

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

(51) Classificação Internacional:

**C07D 401/12** (2011.01) **C07D 403/12** (2011.01)  
**A61K 31/454** (2011.01) **A61K 31/513** (2011.01)  
**A61K 31/54** (2011.01) **A61P 29/00** (2011.01)  
**A61P 35/00** (2011.01) **A61P 9/00** (2011.01)  
**A61P 11/00** (2011.01) **A61P 19/00** (2011.01)  
**C07D 401/14** (2011.01) **C07D 407/12** (2011.01)  
**C07D 407/14** (2011.01) **C07D 417/12** (2011.01)  
**C07D 417/14** (2011.01)

(22) Data de pedido: **2007.04.18**

(30) Prioridade(s): **2006.04.20 US 793697 P**  
**2007.01.05 US 883539 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.02.11**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.05.25**  
**140/2011**

(73) Titular(es):

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**  
**TURNHOUTSEWEG 30 B-2340 BEERSE BX**

(72) Inventor(es):

**CARL R. ILLIG** US  
**SHELLEY K. BALLENTINE** US  
**JINSHENG CHEN** US  
**RENEE LOUISE DESJARLAIS** US  
**SANATH K. MEEGALLA** US

(74) Mandatário:

**MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA**  
**AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE C-FMS QUINASE**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO DIRIGE-SE A COMPOSTOS DE FÓRMULA (I): EM QUE Z, X, J, R2 E W SÃO APRESENTADOS NA MEMÓRIA DESCRITIVA, BEM COMO SOLVATOS, HIDRATOS, TAUTÓMEROS E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, QUE INIBEM PROTEÍNAS TIROSINAS QUINASES, ESPECIALMENTE C-FMS QUINASE. OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) PODEM SER UTILIZADOS EM MÉTODOS DE TRATAMENTO DE DOENÇAS AUTO-IMUNES; E DOENÇAS COM UM COMPONENTE INFLAMATÓRIO; TRATAMENTO DE METÁSTASE DE CANCRO DO OVÁRIO, CANCRO DO ÚTERO, CANCRO DA MAMA, CANCRO DA PRÓSTATA, CANCRO DO PULMÃO, CANCRO DO CÓLON, CANCRO DO ESTÔMAGO, LEUCEMIA DAS CÉLULAS PILOSAS; E TRATAMENTO DA DOR, QUE INCLUI DOR NO ESQUELETO CAUSADA POR METÁSTASE TUMORAL OU OSTEOARTRITE, OU DOR NEUROGÉNICA, INFLAMATÓRIA E VISCERAL; BEM COMO OSTEOPOROSE, DOENÇA DE PAGET, E OUTRAS DOENÇAS EM QUE A RESSORÇÃO ÓSSEA MEDEIA A MORBIDEZ QUE INCLUI ARTRITE REUMATÓIDE, E OUTRAS FORMAS DE ARTRITE INFLAMATÓRIA, OSTEOARTRITE, FALHA DE PRÓTESE, SARCOMA OSTEOLÍTICO, MIELOMA E METÁSTASE TUMORAL NO OSSO.

**RESUMO****"COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE C-FMS QUINASE"**

A invenção dirige-se a compostos de Fórmula (I): em que Z, X, J, R<sup>2</sup> e W são apresentados na memória descritiva, bem como solvatos, hidratos, tautómeros e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, que inibem proteínas tirosinas quinases, especialmente c-fms quinase. Os compostos de fórmula (I) podem ser utilizados em métodos de tratamento de doenças auto-imunes; e doenças com um componente inflamatório; tratamento de metástase de cancro do ovário, cancro do útero, cancro da mama, cancro da próstata, cancro do pulmão, cancro do cólon, cancro do estômago, leucemia das células pilosas; e tratamento da dor, que inclui dor no esqueleto causada por metástase tumoral ou osteoartrite, ou dor neurogénica, inflamatória e visceral; bem como osteoporose, doença de Paget, e outras doenças em que a ressonância óssea medeia a morbidez que inclui artrite reumatóide, e outras formas de artrite inflamatória, osteoartrite, falha de prótese, sarcoma osteolítico, mieloma e metástase tumoral no osso.

## DESCRIÇÃO

### **"COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE C-FMS QUINASE"**

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A invenção refere-se a compostos novos que funcionam função como inibidores de proteína tirosina quinase. Mais particularmente, a invenção refere-se a compostos novos que funcionam como inibidores de c-fms quinase.

Proteínas quinases são enzimas que servem como componentes chave das vias de transdução de sinal pela catalisação da transferência do fosfato terminal da adenosina 5'-trifosfato (ATP) ao grupo hidroxil de resíduos tirosina, serina e treonina de proteínas. Como uma consequência, inibidores de proteína quinase e substratos são ferramentas valiosas para avaliar as consequências fisiológicas da activação de proteína quinase. A sobre-expressão ou expressão inapropriada de proteínas quinases normais ou mutantes em mamíferos tem demonstrado que desempenha papéis significativos no desenvolvimento de muitas doenças, incluindo cancro e diabetes.

As Proteínas quinases podem ser divididas em duas classes: aquelas que preferentemente fosforilam resíduos tirosina (proteínas tirosinas quinases) e aquelas que preferentemente fosforilam resíduos serina e/ou treonina (proteína serina/ treonina quinases). As proteínas tirosinas quinases realizam diversas funções variando desde estímulo de crescimento celular e diferenciação para deter de proliferação celular. Podem ser classificadas como proteínas tirosinas quinases receptoras ou proteínas tirosinas quinases intracelulares. As proteínas tirosinas quinases receptoras, que possuem um domínio de ligação de ligando extracelular e um domínio catalítico intracelular com actividade de tirosina quinase intrínseca, são distribuídas entre 20 subfamílias.

Receptor tirosina quinases da família do factor de crescimento epidérmico ("EGF"), que inclui receptores HER-1, HER-2/neu e HER-3, contêm um domínio de ligação extracelular, um domínio transmembrana e um domínio catalítico citoplasmático intracelular. A ligação de receptor leva ao início de processos de fosforilação dependente de tirosina quinase intracelular múltipla, que essencialmente resulta em transcrição de oncogene. O cancro de mama, colorrectal e próstata têm sido ligados a esta família de receptores.

Receptor de insulina ("IR") e receptor do factor de crescimento similar a insulina I ("IGF-1R") são estruturalmente e funcionalmente relacionados, mas exercem efeitos biológicos distintos. A sobre-expressão de IGF-1R tem sido associada a cancro de mama.

Receptores de factor de crescimento derivado de plaquetas ("PDGF") mediam respostas celulares que incluem a proliferação, migração e sobrevivência e incluem PDGFR, o receptor de factor de célula estaminal (c-kit) e c-fms. Estes receptores têm sido ligados a doenças tais como aterosclerose, fibrose e vitreoretinopatia proliferativa.

Receptores de factor de crescimento de fibroblasto ("FGR") consistem em quatro receptores que são responsáveis pela produção de vasos sanguíneos, para o desenvolvimento das extremidades, e para o crescimento e diferenciação de numerosos tipos celulares.

Factor de crescimento endotelial vascular ("VEGF"), um potente mitógeno de células endoteliais, é produzido em quantidades elevadas por muitos tumores, incluindo carcinomas de ovários. Os receptores conhecidos para VEGF são designados como VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Um grupo relacionado de receptores, tie-1 e tie-2 quinases, foram identificados em endotélio vascular e células hematopoiéticas. Receptores de VEGF têm sido ligados a vasculogénese e angiogénese.

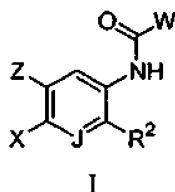
Proteínas tirosinas quinases intracelulares são também conhecidas como proteínas tirosinas quinases não-receptoras. Mais de 24 quinases deste tipo foram identificadas e foram classificadas em 11 subfamílias. A serina/treonina proteínas quinases, como as proteínas tirosinas quinases celulares, são predominantemente intracelulares.

Diabetes, angiogénese, psoríase, reestenose, doenças oculares, esquizofrenia, artrite reumatóide, doença cardiovascular e cancro são exemplos de condições patogénicas que têm sido ligadas a actividade de proteína tirosina quinase anormal. Assim, existe uma necessidade de inibidores selectivos e potentes de molécula pequena de proteína tirosina quinase. Patentes U.S. nº 6.383.790; 6.346.625; 6.235.746; 6.100.254 e Pedidos de patentes internacionais PCT documento WO 01/47897, documento WO 00/27820 e documento WO 02/068406 são indicativos de tentativas recentes de sintetizar tais inibidores.

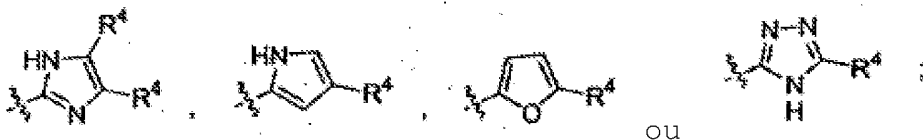
O documento US 2005/113566 revela compostos que funcionam como inibidores de proteína tirosina quinase, mais especificamente, inibidores de c-fms quinase. Os documentos documento WO 2006/047277, documento WO 2006/047504 e documento US 2006/148812 revelam compostos que funcionam como inibidores de proteína tirosina quinase, mais especificamente, inibidores de c-fms quinase e métodos de tratamento de doenças auto-imunes, doenças com um componente inflamatório, metástase, dor, osteoporose, doença de Paget e doenças em que a ressonância óssea medeia a morbidez.

#### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A invenção trata da necessidade actual necessidade para inibidores selectivos e potentes de proteína tirosina quinase proporcionando inibidores potentes de c-fms quinase. A invenção dirige-se aos compostos novos de Fórmula I:



ou um solvato, hidrato, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: W é



em que  $R^4 = H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, -\text{alquil } C_{(1-3)}, -CO_2R^5, CONR^6R^7, C\equiv CR^8$  ou  $CN$ ; em que

$R^5 = H$ , ou  $-\text{alquil } C_{(1-3)}$ ;

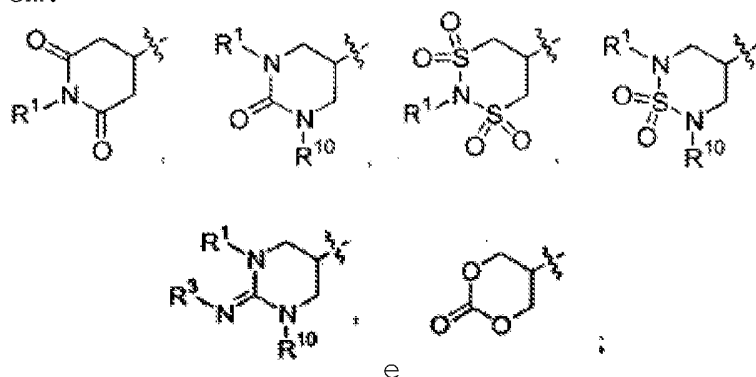
$R^6 = H$ , ou  $-\text{alquil } C_{(1-3)}$ ;

$R^7 = H$ , ou  $-\text{alquil } C_{(1-3)}$ ; e

$R^8 = H, -CH_2OH$ , ou  $-CH_2CH_2OH$ ;

$R^2$  é cicloalquilo (que inclui ciclohexenilo, e cicloheptenil), cicloalcenilo espiro-substituído (que inclui espiro[2,5]oct-5-enilo, espiro[3,5]non-6-enilo, espiro[4,5]dec-7-enilo, e espiro[5,5]undec-2-enil) heterociclilo (que inclui piperidinilo), piperidinilo espiro-substituído (que inclui 3-aza-espiro[5,5]undecanilo, e 8-aza-espiro[4,5]decanilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, ou dihidropiranilo, qualquer um dos quais podem ser independentemente substituído com um ou dois de cada um dos seguintes: cloro, flúor, hidroxil alquil  $C_{(1-3)}$ , e alquil  $C_{(1-4)}$  (os ditos cicloalquilos substituídos incluem 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4,4-dietil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 4-etil ciclohexenilo, 4-n-propilo ciclohexenilo, 4-iso-propilo ciclohexenilo, e

4-*terc*-butilo ciclohexenilo; os ditos piperidinilos substituídos incluem 4-metilo piperidinilo, 4-etilo piperidinilo, 4-(1'-hidroxiet-2'il)piperidinilo, e 4,4 dimetilo piperidinilo); X é seleccionado do grupo que consiste em:



em que  $R^1$  e  $R^{10}$  são independentemente  $H$ ,  $-CH_3$ , ou alquil  $-C_2$  a  $C_5$  opcionalmente substituído com 1 ou 2 de:  $Me$ ,  $Et$ ,  $OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $NMe_2$ ,  $NHEt$ ,  $NEt_2$ , pirrolidinilo, piridilo, morfolino,  $CONH_2$ , ou  $COOH$  e tal que quando quaisquer dois heteroátomos são unidos ao dito grupo alquil  $C_2$  a  $C_5$  existe pelo menos dois átomos de carbono entre eles, e  $R^3$  é  $-SO_2Me$ ,  $SO_2Et$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-NO_2$ , ou  $-CN$ ; em que  $R^9 = H$ , ou alquil  $C_{(1-3)}$ ;

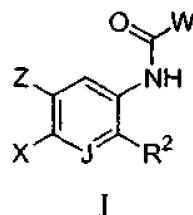
Z é  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ , alquil  $C_1-C_3$  ou  $-CH_2OH$ ; e

J é  $CH$  ou  $N$ .

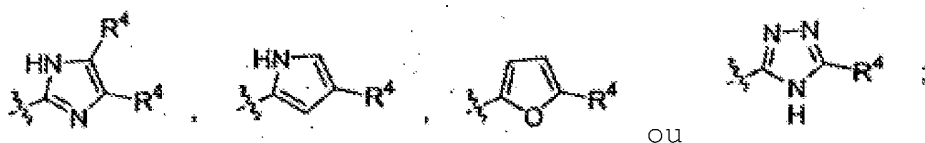
No presente documento e do começo ao fim deste pedido de patente, os termos " $Me$ ", " $Et$ ", " $Pr$ ", e " $Bu$ " referem-se a metilo, etilo, propilo, e butilo respectivamente.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção dirige-se aos compostos novos de Fórmula I:



ou um solvato, hidrato, tautómero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: W é



em que  $R^4 = H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, -\text{alquil } C_{(1-3)}, -CO_2R^5, CONR^6R^7, C-CR^8,$  ou  $CN$ ; em que

$R^5 = H,$  ou  $-\text{alquil } C_{(1-3)};$

$R^6 = H,$  ou  $-\text{alquil } C_{(1-3)};$

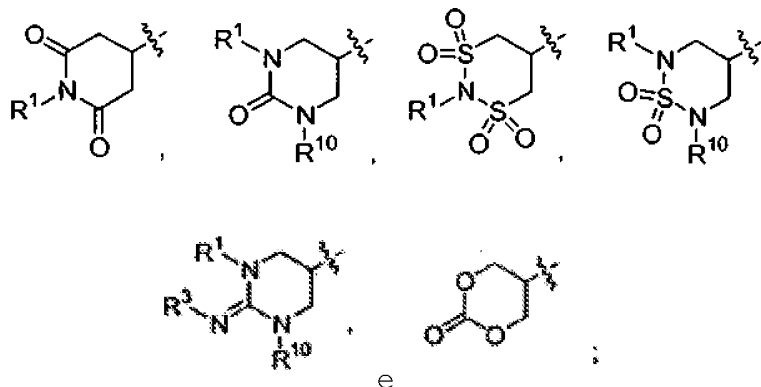
$R^7 = H,$  ou  $-\text{alquil } C_{(1-3)};$  e

$R^8 = H, -CH_2OH,$  ou  $-CH_2CH_2OH;$

$R^2$  é cicloalquilo (que inclui ciclohexenilo, e cicloheptenilo), cicloalcenilo espiro-substituído (que inclui espiro[2,5]oct-5-eno, espiro[3,5]non-6-eno, espiro[4,5]dec-7-eno, e espiro[5,5]undec-2-eno) heterociclilo (que inclui piperidinilo), piperidinilo espiro-substituído (que inclui 3-aza-espiro[5,5]undecano, e 8-aza-espiro[4,5]decano), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, ou dihidropiranilo, qualquer um dos quais podem ser independentemente substituído com um ou dois de cada um dos seguintes: cloro, flúor, hidroxil alquil  $C_{(1-3)},$  e alquil  $C_{(1-4)}$  (os ditos cicloalquilos substituídos incluem 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4,4-dietil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 4-etil ciclohexenilo, 4-n-propilo ciclohexenilo, 4-iso-propilo ciclohexenilo, e 4-*terc*-butilo ciclohexenilo; os ditos piperidinilos substituídos incluem 4-metilo piperidinilo, 4-etilo



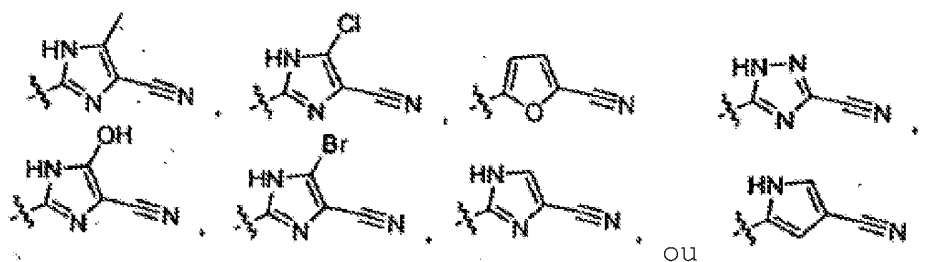
piperidinilo, 4-(1'hidroxi-2'il)piperidinilo, e 4,4 dimetilo piperidinil); X é seleccionado do grupo que consiste em:



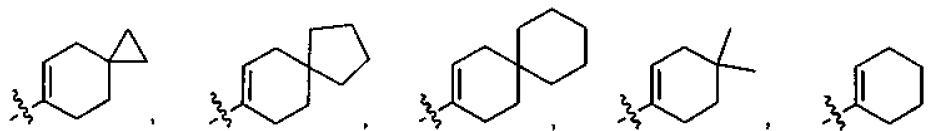
em que  $R^1$  e  $R^{10}$  são independentemente H,  $-CH_3$ , ou alquil  $-C_2$  a  $C_5$  opcionalmente substituído com um ou dois de: Me, Et, OH,  $NH_2$ , NMe,  $NMe_2$ , NEt,  $NEt_2$ , pirrolidinilo, piridilo, morfolino,  $CONH_2$ , ou  $COOH$  e tal que quando quaisquer dois heteroátomos são unidos ao dito grupo alquil  $C_2$  a  $C_5$  existe pelo menos dois átomos de carbono entre eles, e  $R^3$  é  $-SO_2Me$ ,  $-SO_2Et$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-NO_2$ , ou  $-CN$ ; em que  $R^9$  = H, ou alquil  $C_{(1-3)}$ ; Z é H, F, Cl, Br, alquil  $C_{1-3}$  ou  $-CH_2OH$ ; e J é CH ou N.

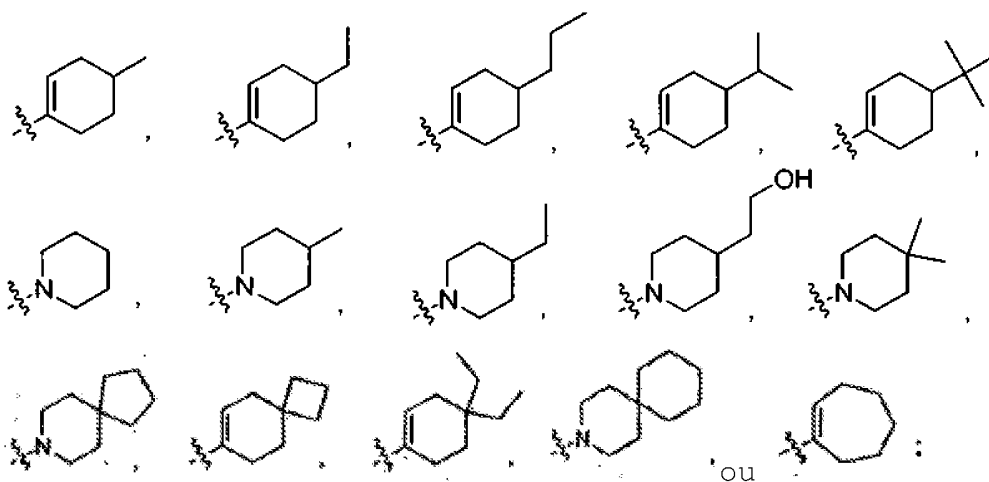
Numa forma de realização preferida da invenção:

