 95:5 a 70:30, para dar o composto título. MS: m/z = 278 (M - C₄H₇).

Etapa E. ácido [(5R)-2,2-Dietil-3-oxo-5-fenilmorfolin-4-il]acético

Seguindo essencialmente os procedimentos descritos pelo Intermediário 10, mas usando [(5R)-2,2-dietil-3-oxo-5-fenilmorfolina-4-carboxilato de terc-butila em placa de [(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butila, o composto título foi preparado. MS: m/z = 292 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 21



ácido [(4S,6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin--il]acético

Etapa A. 6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetilpiperidino-2,4-diona

5 Para uma solução de 3,3-dimetil]piperidino-2,4(1H,3H)-diona (978 mg, 7,03 mmol) [Patente U.S. 2.525.231] em benzeno (10 ml) foi adicionado brometo de 3,5-difluorofenilmagnésio (50 ml de uma solução de 0,5 M em THF, 25 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo por 1,5 hora. A mistura foi esfriada, extinta com 1 N de HCl aquoso (10 ml), feita com solução básica de NaHCO₃ saturada (100 ml) e extraída com EtOAc (2 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O (50 ml), então salmoura (50 ml), e secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 60:40, para dar o

10 composto título. MS: m/z = 254 (M + 1).

Etapa B. cis-6-(3,5-Difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetilpiperidin-2-ona

Para uma solução de 6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetilpiperidino-2,4-diona da Etapa A (20,18 g, 80 mmol) em THF (600 ml) e CH₃OH (25 ml) a 0 °C foi adicionado NaBH₄ (4,57 g, 121 mmol). Após 2,5 horas, a mistura de reação foi extinta com H₂O (200 ml) e concentrada à vácuo. O resíduo foi dividido entre H₂O (600 ml), NaHCO₃ aquoso saturado (200 ml) e EtOAc (1 L). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (600 ml). As camadas orgânicas combinadas foram

20

secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:CH₃OH - 100:0 a 88:12, para dar o composto título, que continha aproximadamente 20 % do trans-isômero correspondente. MS: m/z = 256 (M + 1).

Etapa C. [(4S,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etila

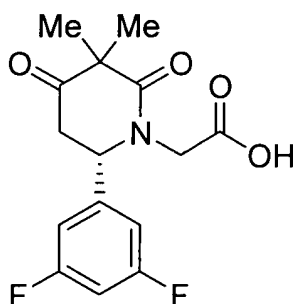
Para uma solução de cis-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetilpiperidin-2-ona da Etapa B (17,1 g, 67,0 mmol) em THF (400 ml) a 0 °C foi adicionado NaH (60 % de dispersão em óleo, 4,91 g, 73,7 mmol). Após 30 minutos, bromoacetato de etila (8,20 ml, 73,7 mmol) foi adicionado. Após 30 minutos, a mistura de reação foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado (100 ml), diluída com H₂O (700 ml) e salmoura (100 ml) e extraída com EtOAc (700 ml). O extrato orgânico foi secado em Na₂SO₄, filtrado, e concentrado à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 0:100, para dar o álcool como uma mistura de quatro isômeros. A purificação adicional foi atingida por HPLC, usando uma coluna ChiralPak AD e eluindo com Hexano:EtOH:Et₂NH - 90:10:0,1. O primeiro maior pico para eluir foi uma mistura de [(4S,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etila e [(4S,6R)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etila (ca. 5:1). O segundo maior pico para eluir foi uma mistura de [(4R,6R)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etila e [(4R,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etila (ca. 3:1). A purificação adicional do segundo maior pico foi atingida por SFC, usando uma coluna ChiralPak AD e eluindo com CO₂:MeOH:Et₂NH - 90:10:0,1, para dar [(4R,6R)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etila, que será eluído primeiro, e [(4R,6S)-6-(3,5-

difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etila, que será eluído segundo. A purificação adicional do primeiro maior pico foi atingida por SFC, usando uma coluna ChiralPak AD e eluindo com CO₂:MeOH:Et₂NH - 90:10:0,1, para dar [(4S,6R)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etila, que será eluído primeiro, e [(4S,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etila, que será eluído segundo, o composto título. MS: m/z = 342 (M + 1).

Etapa D. ácido [(4S,6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acético

Para uma solução de [(4S,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etila da Etapa C (64 mg, 187 mmol) em THF (1 ml) e H₂O (0,5 ml) foi adicionado ao monoidrato de LiOH (14 mg, 334 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi extinta com 1 N de HCl (0,40 ml, 400 mmol), concentrado à vácuo e secada para produzir o composto título. MS: m/z = 314 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 22



ácido [(6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]acético

Etapa A. [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]acetato de etila

Para uma solução de [(4S,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acetato de etila (470 mg, 1,377 mmol, descrito

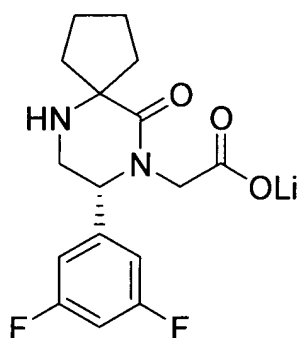
no Intermediário 21) em acetona (24 ml) a 0 °C foi adicionado uma solução de trióxido de cromo (VI) (174 mg, 1,740 mmol) em H₂O (0,5 ml) e H₂SO₄ (0,147 ml, 2,75 mmol), em três porções durante 5 minutos e a mistura foi agitada a 0 °C por 30 minutos. Mais da acetona foi removida pela concentração à vácuo, e o resíduo foi baseificado com NaHCO₃ aquoso saturado (75 ml) e extraída com EtOAc (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 ml) e secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:CH₃OH - 100:0 a 92:8, para dar o composto título. MS: m/z = 340 (M + 1).

Etapa B. ácido [(6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]acético

Para uma solução de [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]acetato de etila da Etapa A (170 mg, 0,501 mmol) em THF (2 ml) e H₂O (1 ml) foi adicionado monodrato de LiOH (36 mg, 0,858 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi extinta com 1 N de HCl (1 ml, 1 mmol), concentrado à vácuo e secada para produzir o composto título. MS: m/z = 312 (M + 1).

20

INTERMEDIÁRIO 25



[(8R)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de lítio

Etapa A. cloridreto de 1-aminociclopentanocarboxilato de metila

Uma solução de ácido 1-aminociclopentanocarboxílico (2,00 g, 15,5 mmol) em MeOH (30 ml) foi saturado com HCl (g). A mistura resultante foi envelhecida em temperatura ambiente por 2 horas e concentrada à vácuo para fornecer o composto título. MS: $m/z = 144 (M + 1)$.

5 Etapa B. 1-{(2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]amino}
ciclopentanocarboxilato de metila

Uma mistura de cloridreto de 1-aminociclopentanocarboxilato de metila da Etapa A (1,50 g, 10,5 mmol), brometo de 3,5-difluorofenacila (3,20 g, 13,6 mmol), e NaHCO_3 (1,32 g, 15,7 mmol) em DMF (30 ml) foi
10 agitada em temperatura ambiente por 6 horas. 1 N de HCl aquoso (50 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (75 ml) e este extrato orgânico foi descartado. A camada aquosa foi ajustada ao pH 10 pela adição de Na_2CO_3 aquoso saturado (150 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 75 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas
15 em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} - 90:10:0,1$ a $5:95:0,1$. As frações contendo o produto foram combinadas e concentradas para fornecer o composto título como o sal de TFA. MS: $m/z = 298 (M + 1)$.

20 Etapa C. [(8R)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de etila

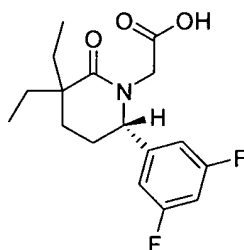
Para uma mistura agitada de 1-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]amino}ciclopentanocarboxilato de metila, sal de TFA, da Etapa B (1,10 g, 2,67 mmol) e cloridreto do éster glicino etílico (560 mg, 4,01 mmol)
25 em MeOH (7,5 ml) foi adicionado N,N-diisopropiletamina (1,17 ml, 6,69 mmol), seguido por AcOH (0,77 ml, 13,4 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, então NaCNBH_3 (252 mg, 4,01 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a $60\text{ }^\circ\text{C}$ por 72 horas então deixada esfriar. A mistura de reação foi extinta com NaHCO_3

aquoso saturado e então extraída com EtOAc (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. As frações contendo o produto foram combinadas, baseificadas com NaHCO₃ aquoso saturado, e extraídas com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo para dar o produto racêmico. Os enantiômeros foram separados por SFC, usando uma coluna ChiralPak AD e eluindo com CO₂:MeOH - 90:10. O primeiro maior pico para eluir foi [(8S)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de etila, e o segundo maior pico para eluir foi [(8R)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de etila, o composto título. MS: m/z = 353 (M + 1).

Etapa D. [(8R)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de lítio

Para uma solução de [(8R)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de etila da Etapa C (90 mg, 0,26 mmol) em THF (3 ml) e H₂O (1 ml) foi adicionado 1 N de LiOH aquoso (0,31 ml, 0,31 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi ajustada ao pH 6 pela adição de 1 N de HCl e concentrado para secar à vácuo para dar o composto título. MS: m/z = 325 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 26



ácido [(6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperidin-1-il]acético

Etapa A. {(5S)-5-([(S)-terc-butilsulfinil]amino)}-5-(3,5-

difluorofenil)pentanoato de etila

Para uma solução de 5-(3,5-difluorofenil)-5-oxovalerato de etila (5,00 g, 19,5 mmol) e (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,88 g, 23,8 mmol) em THF (123 ml) foi adicionado tetraetóxido de titânio (8,18 ml, 39,0 mmol). O recipiente da reação foi rapidamente selado e colocado para um banho a 60 °C por 16 horas. Após o esfriamento em temperatura ambiente uma divisão e passagem de nitrogênio foram ligados antes para o esfriamento a 0 °C. Boroidreto de sódio (1,48 g, 39,0 mmol) foi então adicionado, e uma reação completa foi observado após 1 hora. Álcool metílico foi então levemente adicionado até evolução de gás ser interrompido. A mistura de reação foi então diluída com salmoura (60 ml) enquanto uma agitação rápida da experiência. A pasta resultante foi filtrada através de Celite, lavada com EtOAc como necessidade. Os orgânicos combinados foram então lavados com salmoura, secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo para dar um óleo. Este óleo foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com um gradiente de EtOAc:Hexanos - 10:90 a 50:50, para dar o composto título. MS: $m/z = 362 (M + 1)$.

Etapa B. (6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-piperidin-2-ona

Uma solução de [(5S)-5-{(S)-terc-butilsulfinil}amino]-5-(3,5-difluorofenil)pentanoato de etila da Etapa A (4,42 g, 12,2 mmol) em MeOH (200 ml) foi esfriado a 0 °C. Gás de cloreto de hidrogênio (anidro) foi borbulhado através desta solução fria por cerca de 1 minuto, após pelo qual o período de um recipiente da reação foi selado e deixado repousar no banho de gelo por 15 minutos. Nitrogênio seco foi então borbulhado através da solução por 30 minutos, antes da remoção do solvente à vácuo. Mais MeOH (~ 50 ml) foi adicionado, e então removido à vácuo. Após dissolver o terceiro volume de MeOH (100 ml), trietilamina (6,78 ml, 48,9 mmol) foi introduzida e a mistura foi aquecida a 65 °C por 3 horas. Após o esfriamento em temperatura ambiente, o solvente foi removido à vácuo e o resíduo foi dividido entre éter

dietílico (100 ml) e 1 M de HCl (50 ml). Os orgânicos foram lavados com 1 M de HCl adicional (50 ml), água (50 ml) e salmoura saturada (50 ml). A solução etérea foi secada em sulfato de sódio, filtrada e então concentrada à vácuo para fornecer o composto título, que deve ser usado sem purificação adicional. MS: $m/z = 212 (M + 1)$.

5 Etapa C. [(2S)-2-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiperidino-1-carboxilato de terc-butila

Uma solução de (6S)-6-(3,5-difluorofenil)-piperidin-2-ona da Etapa B (2,08 g, 9,85 mmol), dicarbonato de di-terc-butila (4,30 g, 19,7 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (1,20 g, 9,85 mmol) em CH_2Cl_2 (50 ml) foi 10 agitada em temperatura ambiente por 20 horas. uma porção adicional de dicarbonato de di-terc-butila (1,25 g, 5,73 mmol) foi adicionado e a solução agitada por 16 horas adicionais. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um 15 gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 0:100, para dar o composto título. MS: $m/z = 256 (M - \text{C}_4\text{H}_7)$.

Etapa D. [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietilpiperidin-2-ona-1-carboxilato de terc-butila

Para uma solução de [(2S)-2-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiperidino-1-carboxilato de terc-butila da Etapa C (1,53 g, 4,91 mmol) e 20 iodoetano (0,993 ml, 12,3 mmol) em THF (15 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado a solução de 1 M de bis(trimetilsilil)amida sódica em THF (10,8 ml, 10,8 mmol) às gotas em 15 minutos. A mistura resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 10 minutos e a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 horas, então extinta com NH_4Cl aquoso saturado 25 (50 ml) e extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar o composto título. MS: $m/z = 312 (M - \text{C}_4\text{H}_7)$.

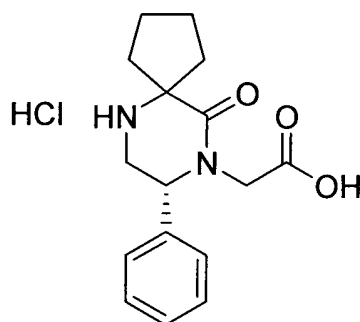
Etapa E. (6S)-6-(3,5-Difluorofenil]3,3-dietilpiperidin-2-ona

Para uma solução de [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietilpiperidin-2-ona-1-carboxilato de terc-butila da Etapa D (1,22 g, 3,32 mmol) em CH₂Cl₂ (7 ml) em temperatura ambiente foi adicionado TFA (3 ml). Após agitação por 1,5 hora, a mistura de reação foi concentrada à vácuo. O resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ (30 ml) e NaHCO₃ saturado (30 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa ainda foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Os orgânicos combinados foram secados em sulfato de sódio, filtrados e então concentrados à vácuo para fornecer o composto título, que deve ser usado sem purificação adicional. MS: m/z = 268 (M + 1).

Etapa F. ácido [(6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperidin-1-il]acético

Para uma solução agitada de [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietilpiperidin-2-ona da Etapa E (850 mg, 3,18 mmol) em THF (15 ml) em temperatura ambiente foi adicionado NaH (178 mg de uma dispersão em óleo a 60 %, 4,45 mmol). Após 15 minutos, bromoacetato de metila (0,469 ml, 5,09 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 1 hora. Hidróxido de sódio (9,54 ml de uma solução de 1 M, 9,54 mmol) foi adicionado e a mistura agitada por 16 horas adicionais a 50 °C. A mistura de reação foi vertida em 1 M de HCl (30 ml) e extraída com EtOAc (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo para fornecer o composto título, que deve ser usado sem purificação adicional. MS: m/z = 326 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 28



cloridreto do ácido [(8R)-10-Oxo-8-fenil-6,9-diazaspiro]4,5[dec-9-il]acético

Etapa A. 1-[(2-oxo-2-feniletil)aminolciclopentanocarboxilato de metila

5 Uma mistura de cloridreto de 1-aminociclopentanocarboxilato de metila (2,00 g, 11,1 mmol, descrito no Intermediário 25), 2-bromoacetofenona (2,44 g, 12,2 mmol), e NaHCO₃ (2,34 g, 27,9 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. H₂O (25 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 75 ml). As camadas
10 orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. As frações contendo o produto foram combinadas, ajustadas ao pH 10 pela adição de Na₂CO₃ aquoso saturado e extraídas com
15 EtOAc (2 x 75 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentrado à vácuo para fornecer o composto título. MS: m/z = 262 (M + 1).

Etapa B. [(8R)-10-oxo-8-fenil-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9 il]acetato de etila

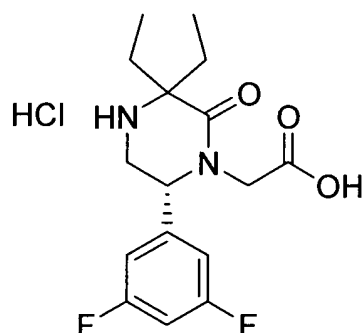
20 Para uma mistura agitada de 1-[(2-oxo-2-feniletil)amino]ciclopentanocarboxilato de metila da Etapa A (1,10 g, 2,67 mmol) e cloridreto do éster glicino etílico (881 mg, 6,31 mmol) em EtOH (10 ml) foi adicionado AcOH (0,72 ml, 12,6 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos, então NaCNBH₃ (397 mg,
25 6,31 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 70 °C por 3 horas então deixada esfriar. A mistura de reação foi extinta com NaHCO₃ aquoso saturado e então extraída com EtOAc (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna C18 de

fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. As frações contendo o produto foram combinado, baseificado com NaHCO₃ aquoso saturado, e extraído com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo para dar o produto racêmico. Os enantiômeros foram separados por HPLC, usando uma coluna Chiralcel OD e eluindo com Hexano:EtOH - 60:40. O primeiro maior pico para eluir foi [(8S)-10-oxo-8-fenil-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de etila e o segundo maior pico para eluir foi [(8R)-10-oxo-8-fenil-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de etila, do composto título. MS: m/z = 317 (M + 1).

Etapa C. cloridreto do ácido [(8R)-10-Oxo-8-fenil-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acético

Para uma solução de [(8R)-10-oxo-8-fenil-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de etila da Etapa B (407 mg, 1,29 mmol) em THF (8 ml) e H₂O (2 ml) foi adicionado 1 N de LiOH aquoso (1,54 ml, 1,54 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi ajustada ao pH 4 pela adição de 1 N de HCl e concentrada para secar à vácuo para dar o composto título. MS: m/z = 289 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 29



cloridreto do ácido [(6R)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acético

Etapa A. cloridreto de 2-amino-2-etilbutanoato de metila

Uma solução de ácido 2-amino-2-etilbutanóico (3,00 g, 22,9 mmol) em MeOH (200 ml) foi saturado com HCl (g). A mistura resultante foi

aquecida ao refluxo por 24 horas, durante o período esta foi deixada esfriar em temperatura ambiente e foi novamente saturada com HCl (g) duas vezes. Após 24 horas à refluxo, a mistura esfriada foi concentrada à vácuo para fornecer o composto título. MS: $m/z = 146 (M + 1)$.

5 Etapa B. 2- $\{[2-(3,5\text{-difluorofenil})\text{-}2\text{-oxoetil}]\text{amino}\}$ -2-
etilbutanoato de metila

Uma mistura de cloridreto de 2-amino-2-etilbutanoato de metila da Etapa A (2,10 g, 11,6 mmol), brometo de 3,5-difluorofenacila (2,99 g, 12,7 mmol), e NaHCO_3 (2,43 g, 28,9 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada a 10 45 °C por 1 hora, e em temperatura ambiente por 2 horas. 1 N de HCl aquoso (50 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (75 ml) e este extrato orgânico foi descartado. A camada aquosa foi ajustada ao pH 10 pela adição de Na_2CO_3 aquoso saturado (150 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 75 ml). As camadas orgânicas combinadas foram 15 tratadas com $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1,5 ml), secadas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentrado à vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. As frações contendo o produto foram combinadas, baseificadas com NaHCO_3 aquoso saturado, e extraídas com EtOAc. Os 20 extratos orgânicos foram secados em Na_2SO_4 , filtrados, e concentrados à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 300 (M + 1)$.

Etapa C. $[(6R)\text{-}6\text{-}(3,5\text{-difluorofenil})\text{-}3,3\text{-dietil}\text{-}2\text{-oxopiperazin}\text{-}1\text{-il}]\text{acetato de metila}$

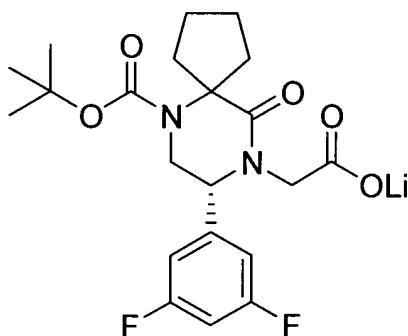
Para uma mistura agitada de 2- $\{[2-(3,5\text{-difluorofenil})\text{-}2\text{-oxoetil}]\text{amino}\}$ -2-etilbutanoato de metila da Etapa B (475 mg, 1,59 mmol) e 25 cloridreto do éster glicino etílico (332 mg, 2,38 mmol) em MeOH (5 ml) foram adicionado isopropóxido de titânio (IV) (1,16 ml, 3,97 mmol) e AcOH (0,273 ml, 4,76 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos, então NaCNBH_3 (150 mg, 2,38 mmol) foi

adicionado. A mistura de reação agitada foi aquecida a 50 °C por 18 horas, então a 70 °C por 24 horas, e deixada esfriar. A mistura foi extinta com NaHCO₃ aquoso saturado e então extraída com EtOAc (2 x 30 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. As frações contendo o produto foram combinadas, baseificadas com NaHCO₃ aquoso saturado, e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo para dar o produto racêmico. Os enantiômeros foram separados por HPLC, usando uma coluna Chiralcel OD e eluindo com Hexano:EtOH - 60:40, O primeiro maior pico para eluir foi [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de metila e o segundo maior pico para eluir foi [(6R)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de metila, do composto título. MS: m/z = 341 (M + 1).

Etapa D. Cloridreto do ácido [(6R)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acético

Para uma solução de [(6R)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de metila da Etapa C (43 mg, 0,126 mmol) em THF (0,75 ml) e H₂O (0,25 ml) foi adicionado 1 N de LiOH aquoso (0,139 ml, 0,139 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi ajustada ao pH 4 pela adição de 1 N de HCl e concentrado para secar à vácuo para dar o composto título. MS: m/z = 327 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 32



[(8R)-6-(terc-butoxicarbonil)-8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de lítio

Etapa A. 1-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]amino} ciclopentanocarboxilato de metila

5 Uma mistura de cloridreto de 1-aminociclopentanocarboxilato de metila (10,0 g, 55,7 mmol, descrito no Intermediário 25), brometo de 3,5-difluorofenacila (14,4 g, 61,2 mmol), e Na₃PO₄ (22,8 g, 139 mmol) em DMF (100 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 3,5 horas. A mistura de reação foi acidificada com 1 N de HCl aquoso e a mistura foi extraída com
10 EtOAc (200 ml) e este extrato orgânico foi descartado. A camada aquosa foi ajustada ao pH 8 a 9 pela adição de NaHCO₃ aquoso saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 250 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo
15 com um gradiente de Hexano:EtOAc - 90:10 a 50:50, para dar o composto título. MS: m/z = 298 (M+1).

Etapa B. [8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de etila

20 Uma mistura de 1-{[2-(3,5-difluorofenil)-2-oxoetil]amino} ciclopentanocarboxilato de metila da Etapa A (10,0 g, 33,6 mmol), cloridreto do éster glicino etílico (46,9 g, 336 mmol), e AcOH (5,78 ml, 101 mmol) em MeOH (300 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. NaCNBH₃ (2,54 g, 40,4 mmol) foi adicionado e o pH de uma mistura foi verificada e ajustada ao pH ~ 5 como necessário pela adição de AcOH. A
25 mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 18 horas então deixada esfriar. A mistura de reação foi cuidadosamente extinta com NaHCO₃ aquoso saturado (250 ml) e então extraída com CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com

Hexano:EtOAc - 100:0 a 0:100, para dar o composto título. MS: $m/z = 353$ ($M + 1$).

Etapa C. [(8R)-8-(3,5-difluorofenil)-9-(2-etóxi-2-oxoetil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]decano-6-carboxilato de terc-butila

5 Uma solução de [8-(3,5-difluorofenil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de etila da Etapa B (3,00 g, 8,51 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,743 ml, 4,26 mmol), e dicarbonato de di-terc-butila (9,29 g, 42,6 mmol) em acetonitrila (25 ml) foi agitada a 60 °C por 6 horas, então esfriada e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi

10 purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 95:5 a 50:50, para dar o produto racêmico. Os enantiômeros foram separados por HPLC, usando uma coluna Chiralcel OD e eluindo com Hexano:i-PrOH:Et₂NH - 60:40:0,1, O primeiro maior pico para eluir foi [(8S)-8-(3,5-difluorofenil)-9-(2-etóxi-2-oxoetil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]

15 decano-6-carboxilato de terc-butila e o segundo maior pico para eluir foi [(8R)-8-(3,5-difluorofenil)-9-(2-etóxi-2-oxoetil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]decano-6-carboxilato de terc-butila, o composto título. MS: $m/z = 397$ ($M - C_4H_7$).

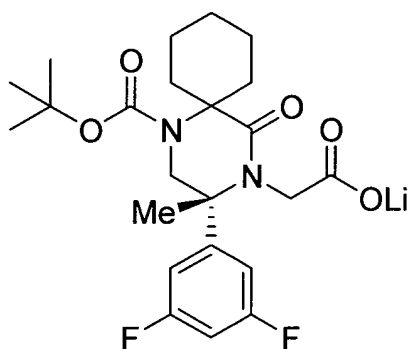
Etapa D. [(8R)-6-(terc-butoxicarbonil)-8-(3,5-difluorofenil)-

20 10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]acetato de lítio

Para uma solução de [(8R)-8-(3,5-difluorofenil)-9-(2-etóxi-2-oxoetil)-10-oxo-6,9-diazaspiro[4,5]decano-6-carboxilato de terc-butila da Etapa C (50 mg, 0,11 mmol) em THF (0,75 ml) e H₂O (0,25 ml) foi adicionado 1 N de LiOH aquoso (0,12 ml, 0,12 mmol) e a mistura resultante

25 foi agitada em temperatura ambiente por 6 horas. A mistura foi ajustada ao pH 7 pela adição de 1 N de HCl e concentrado para secar à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 369$ ($M - C_4H_7$).

INTERMEDIÁRIO 33



[(3R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaspiro[5, 5]undec-4-il]acetato de lítio

5 Etapa A. [1-(3,5-difluorofenil)etil]imidodicarbonato di-terc-butila

Para uma solução de [1-(3,5-difluorofenil)etil]amina (10,0 g, 63,6 mmol) em CH₂Cl₂ (200 ml) a 0 °C foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (13,9 g, 63,6 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (20,8 g, 95,4 mmol) e DMAP (7,78 g, 63,6 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 80 °C por 2 horas. A mistura foi deixada esfriar e dicarbonato de di-terc-butila adicional (69,4 g, 318 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 80 °C por 2 horas, deixada esfriar, e concentrada à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 98:2 a 90:10, para dar o composto título. MS: m/z = 421 (M + Na + CH₃CN).

20 Etapa B. 2-[(terc-butoxicarbonil)aminol-2-(3,5-difluorofenil)propanoato de terc-butila

Para uma suspensão agitada de terc-butóxido de potássio em THF (300 ml) a -78 °C foi adicionado uma solução de [1-(3,5-difluorofenil)etil]imidodicarbonato de di-terc-butila da Etapa A (22,0 g, 61,6 mmol) em THF (200 ml), às gotas, durante 45 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e a agitação foi continuada por

3 horas. A mistura de reação foi esfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e extinta com 1 N de HCl aquoso (300 ml), aquecida a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, e vertida em Et_2O (300 ml). A camada orgânica foi extraída e a camada aquosa foi extraída ainda com Et_2O (300 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na_2SO_4 , filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de gel em sílica, eluindo com Hexano:EtOAc - 95:5 a 80:20, para dar o composto título. MS: $m/z=421$ ($\text{M} + \text{Na} + \text{CH}_3\text{CN}$).

Etapa C. [1-(3,5-difluorofenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butila

10 Para uma solução agitada de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(3,5-difluorofenil)propanoato de terc-butila da Etapa B (2,00 g, 5,60 mmol) em THF (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado LiAlH_4 (5,60 ml de uma solução de 1 M em THF, 5,60 mmol), às gotas. A mistura de reação foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 6 horas, então extinta com EtOAc (5,6 ml), então H_2O (15,6 ml), então 1 N de NaOH aquoso (5,6 ml), então EtOAc (17 ml). A mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente, agitada por 1 hora, filtrada, e extraída com EtOAc (2 x 40 ml). Os extratos orgânicos foram secados em Na_2SO_4 , filtrados, e concentrados à vácuo para produzir o composto título em pureza suficiente para o uso na próxima etapa. MS: $m/z = 186$ ($\text{M} - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_7$).

20 Etapa D. cloridreto de 1-aminocicloHexanocarboxilato de metila

Seguindo essencialmente os procedimentos descritos no Intermediário 25 por cloridreto de 1-aminociclopentanocarboxilato de metila, mas usando ácido 1-aminocicloHexanocarboxílico em placa de ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, o composto título foi obtido. MS: $m/z = 158$ ($\text{M} + 1$).

Etapa E. 1-{[2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(3,5-difluorofenil)propil]amino} ciclohexanocarboxilato de metila

Uma mistura de [1-(3,5-difluorofenil)-1-metil-2-

oxoetil]carbamato de metila da Etapa C (500 mg, 1,75 mmol), cloridreto de 1-aminociclohexanocarboxilato de metila da Etapa D (1,38 g, 8,76 mmol), e AcOH (0,301 ml, 5,26 mmol) em MeOH (15 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. NaCNBH₃ (165 mg, 2,63 mmol) foi adicionado e o pH de uma mistura foi verificada e ajustada ao pH ~ 5 como necessário pela adição de AcOH. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, então extinta com NaHCO₃ aquoso saturado (10 ml) e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com Hexano:EtOAc - 100:0 a 80:20, para dar o composto título. MS: m/z = 427 (M + 1).

Etapa F. 1-{[2-amino-2-(3,5-difluorofenil)propil]amino}-cicloexano-carboxilato de metila

Uma solução de 1-{[2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(3,5-difluorofenil)propil]amino)cicloexanocarboxilato de metila da Etapa E (280 mg, 0,657 mmol) em EtOAc (5 ml) a 0 °C foi saturado com HCl (g). A mistura de reação foi envelhecida a 0 °C por 30 minutos, então vertida cuidadosamente em NaHCO₃ aquoso saturado (10 ml). A mistura resultante foi extraída com EtOAc (2 x 15 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo para dar o composto título. MS: m/z = 327 (M + 1).

Etapa G. (3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-3-metil-1,4-diazaspiro[5,5]undecan-5-ona

Uma solução de 1-{[2-amino-2-(3,5-difluorofenil)propil]amino)cicloexanocarboxilato de metila da Etapa [(205 mg, 0,628 mmol), e AcOH (0,36 ml, 6,28 mmol) em xilenos (5 ml) foi aquecida a 80 °C por 3 horas, deixada esfriar, então vertida em NaHCO₃ aquoso saturado (5 ml). A mistura resultante foi extraída com EtOAc (2 x 10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados sob pressão

reduzida. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de EtOAc:MeOH - 100:0 a 92:8, para dar o produto racêmico. Os enantiômeros foram separados por HPLC, usando uma coluna ChiralPak AD e eluindo com Hexano:EtOH:Et₂NH - 40:60:0,1. O primeiro maior pico para eluir foi (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1,4-diazaspiro[5,5]undecan-5-ona, o composto título, e o segundo maior pico para eluir foi (3S)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1,4-diazaspiro[5,5]undecan-5-ona. MS: m/z = 295 (M + 1).

Etapa H. [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaspiro[5,5]undecano-1-carboxilato de terc-butila

Uma solução de (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1,4-diazaspiro[5,5]undecan-5-ona da Etapa G (90 mg, 0,306 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,027 ml, 0,153 mmol), e dicarbonato de di-terc-butila (667 mg, 3,06 mmol) em acetonitrila (2 ml) foi agitada a 60 °C por 8 horas, então esfriada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 95:5 a 50:50, para dar o composto título. MS: m/z = 339 (M - C₄H₇).

Etapa I. [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-4-(2-etóxi-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaspiro[5,5]undecano-1-carboxilato de terc-butila

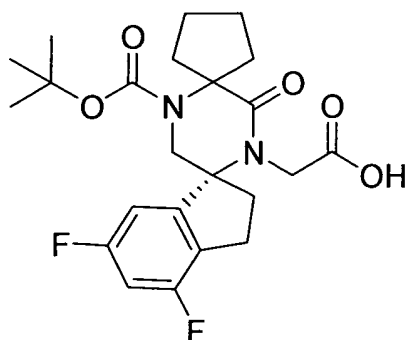
Para uma solução agitada de [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaspiro[5,5]undecano-1-carboxilato de terc-butila da Etapa H (60 mg, 0,152 mmol) em THF (0,5 ml) a 0 °C foi adicionado NaH (12 mg de uma dispersão em óleo a 60 %, 0,30 mmol). Após 5 minutos, bromoacetato de etila (437 mg, 2,62 mmol) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer em temperatura ambiente e a agitação foi continuada por 1 hora. NaHCO₃ aquoso saturado (2 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 5 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela

cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 95:5 a 60:40, para dar o composto título. MS: $m/z = 425$ (M - C₄H₇).

Etapa J. [(3R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaspiro[5,5]undec-4-il]acetato de lítio

5 Para uma solução de [(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-4-(2-etóxi-2-oxoetil)-3-metil-5-oxo-1,4-diazaspiro[5,5]undecano-1-carboxilato de terc-butila da Etapa I (65 mg, 0,135 mmol) em THF (1,5 ml) e H₂O (0,5 ml) foi adicionado 1 N de LiOH aquoso (0,14 ml, 0,14 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi ajustada ao pH
10 7 pela adição de 1 N de HCl e concentrado para secar à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 397$ (M - C₄H₇).

INTERMEDIÁRIO 34



ácido [(5''R)-1'-(terc-Butoxicarbonil)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-diidro-4'H-dispiro[ciclopentano-1,2'-piperazino-5',1''-inden]-4'-
15 il]acético

Etapa A. 4',6'-Difluoro-2',3'-diidro-2H,5H-spiro[imidazolidina-4,1'-indeno]-2,5-diona

Uma mistura de 4,6-difluoroindan-1-ona [Musso et al. (2003) 1 Med. Chem., 46, 399-408] (14,5 g, 86 mmol), NaCN (12,9 g, 262 mmol), e
20 (NH₄)₂CO₃ (16,8 g, 175 mmol) em H₂O (150 ml) e EtOH (150 ml) foi aquecida a 70 °C por 3 horas. (NH₄)₂CO₃ adicional (16,8 g, 175 mmol) foi adicionado e o aquecimento a 70 °C foi continuado por 4 horas. A mistura foi concentrada para secar sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado H₂O (200 ml) e o precipitado foi isolado pela filtração, lavado com H₂O, e secado

para dar o composto título. MS: $m/z = 280$ ($M + 1 + \text{CH}_3\text{CN}$).

Etapa B. cloridreto do ácido 1-Amino-4,6-difluoroindano-1-carboxílico

5 Uma mistura de 4',6'-difluoro-2',3'-diidro-2H,5H-spiro[imidazolidina-4,1'-indeno]-2,5-diona da Etapa A (16,7 g, 70,1 mmol) e HCl concentrado (90 ml) em um reator de alta pressão foi aquecida a 180 °C por 5 horas. A mistura foi esfriada a 0 °C, aberta cuidadosamente, e concentrada para secar à vácuo para produzir o composto título. MS: $m/z = 214$ ($M + 1$).

10 Etapa C. cloridreto de 1-amino-4,6-difluoroindano-1-carboxilato de metila

Uma solução de cloridreto do ácido 1-amino-4,6-difluoroindano-1-carboxílico (2,00 g, 15,5 mmol) em MeOH (100 ml) foi saturado com HCl (g). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 20
15 horas e concentrada à vácuo para fornecer o composto título. MS: $m/z = 228$ ($M + 1$).

Etapa D. 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,6-difluoroindano-1-carboxilato de metila

20 Uma solução de cloridreto de 1-amino-4,6-difluoroindano-1-carboxilato de metila da Etapa C (3,82 g, 14,5 mmol), N,N-diisopropiletilamina (5,62 g, 43,5 mmol), e dicarbonato de di-terc-butila (15,8 g, 72,5 mmol) em acetonitrila (40 ml) foi agitada a 60 °C por 3 horas, então esfriada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado
25 pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 40:60, para dar o composto título. MS: $m/z = 228$ ($M - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_7$).

Etapa E. [4,6-difluoro-1-(hidroximetil)-2,3-diidro-1H-indeno-1-il]carbamato de terc-butila

Para uma solução agitada de 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-

4,6-difluoroindano-1-carboxilato de metila da Etapa D (2,80 g, 8,55 mmol) em THF (30 ml) a -78 °C foi adicionado LiAlH₄ (18,0 ml de uma solução de 1 M em THF, 18,0 mmol), às gotas, em 30 minutos. A mistura de reação foi agitada a -78 °C por 2 horas, então extinta com H₂O (1 ml), então 1 N de NaOH aquoso (2 ml), então H₂O (2 ml), então EtOAc (2 ml). A mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente, NaHCO₃ aquoso saturado (150 ml) foi adicionado, e a mistura foi extraída com EtOAc (200 ml). O extrato orgânico foi secado em Na₂SO₄, filtrado, e concentrado à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar o composto título. MS: m/z = 244 (M - C₄H₇).

Etapa F. [(4,6-difluoro-1-formil-2,3-diidro-1H-indeno-1-il)carbamato de terc-butila

Para uma solução agitada de cloreto de oxalila (0,91 ml, 10,4 mmol) em CH₂Cl₂ (40 ml) a -78 °C foi adicionado DMSO (1,48 ml, 20,9 mmol), às gotas, durante 5 minutos. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos, durante o período de ser aquecida a -60 °C, então uma solução de [4,6-difluoro-1-(hidroximetil)-2,3-diidro-1H-indeno-1-il]carbamato de terc-butila da Etapa E (2,08 g, 6,95 mmol) em CH₂Cl₂ (22 ml) foi adicionado, às gotas, em 30 minutos. Durante a adição, a temperatura de reação elevou-se a -45 °C e esta foi agitada nesta temperatura por 15 minutos adicionais. Para uma mistura resultante foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (7,28 ml, 41,7 mmol), às gotas, durante 2 minutos. A mistura foi deixada aquecer a 0 °C, agitada por 15 minutos então vertida em gelo (60 ml) e 1 N de HCl aquoso (30 ml). A mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O (30 ml), então salmoura (50 ml), então secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo para dar o composto título. MS: m/z = 224 (M - OC₄H₉).

Etapa G. 1-[(1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,6-difluoro-2,3-

diidro-1H-inden-1-il ¹metil]amino]ciclopentanocarboxilato de metila

Uma mistura de [(4,6-difluoro-1-formil-2,3-diidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butila da Etapa F (890 mg, 2,99 mmol), 1-aminociclopentanocarboxilato de metila (4,25 g, 29,7 mmol, descrito no Intermediário 25), e AcOH (2,10 ml, 36,7 mmol) em MeOH (32 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. NaCNBH₃ (405 mg, 6,44 mmol) foi adicionado e o pH de uma mistura foi verificada e ajustada ao pH ~ 5 como necessário pela adição de AcOH. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 23 horas, então extinta com NaHCO₃ aquoso saturado (80 ml) e extraída com EtOAc (200 ml). O extrato orgânico foi lavado com H₂O (50 ml), secado em Na₂SO₄, filtrado, e concentrado à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com Hexano:EtOAc - 100:0 a 30:70, para dar o composto título. MS: m/z = 425 (M + 1).

15 Etapa H. cloridreto de 1-{{(1-amino-4,6-difluoro-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil]amino}ciclopentanocarboxilato de metila

Uma solução de 1-[(1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,6-difluoro-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil]amino]ciclopentanocarboxilato de metila da Etapa G (753 mg, 1,77 mmol) em EtOAc (40 ml) a 0 °C foi saturado com de HCl (g). A mistura de reação foi envelhecida a 0 °C por 45 minutos então concentrada à vácuo para dar o composto título. MS: m/z = 325 (M + 1).

Etapa I. 4",6"-Difluoro-2",3"-diidro-3'H-dispiro[ciclopentano-1,2'-piperazina-5',1"-inden]-3'-ona

25 Uma solução de cloridreto de 1-{{(1-amino-4,6-difluoro-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metil]amino}ciclopentanocarboxilato de metila da Etapa H (741 mg, 2,05 mmol), e AcOH (5,0 ml, 6,28 mmol) em xilenos (50 ml) foi aquecida a 150 °C por 24 horas, deixada esfriar, e concentrada para secar sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre NaHCO₃ aquoso saturado (80

ml) e EtOAc (100 ml). O extrato orgânico foi lavado com H₂O (60 ml), secado em Na₂SO₄, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título. MS: m/z = 293 (M + 1).

5 Etapa J. [(5''R)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-diidro-1'H-dispiro]ciclopentano-1,2'-pi perazino-5',1''-indeno]-1'-carboxilato de terc-butila

10 Uma solução de 4'',6''-difluoro-2'',3''-diidro-3'H-dispiro[ciclopentano-1,2'-piperazina-5',1''-inden]-3'-ona da Etapa I (453 mg, 1,55 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,135 ml, 0,78 mmol), e dicarbonato de di-terc-butila (3,45 g, 15,8 mmol) em acetonitrila (6 ml) foi agitada a 50 °C por 18 horas. A mistura de reação foi dividida entre NaHCO₃ aquoso saturado (40 ml) e EtOAc (60 ml). O extrato orgânico foi secado em Na₂SO₄, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc -
15 100:0 a 50:50, para dar o produto racêmico. Os enantiômeros foram separados por HPLC, usando uma coluna ChiralPak AD e eluindo com Hexano:EtOH:Et₂NH - 40:60:0,1. O primeiro maior pico para eluir foi [(5''R)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-diidro-1'H-dispiro [ciclopentano-1,2'-piperazina-5',1''-indeno]-1'-carboxilato de terc-butila, o composto título, e o segundo
20 maior pico para eluir foi [(5''S)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-diidro-1'H-dispiro[ciclopentano-1,2'-piperazino-5',1''-indeno]-1'-carboxilato de terc-butila. MS: m/z = 337 (M - C₄H₇).

25 Etapa K. [(5''R)-4'-(2-etóxi-2-oxoetil)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-diidro-1'H-dispiro[ciclopentano-1,2'-piperazina-5',1''-indenol-1'-carboxilato de terc-butila

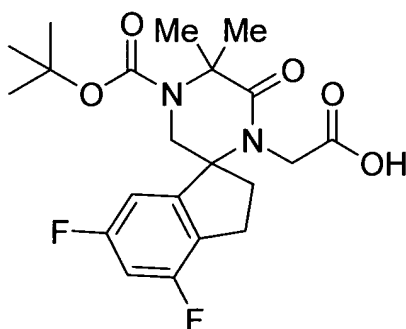
Para uma solução agitada de [(5''R)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-diidro-1'H-dispiro[ciclopentano-1,2'-piperazina-5',1''-indeno]-1'-carboxilato de terc-butila da Etapa J (217 mg, 0,553 mmol) em THF (4 ml) em temperatura ambiente foi adicionado NaH (44 mg de uma dispersão em

óleo a 60 %, 1,11 mmol). Após 15 minutos, bromoacetato de etila (185 mg, 1,11 mmol) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer em temperatura ambiente e a agitação foi continuada por 3 horas. NaHCO₃ aquoso saturado (25 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar o composto título. MS: m/z = 479 (M+1).

Etapa L. ácido [(5''R)-1'-(terc-Butoxicarbonil)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-diidro-4'H-dispiro[ciclopentano-1,2'-piperazina-5',1''-inden]-4'-il]acético

Para uma solução de [(5''R)-4'-(2-etóxi-2-oxoetil)-4'',6''-difluoro-3'-oxo-2'',3''-diidro-1'H-dispiro[ciclopentano-1,2'-piperazina-5',1''-indeno]-1'-carboxilato de terc-butila da Etapa K (258 mg, 0,539 mmol) em THF (3 ml) foi adicionado 1 N de LiOH aquoso (0,65 ml, 0,65 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 20 horas. Para uma mistura de reação foi adicionado THF [(3 ml), EtOH (0,2 ml), e 1 N de LiOH aquoso (0,20 ml, 0,20 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi acidificada pela adição de 1 N de HCl aquoso (0,9 ml, 0,9 mmol) e concentrada para secar à vácuo para dar o composto título. MS: m/z = 451 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 35

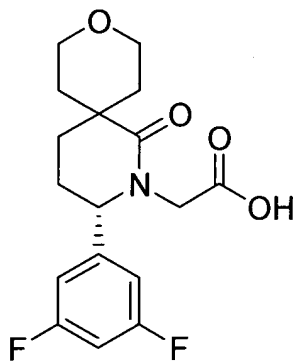


ácido (±)-[4'-(terc-Butoxicarbonil)-4,6-difluoro-5',5'-dimetil-6'-oxo-2,3-diidro-1'H-spiro[indeno],2'-piperazinl-1'-il]acético

Seguindo essencialmente os procedimentos descritos no Intermediário 34, mas usando α -aminoisobutirato de metila em placa de 1-aminociclopentanocarboxilato de metila, o composto título foi obtido. MS: $m/z = 425 (M + 1)$.