W é

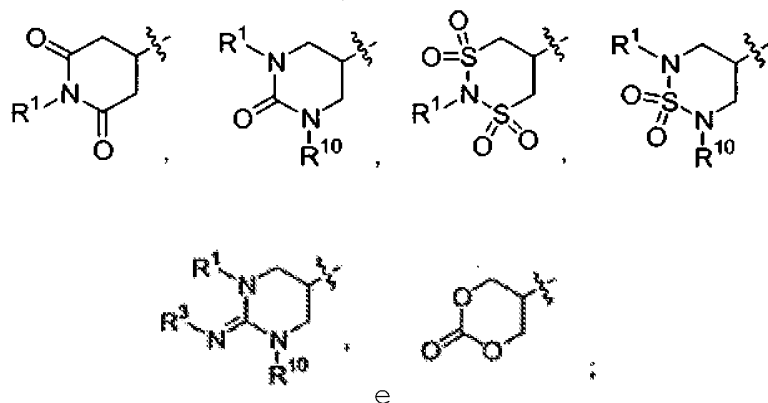


$R^2$  é





X é seleccionado do grupo que consiste em:



em que  $R^1$  e  $R^{10}$  são independentemente H,  $-\text{CH}_3$ , ou alquil  $-\text{C}_2$  a  $\text{C}_5$  opcionalmente substituído com 1 ou 2 de: Me, Et, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHMe}$ ,  $\text{NMe}_2$ ,  $\text{NHEt}$ ,  $\text{NEt}_2$ , pirrolidinilo, piridilo, morfolino,  $\text{CONH}_2$ , ou  $\text{COOH}$  e tal que quando quaisquer dois heteroátomos são unidos ao dito grupo alquil  $\text{C}_2$  a  $\text{C}_5$  existe pelo menos dois átomos de carbono entre eles, e

$R^3$  é  $-\text{SO}_2\text{Me}$ ,  $\text{SO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ , ou  $-\text{CN}$ ;

em que  $R^9 = \text{H}$ , ou alquil  $\text{C}_{(1-3)}$ ;

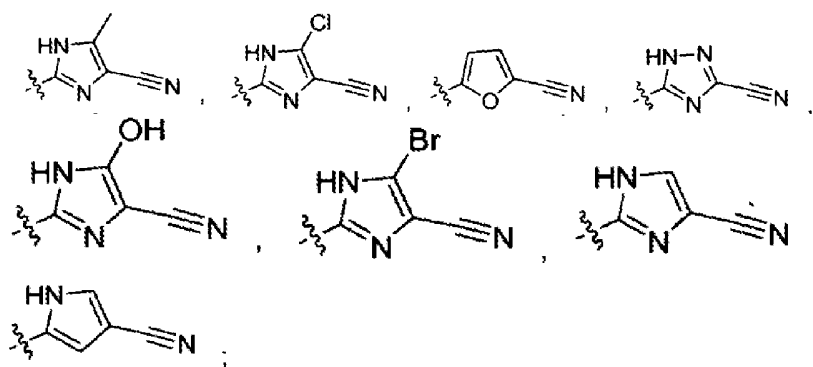
Z é H, F, Cl, Br, alquil  $\text{C}_{1-3}$  ou  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ; e

J é CH ou N;

bem como solvatos, hidratos, tautómeros e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

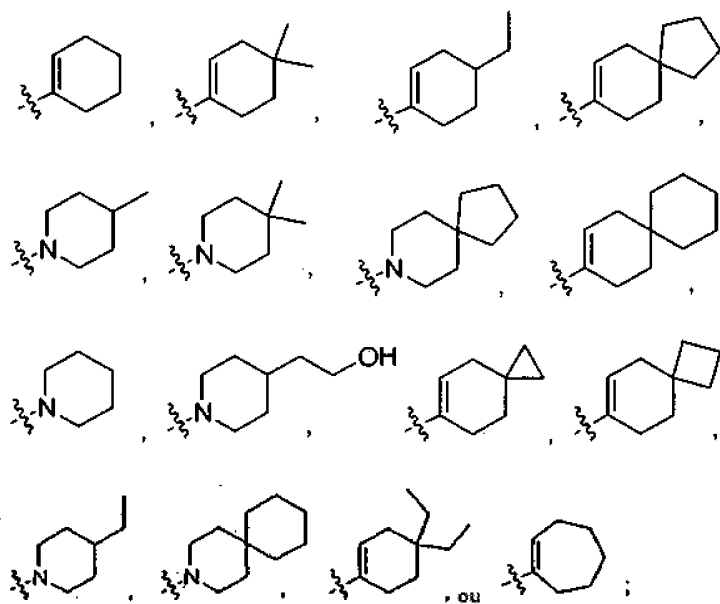
Em outra forma de realização da invenção:

W é

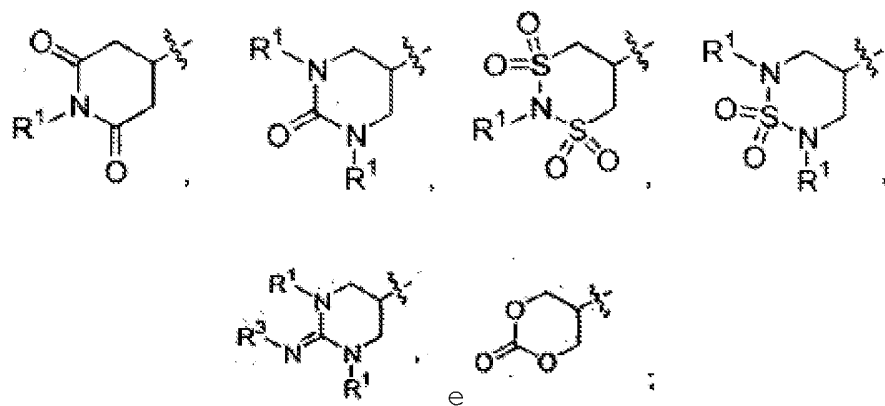


ou

R<sup>2</sup> é



X é seleccionado do grupo que consiste em:



em que  $R^1$  é H,  $-CH_3$ , ou alquil  $-C_2$  a  $C_5$  opcionalmente substituído com um ou dois de: Me, Et, OH,  $NH_2$ , NHMe, NMe<sub>2</sub>, NHet, NEt<sub>2</sub>, pirrolidinilo, piridilo, morfolino,  $CONH_2$ , ou COOH e tal que quando quaisquer dois heteroátomos são unidos a dito grupo alquil  $C_2$  a  $C_5$  existe pelo menos dois átomos de carbono entre eles, e

$R^3$  é  $-SO_2Me$ ,  $SO_2Et$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-NO_2$ , ou  $-CN$ ;

em que  $R^9$  = H, ou alquil  $C_{(1-3)}$ ;

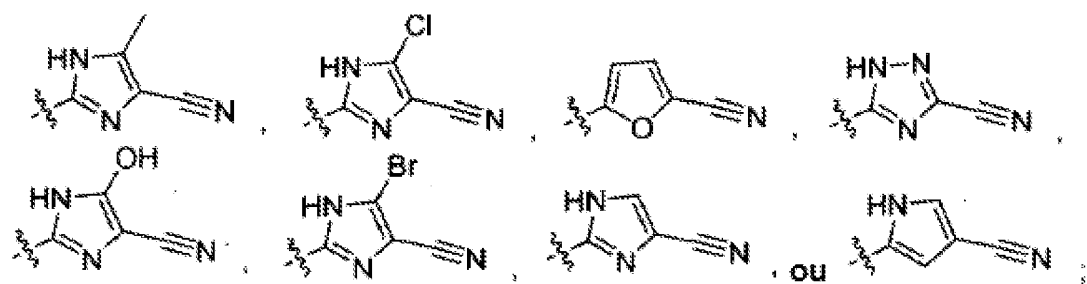
Z é H, alquil  $C_1-C_3$  ou  $-CH_2OH$ ; e

J é CH ou N;

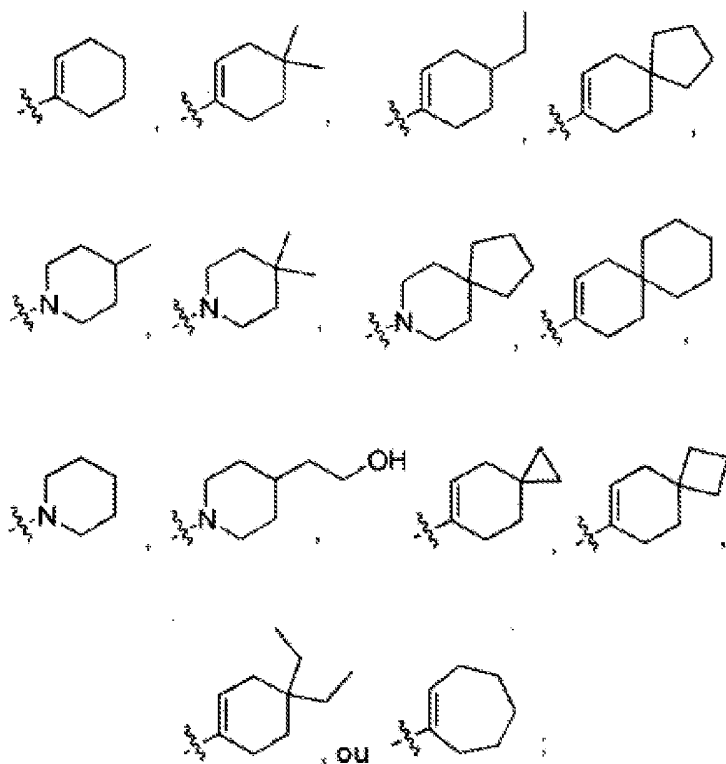
e solvatos, hidratos, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em outra forma de realização da invenção:

W é



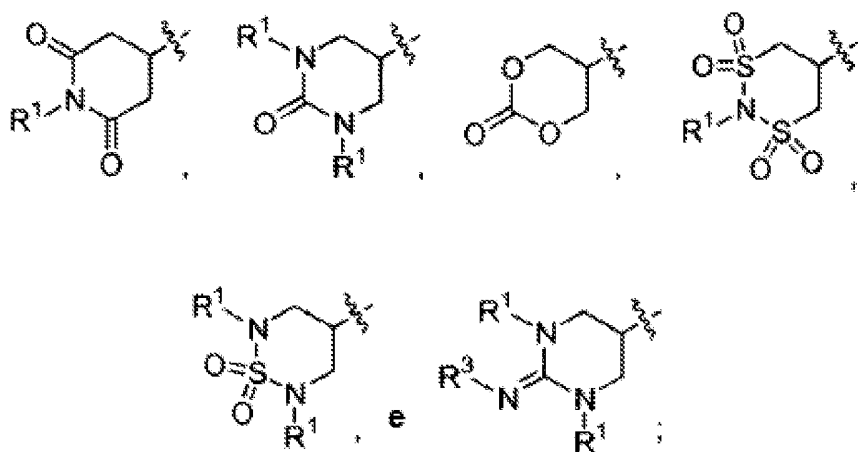
$R^2$  é



Z é H, ou  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ;