5

INTERMEDIÁRIO 36



ácido

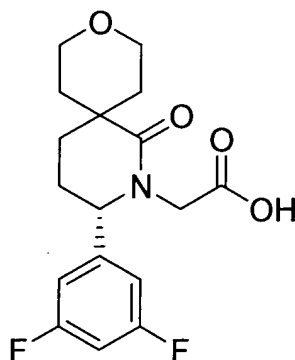
[4-(terc-Butoxycarbonil)-3,3-dimetil-2-oxo-1,4-

diazaspiro[5,6]dodec-1-il]acético

Seguindo essencialmente os procedimentos descritos no Intermediário 34, mas usando α -aminoisobutirato de metila em placa de 1-aminociclopentanocarboxilato de metila, e usando cloridreto de 1-aminocicloheptancarboxilato de metila em placa de cloridreto de 1-amino-4,6-difluoroindano-1-carboxilato de metila, o composto título foi obtido. MS: $m/z = 369 (M + 1)$.

10

INTERMEDIÁRIO 37



15

ácido

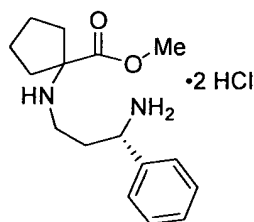
[(3S)-3-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-9-oxa-2-azaspiro

[5,5]undec-2-il]acético

Seguindo essencialmente os procedimentos descritos no Intermediário 26, mas usando éter 2-iodoetílico em placa de iodoetano, o

composto título foi obtido. MS: $m/z = 340$ (M + I).

INTERMEDIÁRIO 38



bis-cloridreto de 1-([(3S)-3-amino-3-fenilpropil]amino}
ciclopentanocarboxilato de metila

5 Etapa A. [(3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)aminol-3-fenilpropanoato de etila

Para uma solução de cloridreto do éster etílico do ácido (S)-3-amino-3-fenilpropanóico (2,50 g, 10,9 mmol) e Boc-anidrido (2,38 g, 10,9 mmol) em CH_2Cl_2 (16,3 ml) foi levemente adicionado trietilamina (3,03 ml, 21,8 mmol). Após 4,5 horas, a mistura de reação foi aplicada na parte superior de uma coluna de gel em sílica, e seguido pela eluição com um gradiente de EtOAc:hexanos - 5:95 a 40:60 o composto título foi obtido. MS: $m/z = 294$ (M + 1).

Etapa B. [(1S)-3-oxo-1-fenilpropil]carbamato de terc-butila

15 Para uma solução seca, esfriada (-78 °C) de [(3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de etila da Etapa A (1,00 g, 3,41 mmol) foi adicionado uma solução de DiBAL-H (6,82 ml, 6,82 mmol, 1 M em CH_2Cl_2) levemente em 30 minutos. Após 30 minutos adicionais de agitação a - 78 °C, a reação foi extinta pela adição rápida do sal Rochelle aquoso saturado (32 ml). O banho de esfriamento foi então removido e a reação foi deixada rapidamente agitar até uma diminuição notória na quantidade da emulsão que foi observada. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Orgânicos combinados foram secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo para dar um óleo. Este
20 óleo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de EtOAc:hexanos 5:95 a 40:60, para dar o composto título. MS:

$m/z = 150$ (M - CO₂C₄H₇).

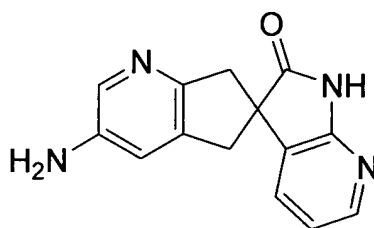
Etapa C. 1-([(3S')-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil) amino)ciclopentanocarboxilato de metila

Para uma solução de [(1S)-3-oxo-1-fenilpropil]carbamato de
5 terc-butila da Etapa B (0,820 g, 3,29 mmol) e cloridreto de 1-aminociclopentanocarboxilato de metila (0,591 g, 3,29 mmol) em Clorofórmio (33 ml) foi adicionado a base Hunig (0,574 ml, 3,29 mmol). Após agitação em temperatura ambiente por 20 minutos, NaHB(OAc)₃ (1,74 g, 8,22 mmol) foi adicionado como um sólido. No acabamento da reação,
10 NaHCO₃ aquoso saturado (3 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada para agitar por pelo menos 2 horas. Água (5 ml) e NaHCO₃ saturado adicional (3 ml) foi então adicionado para formar duas camadas. A camada aquosa foi extraída uma vez com clorofórmio (50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas à
15 vácuo para dar um óleo. Este óleo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de MeOH:DCM 1:99 a 6:94, para dar o composto título. MS: $m/z = 377$ (M + 1).

Etapa D. bis-cloridreto de 1-([(3S)-3-amino-3-fenilpropil]amino} ciclopentanocarboxilato de metila

20 Para uma solução esfriada (0 °C) de 1-([(3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)amino)ciclopentanocarboxilato de metila da Etapa C (0,920 g, 2,44 mmol) em MeOH (49 ml) foi adicionado excesso de anidro de gás de cloreto de hidrogênio. Após 30 minutos a solução foi purgada com nitrogênio seco por cerca de 40 minutos. O solvente foi então
25 removido à vácuo para fornecer uma mistura sólido/óleo. MeOH adicional (50 ml) foi então adicionado e subsequentemente removido à vácuo para fornecer o composto título. MS: $m/z = 277$ (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 41



3-Amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isômero A

5 Etapa A. [2-(Trimetilsilil)etóxi]metil]-3H-spiro[ciclopentano-1,3'-pirrol[2,3-b]piridina]-2',3(1'H)-diona

Para uma solução de 1-{{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}}-1,3-diidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (2,50 g, 9,46 mmol, descrito no Intermediário 7) e carbonato de césio (6,78 g, 20,8 mmol) em DMF (45 ml) foi adicionado às gotas uma solução de 1,4-dibromobutan-2-ona [Meijere et al. (2001) Eur, J. Org. Chem. 20, 3789-3795] (1,59 g, 12,3 mmol) em DMF (45 ml). Após 68 horas, a mistura foi dividida entre Et₂O (200 ml) e H₂O (200 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa ainda foi extraída com Et₂O (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 75:25, para dar o composto título. MS: m/z = 333 (M + 1).

Etapa B. (±)-3-Nitro-1'-{{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}}-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

20 Uma mistura de (±)-1'-{{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}}-3H-spiro[ciclopentano-1,3'-pirrol[2,3-b]piridina]-2',3(1'H)-diona da Etapa A (230 mg, 0,692 mmol) e 1-metil-3,5-dinitropiridin-2(1H)-ona [Tohda et al. (1990) Bull. Chem. Soc. Japan 63, 2820-2827] (173 mg, 0,869 mmol) em 2 M de amônia em MeOH (3,5 ml) foi aquecida a refluxo por 18 horas. A mistura foi concentrada à vácuo e purificada pela cromatografia de gel em sílica, 25 eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar o

composto título. MS: $m/z = 413 (M + 1)$.

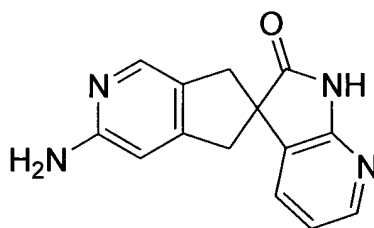
Etapa C. (\pm)-3-Amino-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

Uma mistura de 10 % de Pd/C (20 mg) e (\pm)-3-nitro-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona da Etapa B (117 mg, 0,284 mmol) foi agitada vigorosamente em MeOH (5 ml) sob uma atmosfera de hidrogênio (ca. 1 atm). Após 4,5 horas, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite, lavada extensivamente com MeOH, e o filtrado foi concentrado à vácuo para dar o composto título. MS: $m/z = 383 (M + 1)$.

Etapa D. 3-Amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isômero A

Uma solução de (\pm)-3-amino-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona da Etapa C (117 mg, 0,306 mmol) em MeOH (5 ml) foi saturada com HCl (g). A mistura foi agitada por 30 minutos e então concentrada à vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (3 ml) e tratado com etilenodiamina (0,020 ml, 0,306 mmol) e 10 N de hidróxido de sódio para ajustar a mistura ao pH 10. Após 1 hora, a mistura de reação foi purificada diretamente por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. Liofilização fornece o título do composto racêmico como o sal de TFA. Os enantiômeros foram resolvidos por HPLC, utilizando uma coluna ChiralPak AD e eluindo com EtOH. O primeiro maior pico para eluir foi 3-amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isômero A, o composto título, e o segundo maior pico para eluir foi 3-amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isômero B. MS: $m/z = 253 (M + 1)$.

INTERMEDIÁRIO 42



3-Amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[c]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isômero A

Etapa A. 4,5-Bis(hidroxiometil)piridino-2-carbonitrila

Para uma solução de 6-cianopiridino-3,4-dicarboxilato de dimetila [Hashimoto et al. (1997) Heterocycles 46, 581] (2,00 g, 9,08 mmol) em EtOH (50 ml) foi adicionado boroidreto de lítio (4,54 ml de uma solução de 2 M em THF, 9,08 mmol) às gotas. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, e então esfriada a 0 °C. NaHCO₃ aquoso saturado (20 ml) foi adicionado levemente e a mistura extinta foi extraída com EtOAc (9 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:MeOH - 100:0 a 85:15, para dar o composto título. MS: m/z = 165 (M + 1).

Etapa B. 4,5-Bis(bromometil)piridino-2-carbonitrila

Para uma solução de 4,5-bis(hidroxiometil)piridino-2-carbonitrila da Etapa A (750 mg, 4,57 mmol) em THF (15 ml) foi adicionado tribrometo fosforoso (1,61 g, 5,94 mmol) em THF (5 ml) às gotas. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e então esfriada a 0 °C. NaHCO₃ aquoso saturado (5 ml) foi adicionado levemente e a mistura extinta foi extraída com CHCl₃ (2 x 30 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 25:75, para dar o composto título. MS: m/z = 291 (M + 1).

Etapa C. (+)-2'-Oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta[c]

piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridina]-3-carbonitrila

Para uma solução de 4,5-bis(bromometil)piridino-2-carbonitrila da Etapa B (2,56 g, 8,83 mmol) e 1,3-diidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona [Marfat & Carta (1987) Tetrahedron Lett. 28, 4027] (1,18 g, 8,83 mmol) em THF (120 ml) e H₂O (60 ml) foi adicionado monoidrato de hidróxido de lítio (1,11 g, 26,5 mmol). Após 20 minutos, a mistura de reação foi vertida em água (100 ml) e extraída com EtOAc (3 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH - 100:0:0 a 95:5:1, para dar o composto título. MS: m/z = 263 (M + 1).

Etapa D. (±)-2'-oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta[c]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridinal-3-carboxilato de sódio

Para uma solução de (±)-2'-oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta[c]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridina]-3-carbonitrila da Etapa C (1,53 g, 5,83 mmol) em EtOH (20 ml) foi adicionado 5 M de NaOH aquoso (3,50 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo por 72 horas, sem 5 M de NaOH aquoso adicional (2,00 ml) adicionado a 6 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar e foi concentrada para secar à vácuo para produzir o composto título em pureza suficiente para o uso nas etapas subseqüentes. MS: m/z = 282 (M + 1).

Etapa E. (±)-[(2'-oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta[c]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)carbamato de terc-butila

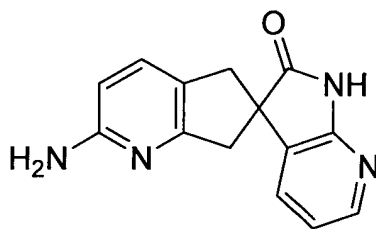
Para uma suspensão de (±)-2'-oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta[c]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridina]-3-carboxilato de sódio da Etapa D (1,64 g, 5,83 mmol) e trietilamina (1,62 ml, 11,7 mmol) em terc-butano de (50 ml) foi adicionado azido de difenilfosforila (1,89 ml, 8,75 mmol) e a mistura foi aquecida ao refluxo por 72 horas. O azido de difenilfosforila adicional (1,89 ml, 8,75 mmol) foi adicionado após 24 horas e

56 horas. A mistura de reação foi concentrada à vácuo e então dividida entre CH_2Cl_2 (75 ml) e NaHCO_3 saturado (100 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa ainda foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH - 100:0:0 a 95:5:1, para dar o composto título. MS: $m/z = 353$ ($M + 1$).

Etapa F. 3-Amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[c]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isômero A

10 Uma solução de (\pm) -[(2'-oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro [ciclopenta[c]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-3-il)carbamato de terc-butila da Etapa E (1,39 g, 3,94 mmol) foi agitada em CH_2Cl_2 (10 ml) e TFA (3 ml) por 18 horas e então concentrada à vácuo para fornecer o título do composto racêmico como o sal de TFA. Os enantiômeros foram resolvidos por HPLC, 15 utilizando uma coluna ChiralPak AD e eluindo com MeOH. O primeiro maior pico para eluir foi 3-amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[c]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isômero A, o composto título, e o segundo maior pico para eluir foi 3-amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[c]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isômero B. MS: $m/z = 253$ ($M + 1$).

20 INTERMEDIÁRIO 43



(\pm) -2-Amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

Etapa A. 6-cianopiridino-2,3-dicarboxilato de dimetila

25 Para uma solução de 1 óxido de piridino-2,3-dicarboxilato de dimetila [Niiyami et al. (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 3041] (15,3 g,

72,5 mmol) e cianeto de trimetilsilila (15,7 ml, 117 mmol) em DME (161 ml) foi adicionado cloreto de dimetilcarbamoila (10,5 ml, 114 mmol). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 72 horas, e então esfriado a 0 °C. NaHCO₃ aquoso saturado (800 ml) foi adicionado levemente e a mistura extinta foi extraída com EtOAc (2 x 1 L). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (200 ml), secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar o composto título. MS: m/z = 221 (M + 1).

10 Etapa B. 5,6-Bis(hidroximetil)piridino-2-carbonitrila

Para uma solução de 6-cianopiridino-2,3-dicarboxilato de dimetila da Etapa A (13,0 g, 59,0 mmol) em EtOH (295 ml) foi adicionado boroidreto de lítio (29,5 ml de uma solução de 2 M em THF, 59,0 mmol) às gotas. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, e então esfriada a 0 °C. NaHCO₃ aquoso saturado (200 ml) foi adicionado levemente e a mistura extinta foi extraída com EtOAc (9 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:MeOH - 100:0 a 85:15, para dar o composto título. MS: m/z = 165 (M + 1).

20 Etapa C. 5,6-Bis(bromometil)piridino-2-carbonitrila

Para uma solução de 5,6-bis(hidroximetil)piridino-2-carbonitrila da Etapa B (2,50 g, 15,2 mmol) em THF (76 ml) foi adicionado tribrometo fosforoso (5,36 g, 19,8 mmol) em THF (20 ml) às gotas. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e então esfriado a 0 °C. NaHCO₃ aquoso saturado (20 ml) foi adicionado levemente e a mistura extinta foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com

um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 30:70, para dar o composto título.
MS: $m/z = 291 (M + 1)$.

Etapa D. (\pm)-2'-Oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-
1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridina]-2-
5 carbonitrila

Para uma solução de 5,6-bis(bromometil)piridino-2-
carbonitrila da Etapa C (1,80 g, 6,21 mmol) e 1-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-
1,3-diidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (1,64 g, 6,21 mmol, descrito no
10 Intermediário 7) em DMF (207 ml) foi adicionado carbonato de césio (6,07 g,
18,6 mmol), em porções, durante 5 minutos. Após 18 horas, a mistura foi
dividida entre CH_2Cl_2 (100 ml), NaHCO_3 aquoso saturado (100 ml) e
salmoura (200 ml). A camada orgânica foi removida e a camada aquosa foi
extraída ainda com CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados
foram secados em Na_2SO_4 , filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto
15 foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente
de Hexano:EtOAc - 100:0 a 10:90, para dar o composto título. MS: $m/z = 393$
($M + 1$).

Etapa E. ácido (\pm)-2'-Oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta
[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridina]-2-carboxílico

20 Para uma solução de (\pm)-2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etóxi]
metil}-1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]
piridina]-2-carbonitrila da Etapa D (690 mg, 1,76 mmol) em THF (5 ml) foi
adicionado 3 N de HCl aquoso (36 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo por
18 horas, deixada esfriar e concentrada para secar à vácuo. A mistura de
25 reação foi dissolvida em água (12 ml) e purificada diretamente por HPLC
usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de
 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} - 95:5:0,1$ a $5:95:0,1$. A liofilização das frações
contendo o produto forneceu o composto título. MS: $m/z = 282, (M+1)$.

Etapa F. (\pm)-[(2'-oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta[b]

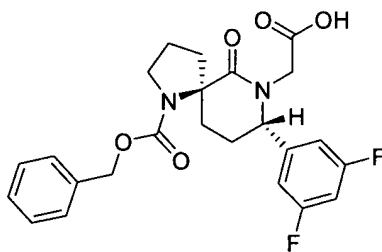
piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2-il)carbamato de terc-butila

Para uma suspensão de ácido (\pm)-2'-oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridina]-2-carboxílico da Etapa E (224 mg, 0,796 mmol) e trietilamina (0,333 ml, 2,39 mmol) em 5 terc-butano de (5 ml) foi adicionado azido de difenilfosforila (0,258 ml, 1,20 mmol) e a mistura foi aquecida ao refluxo por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada à vácuo e então dividida entre CH_2Cl_2 (20 ml) e NaHCO_3 saturado (20 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa ainda 10 foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH - 100:0:0 a 95:5:1, para dar o composto título. MS: $m/z = 353$ ($M + 1$).

Etapa G. (\pm)-2-Amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridina- 15 6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

Uma solução de (\pm)-[(2'-oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro [ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2-il)carbamato de terc-butila da Etapa F (147 mg, 0,417 mmol) foi agitada em CH_2Cl_2 (6 ml) e TFA (1 ml) por 3 horas e então concentrado à vácuo para fornecer o composto título como 20 o sal de TFA. MS: $m/z = 253$ ($M + 1$).

INTERMEDIÁRIO 44



ácido [(5R,8S)-1-[(Benzilóxi)carbonil]-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-1,7-diazaspiro[4,5]dec-7-il]acético

Etapa A. (2R)-2-(3-oxopropil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 25 1- benzil 2- metila

Para uma solução de DMSO (5,11 ml, 72,1 mmol) em CH₂Cl₂ (25 ml) a -78 °C foi adicionado uma solução de cloreto de oxalila (3,15 ml, 36,0 mmol) em CH₂Cl₂ (25 ml) às gotas. Após 10 minutos de agitação adicional, uma solução de (2R)-2-(3-hidroxiopropil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila [Cox and Lectka (1998) J. Am. Chem. Soc. 120, 10660-10668] (7,72 g, 24,0 mmol) em CH₂Cl₂ (50 ml) a -78 °C foi adicionado às gotas. Após agitação por 1 hora, trietilamina (16,7 ml, 120 mmol) foi adicionado levemente. A mistura de reação foi agitada por 1 hora a -78 °C e 2,5 horas em temperatura ambiente. A água (100 ml) foi adicionado levemente e a mistura extinta foi extraída com EtOAc (3 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 10 % de HCl (50 ml) e salmoura (50 ml), secados em Na₂SO₄, filtrados, e concentrados à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 90:10 a 0:100, para dar o composto título. MS: m/z = 320 (M + 1).

Etapa B. (2R)-2-((3E)-3-{1(S)-terc-butilsulfinil}imino}propil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila

Para uma mistura de (2R)-2-(3-oxopropil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila da Etapa A (1,69 g, 5,29 mmol) e anidro CuSO₄ (2,36 g, 10,6 mmol) em CH₂Cl₂ (10 ml) foi adicionado (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,641 g, 5,29 mmol). Esta mistura foi agitada por 25 horas antes sendo filtrada através de uma almofada de Celite. CH₂Cl₂ adicional foi usado para lavar o Celite. Os orgânicos combinados foram concentrados à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 95:5 a 0:100, para dar o composto título. MS: m/z = 423 (M + 1).

Etapa C. (2R)-2-[(3S)-3-[[1(S)-terc-butilsulfinil]amino]-3-(3,5-difluorofenil)propil]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila

Para uma solução agitada de (2R)-2-[(3E)-3-[[1(S)-terc-

butilsulfinil]imino}propil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila da Etapa B (1,56 g, 3,70 mmol) em tolueno (30 ml) a -78 °C foi adicionado brometo de 3,5-difluorofenilmagnésio (14,8 ml de uma solução de 0,5 M em THF, 7,41 mmol) às gotas. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos a -78 °C, 3,5 horas a -10 °C, e então em temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado (50 ml) e extraída com EtOAc (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 ml), secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 95:5 a 0:100, para dar o composto título. MS: m/z = 537 (M + 1).

Etapa D. (5R,8S)-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-1,7-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxilato de benzila

HCl (g) foi borbulhado através uma solução de (2R)-2-[(3S)-3-
15 {[(S)-terc-butilsulfinil]amino}-3-(3,5-difluorofenil)propil]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila da Etapa C (1,02 g, 1,90 mmol) em MeOH (25 ml) a 0 °C 1 minuto. Após agitação por 1 hora, a mistura de reação foi concentrada para secar à vácuo. Para o produto bruto colocado em suspensão em tolueno (25 ml) foi adicionado trietilamina (2,12 ml, 15,2 mmol), e a
20 mistura de reação foi aquecida a refluxo por 66 horas. A mistura de reação foi concentrado à vácuo e o produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH -100:0:0 a 95:5:1, para dar o composto título. MS: m/z = 401 (M + 1).

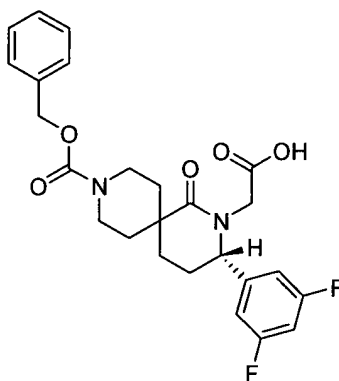
Etapa E. ácido [(5R,8S)-1-[(Benzilóxi)carbonil]-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-1,7-diazaspiro[4,5]dec-7-il]acético

Para uma solução agitada de (5R,8S)-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-1,7-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxilato de benzila da Etapa D (541 mg, 1,35 mmol) em THF (3 ml) em temperatura ambiente foi adicionado NaH (81 mg de uma dispersão em óleo a 60 %, 2,03 mmol). Após 30 minutos,

bromoacetato de etila (0,196 ml, 1,76 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 minutos. Hidróxido de sódio (8,11 ml de uma solução de 1 M, 8,11 mmol) foi adicionado e a mistura agitada por 16 horas. A mistura de reação foi vertida em 1 M de HCl (20 ml) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 ml).

5 As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1 para dar o composto título. MS: m/z = 459 (M + 1).

10 INTERMEDIÁRIO 45



ácido [(3S)-9-[(Benzilóxi)carbonil]-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2,9-diazaspiro[5,5]undec-2-il]acético

Etapa A. 4-alilpiperidina-4-carboxilato de metila

15 HCl (g) foi borbulhado através uma solução de ácido 4-alila-1-(terc-butoxicarbonil)piperidino-4-carboxílico [Jiang et al. (2004) Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, 3675-3678] (6,50 g, 24,1 mmol,) em MeOH (200 ml). A solução foi aquecida ao refluxo por 16 horas e então concentrada à vácuo para dar o composto título como sal de cloridreto. MS: m/z = 184 (M + 1).

20 Etapa B. 4-alilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-benzil 4-metila

Uma mistura de 4-alilpiperidino-4-carboxilato de metila da Etapa A (5,30 g, 24,2 mmol), N-(benziloxicarbonilóxi)succinimida (7,25 g, 29,1 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (12,7 ml, 72,7 mmol) em CH₃CN (61

ml) foi agitada por 16 horas. O solvente foi removido à vácuo e o resíduo foi dividido entre EtOAc (100 ml) e NaHCO₃ saturado (100 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa ainda foi extraída com EtOAc (2 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de Hexano:EtOAc - 100:0 a 40:60, para dar o composto título. MS: m/z = 318 (M + 1).

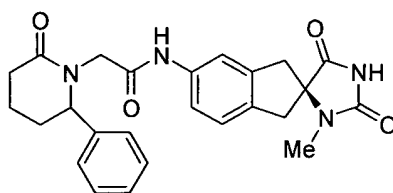
Etapa C. 4-(2-oxoetil)piperidino-1,4-dicarboxilato de 1-benzil 4-metila

Para uma solução de 4-alilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-benzil 4-metila da Etapa B (4,45 g, 14,0 mmol) em THF (70 ml) a 0 °C foi adicionado complexo de sulfeto de borano-metila (28,0 ml de uma solução de 2M em THF, 56,1 mmol). A mistura de reação foi levemente aquecida em temperatura ambiente e agitada por 16 horas, então extinta com água e concentrada à vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (140 ml) e adicionado às gotas para uma solução de PCC (6,65 g, 30,8 mmol) e peneira molecular 4A (6,65 g) em CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada por 16 horas, então diluída com éter (200 ml) e filtrada através de uma almofada de Celite. O éter adicional foi usado para lavar o Celite. Os orgânicos combinados foram concentrados à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:MeOH - 100:0 a 95:5, para dar o composto título. MS: m/z = 356 (M + Na).

Ácido [(3S)-9-[(Benzilóxi)carbonil]-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2,9-diazaspiro[5,5]undec-2-il]acético

Seguindo essencialmente os procedimentos descritos por Intermediário 44, mas usando 4-(2-oxoetil)piperidino-1,4-dicarboxilato de 1-benzil 4-metila em placa de (2R)-2-(3-oxopropil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila, o composto título foi preparado. MS: m/z = 473 (M+1).

EXEMPLO 1



N-[(4S)-3-Metil-2,5-dioxo-1',3'-diidrospiro[imidazolidina-4,2'-inden]-5'-il]-2-((6±)-2-oxo-6-fenilpiperidin-1-il)acetamida

Etapa A. ácido (±)-(2-Oxo-6-fenilpiperidin-1-il)acético

5 Para uma solução agitada de (±)-6-fenilpiperidin-2-ona (155 mg, 0,885 mmol) em THF (10 ml), esfriado a 0 °C, foi adicionado NaH (30,0 mg, 1,24 mmol). O banho de gelo foi removido e a reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente. Após 1 hora em temperatura ambiente, a reação foi esfriada a 0 °C antes para a introdução de

10 bromoacetato de metila (149 mg, 0,973 mmol). Após 40 minutos, o banho de gelo foi removido e a reação foi agitada sob nitrogênio por 12 horas. Quantidades adicionais de NaH e bromoacetato de metila foram então adicionados em partes para aproximar o consumo de lactam, como concluído pela análise LCMS. Após o lactam suficiente ser consumido, 1 M de

15 hidróxido de sódio aquoso foi adicionado (1 ml, 1 mmol). Após a maioria do éster metílico foi saponificado (~ 3 horas), a reação foi extinta com 1 M de ácido clorídrico (5 ml), e EtOAc (50 ml). Os orgânicos foram lavados com salmoura saturada (duas vezes), secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo, para produzir um resíduo que foi usado sem

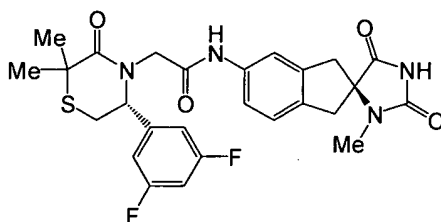
20 purificação adicional. MS: m/z = 234 (M + 1).

Etapa B. N-[(4S)-3-Metil-2,5-dioxo-1',3'-diidrospiro[imidazolidina-4,2'-inden]-5'-il]-2-((6)-2-oxo-6-fenilpiperidin-1-il)acetamida

25 Para uma solução de ácido (±)-(2-oxo-6-fenilpiperidin-1-il)acético da Etapa A (100, mg, 0,429 mmol), HOAt (29,0 mg, 0,214 mmol) e (4S)-5'-amino-3-metil-1',3'-diidro-2H,5H-spiro[imidazolidina-4,2'-indeno]-

2,5-diona (109 mg, 0,472 mmol, preparado de acordo com a Bell, I. M., et al., PCT Int. Appl., WO 2004082605 A2) em DMF (5,0 ml) foi adicionado EDCI (115 mg, 0,600 mmol). Esta solução foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. A reação foi então extinta pela adição de 1 M de HCl (10 ml) e EtOAc (50 ml). Os orgânicos foram ainda lavados com uma alíquota adicional de 1M de HCl (10 ml), então salmoura saturada (20 ml x 2), seguido pela secagem em sulfato de sódio. Os orgânicos foram então filtrados, concentrados à vácuo, e aplicados para uma coluna de gel de sílica por purificação, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:MeOH - 99,5:0,5 a 95:5. As frações limpas contendo o produto foram vertidas e concentradas à vácuo para dar o composto título. MS: m/z = 447 (M + 1). HRMS: m/z = 447.2013; calculado m/z = 447.2027 por C₂₅H₂₇N₄O₄,

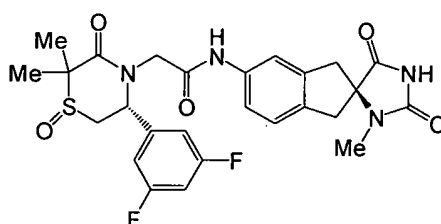
EXEMPLO 2



2-[(5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-4-tiomorfolinil]-N-[(4S)-3-metil-2,5-dioxo-1',3'-diidrospiro[imidazolidina-4,2'-inden]-5'-il]acetamida

Partida de (5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetiltiomorfolin-3-ona (Intermediário 2), o composto no Exemplo 2 foi preparado seguindo os procedimentos análogos para a preparação do Exemplo 1, para fornecer o composto título. MS: m/z = 551 (M + Na). HRMS: m/z = 529.1734; calculado m/z = 529.1716 Por C₂₆H₂₆F₂N₄O₄S.

EXEMPLO 3

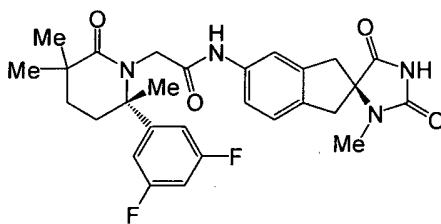


2-[(5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetil-1-óxido-3-oxo-4-tiomorfolinil]-N-[(4S)-3-metil-2,5-dioxo-1',3'-diidrospiro[imidazolidina-4,2'-inden]-5'-il]acetamida

5 Etapa A. (5R)-5-(3,5-Difluorofenil)-2,2-dimetiltiomorfolin-3-ona

Para uma solução de 2-[(5R)-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-4-tiomorfolinil]-N-[(4S)-3-metil-2,5-dioxo-1',3'-diidrospiro[imidazolidina-4,2'-inden]-5'-il]acetamida (Exemplo 2) em 1,5 ml de clorofórmio a 0 °C, foi adicionado ao ácido 3-cloroperoxibenzóico (21 mg com uma pureza de 77 %, 0,121 mmol). Um LCMS de uma mistura de reação após duas horas mostrou que todos os materiais de partida foram consumidos. Hidróxido de cálcio (14 mg, 0,185 mmol) foi adicionado para uma reação e agitada por quatorze minutos. A mistura foi então filtrada a vácuo através do papel do filtro e o sólido foi lavado com clorofórmio (3x 10 ml). O filtrado foi concentrado à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de MeOH:CH₂Cl₂ - 1:99 a 5:95, para dar o composto título. MS: m/z = 545 (M + H). HRMS: m/z = 545.1653; calculado m/z = 545.1665 por C₂₆H₂₆F₂N₄O₅S.

EXEMPLO 4



20 2-[(2S)-2-(3,5-Difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxo-1-piperidinil]-N-[(4S)-3-metil-2,5-dioxo-1',3'-diidrospiro[imidazolidina-4,2'-inden]-5'-il]acetamida

Etapa A. (5E)-5-1(terc-butilsulfinil)iminol-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpentanoato de metila

25 Para uma solução de 5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-

oxopentanoato de metila de intermediário 1, Etapa D (500 mg de 85 % de pureza, 1,85 mmol) e (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (336 mg, 2,78 mmol) em THF (9,5 ml), foi adicionado tetraetóxido de titânio (904 mg, 3,70 mmol). O recipiente da reação foi rapidamente selado e colocado para um banho a 60 °C por 2 horas. Após o esfriamento em temperatura ambiente a mistura de reação foi então diluída com salmoura saturada (9,5 ml) enquanto uma agitação rápida da experiência. A pasta resultante foi filtrada através de Celite, lavada com EtOAc, como necessidade. Os orgânicos combinados foram então lavados com salmoura, secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo para dar um óleo. Este óleo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de McOH:CH₂Cl₂ - 0,5:99,5 a 3:97, para dar o composto título. MS: m/z = 374 (M + 1).

Etapa B. (5S)-5-[(terc-butilsulfinil)amino]-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilhexanoato de metila

Para uma solução de (5E)-5-[(terc-butilsulfinil)imino]-5-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpentanoato de metila (342 mg, 0,920 mmol) em CH₂Cl₂ (6 ml) a 0 °C, foi adicionado às gotas em cinco minutos de brometo de metil magnésio como uma solução de 3M em éter dietílico (0,61 ml, 1,83 mmol). Após 15 minutos a reação foi determinada ser completa pela análise LCMS. A reação foi extinta pela adição das gotas de 1M de HCl (5 ml), seguido por 5 ml de água. A camada aquosa foi extraída uma vez com CH₂Cl₂ (10 ml) e os orgânicos foram combinados e lavados uma vez com salmoura (15 ml). Os orgânicos foram secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de EtOAc:Hexanos - 10:90 a 55:45, para dar o composto título. MS: m/z = 390 (M + 1).

Etapa C. (6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3,6-trimetilpiperidin-2-ona

Para uma solução de (5S)-5-[(terc-butilsulfinil)amino]-5-(3,5-

5 difluorofenil)-2,2-dimetilhexanoato de metila (1,14 g, 2,93 mmol) em MeOH (60 ml), esfriado a 0 °C, foi adicionado anidro de gás HCl por 1 minuto. A reação foi selada e deixada repousar a 0 °C por quinze minutos em que o ponto da reação ser completa pela análise LCMS. Nitrogênio foi borbulhado
10 através de uma reação por vinte minutos. A reação foi concentrada à vácuo. MeOH adicional (50 ml) foi adicionada e foi novamente concentrado à vácuo. Este foi repetido com uma outra adição de MeOH e trietilamina (1,18 g, 11,7 mmol). Para o resíduo resultante foi adicionado tolueno (50 ml) e trietilamina (1,18 g, 11,7 mmol). Um condensador de refluxo foi ligado e a mistura
15 agitada a 110 °C. Após cinco dias de agitação em repouso, a reação foi concluída ser completa por LCMS. A mistura foi esfriada em temperatura ambiente e concentrada à vácuo. O resíduo foi diluído com éter dietílico (75 ml) e lavado individualmente com 30 ml de cada uma das seguintes soluções aquosas: 1M de HCl (duas vezes), água, salmoura saturada. A camada
20 orgânica foi então secada em sulfato de sódio, filtrada, e concentrada à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de MeOH:CH₂Cl₂ - 1:99 a 5,5:94,5, para dar o composto título. MS: m/z = 254 (M + 1).

Etapa D. (2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxopiperidin-1-il]acetato de metila

25 Para uma solução de (6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3,6-trimetilpiperidin-2-ona (540, mg, 2,13 mmol) em THF (20 ml), esfriou a 0 °C e foi adicionado hidreto de potássio (aproximadamente 86 mg, 2,13 mmol, como uma suspensão em óleo a 30 %) sob uma corrente constante de nitrogênio. A reação foi deixada para agitar por 30 minutos no período de bromoacetato de metila (391 mg, 2,56 mmol) foi adicionado a 0 °C. Um LCMS após uma hora indica que uma reação foi incompleta, deste modo mais hidreto de potássio foi adicionado (aproximadamente 43 mg, 1,06 mmol, como uma suspensão em óleo a 30 %) a 0 °C. A reação foi bem selada e foi

agitada por 16 horas adicionais, durante o período da temperatura do banho aquecida em temperatura ambiente. A reação foi concluída ser 46 % completa pela análise LCMS. A reação foi esfriada a 0 °C e cloreto de amônio aquoso saturado (5 ml) foi adicionado para extinguir o hidreto de potássio. Para uma
 5 reação ser adicionada 1M de HCl aquoso (5 ml) e a reação foi diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada uma vez com salmoura e então secada em sulfato de sódio, filtrada, e concentrada à vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de EtOAc:Hexanos - 10:90 a 75:25, para dar o composto título.
 10 MS: $m/z = 326 (M + 1)$.

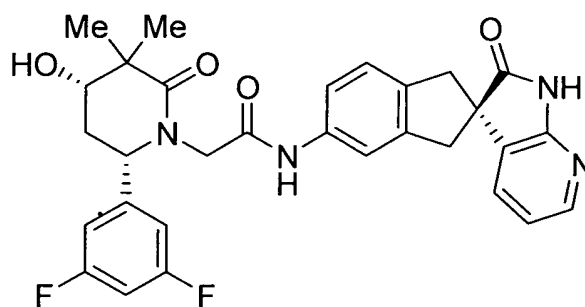
Etapa E. [(2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxopiperidin-1-il]acetato de potássio

Para uma solução de [(2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxopiperidin-1-il]acetato de metila da Etapa D (298 mg, 0,916 mmol) em
 15 THF (9 ml) em temperatura ambiente foi adicionado trimetilsilanolato de potássio (147 mg, 1,14 mmol). A reação foi agitada por 24 horas e observada ser incompleta pela análise LCMS. As quantidades adicionais do trimetilsilanolato de potássio foram adicionados como necessidade. A reação foi concentrada à vácuo para dar um resíduo que não requer purificação
 20 adicional. MS: $m/z = 312 (M + 1)$ para origem do ácido).

Etapa F. 2-[(2S)-2-(3,5-Difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxo-1-piperidinil]-N-[(4S)-3-metil-2,5-dioxo-1',3'-diidrospiro[imidazolidina-4,2'-inden]-5'-il]acetamida

Partida de [(2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2,5,5-trimetil-6-oxopiperidin-1-il]acetato de potássio (182 mg, 0,522 mmol), Exemplo 4 foi
 25 preparado seguindo o procedimento análogo para a preparação do Exemplo 1, Etapa B, para fornecer o composto título. MS: $m/z = 525 (M + 1)$. HRMS: $m/z = 525.2326$; calculado $m/z = 525.2308$ por $C_{28}H_{30}F_2N_4O_4$,

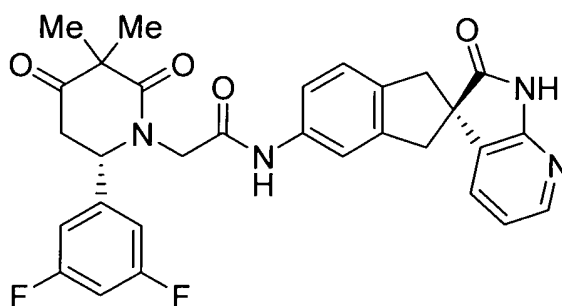
EXEMPLO 6



2-[(4S,6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida

Uma mistura de ácido [(4S,6S)-6-(3,5-difluorofenil)-4-hidróxi-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]acético (130 mg, 0,415 mmol, descrito no Intermediário 21), (R)-5-amino-1,3-diidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (140 mg, 0,557 mmol, descrito no Intermediário 9), HOBt (82 mg, 0,535 mmol), e EDC (95 mg, 0,498 mmol) em DMF (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 6 horas. A mistura de reação foi dividida entre H₂O (50 ml), NaHCO₃ aquoso saturado (30 ml) e EtOAc (100 ml). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:CH₃OH - 100:0 a 90:10, para dar o composto título. MS: m/z = 547 (M + 1). HRMS: m/z = 547.2169; calculado m/z = 547,2151 por C₃₀H₂₉F₂N₄O₄.

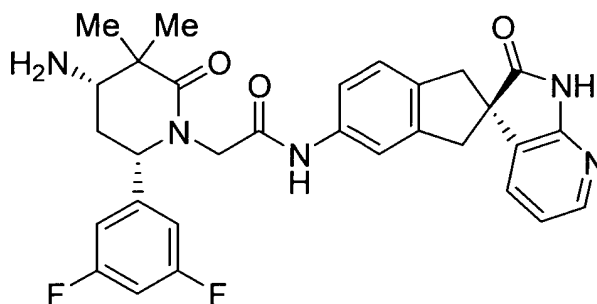
EXEMPLO 7



2-[(6S)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida

Uma mistura de ácido [(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]acético (156 mg, 0,501 mmol, descrito no Intermediário 22), (R)-5-amino-1,3-diidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (145 mg, 0,577 mmol, descrito no Intermediário 9), HOBT (95 mg, 0,620 mmol), e EDC (123 mg, 0,642 mmol) em DMF (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi dividida entre H₂O (60 ml) e EtOAc (100 ml). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:CH₃OH - 100:0 a 90:10, para dar o composto título. MS: m/z = 545 (M + 1). HRMS: m/z = 545.2025; calculado m/z = 545.1995 por C₃₀H₂₇F₂N₄O₄.

EXEMPLO 8

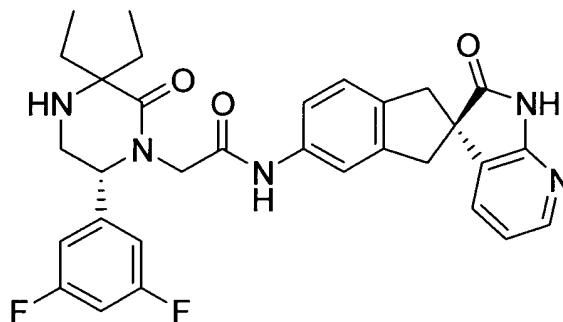


2-[(4S,6S)-4-Amino-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida

Uma mistura de 2-[(6S)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopiperidin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida (380 mg, 0,698 mmol, descrito no Exemplo 7) e NH₄OAc (571 mg, 7,41 mmol) em CH₃OH (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. NaCNBH₃ (498 mg, 7,92 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi diluída com H₂O (40 ml) e NaHCO₃ aquoso (70 ml) e extraída com EtOAc (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram

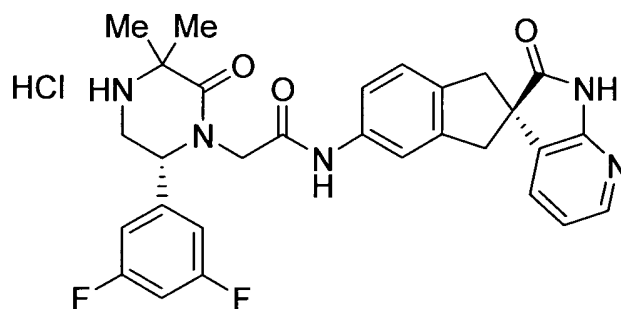
secadas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas à vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:CH₃OH - 100:0 a 80:20, para dar 2-[(4R,6S)-4-amino-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida, que será eluído primeiro, e 2-[(4S,6S)-4-amino-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperidin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida, que será eluído segundo, o composto título. MS: m/z = 546 (M + 1). HRMS: m/z = 546.2287; calculado m/z = 546.2311 por C₃₀H₃₀F₂N₅O₃.

EXEMPLO 10



2-[(6R)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida

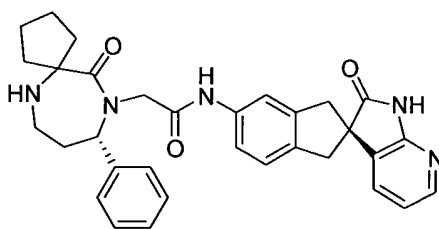
Uma mistura de cloridreto do ácido [(6R)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dietil-2-oxopiperazin-1-il]acético (43 mg, 0,119 mmol, descrito no Intermediário 29), (R)-5-amino-1,3-diidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (30 mg, 0,119 mmol, descrito no Intermediário 9), HOBT (27 mg, 0,179 mmol), e EDC (34 mg, 0,179 mmol) em DMF (0,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi purificada diretamente por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. As frações puras contendo o produto foram combinadas, baseificadas com NaHCO₃ aquoso saturado, e extraídas com EtOAc. Os



cloridreto de 2-[(6R)-6-(3,5-Difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida

Para uma mistura de [(6R)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il]acetato de lítio (1,12 g, 2,77 mmol, descrito no Intermediário 13), (R)-5-amino-1,3-diidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (835 mg, 3,32 mmol, descrito no Intermediário 9), e HATU (1,26 g, 3,32 mmol) em DMF (12 ml) foi adicionado N-metilmorfolina (0,61 ml, 5,54 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 90 minutos. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (500 ml) e lavada sucessivamente com 10 % de ácido cítrico (100 ml), H₂O (100 ml), NaHCO₃ aquoso saturado (100 ml), e salmoura (100 ml). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada à vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com CH₂Cl₂:MeOH - 100:0 a 90:10, para dar o produto protetor Boc. O produto protetor Boc foi dissolvido em EtOAc (75 ml), a solução foi esfriada a 0 °C, e HCl (g) foi borbulhado em 2 minutos. Após 15 minutos, HCl adicional (g) foi borbulhado por 1 minutos. A mistura foi envelhecida a 0 °C por 30 minutos e concentrada à vácuo para fornecer o composto título. MS: m/z = 532 (M + 1). HRMS: m/z = 532.2172; calculado m/z = 532.2155 por C₂₉H₂₈F₂N₅O₃.