J é CH;

X é seleccionado do grupo que consiste em



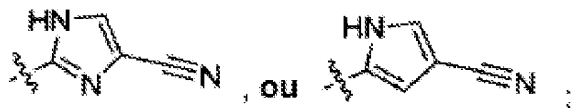
em que  $\text{R}^1$  é H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , ou  $-\text{CH}_3$ ; e

$\text{R}^3$  é  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ , ou  $-\text{CN}$ ;

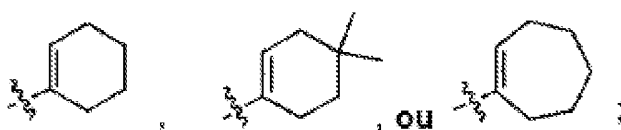
e solvatos, hidratos, tautómeros e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em outra forma de realização da invenção:

W é



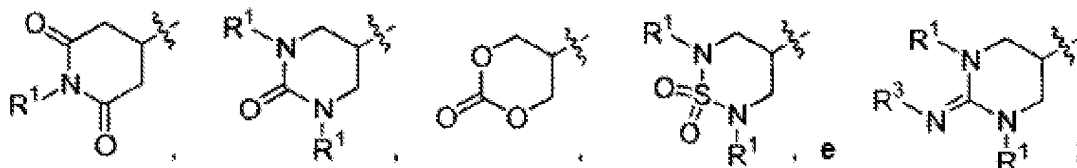
R<sup>2</sup> é



Z é H, ou -CH<sub>2</sub>OH;

J é CH;

X é seleccionado do grupo que consiste em



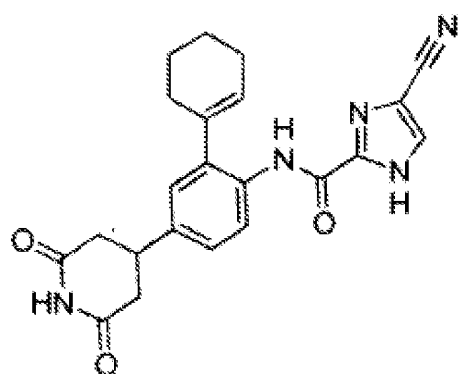
em que R<sup>1</sup> é H, ou -CH<sub>3</sub>; e

R<sup>3</sup> é -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ou -CN;

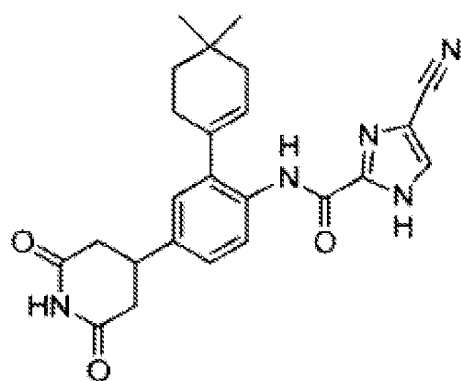
e solvatos, hidratos, tautómeros e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Uma forma de realização da invenção é compostos seleccionados do grupo que consiste nos compostos dos Exemplos 1 e 3 a 53, solvatos, hidratos, tautómeros e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos, e qualquer combinação dos mesmos.

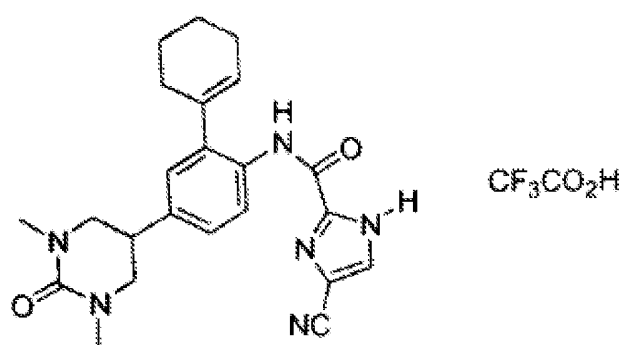
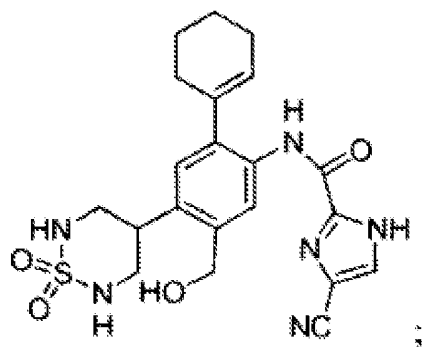
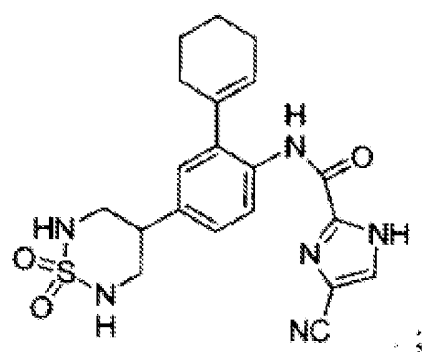
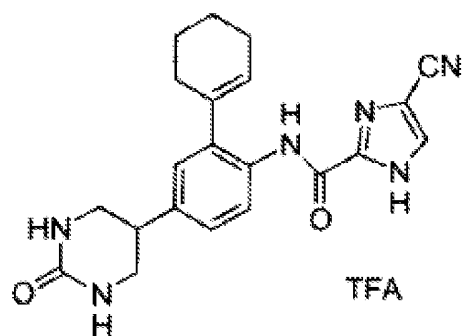
Ainda outra forma de realização é compostos seleccionados do grupo que consiste em:



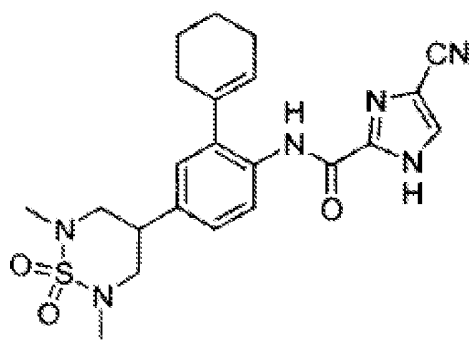
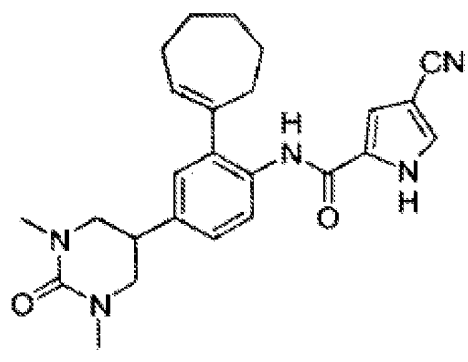
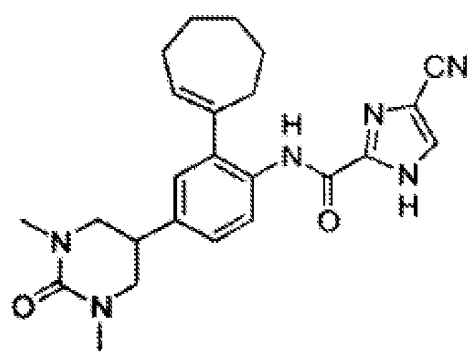
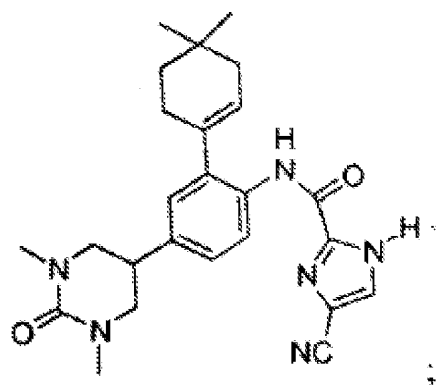
;

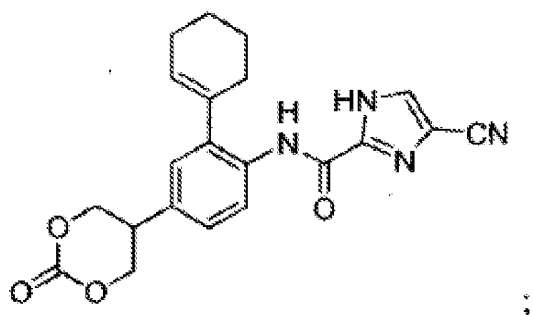
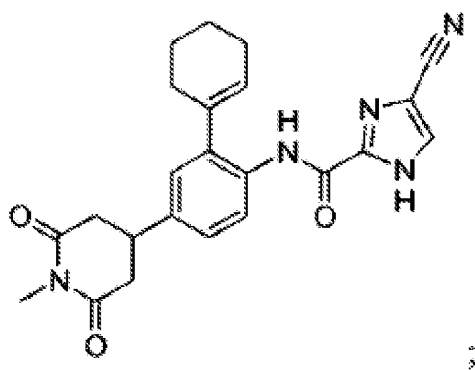
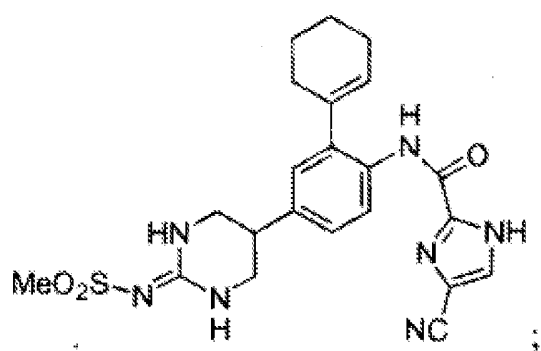
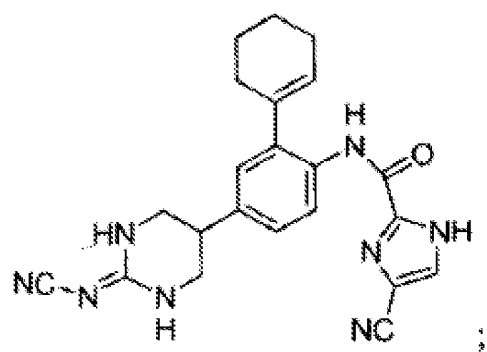