EXEMPLO 15



2-[(9S)-11-Oxo-9-fenil-6,10-diazaspiro[4,6]undec-10-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida

5 Etapa A. 1-({(3S)-3-[(2-oxo-2-{{(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]amino}etil)amino]-3-fenilpropil}amino)ciclo-pentanocarboxilato de metila

10 Para uma solução esfriada (0 °C) de (2R)-5-amino-1,3-diidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (0,100 g, 0,398 mmol, Intermediário 9) e trietilamina (100, µL, 0,716 mmol) em THF (8 ml) foi adicionado brometo de bromoacetila (46,0 µL, 0,523 mmol). Após deixar a reação aquecer em temperatura ambiente, a trietilamina (0,230 ml, 1,67 mmol) e bis-cloridreto de 1-{{(3S)-3-amino-3-fenilpropil}amino)ciclopentanocarboxilato de metila (0,139 g, 0,398 mmol, Intermediário 38) foram adicionado, antes para o aquecimento da reação a 50 °C por 17 horas.

15 Após o esfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com clorofórmio e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída duas vezes com clorofórmio adicional. Os orgânicos combinados foram secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados à vácuo para dar um óleo. Este óleo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo

20 com um gradiente de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH - 99:1:0,1 a 92:8:0,8, para dar o composto título. MS: m/z = 568 (M + 1)

Etapa B. 1-({(3S)-3-[(2-oxo-2-{{(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]amino}etil)amino]-3-fenilpropil}amino)ciclopentanocarboxilato de potássio

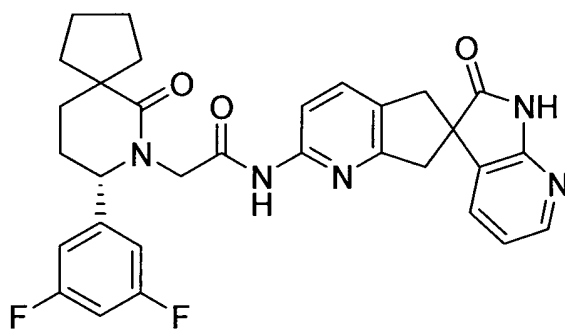
25 Para uma solução agitada de 1-({(3S)-3-[(2-oxo-2-{{(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]amino}etil)

amino]-3-fenilpropil}amino)ciclopentanocarboxilato de metila da Etapa A (0,141 g, 0,249 mmol) em THF seco (5 ml) foi adicionado KOTMS (64,0 mg, 0,498 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 40 °C, no ponto do produto desejado que começa o precipitado. Duas quantidades adicionais de KOTMS (5
 5 (~ 60 mg x 2) foram adicionadas na próxima 2 horas resultando em uma consumação completa do material de partida. A mistura foi então deixada esfriar em temperatura ambiente. O THF, que contém apenas tirantes dos produtos, foi então decantado fora do produto precipitado. Este sólido foi então lavado com duas quantidades adicionais de anidro THF (5 ml x 2), para
 10 fornecer o composto título. MS: m/z = 554 (M + 1).

Etapa C. 2-[(9S)-11-Oxo-9-fenil-6,10-diazaspiro[4,6]undec-10-il]-N-[(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]acetamida

Para uma solução agitada de 1-({(3S)-3-[(2-oxo-2-{{(2R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetraidrospiro[indeno-2,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-5-il]amino} etil)amino]-3-fenilpropil}amino)ciclopentanocarboxilato de potássio da Etapa B (0,147 g, 0,249 mmol) em DMF (8,3 ml) foi adicionado EDCI (0,0720 g, 0,374 mmol) e HOAt (0,0340 g, 0,249 mmol). A mistura de reação foi então aquecida a 40 °C. Após 1 hora, EDCI adicional (0,0350 mg) foi adicionado e
 20 a temperatura da reação foi aumentada a 50 °C, por 15 horas. A reação foi deixada esfriar em temperatura ambiente antes de ser diluída com 5 % de bicarbonato de sódio aquoso (100 ml) e clorofórmio (100 ml). Os orgânicos foram lavados sucessivamente com água (100 ml) e salmoura saturada (100 ml). Os orgânicos combinados foram secados em sulfato de sódio, filtrados e
 25 concentrados à vácuo para dar um óleo. Este óleo foi purificado pela cromatografia de gel em sílica, eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂:MeOH - 99:1 a 91:9, para dar o composto título. MS: m/z = 536 (M + 1). HRMS: m/z = 536.2694; calculado m/z = 536.2656 por C₃₂H₃₄N₅O₃.

EXEMPLO 19

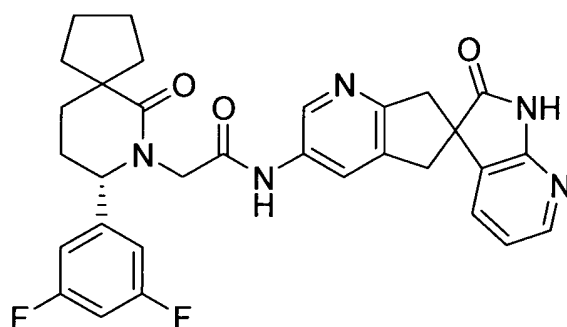


2-[(8S)-8-(3,5-Difluorofenil)-6-oxo-7-azaspiro[4,5]dec-7-il-N-(2'-oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2-il)acetamida

Uma mistura de ácido [(8S)-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-7-azaspiro[4,5]dec-7-il]acético (21 mg, 0,067 mmol, descrito no Intermediário 86), (\pm)-2-amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (17 mg, 0,067 mmol, descrito no Intermediário 43), PyClu (28 mg, 0,080 mmol), e N,N N-diisopropiletilamina (0,058 ml, 0,33 mmol) em THF (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi purificada diretamente por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. Liofilização fornecida do composto título como o sal de TFA. MS: m/z = 558 (M + 1). HRMS: m/z = 558.2313; calculado m/z = 558.2311 por C₃₁H₃₀F₂N₅O₃.

15

EXEMPLO 20

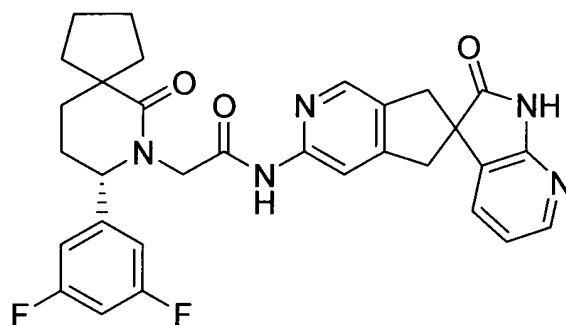


2-[(8S)-8-(3,5-Difluorofenil)-6-oxo-7-azaspiro[4,5]dec-7-il]-N-(2'-oxo-1',2',5,7-tetraidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol(2,3-b]piridin-3-il)acetamida, isômero A

Uma mistura de ácido [(8S)-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-7-

azaspiro[4,5]dec-7-il]acético (50 mg, 0,16 mmol, descrito no Intermediário 86), 3-amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[b]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isômero A (39 mg, 0,16 mmol, descrito no Intermediário 41), HATU (88 mg, 0,23 mmol), e N,N N diisopropiletilamina (0,135 ml, 0,77 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. NH₄OH (10 gotas) foi adicionado e a mistura de reação foi purificada diretamente por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. Liofilização fornecida do composto título como o sal de TFA. MS: m/z = 558 (M + 1). HRMS: m/z = 558.2301; calculado m/z = 558.2311 por C₃₁H₃₀F₂N₅O₃.

EXEMPLO 21



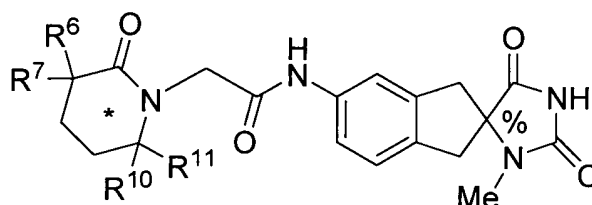
2-[(8S)-8-(3,5-Difluorofenil)-6-oxo-7-azaspiro[4,5]dec-7-il]-N-(2'-oxo-1',2',5-7-tetraidrospiro[ciclopenta[c]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-3-il)acetamida, isômero A

Uma mistura de ácido [(8S)-8-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-7-azaspiro[4,5]dec-7-il]acético (128 mg, 0,395 mmol, descrito no Intermediário 86), 3-amino-5,7-diidrospiro[ciclopenta[c]piridino-6,3'-pirrol[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona, isômero A (66,5 mg, 0,264 mmol, descrito no Intermediário 42), HATU (160 mg, 0,422 mmol), e N-metilmorfolina (0,087 ml, 0,791 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi purificada diretamente por HPLC usando uma coluna C18 de fase reversa e eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H - 90:10:0,1 a 5:95:0,1. Liofilização fornecida do composto título como o sal de TFA. MS: m/z = 558 (M + 1). HRMS: m/z = 558.2334; calculado m/z =

558.2311 por $C_{31}H_{30}F_2N_5O_3$.

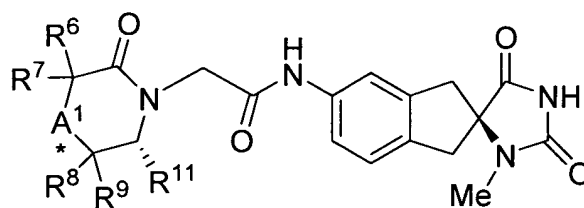
Os exemplos que aparecem nas seguintes tabelas foram preparados por analogia aos exemplos e intermediários acima, como descrito ou preparado como um resultado de transformações similares com modificações conhecidas por aqueles habilitados na técnica. Os materiais de partida e intermediários requeridos foram descritos neste (*vide supra*), comercialmente disponível, conhecido na literatura ou facilmente sintetizado por uma pessoa habilitada na técnica. Em alguns casos, as transformações sintéticas adicionais que são bem conhecidas por aqueles habilitados na técnica foram utilizadas após a ligação de amida chave fornecer outros produtos de interesse. Estratégias de grupo de proteção diretas foram aplicadas em algumas vias. Alguns dos exemplos descritos nas tabelas foram sintetizados como misturas de estereoisômeros e subseqüentemente purificados para dar isômeros individuais. Em alguns casos, procedimentos experimentais relevantes são indicados nas tabelas.

TABELA 12



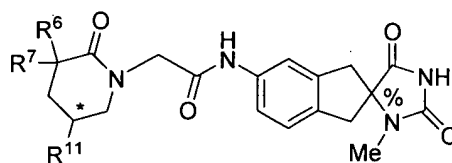
Exemplos	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)
22	H	H	H	Fenila	±	S	447
23	Me	Me	H	3,4-difluorofenila	±	S	511
24	Me	Me	H	3,4-difluorofenila	S	S	511
25	Me	Me	H	3,4-difluorofenila	R	S	511
26	Me	Me	H	3,5-difluorofenila	S	S	511
27	Me	Me	H	3-metil-2-tienila	R	S	495
28	Me	Me	H	3-metil-2-tienila	S	S	495
29	Me	Me	Me	3,5-difluorofenila	S	S	525
30	H	Ph	H	H	±	S	447
31	H	Ph	H	H	±	R	447
32	Et	Et	H	3,5-difluorofenila	S	S	539

TABELA 13



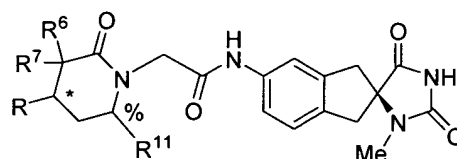
Exemplo	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	A ¹	R ¹¹	*	LCMS (M+1)
33	Me	Me	H	H	O	Fenila		477
34	H	H	H	H	S	3,5-difluorofenila		501
35	H	H	H	H	SO ₂	3,5-difluorofenila		533
36	H	H	Me	Me	S	Fenila		493
37	H	H	H	H	SO	3,5-difluorofenila	Menor	517
38	H	H	H	H	SO	3,5-difluorofenila	Maior	517
39	Me	Me	H	H	SO	3,5-difluorofenila	Menor	545
40	Et	Et	H	H	O	3,5-difluorofenila		541

TABELA 14



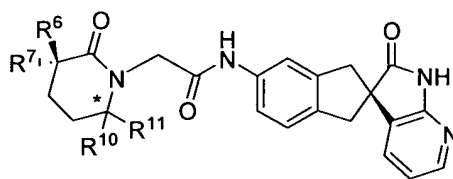
Exemplo	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	*	%	LCMS (M + 1)
41	H	H	fenila	±	S	447
42	H	H	fenila	±	R	447
43	Cl	Cl	fenila	±	S	515
44	Cl	Cl	Fenila	±	R	515

TABELA 15



Exemplo	R ⁶	R ⁷	R	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
45	Me	Me	OH	3,5-difluorofenila	S	S	527	Ex. 6

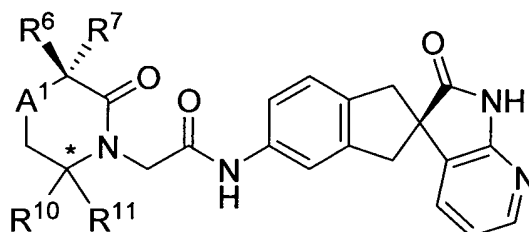
TABELA 16



Exemplo	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
46	Me	Me	H	3,4-difluorofenila	±	531	Ex. 10
47	Me	Me	H	3,4-difluorofenila	R	531	Ex. 46
48	Me	Me	H	3,4-difluorofenila	S	531	Ex. 46
49	Me	Me	H	3,5-difluorofenila	S	531	Ex. 10
50	Me	Me	H	3-cloro-4-fluorofenila	S	547	Ex. 10
51	Me	Me	H	3-fluoro-4-metilfenila	S	527	Ex. 10
52	Me	Me	H	5-fluoro-2-metilfenila	S	527	Ex. 10
53	Me	Me	H	4-fluoro-2-metilfenila	S	527	Ex. 10
54	Me	Me	H	4-fluoro-3-metilfenila	S	527	Ex. 10
55	Me	Me	H	5-fluoro-2-metoxifenila	S	543	Ex. 10
56	Me	Me	H	3-fluorofenila	S	513	Ex. 10
57	Me	Me	H	4-cloro-3-fluorofenila	S	547	Ex. 10
58	Me	Me	H	3-fluoro-2-metilfenila	S	527	Ex. 10
59	Me	Me	H	2-metoxifenila	S	525	Ex. 10
60	Me	Me	H	4-metoxifenila	S	525	Ex. 10
61	Me	Me	H	3-metoxifenila	S	525	Ex. 10
62	Me	Me	Me	3,5-difluorofenila	S	545	Ex. 10
63	Me	Me	H	3,5-diclorofenila	S	563	Ex. 10
64	Me	Me	H	3-tienila	S	501	Ex. 10
65	Me	Me	H	2-tienila	S	501	Ex. 10
66	Me	Me	H	5-cloro-2-tienila	S	535	Ex. 10
67	Me	Me	H	1,3-benzodioxol-5-ila	S	539	Ex. 10
68	Me	Me	H	3-fluoro-4-metoxifenila	S	543	Ex. 10
69	Me	Me	H	3-cloro-5-fluorofenila	S	547	Ex. 10
70	Me	Me	H	Fenila	S	495	Ex. 10
71	Me	Me	H	2-trifluorometilfenila	S	563	Ex. 10'
72	Me	Me	H	4-fluorofenila	S	513	Ex. 10
73	Me	Me	H	2-(metiltio)fenila	S	541	Ex. 10
74	Me	Me	H	Cicloexila	S	501	Ex. 10
75	Me	Me	H	ciclopropil	S	459	Ex. 10
76	Me	Me	H	3-clorofenila	S	529	Ex. 10
77	Me	Me	H	3,4-diclorofenila	S	563	Ex. 10
78	Me	Me	H	3-metilfenila	S	509	Ex. 10
79	Me	Me	H	4-metilfenila	S	509	Ex. 10
80	Me	Me	H	4-(metiltio)fenila	S	541	Ex. 10
81	Me	Me	H	4-cloro-2-metilfenila	S	543	Ex. 10
82	Me	Me	H	benzila	S	509	Ex. 10
83	Me	Me	H	4-clorofenila	S	529	Ex. 10
84	Me	Me	H	isopropila	S	461	Ex. 10
85	Me	Me	H	4-trifluorometilfenila		563	Ex. 10

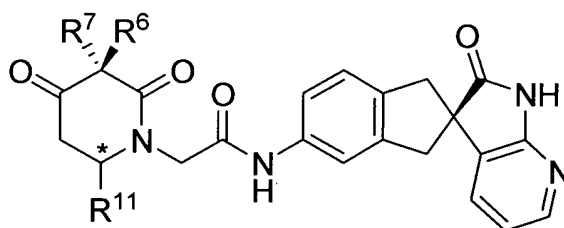
86	Me	Me	H	2-(metilsulfonyl)fenila	S	573	Ex. 73
87	Me	Me	H	4-(metilsulfonyl)fenila	S	573	Ex. 80
88	Me	Me	H	3-trifluorometilfenila	±	563	Ex. 10
89	Me	Me	H	6-bromo-2,3,4-trifluorofenila		627	Ex. 10
90	Me	Me	H	2-metilfenila	S	509	Ex. 10
91	Me	Me	H	2,3,4-trifluorofenila		549	Ex. 10
92	Me	Me	H	3-cloro-2,4-difluorofenila		565	Ex. 10
93	Me	H	H	3,5-difluorofenila	S	517	Ex. 10
94	Et	Et	H	3,5-diftuorofenila	S	559	Ex. 10

TABELA 17



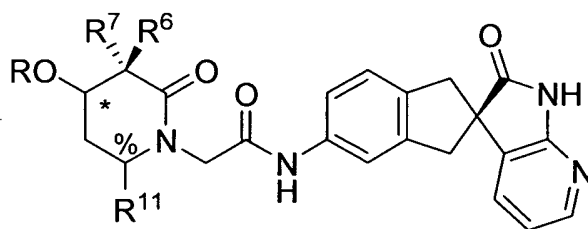
Exemplo	R ⁶	R ⁷	A ¹	R ¹⁰	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
95	Me	Me	O	H	fenila	R	497	Ex. 6
96	Me	H	O	H	fenila	R	483	Ex. 6
97	H	H	O	H	fenila	R	469	Ex. 6
98	Me	Me	O	H	3,5-difluorofenila	R	533	Ex. 6
99	Et	Et	O	H	fenila	R	525	Ex. 6
100	H	Me	O	H	fenila	R	483	Ex. 6
101	Me	Me	O	H	3,5-difluorofenila	S	533	Ex. 6
102	Me	Me	S	H	3,5-difluorofenila	R	549	Ex. 2
103	H	Et	O	H	fenila	R	497	Ex. 6
104	Et	Et	O	H	3,5-difluorofenila	R	561	Ex. 6
105	Me	Me	CF ₂	H	3,5-difluorofenila	S	567	Ex. 7
106	Me	Me	1,3-dioxolan-2-ila	H	3,5-difluorofenila	S	589	Ex. 7

TABELA 18



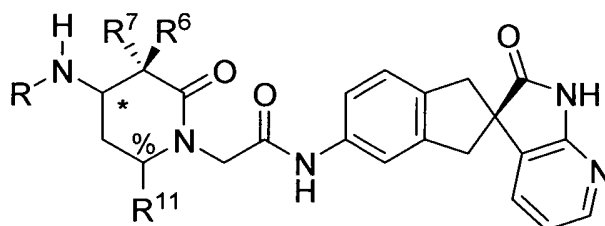
Exemplo	R ⁶	R ⁷	R ¹¹		LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais Relevantes
107	Me	Me	3,5-difluorofenila	R	545	Ex. 7
108	Et	Et	3,5-difluorofenila	S	573	Ex. 7
109	Et	Et	3,5-difluorofenila	R	573	Ex. 7

TABELA 19



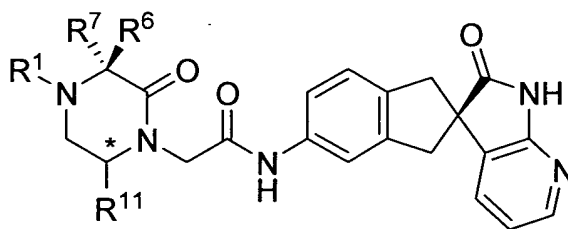
Exemplo	R ⁶	R ⁷	R	*	R ¹¹	%	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
110	Me	Me	H	R	3,5-difluorofenila	R	547	Ex. 6
111	Me	Me	H	R	3,5-difluorofenila	S	547	Ex. 6
112	Me	Me	H	S	3,5-difluorofenila	R	547	Ex. 6
113	Me	Me	Me	S	3,5-difluorofenila	S	561	Ex. 6
114	Et	Et	H	S	3,5-difluorofenila	S	575	Ex. 6
115	Et	Et	H	R	3,5-difluorofenila	R	575	Ex. 6
116	Et	Et	H	R	3,5-difluorofenila	S	575	Ex. 8
117	Me	Me	Me	R	3,5-difluorofenila	R	561	Ex. 6

TABELA 20



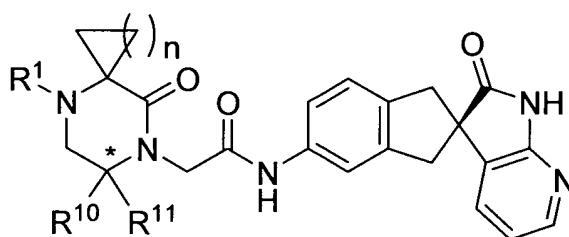
Exemplo	R ⁶	R ⁷	R	*	R ¹¹	%	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
118	Me	Me	terc-butoxicarbonila	±	3,5-difluorofenila	S	646	Ex. 8
119	Me	Me	H	±	3,5-difluorofenila	S	546	Ex. 8
120	Me	Me	Me	S	3,5-difluorofenila	S	560	Ex. 8
121	Me	Me	H	S	3,5-difluorofenila	S	546	Ex. 8
122	Me	Me	H	R	3,5-difluorofenila	S	546	Ex. 8
123	Et	Et	H	S	3,5-difluorofenila	S	574	Ex. 8
124	Et	Et	H	R	3,5-difluorofenila	S	574	Ex. 8