;



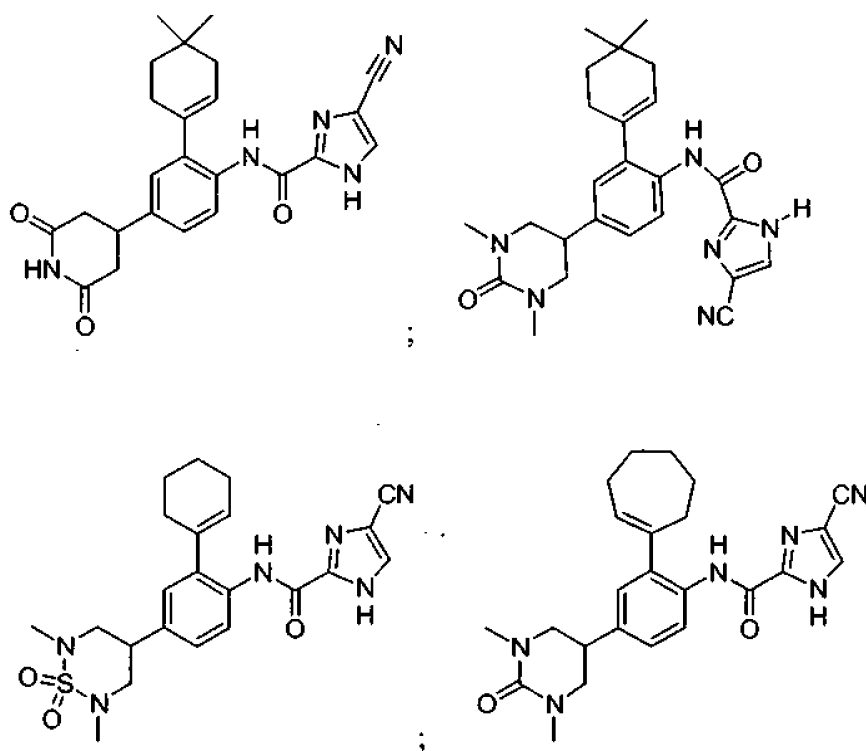






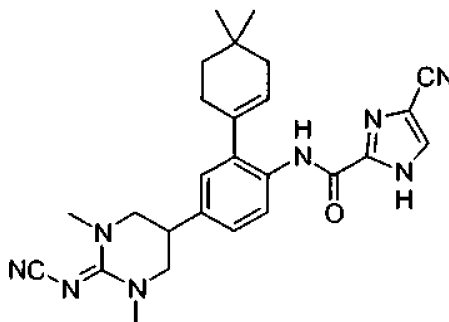
e solvatos, hidratos, tautómeros e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os compostos desta forma de realização estão nos Exemplos 1-15.

Ainda outra forma de realização é um composto seleccionado do grupo que consiste em:



e solvatos, hidratos, tautómeros e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os compostos desta forma de realização estão nos Exemplos 3, 8, 9, e 11.

Outra forma de realização é o composto



e solvatos, hidratos, tautómeros e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. O composto desta forma de realização é o Exemplo 54.

A invenção também se refere a compostos de fórmula I para utilização em métodos de inibição de actividade de proteína tirosina quinase num mamífero por administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I. Uma tirosina quinase preferida é c-fms.

Considera-se que a invenção inclua as formas enantiomérica, diastereomérica e tautomérica de todos os compostos de Fórmula I bem como suas misturas racémicas. Além disso, alguns dos compostos representados pela Fórmula I podem ser pró-fármacos, isto é, derivados de um fármaco actuante que possuem capacidades superiores de distribuição e valor terapêutico em comparação com o fármaco actuante. Os pró-fármacos são transformados em fármacos activos por processos químicos ou enzimáticos *in vivo*.

### **Definições**

O termo "alquilo" refere-se tanto a radicais de cadeia linear como ramificada de até 12 átomos de carbono, preferentemente até 6 átomos de carbono, a menos que de outra forma indicado, e inclui, mas não é limitado a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo e dodecilo.

O termo "hidroxialquilo" refere-se tanto a radicais de cadeia linear como ramificada de até 6 átomos de carbono, em que um átomo de hidrogénio foi substituído com um grupo OH.

O termo "hidroxialquilamino" refere-se a um grupo hidroxialquilo em que um átomo de hidrogénio da cadeia de carbono foi substituído com um grupo amino, em que o azoto é o ponto de união ao resto da molécula.

O termo "cicloalquilo" refere-se a um anel saturado ou parcialmente insaturado composto de desde 3 até 8 átomos de carbono. Até quatro substituintes de alquilo podem opcionalmente estar presentes no anel. Os exemplos incluem ciclopropilo, 1,1-dimetilo ciclobutilo, 1,2,3-trimetilciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, e 4,4-dimetil ciclohexenilo.

O termo "aminoalquilo" refere-se a pelo menos um grupo amino primário ou secundário ligado a qualquer átomo de carbono juntamente com uma cadeia de alquilo, em que um grupo alquilo é o ponto de união ao resto da molécula.

O termo "alquilamino" refere-se a um amino com um substituinte alquilo, em que o grupo amino é o ponto de união ao resto da molécula.

O termo "dialquilamino" refere-se a um amino com dois substituintes de alquilo, em que o grupo amino é o ponto de união ao resto da molécula.

O termo "heteroaromático" ou "heteroarilo" refere-se a sistemas de anel aromático de 5 a 7 membros mono- ou 8 a 10 membros bicíclico, qualquer anel dos quais pode consistir em de um a quatro heteroátomos seleccionados de N, O ou S onde os átomos de azoto e enxofre podem existir em qualquer estado de oxidação permitido. Os exemplos incluem benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo e tienilo.

O termo "heteroátomo" refere-se a um átomo de azoto, um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre em que os átomos de azoto e enxofre podem existir em quaisquer estados de oxidação permitidos.

O termo "alcoxi" refere-se a radicais de cadeia linear ou ramificada de até 12 átomos de carbono, a menos que de outra forma indicado, ligados a um átomo de oxigénio. Os exemplos incluem metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi e butoxi.

O termo "arilo" refere-se a sistemas de anel aromático monicíclico ou bicíclico que contém desde 6 a 12 carbonos no anel. Os substituintes de alquilo podem opcionalmente estar presentes no anel. Os exemplos incluem benzeno, bifenilo e naftaleno.

O termo "aralquilo" refere-se a um grupo alquil  $C_{1-6}$  que contém um substituinte arilo. Os exemplos incluem benzilo, feniletilo ou 2-naftilmetilo.

O termo "sulfonilo" refere-se ao grupo  $-S(O)_2R_a$ , onde  $R_a$  é hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo e heteroaralquilo. Um "agente de sulfonilação" adiciona o grupo  $-S(O)_2R_a$  a uma molécula.

O termo "cicloalcenilo espiro-substituído" refere-se a um par de anéis cicloalquilo que compartilham um átomo de carbono individual e em que pelo menos um dos anéis é parcialmente insaturado, por exemplo:



O termo "heterociclilo espiro-substituído" refere-se a um anel cicloalquilo e heterociclilo que compartilham um átomo de carbono individual, por exemplo:



*Utilizações Terapêuticas*

Os compostos de Fórmula I representam novos inibidores potentes de proteínas tirosinas quinases, tais como c-fms, e podem ser úteis na prevenção e tratamento de distúrbios que resultam de acções destas quinases.

A invenção também proporciona compostos de fórmula I para utilização em métodos de inibição de uma proteína tirosina quinase que compreende colocar em contacto a proteína tirosina quinase com uma quantidade inibitória eficaz de pelo menos um dos compostos de Fórmula I. Uma tirosina quinase preferida é c-fms. Os compostos da presente invenção são também inibidores de actividade de FLT3 de tirosina quinase. Numa forma de realização de inibição de uma proteína tirosina quinase, pelo menos um dos compostos de Fórmula I é combinado com um inibidor de tirosina quinase conhecido.

Em várias formas de realização da invenção, as proteínas tirosinas quinases inibidas pelos compostos de Fórmula I estão localizadas em células, num mamífero ou *in vitro*. No caso de mamíferos, que incluem seres humanos, é administrada uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma farmacologicamente aceitável de pelo menos um dos compostos de Fórmula 1.

A invenção proporciona ainda compostos de fórmula I para utilização em métodos de tratamento do cancro em mamíferos, que incluem seres humanos, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacologicamente aceitável de pelo menos um composto de Fórmula I. Os cancros exemplares incluem, mas não são limitados a, leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica aguda, cancro do ovário, cancro do útero, cancro da próstata, cancro do pulmão, cancro da mama, cancro do cólon, cancro do estômago, e leucemia das células pilosas. A invenção também proporciona métodos de tratamento de certas lesões pré-cancerosas que incluem mielofibrose. Numa forma de realização da invenção, uma quantidade eficaz de

pelo menos um composto de Fórmula I é administrada em combinação com uma quantidade eficaz de um agente quimioterapêutico.

A invenção proporciona ainda compostos de fórmula I para utilização em métodos de tratamento e prevenção da metástase que surgem de câncros que incluem, mas não são limitados a, câncer do ovário, câncer do útero, câncer da mama, câncer da próstata, câncer do pulmão, câncer do cólon, câncer do estômago, e leucemia das células pilosas.

A invenção proporciona ainda compostos de fórmula I para utilização em métodos para o tratamento de osteoporose, doença de Paget, e outras doenças em que a reabsorção óssea medeia a morbidez que inclui artrite reumatóide e outras formas de artrite inflamatória, osteoartrite, falha de prótese, sarcoma osteolítico, mieloma, e metástase tumoral no osso como ocorre com frequência em câncros que incluem, mas não são limitados a, câncer da mama, câncer da próstata e câncer do cólon.

A invenção também proporciona compostos de fórmula I para utilização em métodos de tratamento de dor, em particular dor no esqueleto causada por metástase tumoral ou osteoartrite, bem como dor neurogênica, inflamatória e visceral.

A invenção também proporciona compostos de fórmula I para utilização em métodos de tratamento de doenças cardiovasculares, inflamatórias e auto-imunes em mamíferos, que incluem seres humanos, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma farmacologicamente aceitável de pelo menos um dos compostos de Fórmula I. Os exemplos de doenças com um componente inflamatório incluem glomerulonefrite, doença inflamatória intestinal, falha de prótese, sarcoidose, doença pulmonar obstrutiva congestiva, fibrose pulmonar idiopática, asma, pancreatite, infecção por VIH, psoríase, diabetes, angiogênese relacionada com tumor, degeneração macular



relacionada com a idade, retinopatia diabética, reestenose, esquizofrenia ou demência de Alzheimer. Estes podem ser efectivamente tratados com compostos desta invenção. Outras doenças que podem ser efectivamente tratadas incluem, mas não são limitadas a aterosclerose e hipertrofia cardíaca. As doenças auto-imunes tais como lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide e outras formas de artrite inflamatória, psoríase, Síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, ou uveíte, podem também ser tratados com compostos desta invenção.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" como é utilizado no presente documento, significa essa quantidade do composto activo ou agente farmacêutico que promove a resposta biológica ou medicinal num sistema de tecidos, animal ou de ser humano que está a ser pesquisado por um investigador, veterinário, doutor médico ou outro clínico, que inclui alívio, prevenção, tratamento, ou o atraso do aparecimento ou progressão dos sintomas da doença ou distúrbio a ser tratado.

Quando são utilizados como inibidores de proteína tirosina quinase, os compostos da invenção podem ser administrados numa quantidade eficaz dentro do intervalo de dosagem de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g, em doses diárias únicas ou divididas. A dosagem administrada será afectada por factores tais como a via de administração, a saúde, peso e idade do receptor, a frequência do tratamento e a presença de tratamentos concorrentes e não relacionados.

É também aparente a um perito na especialidade que a dose terapeuticamente eficaz para os compostos da presente invenção ou uma composição farmacêutica dos mesmos variará de acordo com o efeito desejado. Portanto, dosagens óptimas a serem administradas podem ser prontamente determinadas por um perito na especialidade e variará com o composto

particular utilizado, o modo de administração, a potência da preparação, e o avanço da condição da doença. Além disso, os factores associados ao indivíduo particular a ser tratado, que inclui idade, peso, dieta do indivíduo e tempo de administração, resultará na necessidade de ajustar a dose a um nível terapêutico apropriado. As dosagens acima são assim exemplares do caso médio. Podem, claro, haver casos individuais onde intervalos de dosagem mais altos ou mais baixos são atribuídos, e tais estão dentro do âmbito desta invenção.

Os compostos de Fórmula 1 podem ser formulados em composições farmacêuticas que compreendem quaisquer transportadores farmacêuticamente aceitáveis conhecidos. Os transportadores exemplares incluem, mas não são limitados a, quaisquer solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos e agentes isotónicos adequados. Os excipientes exemplares que podem também ser componentes da formulação incluem cargas, ligantes, agentes desintegrantes e lubrificantes.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amónio quaternário que são formados de bases ou ácidos orgânicos ou inorgânicos. Os exemplos de tais sais de adição de ácido incluem acetato, adipato, benzoato, benzenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, cloridrato, bromidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato e tartrato. Sais de base incluem sais de amónio, sais de metal alcali tais como sais de sódio e potássio, sais de metal alcalino terroso tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas tais como sais de diciclohexilamino e sais com aminoácidos tais como arginina. Também, os grupos que contêm azoto básico podem ser quaternizados com, por exemplo, haletos de alquila.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas por quaisquer meios que conseguem seu propósito pretendido. Os exemplos incluem a administração por vias parentérica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal ou ocular. Alternativamente ou concorrentemente, a administração pode ser pela via oral. As formulações adequadas para a administração parentérica incluem soluções aquosas dos compostos activos em forma solúvel em água, por exemplo, sais solúveis em água, soluções ácidas, soluções alcalinas, soluções dextrose-água, soluções de hidratos de carbono isotónicas e complexos de inclusão de ciclodextrina.

A presente invenção também abrange um método de fabrico de uma composição farmacêutica que compreende misturar um transportador farmacêuticamente aceitável com quaisquer dos compostos da presente invenção. Adicionalmente, a presente invenção inclui composições farmacêuticas feitas pela mistura de um transportador farmacêuticamente aceitável com qualquer dos compostos da presente invenção. Como é utilizado no presente documento, o termo "composição" pretende abranger um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulta, directamente ou indirectamente, das combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

#### ***Polimorfos e Solvatos***

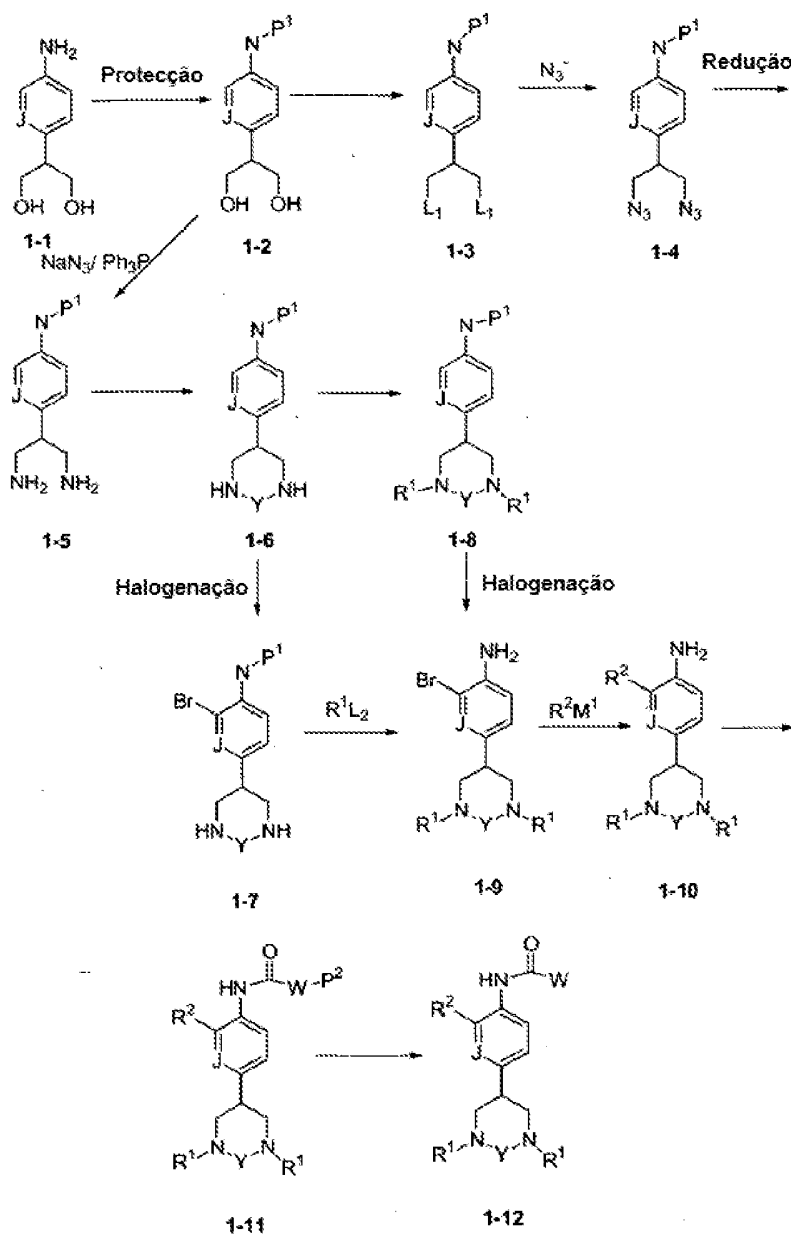
Além disso, os compostos da presente invenção podem ter uma ou mais formas cristalinas amorfas ou polimórficas e como tal pretende-se que estejam incluídas no âmbito da invenção. Além disso, os compostos podem formar solvatos, por exemplo, com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns. Como é utilizado no presente documento, o termo "solvato" significa uma associação física dos compostos da presente invenção com uma ou mais moléculas de

solvente. Esta associação física envolve graus variados de ligação iónica e covalente, que incluem ligação de hidrogénio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolar, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na estrutura cristalina do sólido cristalino. O termo "solvato" pretende abranger tanto os solvatos em fase de solução como isoláveis. Os exemplos não limitativos de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos, e similares.

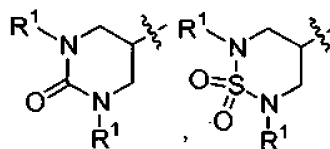
Pretende-se que a presente invenção inclua dentro do seu âmbito os solvatos dos compostos da presente invenção. Assim, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo "administrar" deve abranger os meios para tratamento de, melhora ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença descrita no presente documento com os compostos da presente invenção ou um solvato dos mesmos, que seria obviamente incluído dentro do âmbito da invenção embora não especificamente revelado.

#### ***Métodos de Preparação***

Esquema 1



O Esquema 1 descreve a síntese de compostos de Fórmula 1 onde X é



(Y é CO e SO<sub>2</sub> no Esquema 1).

2-fenil-propano-1,2-diol comercialmente disponível pode ser convertido a aminodiol **1-1** onde J é CH de acordo com o procedimento descrito em *Journal of Medicinal Chemistry* 40(25), 4030-4052, (1997). Entende-se que quando J é N, um procedimento similar pode ser utilizado, partindo de (2-piridil)propano diol (*Tetrahedron: Asymmetry* 8(13), 2175-2187, (1997)).

A conversão de aminodiol **1-1** ao composto **1-2** é conseguida utilizando química de grupo protector padrão. Os exemplos de grupos protectores N P<sup>1</sup> adequados podem ser encontrados em "Protective Groups in Organic Synthesis," por Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons. Inc, NY, (1999). O grupo protector preferido é *terc*-butiloxi-carbonilo (BOC) que pode ser introduzido fazendo reagir aminodiol **1-1** com di-*terc*-butildicarbonato ((BOC)<sub>2</sub>O) em tetrahidrofurano (THF) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. A conversão de diol **1-2** a diamina **1-5** pode ser conseguida via a diazida correspondente **1-4** que pode ser preparada por meio do deslocamento de grupos abandonantes L<sup>1</sup> do intermediário **1-3** com anião azida e redução a diamina **1-5** com métodos conhecidos tais como Ph<sub>3</sub>P ou preferentemente hidrogenação catalítica. Os exemplos de grupos abandonantes adequados L<sup>1</sup> são mesilatos, tosilatos, triflatos e halogénios tais como Br ou I. O L<sup>1</sup> no intermediário **1-3** pode ser introduzido por meio da conversão da função diol do intermediário **1-2** utilizando métodos da literatura conhecidos. O grupo abandonante preferido é mesilato que pode ser preparado pela reacção de diol **1-2** com mesilcloreto (MsCl) e uma base de amina terciária tal como trietilamina (Et<sub>3</sub>N) em DCM. Alternativamente, o intermediário **1-2** pode ser convertido a **1-5** em uma etapa utilizando protocolos de síntese conhecidos tais como Ph<sub>3</sub>P/ NaN<sub>3</sub> (*Synthetic Communications* 30(12), 2233, (2000)) ou modificação adequada de tais protocolos.