TABELA 21



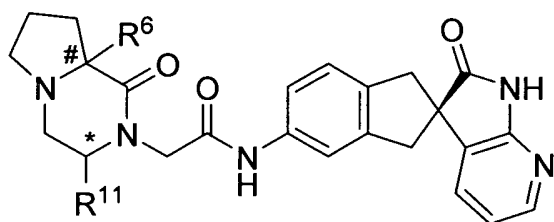
Exemplo	R ⁶	R ⁷	R ¹	R ¹¹		LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
125	Me	Me	terc-butoxicarbonila	fenila	±	596	Ex. 12
126	Me	Me	H	fenila	±	496	Ex. 12
127	Me	Me	terc-butoxicarbonila	fenila	S	596	Ex. 12
128	Me	Me	terc-butoxicarbonila	fenila	R	596	Ex. 12
129	Me	Me	H	fenila	R	496	Ex. 12
130	Me	Me	terc-butoxicarbonila	3,5-difluorofenila	S	632	Ex. 13
131	Me	Me	terc-butoxicarbonila	3,5-difluorofenila	R	632	Ex. 13
132	Me	Me	Me	3,5-difluorofenila	R	546	Ex. 13
133	Me	Me	acetila	3,5-difluorofenila	R	574	Ex. 13
134	Me	Me	metilsulfonila	3,5-difluorofenila	R	610	Ex. 13
135	H	Me	Me	fenila	±	496	Ex. 10
136	Me	H	Me	fenila	±	496	Ex. 10
137	H	Bn	Me	fenila	S	572	Ex. 10
138	H	Bn	Me	fenila	R	572	Ex. 10
139	Et	Et	Me	fenila	±	524	Ex. 10
140	Et	Et	H	fenila	±	538	Ex. 10
141	Et	Et	H	3,5-difluorofenila	S	560	Ex. 10
142	H	Ph	Me	fenila	S	558	Ex. 10
143	H	Ph	Me	fenila	R	558	Ex. 10
144	H	i-Pr	Me	fenila	S	524	Ex. 10
145	H	i-Pr	Me	fenila	R	524	Ex. 10
146	H	i-Bu	Me	fenila	S	538	Ex. 10
147	H	i-Bu	Me	fenila	R	538	Ex. 10
148	i-Bu	H	Me	fenila	S	538	Ex. 10
149	i-Bu	H	Me	fenila	R	538	Ex. 10
150	CH ₂ CF ₃	H	H	3,5-difluorofenila	R	586	Ex. 10
151	CH ₂ CF ₃	H	H	3,5-difluorofenila	S	586	Ex. 10
152	H	CH ₂ CF ₃	H	3,5-difluorofenila	R	586	Ex. 10
153	Me	Me	PhCH ₂	3,5-difluorofenila	R	622	Ex. 13
154	Me	Me	CF ₃ CH ₂	3,5-difluorofenila	R	614	Ex. 13
155	Me	Me	H	3,5-difluorofenila	S	532	Ex. 13

TABELA 22



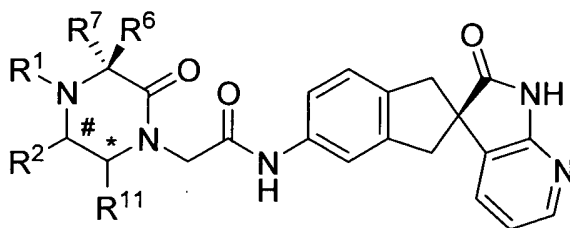
Exemplo	R ¹	n	R ¹⁰	R ¹¹		LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
156	H	3	H	fenila	R	522	Ex. 10
157	H	3	H	fenila	S	522	Ex. 10
158	Me	1	H	fenila	±	508	Ex. 10
159	Me	2	H	fenila	±	522	Ex. 10
160	terc-butoxicarbonila	3	H	3,5-difluorofenila	R	658	Ex. 12
161	H	3	H	3,5-difluorofenila	S	558	Ex. 12
162	H	4	H	3,5-difluorofenila	R	572	Ex. 12
163	H	4	H	3,5-difluorofenila	S	572	Ex. 12
164	H	3	H	2-bromo-3,5-difluorofenila	R	636	Ex. 10
165	H	3	H	4-bromo-3,5-difluorofenila	R	636	Ex. 10
166	H	4	Me	3,5-difluorofenila	R	586	Ex. 13
167	H	4	Me	3,5-difluorofenila	S	586	Ex. 13
168	H	5	Me	3,5-difluorofenila	R	600	Ex. 13
169	H	5	Me	3,5-difluorofenila	S	600	Ex. 13
170	terc-butoxicarbonila	3	Me	3,5-difluorofenila	R	672	Ex. 12
171	terc-butoxicarbonila	3	Me	3,5-difluorofenila	S	672	Ex. 12
172	H	3	Me	3,5-difluorofenila	R	572	Ex. 12
173	H	3	Me	3,5-difluorofenila	S	572	Ex. 12
174	terc-butoxicarbonila	3	H	3,5-difluorofenila	S	658	Ex. 12

TABELA 23



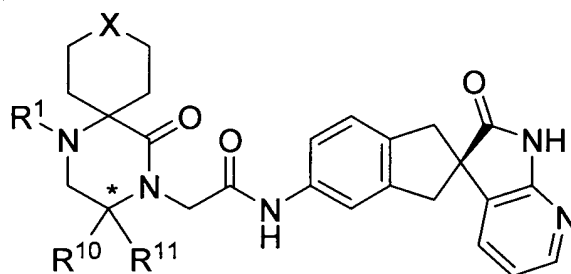
Exemplo	R ⁶	#	R ¹¹		LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
175	H	S	fenila	R	508	Ex. 10
176	H	S	fenila	S	508	Ex. 10
177	H	R	fenila	R	508	Ex. 10
178	H	R	fenila	S	508	Ex. 10
179	Me	S	fenila	R	522	Ex. 10
180	Me	S	fenila	S	522	Ex. 10
181	Me	S	3,5-difluorofenila	R	558	Ex. 10
182	Me	S	3,5-difluorofenila	S	558	Ex. 10

TABELA 24



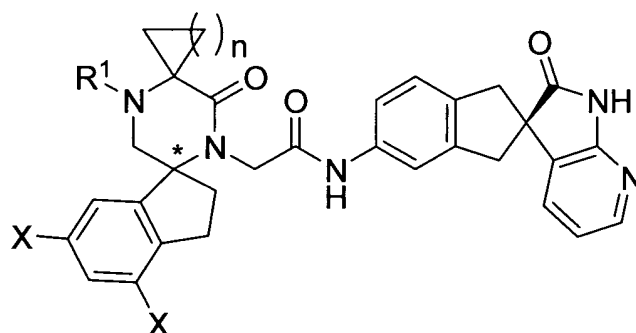
Exemplo	R ⁶	R ⁷	R ¹	R ²	#	R ¹¹	*	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
183	Me	Me	H	Me	R	fenila	R	510	Ex. 10
184	Me	Me	H	Me	S	fenila	S	510	Ex. 10
185	Me	Me	H	Me	R	3,5-difluorofenila	R	546	Ex. 10
186	Me	Me	H	Me	S	3,5-difluorofenila	S	546	Ex. 10

TABELA 25



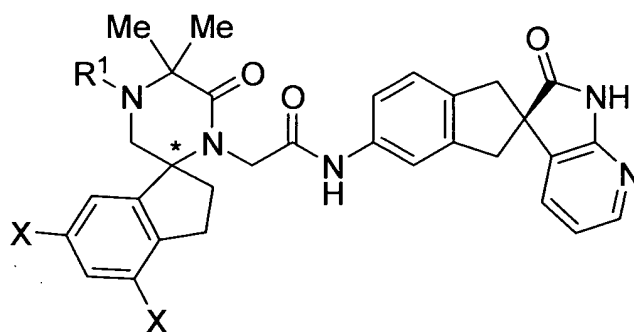
Exemplo	R ¹	X	R ¹⁰	R ¹¹	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
187	H	0	H	3,5-difluorofenila	R	574
188	H	0	H	3,5-difluorofenila	S	574

TABELA 26



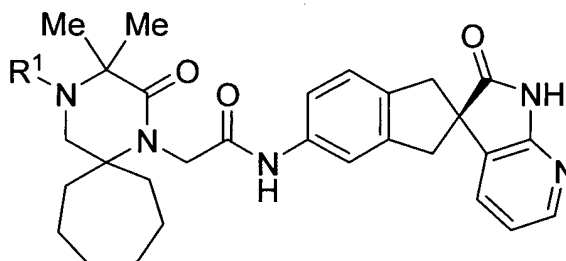
Exemplo	R ¹	n	X	*	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
189	terc-butoxicarbonila	3	F	R	684	Ex. 13
190	terc-butoxicarbonila	3	F	S	684	Ex. 13
191	H	3	F	R	584	Ex.13
192	H	3	F	S	584	Ex.13
193	terc-butoxicarbonila	3	H	±	648	Ex. 13
194	H	3	H	±	548	Ex. 13

TABELA 27



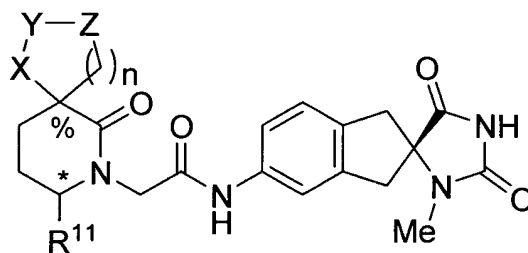
Exemplo	R ¹	n	X	*	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
195	terc-butoxicarbonila	3	F	±	658	Ex. 13
196	H	3	F	±	558	Ex. 13

TABELA 28



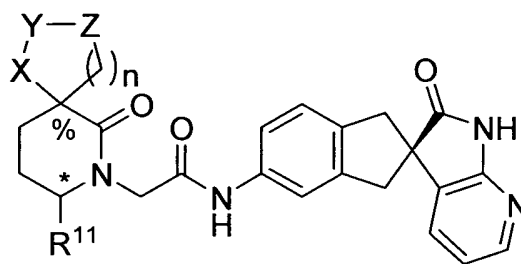
Exemplo	R ¹	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
197	terc-butoxicarbonila	602	Ex. 13
198	H	502	Ex. 13

TABELA 29



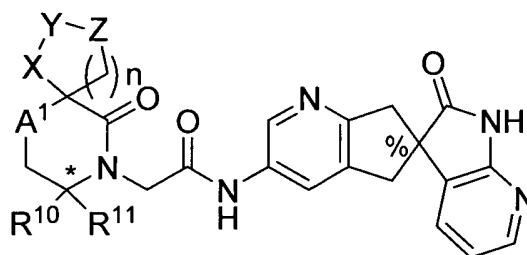
Exemplo	X	Y	Z	n	R ¹¹	%	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes	
199	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenila	S	537	Ex. 10	
200	CH ₂	CH ₂	O	2	3,5-difluorofenila	S	553	Ex. 10	
201	CH ₂	CH ₂	CH ₂	2	3,5-difluorofenila	S	551	Ex. 10	
202	NEt	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenila	S	R	566	Ex. 10
203	NH	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenila	S	R	538	Ex. 10

TABELA 30



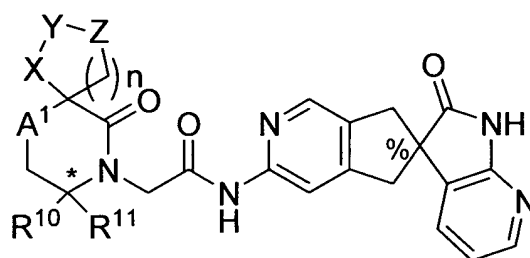
Exemplo	X	Y	Z	n	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
204	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenila	S		557	Ex. 10
205	CH ₂	CH ₂	NH	2	3,5-difluorofenila	S		572	Ex. 10
206	CH ₂	CH ₂	NMe	2	3,5-difluorofenila	S		586	Ex. 10
207	CH ₂	ligação	ligação	1	fenila	±		493	Ex. 10
208	CH ₂	CH ₂	0	2	3,5-difluorofenila	S		573	Ex. 10
209	NH	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenila	S	R	558	Ex. 10
210	NCO ₂ CH ₂ Ph	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenila	S	R	692	Ex. 10
211	NMe	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenila	S	R	572	Ex. 10
212	NCH ₂ CF ₃	CH ₂	CH ₂	1	3,5-difluorofenila	S	R	640	Ex. 10
213	CH ₂	CH ₂	NCO ₂ CH ₂ Ph	2	3,5-difluorofenila	S		706	Ex. 10

TABELA 31



Exemplo	X	Y	Z	A ¹	n	R ¹⁰	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
214	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	H	3,5-difluorofenila	S	±	558	Ex. 20
215	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	H	3,5-difluorofenila	S	isômero B	558	Ex. 20
216	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorofenila	R	isômero A	559	Ex. 20
217	CH ₂	CH ₂	O	CH ₂	2	H	3,5-difluorofenila	S	isômero A	574	Ex. 20
218	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	Me	3,5-difluorofenila	R	isômero A	573	Ex. 20

TABELA 32



Exemplo	X	Y	Z	A ¹	n	R ¹⁰	R ¹¹	*	%	LCMS (M+1)	Procedimentos experimentais relevantes
219	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	1	H	3,5-difluorofenila	S	Isômero B	558	Ex. 21
220	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorofenila	R	Isômero A	559	Ex. 21
221	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorofenila	R	Isômero B	559	Ex. 21
222	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	H	3,5-difluorofenila	R	±	559	Ex. 21
223	CH ₂	CH ₂	O	CH ₂	2	H	3,5-difluorofenila	S	Isômero A	574	Ex. 21
224	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH	1	Me	3,5-difluorofenila	R	Isômero A	573	Ex. 21

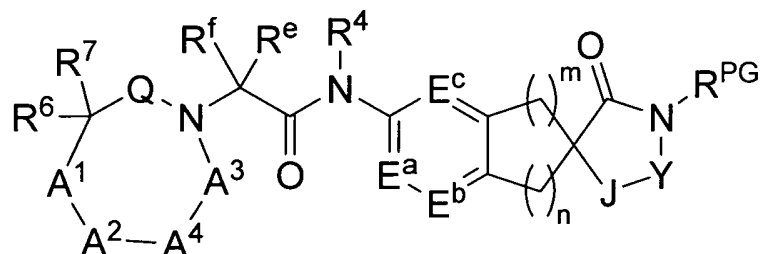
Embora enantiômeros e diastereômeros específicos apareçam nos Exemplos e Intermediários mais acima, é bem entendido por aqueles habilitados na técnica que as modificações para as condições de reação e reagentes (por exemplo, mas não limitado ao uso de quiralidade oposta para os materiais de partida: usando-se a quiralidade oposta para materiais de partida; catalisadores diferentes; usando-se a quiralidade oposta para os reagentes; escolhendo o uso de um enantiômero ou diastereômero diferentes subseqüentes a uma resolução quiral) fornecerá o uso de enantiômeros e diastereômeros alternativos, todos os quais estão incluídos no espírito e escopo da invenção. É pretendido que todos os isômeros e diastereômeros óticos possíveis em misturas e como compostos puros ou parcialmente purificados estão incluídos dentro do âmbito desta invenção. A presente invenção é entendida compreender todas as tais formas isoméricas destes compostos.

Enquanto a invenção foi descrita e ilustrada com referência a certas formas de realização particulares desta, aqueles habilitados na técnica estimarão que várias adaptações, mudanças, modificações, substituições,

anulações ou adições de procedimentos e protocolos podem ser feitas sem divergir do espírito e do escopo da invenção. Por exemplo, outras doses eficazes que não as dosagens particulares como apresentadas neste acima podem ser aplicáveis como uma consequência de variações na responsividade do mamífero sendo tratado a partir de qualquer uma das indicações com os compostos da invenção indicados acima. Também, as respostas farmacológicas específicas observadas podem variar de acordo com e depende dos compostos ativos particulares selecionados ou quando estes são carreadores farmacêuticos presentes, bem como o tipo de formulação e modo de administração utilizado e tais variações ou diferenças esperadas são abrangidas de acordo com os objetivos e práticas da presente invenção. Portanto, é pretendido que a invenção seja definida pelo escopo das reivindicações que seguem e que tais reivindicações sejam interpretadas tão amplamente quanto for razoável.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, e seus sais farmacologicamente aceitáveis e enantiômeros e diastereômeros individuais destes, o composto caracterizado pelo fato de que é da fórmula I:



I

5

em que:

A¹ é selecionado de:

(1) -O-,

(2) -S(O)_v-,

(3) -Si(OR^a)-alquila C₁₋₄, onde alquila é não substituído ou

10 substituído por 1 a 5 halo,

(4) -Si(alquila C₁₋₄)₂, onde cada alquila é independentemente

não substituído ou substituído por 1 a 5 halo-,

(5) -CR⁶R⁷-,

(6) -N(R⁸)-,

15

(7) -(C=O)-,

(8) -C(R⁸)(R^a)-,

(9) -C(N(R^b)-SO₂R^d)(R^a)-,

(10) -C(N(R^b)(C=O)R^a)(R^a)-,

(11) -C(N(R^b)(C=O)OR^a)(R^a)-,

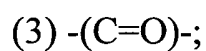
20

(12) -CR¹⁰R¹¹ - e

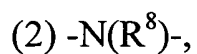
(13) -N(R¹¹)-;

A² é selecionado de:

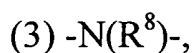
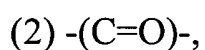
(1) -CR⁶R⁷-,



A^3 é selecionado de:

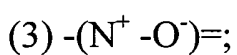
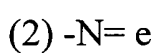


A^4 é selecionado de:

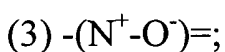
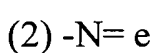


uma ligação entre A^2 e A^3 ;

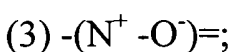
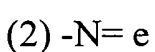
E^a é selecionado de:



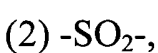
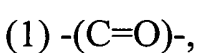
E^b é selecionado de:



E^c é selecionado de:



Q é selecionado de:



(3) -SO- e

(4) -C(R^a)₂-;

R⁴ é selecionado de:

(1) hidrogênio,

5 (2) -alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 5

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) cicloalquila -C₃₋₆,

(c) -CF₃ e

10 (d) -O-R^a,

(3) cicloalquila -C₃₋₆,

(4) benzila e

(5) fenila;

R^{5a}, R^{5b} e R^{5c} são cada um, independentemente selecionado de:

15 (1) hidrogênio,

(2) alquila -C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo,

(3) halo,

(4) -OR^a e

20 (5) -CN;

R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente selecionados de:

(1) hidrogênio,

(2) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 5

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

25 (a) halo,

(b) -OR^a,

(c) cicloalquila C₃₋₆,

(d) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila,

piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila, indolila, indazolila, benzimidazolila e oxazolila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- 5 (i) halo,
 (ii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 halo,
 (iii) $-OR^a$,
 (iv) $-NR^bR^c$,
 10 (v) $-CN$ e
 (vi) oxo;
 (e) $-CO_2R^a$,
 (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
 (g) $-S(O)_vR^d$,
 15 (h) $-CN$,
 (i) $-NR^bR^c$,
 (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
 (l) $-CF_3$,
 20 (m) $-O-CO_2R^d$,
 (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$ e
 (p) $-C(=O)R^a$,
 (3) cicloalquila $-C_{3-8}$, que é não substituído ou substituído por
 25 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:
 (a) halo,
 (b) $-CN$,
 (c) alquila $-C_{1-4}$, que é não substituído ou substituído por 1 a 3 halo e

(d) -OR^a,

(4) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila e oxazolila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) -OR^a,

(c) cicloalquila -C₃₋₈,

10 (d) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(i) halo,

(ii) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo e

15 (iii) -OR^a,

(e) -CO₂R^a,

(f) -C(=O)NR^bR^c,

(g) -S(O)_vR^d,

(h) -CN,

20 (i) -NR^bR^c,

(j) -N(R^b)C(=O)R^a,

(k) -N(R^b)SO₂R^d,

(l) -O-CO₂R^d,

(m) -O-(C=O)-NR^bR^c,

25 (n) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c,

(o) -C(=O)R^a,

(p) -alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo e

(q) oxo;

- (5) halo,
 (6) $-OR^a$,
 (7) $-CN$,
 (8) $-CO_2R^a$,
 5 (9) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 (10) $-NR^bR^c$,
 (11) $-C(=O)NR^bR^c$ e
 (12) $-O(C=O)R^a$;

ou R^6 e R^7 e o átomo ou átomos de carbono ao qual estes estão

- 10 ligados unem-se para formar um anel selecionado de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclobctila, ciclonoila, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila, ciclooctenila, dioxolanila, dioxanila, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropirana, tetraidrotiapiirana, oxetanila,
 15 tietanila e tetraidrotienila, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- 20 (i) halo,
 (ii) $-OR^a$,
 (iii) cicloalquila C_{3-8} ,
 (iv) $-CO_2R^a$,
 (v) $-NR^bR^c$,
 25 (vi) $-S(O)_vR^d$,
 (vii) $-C(=O)NR^bR^c$ e
 (viii) fenila,

(b) cicloalquila C_{3-6} , em que o grupo cicloalquila C_{3-6} é opcionalmente fundido ao anel e que o grupo cicloalquila C_{3-6} é não

substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (i) halo,
- (ii) $-OR^a$,
- 5 (iii) cicloalquila C_{3-6} ,
- (iv) $-CO_2R^a$,
- (v) $-NR^bR^c$,
- (vi) $-S(O)_vR^d$,
- (vii) $-C(=O)NR^bR^c$ e

10

- (viii) fenila,

(c) fenila ou heterociclo, em que heterociclo é selecionado de:

piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, imidazolila, furanila, tetraidrofurana, tiazolila e oxazolila, em que a fenila ou heterociclo é opcionalmente fundido
 15 ao anel e cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (i) halo,
- (ii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5

halo,

20

- (iii) $-OR^a$,
- (iv) $-CO_2R^a$,
- (v) $-O(C=O)R^a$,
- (vi) $-CN$,
- (vii) $-NR^bR^c$,

25

- (viii) oxo,
- (ix) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (x) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
- (xi) $-N(R^b)CO_2R^a$,
- (xii) $-O(C=O)NR^bR^c$ e

(xiii) $-S(O)_vR^d$,

(d) $-OR^a$,

(e) $-CO_2R^a$,

(f) $-C(=O)NR^bR^c$,

5

(g) $-S(O)_vR^d$,

(h) $-CN$,

(i) halo,

(j) $-NR^bR^c$,

(k) $-N(R^b)C(=O)R^a$,

10

(l) $-N(R^b)SO_2R^d$,

(m) $-O-CO_2R^d$,

(n) $-O-(C=O)-NR^bR^d$,

(o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$,

(p) $-C(=O)R^a$ e

15

(q) oxo;

R^8 é independentemente selecionado de:

(1) hidrogênio,

(2) $-C(=O)R^a$,

(3) $-CO_2R^a$,

20

(4) $-S(=O)R^d$,

(5) $-SO_2R^d$,

(6) $-C(=O)NR^bR^c$,

(7) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

25

(a) halo,

(b) $-OR^a$,

(c) cicloalquila C_{3-6} ,

(d) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila,

piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila e oxazolila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (i) halo,
- 5 (ii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 halo e
- (iii) $-OR^a$,
- (iv) $-NR^bR^c$,
- (v) $-C(=O)R^a$,
- 10 (vi) $-CO_2R^a$ e
- (vii) oxo,
- (e) $-CO_2R^a$,
- (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (g) $-S(O)_vR^d$,
- 15 (h) $-CN$,
- (i) $-NR^bR^c$,
- (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
- (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
- (l) $-CF_3$,
- 20 (m) $-O-CO_2R^d$,
- (n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
- (o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$ e
- (p) $C(=O)R^a$,
- (8) cicloalquila C_{3-6} , que é não substituído ou substituído por 1
- 25 a 6 substituintes cada um, independentemente selecionado de:
- (a) halo,
- (b) $-CN$,
- (c) $-OR^a$ e
- (d) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo;

ou R^7 e R^8 e os átomos ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel de alquila ou de heteroalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de N, O e S, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 4 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de halo, OR^B , CN, e $-C(=O)OR^a$,