A transformação de diamina **1-5** a ureia cíclica **1-6** (onde Y é CO) pode ser realizada pela reacção de diamina com agentes de carbonilação ("equivalentes de fosgénio") tal S,S-dimetilditiotiocarbonato (DMDTC) (J. Org. Chem., 61, 4175, (1996)), bis(4-nitrofenil)carbonato (Helvetica Chimica Acta 82(8), 1195, (1999)), ureia (J. Chem. Soc., Perkin Trans2, 317, (1981)), benzil succinimidocarbonato (Bull. Chem. Soc., Jpn., 71, 699, (1998)), hexacloroacetona (Liebig's Annalen/Recueil, (5), 925, (1997)), trifosgénio (Tett. Lett., 32, 4185, (1991)) e carbodiimidazole (J. Med. Chem., 40, 1707, (1997)) em temperaturas e solventes apropriados ou utilizando complexos de metais de transição tais como tungsténio (J. Org. Chem., 67, 4086, (2002)), Ni (J. Organomet. Chem., 419, 251, (1991)), Pd (Macromolecules, 26, 1784, (1993)), Ru (J. Mol. Catal. Um: Chem., 122, 103, (1997)), Mn (Inorg. Chem. 4, 293, (1965,) e J. Organomet. Chem., 134, 203, (1977)) ou Co (J. Mol. Catal., 60, 41, (1990)). Os elementos do grupo principal tais como S (J. Org. Chem. 26, 3306 e 3309, (1961,)) e Se (Bull. Chem. Soc., Jpn., 60, 1793, (1987)) podem também ser utilizados para catalisar esta transformação.

O método preferido de síntese de ureia cíclica **1-6** (Y é CO) é a reacção de diamina **1-5** com bis(4-nitrofenil)carbonato em 1,2-dicloroetano. A sulfonil ureia **1-6** (Y é SO<sub>2</sub>) pode ser produzida de uma maneira análoga por meio da substituição do agente de carbonilação com agentes de sulfonilação tais como cloreto de sulfurilo (*Acta. Chem. Scand*, 17, 2141, (1963)) e sulfamida (*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13, 755, (2005)). Assim, uma reacção de diamina **1-5** com sulfamida em piridina pode ser utilizada para produzir a sulfonilureia **1-6**.

As sulfonilureias e ureias **1-6** podem ser N-alquiladas utilizando procedimentos da literatura conhecidos (Synthetic Communications, 18(5), 487-494 (1988)), documento WO 9600708, documento DE 4028040). Os métodos

preferidos de alquilação incluem, mas não são limitados a, reacção térmica com agentes alquilantes, tais como haletos de alquilo  $R^1L^2$  ( $L^2$  é halogénio) e sulfatos ( $R^1OSO_2OR^1$ ) na presença de um catalisador de transferência de fases adequado tal como sais de tetrabutylamónio, em solventes tais como tolueno e dioxano para produzir o intermediário **1-8** onde Y é CO, ou  $SO_2$ , e  $R^1$  é alquilo.

O grupo protector  $P^1$  do intermediário **1-8** (onde Y é CO,  $SO_2$ ) pode ser retirado sob condições apropriadas para desmascarar a função amina. Para a retirada de um grupo BOC no intermediário **1-8** (onde Y é CO,  $SO_2$ ), TFA pode ser utilizado e a anilina resultante pode ser isolada como seu sal de TFA ou base livre.

Os compostos de Fórmula **1-10**, onde Y é CO ou  $SO_2$ , podem ser obtidos por orto-halogenação, preferentemente brominação, do composto amino desprotegido, seguido por reacções de acoplamento catalisadas por metal de intermediário bromoamino **1-9** com ácidos borónicos ou ésteres de boronato (reacções de Suzuki, onde  $R^2M^1$  é  $R^2B(OH)_2$  ou um éster borónico) ou reagentes de estanho (reacções de Stille, onde  $R^2M^1$  é  $R^2Sn(alkyl)_3$ ) (para revisões, veja-se N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95:2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl., 25: 508024 (1986) e A. Suzuki em Metal-Catalyzed Acoplamento Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)). De maneira similar, o intermediário BOC protegido **1-6** pode ser orto-halogenado para obter o intermediário **1-7** que pode então ser desprotegido sob condição ácida para produzir o intermediário **1-9** onde  $R^1$  é H, e Y é CO ou  $SO_2$ .

As condições preferidas para a brominação acima são N-bromosuccinimida (NBS) num solvente adequado tal como N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) ou preferentemente acetonitrilo. Os acoplamentos catalisados por metal, preferentemente reacções de Suzuki, podem ser



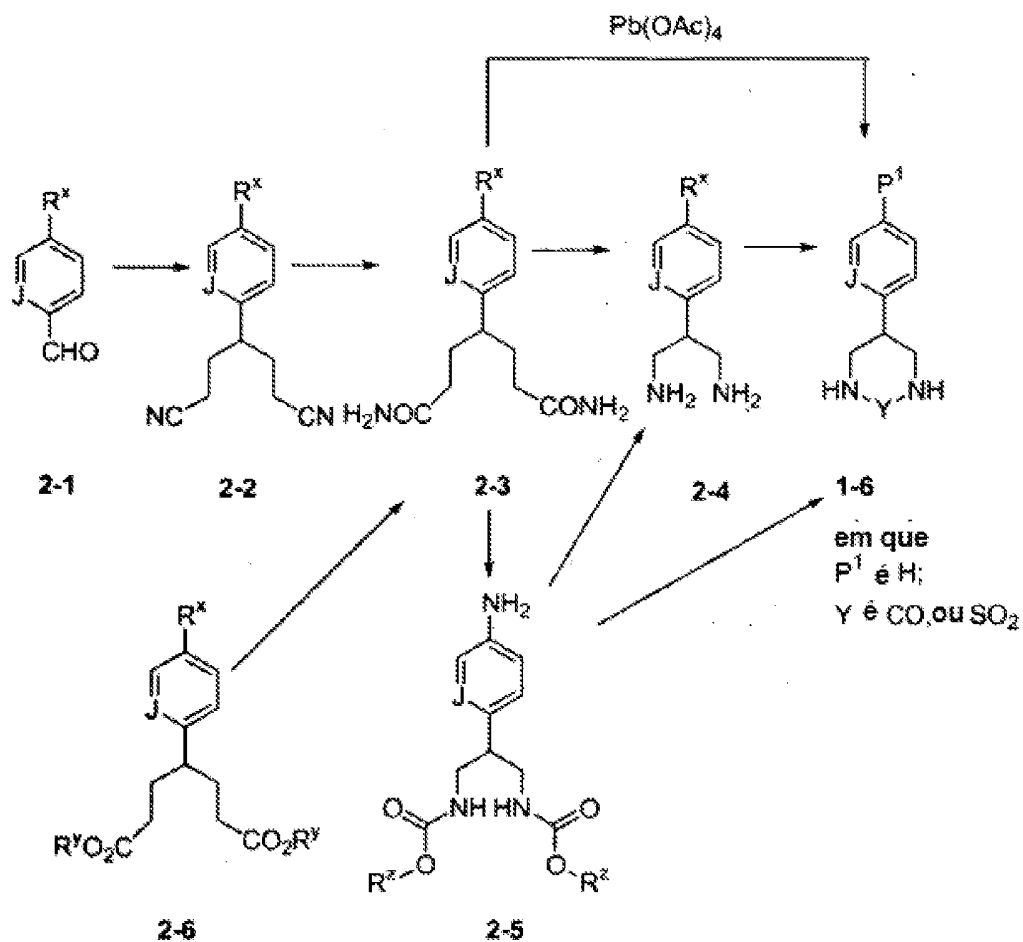
realizados de acordo com a metodologia padrão descrita anteriormente, preferentemente na presença de um catalisador de paládio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paládio(O) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ), uma base aquosa tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aq, e um solvente adequado tal como tolueno, etanol, dimetoxietano (DME), ou DMF.

O grupo amino no composto **1-10** pode então ser acoplado com um ácido heterocíclico  $\text{P}^2\text{-WCOOH}$  (ou um sal correspondente dos mesmos  $\text{P}^2\text{-WCOOM}^2$ ,  $\text{M}^2$  é Li, Na ou K), de acordo com procedimentos padrão para a formação de ligação de amida (para uma revisão, veja-se: M. Bodansky e A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY (1984)) ou pela reacção com cloretos de ácido  $\text{WCOC1}$  ou ésteres activados  $\text{WCO}_2\text{Rq}$  (onde Rq é um grupo abandonante tal como pentafluorofenilo ou N-succinimida) para formar o produto **1-11**. As condições de reacção preferidas para o acoplamento com  $\text{P}^2\text{-WCOOH}$  ou  $\text{P}^2\text{-WCOOM}^2$  são: quando W é um furano (grupo protector opcional  $\text{P}^2$  não presente), cloreto de oxalilo em diclorometano (DCM) com DMF como um catalisador para formar o cloreto de ácido  $\text{WCOC1}$  e então acoplamento na presença de uma trialkilamina tal como N,N-diisopropiletilamina (DIEA); quando W é um pirrole, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) e cloridrato de 1-hidroxibenzotriazole-6-sulfonamidometilo (HOBt); e quando W é um imidazole ou triazole, as condições preferidas são hexaflúorfosfato de bromotripirrolidinofosfónio (PyBrOP) e DIEA num solvente tal como DCM ou DMF.

Quando W no composto **1-11** contém um grupo protector opcional  $\text{P}^2$  como foi mencionado anteriormente, pode ser retirado neste ponto. Por exemplo, quando W é imidazole opcionalmente protegido em azoto com 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), o grupo SEM pode ser retirado com reagentes ácidos tais como ácido trifluoroacético TFA ou fontes de flúor tais como fluoreto

de *terc*-butilamónio (TBAF) para obter o produto final desejado **1-12** (Y é CO, SO<sub>2</sub>). A condição de reacção preferida para esta desprotecção é o tratamento do substrato com TBAF na presença ou ausência de etileno diamina num solvente adequado tal como DMF para produzir o produto final **1-12**.