(c) $-OR^a$ e

(d) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6; R^{10} é independentemente selecionado de:

(1) hidrogênio,

(2) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) $-OR^a$,

(c) $-CN$,

(d) fenila e

(e) cicloalquila C_{3-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,

(3) cicloalquila C_{3-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo;

R^{11} é independentemente selecionado do grupo que consiste de:

fenila, naftila, tetraidronaftila, indanila, bifenila, fenantrila, antrila, azepinila, azepanila, azetidínila, benzimidazolila, benzisoxazolila,

benzopuranila, benzofurazanila, benzopiranila, benzotiofuranila, benzofurila,
 1,3-benzodioxolila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila,
 benzopirazolila, benzotriazolila, cromanila, cinolinila, dibenzofuranila,
 diidrobenzofurila, diidrobenzotienila, diidrobenzotiofuranila,
 5 diidrobenzotiofuranil sulfona, furila, furanila, imidazolidinila, imidazolinila,
 imidazolila, indolinila, indolila, isocromanila, isoindolinila, isoquinolinila,
 isotiazolidinila, isotiazolila, morfolinila, naftiridinila, oxadiazolila, 2-
 oxoazepinila, 4-oxonaftiridinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-
 oxopirrolidinila, 2-oxopiridila, 2-oxoquinolinila, piperidila, piperazinila,
 10 pirazinila, pirazolidinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, piridila,
 pirimidinila, pirimidila, pirrolidinila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila,
 quinoxalinila, tetraidrofuranila, tetraidrofurila, tetraidroimidazopiridinila,
 tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetrazolila, tiamorfolinila,
 sulfóxido de tiamorfolinila, tiamorfolinil sulfona, tiazolila, tiazolinila,
 15 tienofurila, tienotienila, tienila, triazolila, isoxazolila, tetraidrotienila,
 tetraidropiranila, oxetanila, tetraidrotiofuranila e tietanila, onde R^{11} é não
 substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente
 selecionado de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} e R^{15b} ;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} e R^{15b} são, cada um, independentemente
 20 selecionados de:

(1) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5
 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (a) halo,
 (b) $-OR^a$,
 25 (c) cicloalquila C_{3-6} ,
 (d) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é
 selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperdinila,
 piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila e oxazolila, cuja fenila
 ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um

independentemente selecionado de:

(i) halo,

(ii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5

halo e

5

(iii) $-OR^a$,

(e) $-CO_2R^a$,

(f) $-C(=O)NR^bR^c$

(g) $-S(O)_vR^d$,

(h) $-CN$,

10

(i) $-NR^bR^c$,

(j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,

(k) $-N(R^b)SO_2R^d$,

(l) $-CF_3$,

(m) $-O-CO_2R^d$,

15

(n) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,

(o) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$ e

(p) $-C(=O)R^a$,

(2) cicloalquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1

a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

20

(a) halo,

(b) $-CN$,

(c) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5

halo,

(d) $-OR^a$ e

25

(e) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes onde os substituintes são, cada um, independentemente selecionados de:

(i) $-OR^a$,

(ii) halo,

(iii) -CN e

(iv) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 halo,

(3) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperdinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila e oxazolila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

10 (b) -OR^a,

(c) cicloalquila C_{3-6} ,

(d) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(i) halo,

15 (ii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo e

(iii) -OR^a,

(e) -CO₂R^a,

(f) -C(=O)NR^bR^c,

20 (g) -S(O)_vR^d,

(h) -CN,

(i) -NR^bR^c,

(j) -N(R^b)C(=O)R^a,

(k) -N(R^b)SO₂R^d,

25 (l) -O-CO₂R^d,

(m) -O-(C=O)-NR^bR^c,

(n) -NR^b-(C=O)-NR^bR^c,

(o) -C(=O)R^a e

(p) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo,

- 5 (4) halo,
 (5) oxo,
 (6) $-OR^a$,
 (7) $-CN$,
 (8) $-CO_2R^a$,
 (9) $-C(=O)R^a$,
 (10) $-NR^bR^c$,
 (11) $-S(O)_vR^d$,
 (12) $-C(=O)NR^bR^c$,
 (13) $-O-CO_2R^d$,
 (14) $-N(R^b)CO_2R^d$,
 (15) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 (16) $-NR^b-(C^{\ominus}O)-NR^bR^c$,
 (17) $-SO_2NR^bR^c$,
 (18) $-N(R^b)SO_2R^d$,

ou R^{15a} e R^{15b} e os átomos ao qual estes estão ligados unem-se

para formar um anel selecionado de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tietanila e tetraidrotienila, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) alquila C_{1-6} que é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um independentemente selecionado de:

- (i) halo,
 (ii) $-OR^a$,
 (iii) cicloalquila C_{3-6} ,
 (iv) $-CO_2R^a$,

- (v) $-NR^bR^c$,
- (vi) $-S(O)_vR^d$,
- (vii) $-C(=O)NR^bR^c$ e
- (viii) fenila,

5 (b) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila, morfolinila, tiazolila e oxazolila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um independentemente selecionado de:

- 10 (i) halo,
 (ii) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 halo e

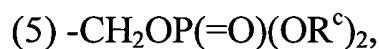
- (iii) $-OR^a$,
- (c) $-OR^a$,
- 15 (d) halo,
- (e) $-CO_2R^a$,
- (f) $-C(=O)NR^bR^c$,
- (g) $-S(O)_vR^d$,
- (h) $-CN$,

- 20 (i) $-NR^bR^c$,
- (j) $-N(R^b)C(=O)R^a$,
 - (k) $-N(R^b)SO_2R^d$,
 - (l) $-O-CO_2R^d$,
 - (m) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 - 25 (n) $-NR^b-(C=O)-NR^bR^c$ e
 - (o) $-C(=O)R^a$,

R^{PG} é independentemente selecionado de:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila C_{1-6} que é não substituído ou substituído por 1 a 5

halo,



5 (6) $-(\text{CH}_2)_k$ -fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a

3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

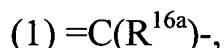
(b) $-\text{OR}^a$,

(c) $-\text{CN}$ e

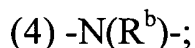
10 (d) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo;

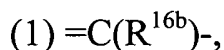
J é independentemente selecionado de:



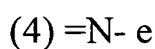
15 (3) $-\text{C}(=\text{O})-$ e



Y é independentemente selecionado de:



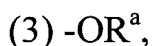
20 (3) $-\text{C}(=\text{O})-$,



R^{17} e R^{18} são, cada um, independentemente selecionados de:

(1) hidrogênio,

25 (2) halo,



(4) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 4

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) -OR^a,

(c) -CN,

(d) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidínila, piperazinila, pirrolidinila, morfolínila, tetraidrofuránila, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(1) -OR^a,

10 (2) halo,

(3) -CN,

(4) alquila C₁₋₆ que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,

(5) fenila ou heterociclo em que heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidínila, piperazinila, pirrolidinila, morfolínila, tetraidrofuránila, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

20 (b) -CN,

(c) -OR^a,

(d) nitro,

(e) -alquila C₁₋₆ que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo;

25 ou R¹⁷ e R¹⁸ e o átomo ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel de 4, 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um heteroátomo selecionado de N, O e S, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 4 substituintes cada um, independentemente selecionado

de:

- (a) halo,
- (b) -OR^a,
- (c) alquila -C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6

5 halo e

- (d) fenila;
- R^{16a} e R^{16b} são, cada um, independentemente selecionados de:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 5

10 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (a) halo,
- (b) -OR^a,
- (c) cicloalquila C₃₋₆,
- (d) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é

15 selecionado de: imidazolila, oxazolila, piridila, piridinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tiazolila, tienila, triazolila, isoxazolila e morfolinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (i) halo,
- (ii) -OR^a,
- (iii) -CN e
- (iv) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo,

25 (3) fenila ou heterociclo, em que heterociclo é selecionado de: imidazolila, oxazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, tetraidrofurila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, azetidinila, tiazolila, tienila, triazolila, isoxazolila e morfolinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente

selecionado de:

(a) halo,

(b) -OR^a,

(c) cicloalquila C₃₋₆,

5 (d) alquila -C₁₋₄ que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo e

(e) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 5

substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(i) halo,

10 (ii) -alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo e

(iii) -OR^a,

(4) halo,

(5) -OR^a,

15 (6) -CN,

(7) -CO₂R^a,

(8) -NR^bR^c e

(9) -C(=O)NR^bR^c;

ou R^{16a} e R^{16b} e os átomos ao qual estes estão ligados unem-se

20 para formar um anel selecionado de ciclopentenila, cicloexenila, fenila,

piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, furanila, diidrofuranila,

diidropiranila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila,

triazolila, tienila, diidrotienila e diidrotiopiranila, cujo anel é não substituído

ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente

25 selecionado de:

(a) -alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 3

substituintes cada um independentemente selecionado de:

(i) halo,

(ii) -OR^a,

(iii) cicloalquila C₃₋₆,

(iv) fenila ou heterociclo, em que heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila e morfolinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(I) -OR^a,

(II) halo,

(III) -CN e

10 (IV) alquila C₁₋₆ que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,

(v) -CO₂R^a,

(vi) -NR^bR^c,

(vii) -S(O)_vR^d,

15 (viii) -C(=O)NR^bR^c,

(ix) -N(R^b)CO₂R^a e

(x) -N(R^b)SO₂R^d,

(b) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, piperidinila, azetidinila, piperazinila, pirrolidinila, tienila e morfolinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(i) halo,

(ii) -OR^a,

25 (iii) -CN, e

(iv) alquila C₁₋₆ que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo,

(c) halo,

(d) -S(O)_vR^d,

- (e) $-OR^a$,
 (f) $-CN$,
 (g) $-C(=O)R^a$,
 (h) $-NR^bR^c$,
 5 (i) $-C(=O)NR^bR^c$,
 (j) $-CO_2R^a$,
 (k) $-(NR^b)CO_2R^a$,
 (l) $-O-(C=O)-NR^bR^c$,
 (m) $-(NR^b)-(C=O)-NR^bR^c$,
 10 (n) óxido,
 (o) oxo e
 (p) $-(NR^b)SO_2R^d$;

R^a é independentemente selecionado de:

- (1) hidrogênio,
 15 (2) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 7 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (a) halo,
 (b) $-O$ -alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a
 6 halo,

- 20 (c) hidroxila,
 (d) $-CN$ e
 (e) fenila ou heterociclo em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidinila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropirana e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou
 25 substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- (i) halo,
 (ii) $-O$ -alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a

6 halo,

(iii) -CN,

(iv) nitro,

(v) hidroxila e

5 (vi) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6

halo,

(3) fenila ou heterociclo em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidinila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) -CN,

15 (c) -O-alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a

6 halo,

(d) nitro,

(e) hidroxila e

(f) -alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6

20 halo e

(4) cicloalquila C_{3-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo; R^b e R^c são independentemente selecionados de:

(1) hidrogênio,

(2) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 7

25 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) -OR^a,

(c) -CN,

(d) -CO₂R^a,

(e) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidínila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(i) halo,

(ii) -OR^a,

(iii) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo e

(iv) nitro,

(3) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidínila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) -OR^a,

(c) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,

(d) cicloalquila C₃₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,

(e) -CN e

(f) -CO₂R^a,

(4) cicloalquila C₃₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo;

ou R^b e R^c e o nitrogênio ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel de 4, 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um

heteroátomo adicional selecionado de N, O e S, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 4 substituintes cada um independentemente selecionado de:

- 5 (a) halo,
(b) -OR^a e
(c) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6
halo e

(d) fenila;

10 R^d é independentemente selecionado de:

(1) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 4 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(a) halo,

(b) -OR^a,

15 (c) -CO₂R^a,

(d) -CN e

(e) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila, azetidínila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofuránila, tetraidropiranila e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

(i) halo,

(ii) -OR^a,

25 (iii) alquila C₁₋₆, que é não substituído ou substituído por 1 a 6
halo e

(iv) nitro,

(2) fenila ou heterociclo, em que o dito heterociclo é selecionado de piridila, pirimidinila, tienila, piridazinila, piperidinila,

azetidinila, furanila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetrahidropirana e pirazinila, cuja fenila ou heterociclo é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

- 5 (a) halo,
 (b) $-OR^a$,
 (c) alquila $-C_{1-6}$, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo,
 (d) cicloalquila C_{3-6} , que é não substituído ou substituído por 1
 10 a 6 halo
 (e) $-CN$ e
 (f) $-CO_2R^a$ e
 (3) cicloalquila C_{3-6} , que é não substituído ou substituído por 1
 a 6 halo;

15 R^e e R^f são independentemente selecionados de:

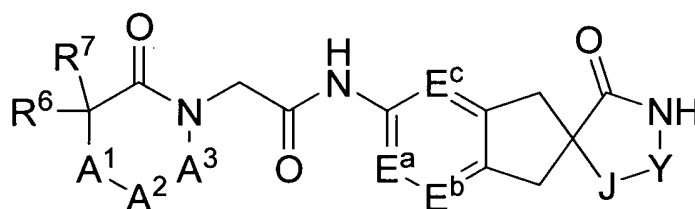
- (1) hidrogênio,
 (2) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6
 halo,
 (3) fenila, e
 20 (4) benzila ou quando R^e e R^f e o átomo ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel de 3, 4, 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um heteroátomo selecionado de N, O e S, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1-4 substituintes cada um, independentemente
 25 selecionado de:

- (a) halo,
 (b) $-OR^a$,
 (c) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 6
 halo e

- (d) fenila;
 m é 1, 2 ou 3;
 n é 1, 2 ou 3;
 v é 0, 1 ou 2;
 k é 0, 1 ou 2.

5

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que tem a fórmula Ia:

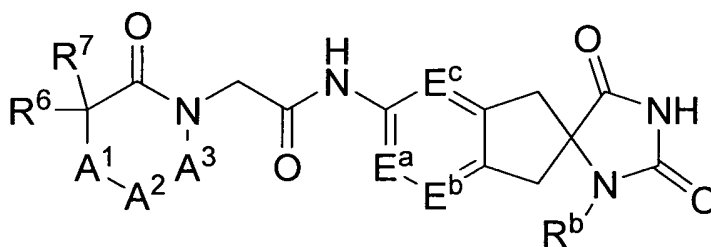


Ia

e seus sais farmacologicamente aceitáveis e enantiômeros e diastereômeros individuais destes.

10

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fórmula Ib:

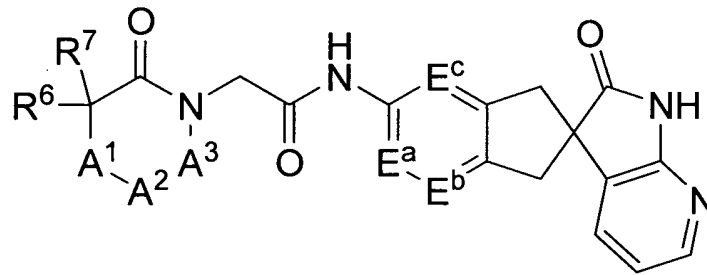


Ib

e seus sais farmacologicamente aceitáveis e enantiômeros e diastereômeros individuais destes.

15

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula Ic:



Ic

e seus sais farmacologicamente aceitáveis e enantiômeros e diastereômeros individuais destes.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A¹ é selecionado de:

- 5
- (1) -O-,
 - (2) -S(O)_v-,
 - (3) -CR⁶R⁷-,
 - (4) -N(R⁸)-,
 - (5) -C(N(R^b)(C=O)OR^a)(R^a)-,
 - 10 (6) -(C=O)- e
 - (7) -N(R¹¹)-.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A² é independentemente selecionado de -CR⁶R⁷-, -CR¹⁰R¹¹- e -(C=O)- ou em que A³ é independentemente selecionado de -CR⁶R⁷-,
15 - CR¹⁰R¹¹- e -N(R¹¹)- ou em que A⁴ é independentemente selecionado de -CR⁶R⁷-, -CR¹⁰R¹¹-, -N(R¹¹)-, -N(R⁸)- e uma ligação entre A² e A³.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que E^a é independentemente selecionado de -C(R^{5a})=, -N=, e -(N⁺-O⁻)= ou em que E^b é independentemente selecionado de -C(R^{5b})=, -N= e
20 - (N⁺-O⁻)= ou em que E^c é independentemente selecionado de -C(R^{5c})=, -N= e -(N⁺-O⁻)=.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Q é -C(=O)-.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que R^4 é selecionado de: hidrogênio e alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 flúor.

5 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{5a} , R^{5b} e R^{5c} são independentemente selecionados de hidrogênio e halo.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de:

(1) hidrogênio,

10 (2) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes onde os substituintes são, cada um, independentemente selecionados de: halo, fenila e $-OR^a$,

(3) fenila ou heterociclo, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 halo,

(4) halo,

15 (5) $-OR^a$ e

(6) $-NR^bR^c$.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^7 e o átomo ou átomos de carbono ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel selecionado de ciclopropila, ciclobutila, 20 ciclopentila, dioxolanila, cicloexila, cicloeptila, ciclopentenila, cicloexenila, tetraidropiranila, pirrolidinila e piperidinila, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 6 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

25 (1) alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes onde os substituintes são, cada um, independentemente selecionados de: halo e $-OR^a$,

(2) fenila ou piridila, em que o fenila ou piridila é opcionalmente fundido ao anel e que fenila ou piridila é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado

de: halo, $-OR^a$ e alquila $-C_{1-6}$, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 flúor,

(3) halo e

(4) $-CO_2R^a$.

5 13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 é selecionado de: hidrogênio, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-SO_2R^d$ e alquila $-C_{1-6}$, que é não substituído ou substituído por 1 a 5 flúor.

10 14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 e R^7 e os átomos ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel de alquila ou de heteroalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de N, O e S, em que o enxofre é opcionalmente oxidado para a sulfona ou sulfóxido, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 4 substituintes cada um, independentemente selecionado de:

15 (1) halo,

(2) fenila, que é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de: halo, OR^a , CN e $-C(=O)OR^a$,

(3) $-OR^a$ e

20 (4) alquila $-C_{1-6}$, que é não substituído ou substituído por 1 a 6 halo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{10} é selecionado de: hidrogênio e de alquila C_{1-6} , que é não substituído ou substituído por flúor.

25 16. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{11} é independentemente selecionado do grupo que consiste de:

fenila, furanila, pirazinila, piridinila, piridila, pirimidinila, pirimidila, tetrazolila, tienila, triazolila e isoxazolila, onde R^{11} é não

substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes cada um, independentemente selecionado de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} e R^{15b} .

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{PG} é selecionado de hidrogênio e de alquila $-C_{1-4}$, que é não substituído ou substituído por 1 a 3 halo.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que J é $=C(R^{16a})-$, $-CR^{17}R^{18}-$ ou $-N(R^b)-$ e em que Y é $=C(R^{16b})-$, $-CR^{11}R^{18}-$ ou $-C(=O)-$.

19. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{16a} e R^{16b} são independentemente selecionados de:

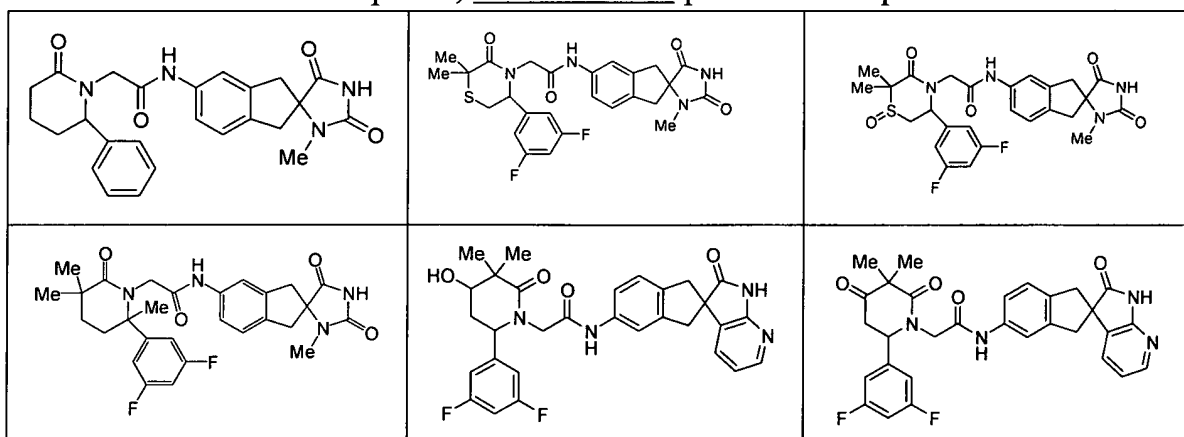
(1) hidrogênio,

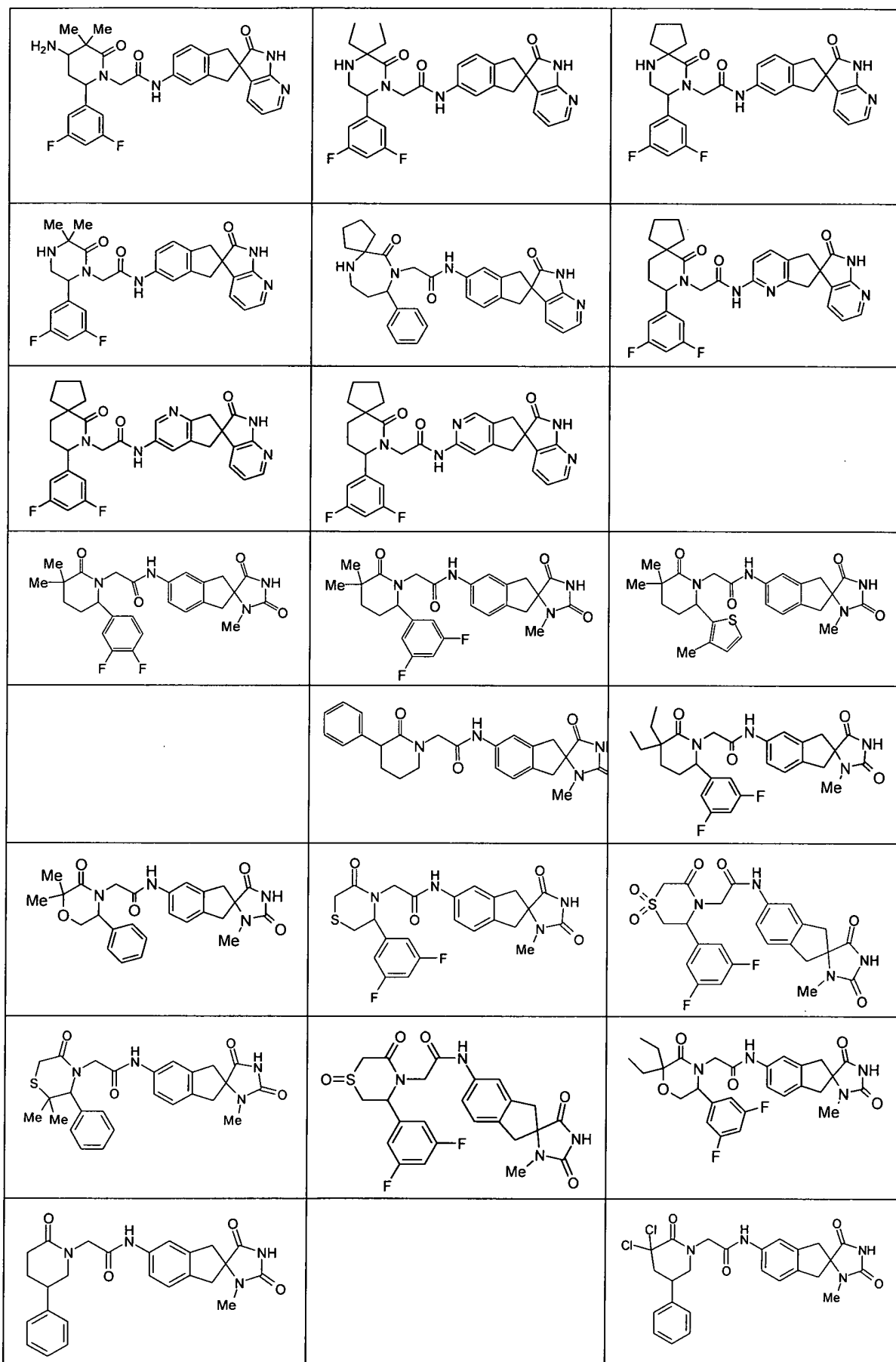
(2) alquila C_{1-4} , que é não substituído ou substituído por 1 a 3 flúor e

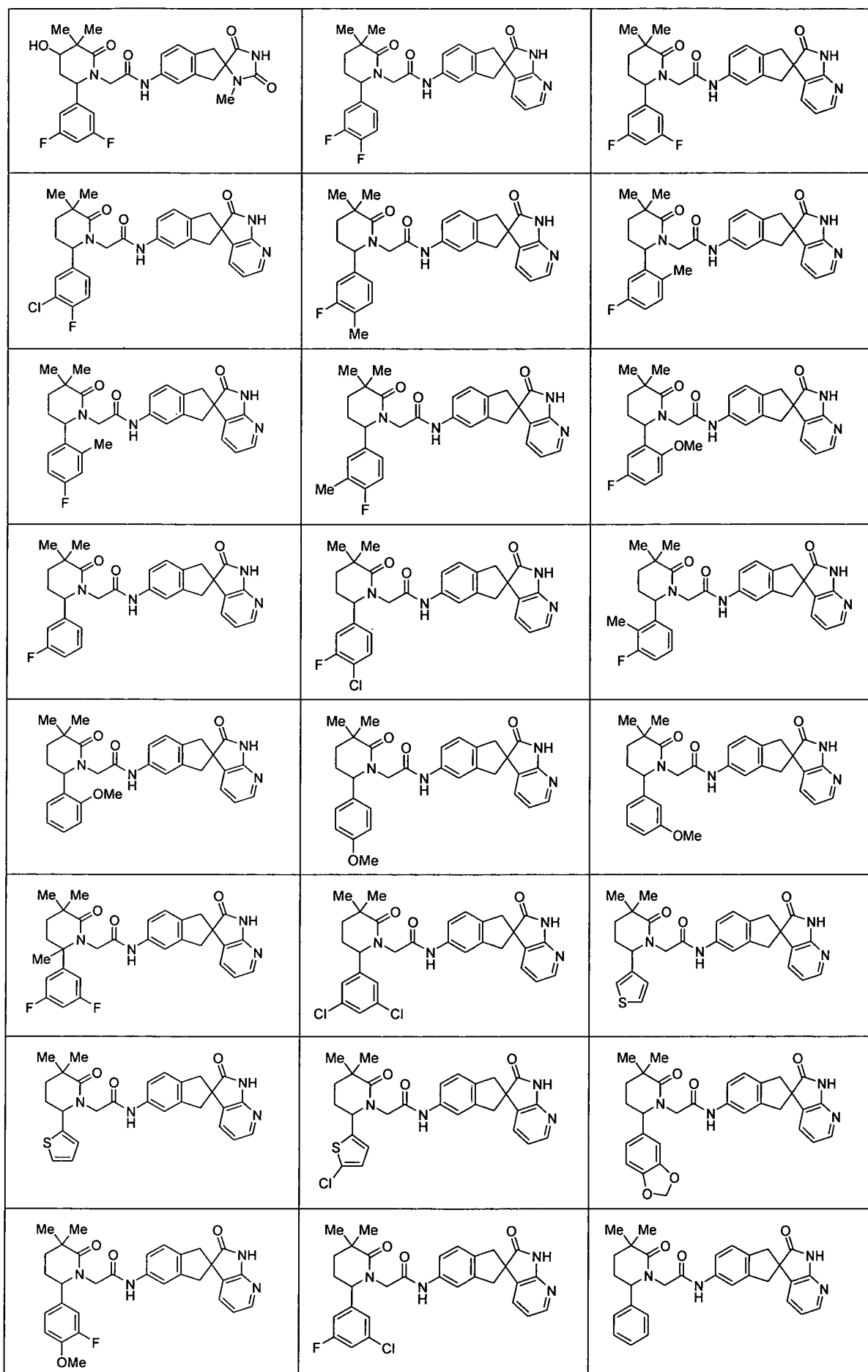
(3) fenila ou heterociclo, em que heterociclo é selecionado de: piridila, pirimidinila, pirazinila, tiazolila, tienila, triazolila, isoxazolila e morfolinila.

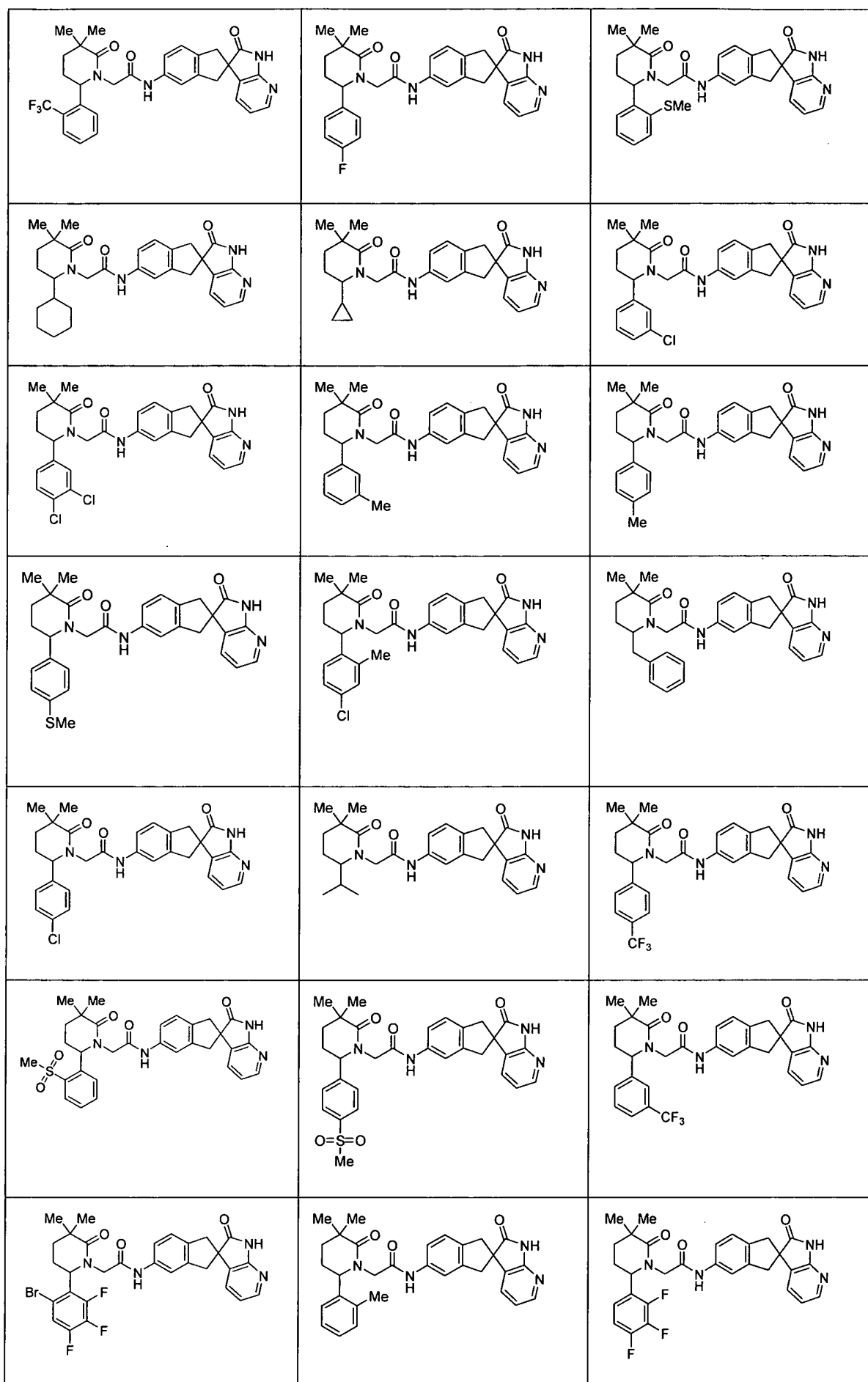
20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{16a} e R^{16b} e os átomos ao qual estes estão ligados unem-se para formar um anel selecionado de fenila, piridila e pirimidinila, cujo anel é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes cada um, independentemente selecionado de: halo, OR^a , e - alquila C_{1-4} , que é não substituído ou substituído por 1 a 3 flúor.

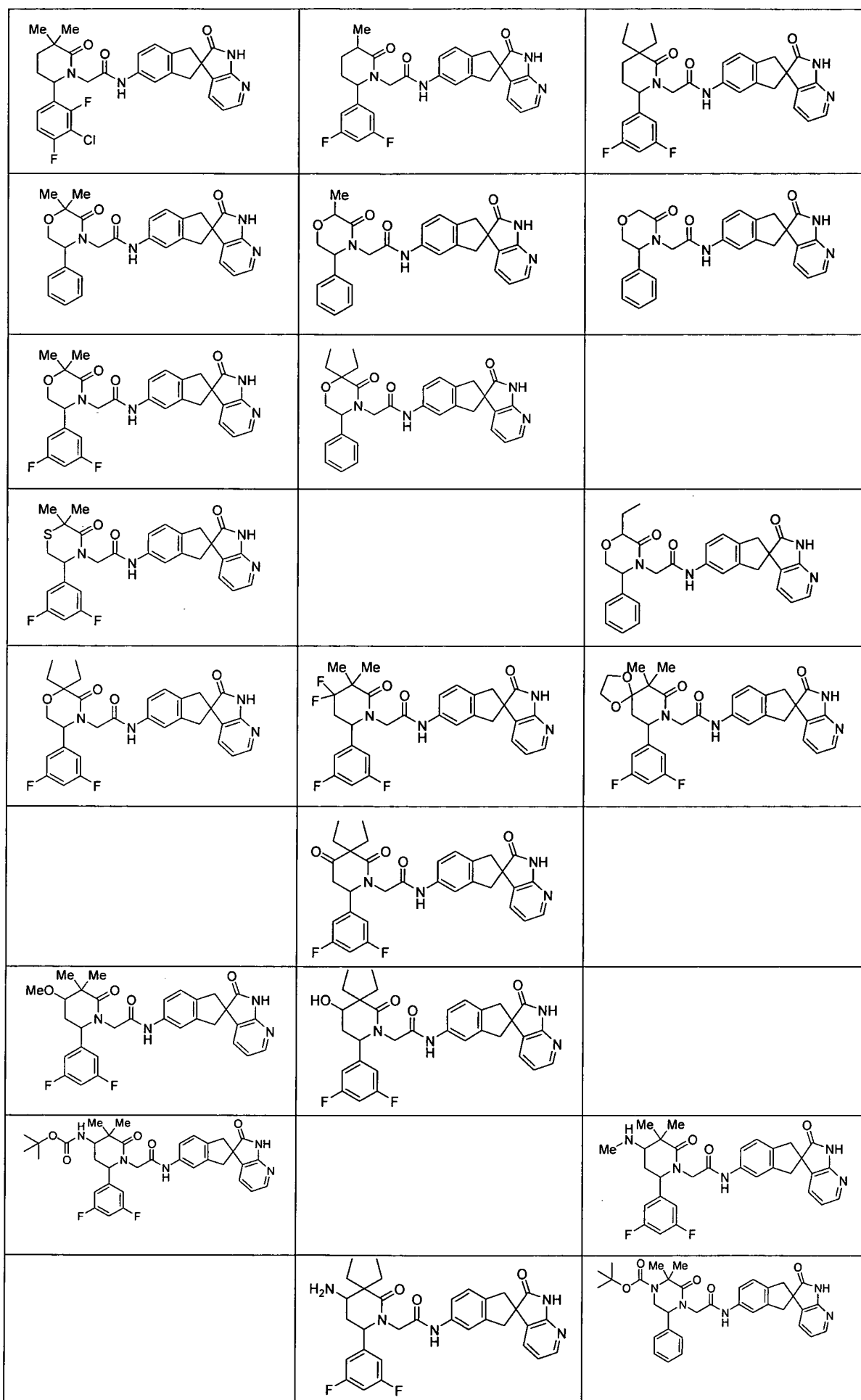
21. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

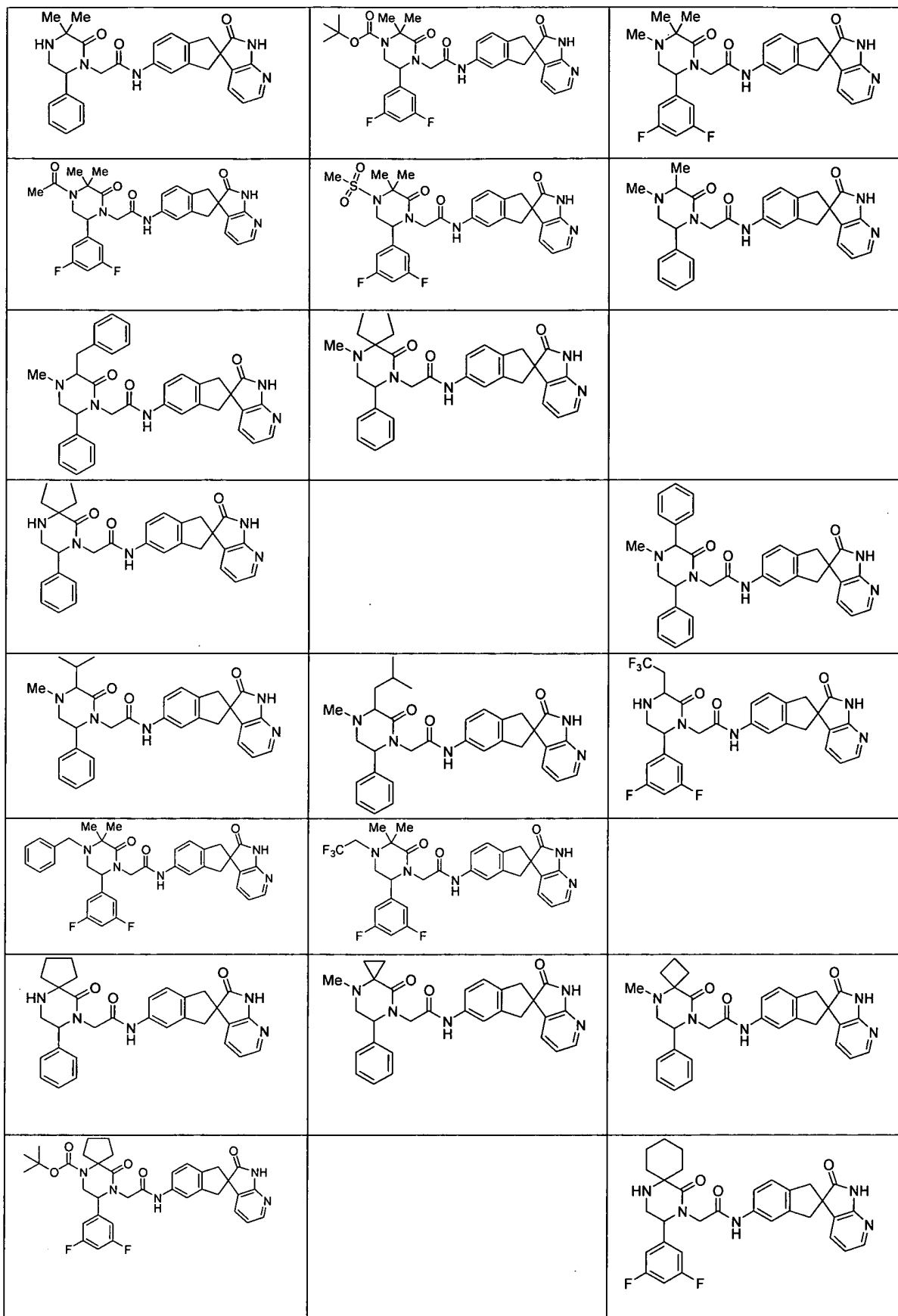


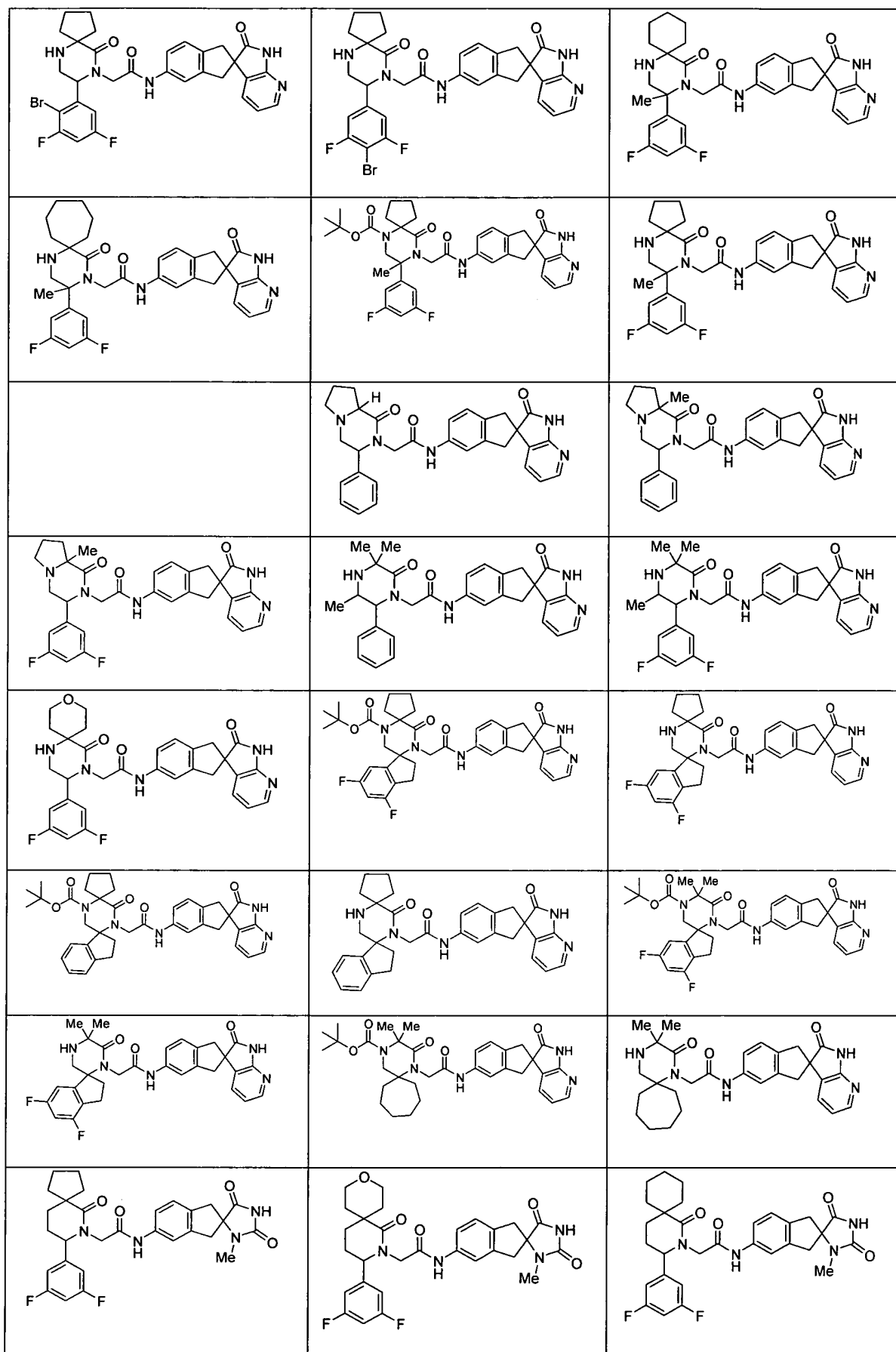












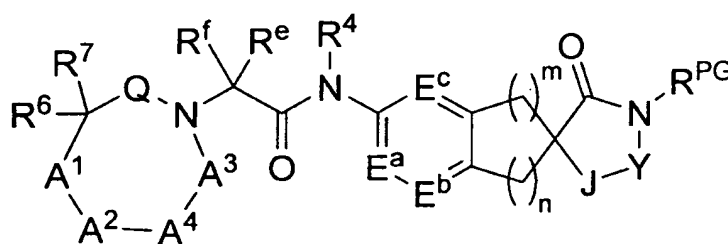
administração de uma quantidade eficaz do composto como definido na reivindicação 1.

- 5 24. Método para tratar, controlar, melhorar ou reduzir o risco de dor de cabeça, enxaqueca ou cefaléia vascular em um paciente mamífero em necessidade de tal, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto como definido na reivindicação 1.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA O ANTAGONISMO DE ATIVIDADE RECEPTORA DE CGRP EM UM MAMÍFERO, E PARA TRATAR, CONTROLAR, MELHORAR OU REDUZIR O RISCO DE DOR DE CABEÇA, ENXAQUECA OU CEFALÉIA VASCULAR”

Compostos da fórmula I:



I

(em que as variáveis A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , M , N , J , Q , R^4 , E^a , E^b , E^c , R^6 , R^7 , R^e , R^f , R^{PG} e Y são como descritas neste) que são antagonistas de receptores de CGRP e que são úteis no tratamento ou prevenção de doenças em que o CGRP está envolvido, tal como enxaqueca. A invenção também está direcionada a composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e o uso destes compostos e composições na prevenção ou tratamento de tais doenças em que CGRP está envolvido.