Esquema 2



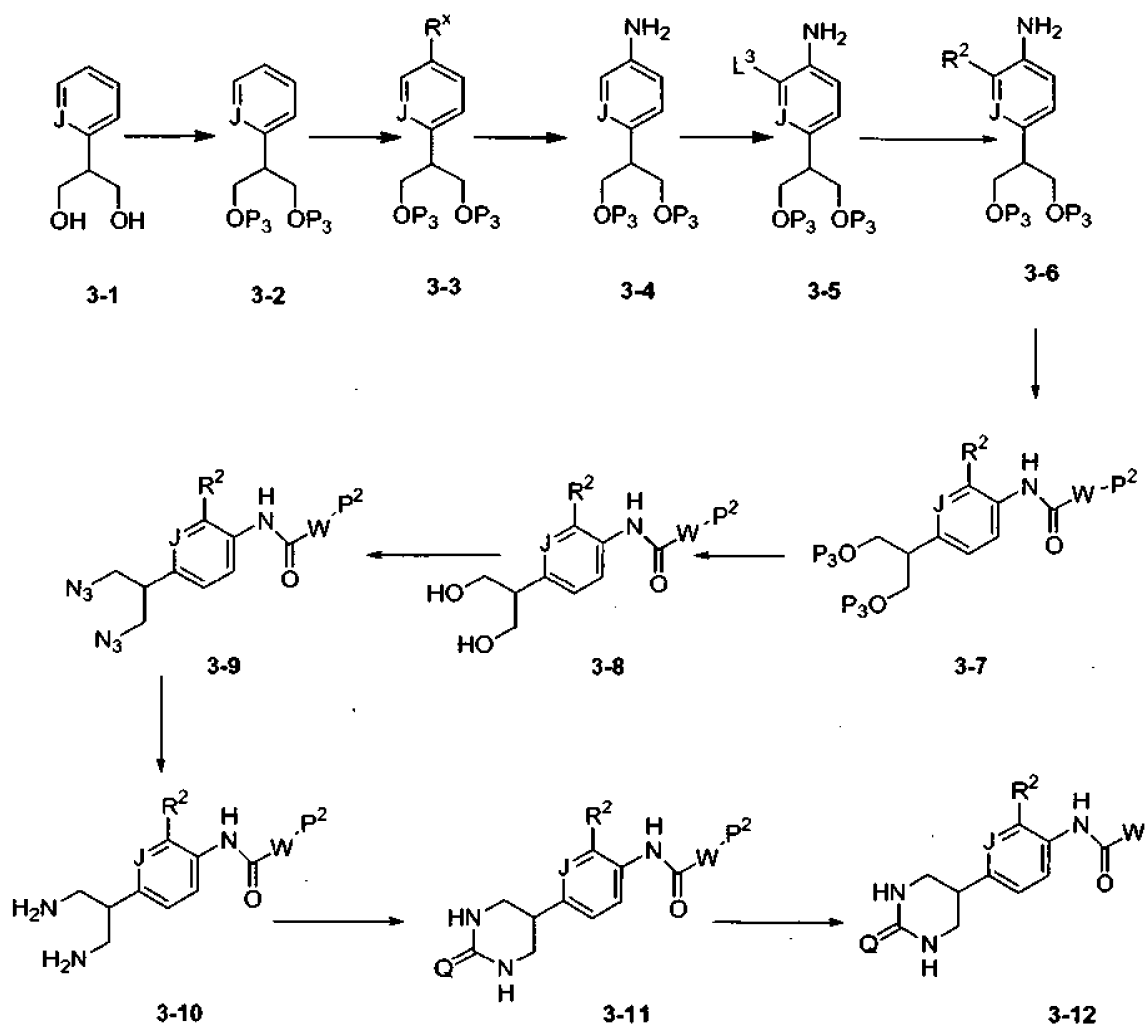
Uma via de síntese alternativa para a preparação de intermediários de fórmula 1-6 onde Y é CO ou SO<sub>2</sub> é mostrada no Esquema 2. O intermediário chave nesta via de síntese é 4-substituído fenil glutaronitrilo **2-2** que pode ser

preparado a partir do correspondente composto 4-formilo **2-1** de acordo com os procedimentos da literatura (documento EP 24776). Entende-se que  $R^x$  nesta via de síntese pode ser uma amina protegida de maneira apropriada ou um grupo funcional que pode ser convertido a uma amina tal como  $NO_2$ .  $R^x$  pode estar presente no material de partida ou pode ser introduzido numa etapa apropriada como foi descrito no Esquema 1. As funções de nitrilo de fenilglutaronitrilo **2-2** podem ser hidrolisadas para obter fenilglutaramida **2-3** de acordo com os procedimentos apropriados da literatura (Para referência, veja-se "Comprehensive Organic Transformations", por Richard C. Larock, John Wiley & Sons. Inc, NY, (1999). Além disso, o intermediário diéster **2-6** ( $R^y$  é alquilo), que pode ser preparado utilizando procedimentos análogos a procedimentos da literatura (Journal of the Indian Chemical Society, 55(9), 897-901, (1978)), pode também ser convertido a fenilglutaramida **2-3** de acordo com o procedimento da literatura (Synthesis, (11), 973-4, (1982)).

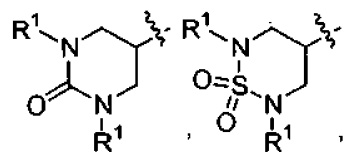
A fenilglutaramida **2-3** pode ser convertida à ureia cíclica desejada **1-6** (Y é CO) por meio de rearranjo de Hoffman via o intermediário carbamato **2-5** com ou sem isolamento (documento US 6022968). Além disso, entende-se também que a ureia cíclica **1-6** (Y é CO) pode ser directamente obtida a partir do intermediário **2-3** quando o rearranjo de Hoffman é iniciado com reagentes tais como  $Pb(OAc)_4$  implementando modificações menores a procedimentos da literatura (documento WO 9943659). É claro a aqueles que são peritos na especialidade que o  $R^x$  pode ser manipulado no estágio apropriado para instalar a função amino no intermediário **1-6** (Y é CO,  $SO_2$ ). Além disso, o carbamato **2-5** ( $R^z$  é t-Bu) pode também ser convertido a diamina **2-4** sob condições ácidas, preferentemente TFA. A diamina **2-4** pode então ser utilizada como um precursor para a síntese de ureias cíclicas e sulfonilureias cíclicas **1-6** por meio dos

vários métodos descritos para a formação de 1-6 no Esquema 1.

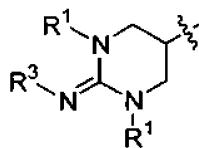
**Esquema 3**



O Esquema 3 ilustra outra via de síntese para a preparação de ureias cíclicas, sulfonilureias cíclicas onde X é



e guanidinas cíclicas de Fórmula 1 onde X é



Para a ilustração de estratégia de síntese neste esquema, reagentes e condições são definidos para o substrato onde J é CH. Como foi mencionado anteriormente no Esquema 1, entende-se que métodos de síntese similares podem ser utilizados com modificação menor quando J é N.

2-fenil-propano-1,2-diol comercialmente disponível **3-1** pode ser utilizado como o material de partida nesta sequência de síntese o qual é protegido para dar **3-2**. Os exemplos de grupos O-protectores adequados podem ser encontrados em "Protective Groups in Organic Synthesis", por Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons. Inc, NY, (1999). A protecção preferida do diol é a conversão ao diacetato correspondente **3-2** onde P³ é Ac (Tetrahedron, 46 (20), 7081, (1990)).

A conversão do intermediário **3-2** à amina **3-4** pode ser conseguida por dois métodos. Num método, halogenação, preferentemente brominação, de **3-2** seguido por aminação catalisadas por metal do intermediário halo **3-3** (onde R<sup>x</sup> é halogénio) (para revisões, veja-se: S. L. Buchwald, *et al*, Top. Curr. Chem., 219:131-209 (2001) e J. F. Hartwig em "Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis," Wiley Interscience, NY (2002)) pode ser utilizado. No outro método, o composto **3-2** pode ser nitrado e o intermediário nitro **3-3** (onde R<sup>x</sup> é NO<sub>2</sub>) (para referências veja-se; *The Nitro Group in Organic Synthesis* por Noboru Ono, John Wiley & Sons. Inc,) é então reduzido. O método preferido para esta transformação é nitração do intermediário **3-2** com HNO<sub>3</sub> conc. para obter o composto **3-3** (R<sup>x</sup> é NO<sub>2</sub>), seguido pela hidrogenação catalítica para converter o grupo nitro ao grupo amino correspondente em **3-4**.

Os compostos de fórmula **3-6** pode ser obtido por meio da orto-halogenação, preferentemente brominação, do substrato anilina **3-4** para obter o intermediário **3-5** ( $L^3$  é halogénio), seguido por reacção de acoplamento catalisada por metal do último com um parceiro adequado como foi descrito anteriormente no Esquema 1 para introduzir  $R^2$ . As condições preferidas para a brominação do intermediário **3-4** são NBS num solvente adequado tal como DMF, DCM ou acetonitrilo. Os acoplamentos catalisados por metal, preferentemente reacções de Suzuki, podem ser realizados de acordo com a metodologia padrão como foi descrita no Esquema 1, preferentemente na presença de um catalisador de paládio (0) tal como tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio ( $Pd_2(dba)_3$ ) na presença de uma base não aquosa tal como  $K_3PO_4$  e um ligando de fosfina tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-Phos) em solventes adequados tais como tolueno, DME ou dioxano.

Os compostos na fórmula **3-7** podem ser preparado pela reacção de compostos de Fórmula **3-6** com ácidos carboxílicos  $P^2-WCOOH$  como foram descritos anteriormente. O grupo protector  $P^3$  no intermediário **3-7** pode ser então retirado para desmascarar a função diol. O método preferido de desprotecção envolve a saponificação de diacetato **3-7** ( $P^3$  é Ac) com bases inorgânicas tais como KOH em solventes adequados tais como álcool etílico (EtOH). A função diol do intermediário **3-8** pode ser transformada a diamina **3-10** como foi descrito anteriormente no Esquema 1, via diazida **3-9**, substituindo a hidrogenação catalítica com um método de redução apropriado que não reduz uma olefina, tal como Zn/ $NH_4Cl$ .

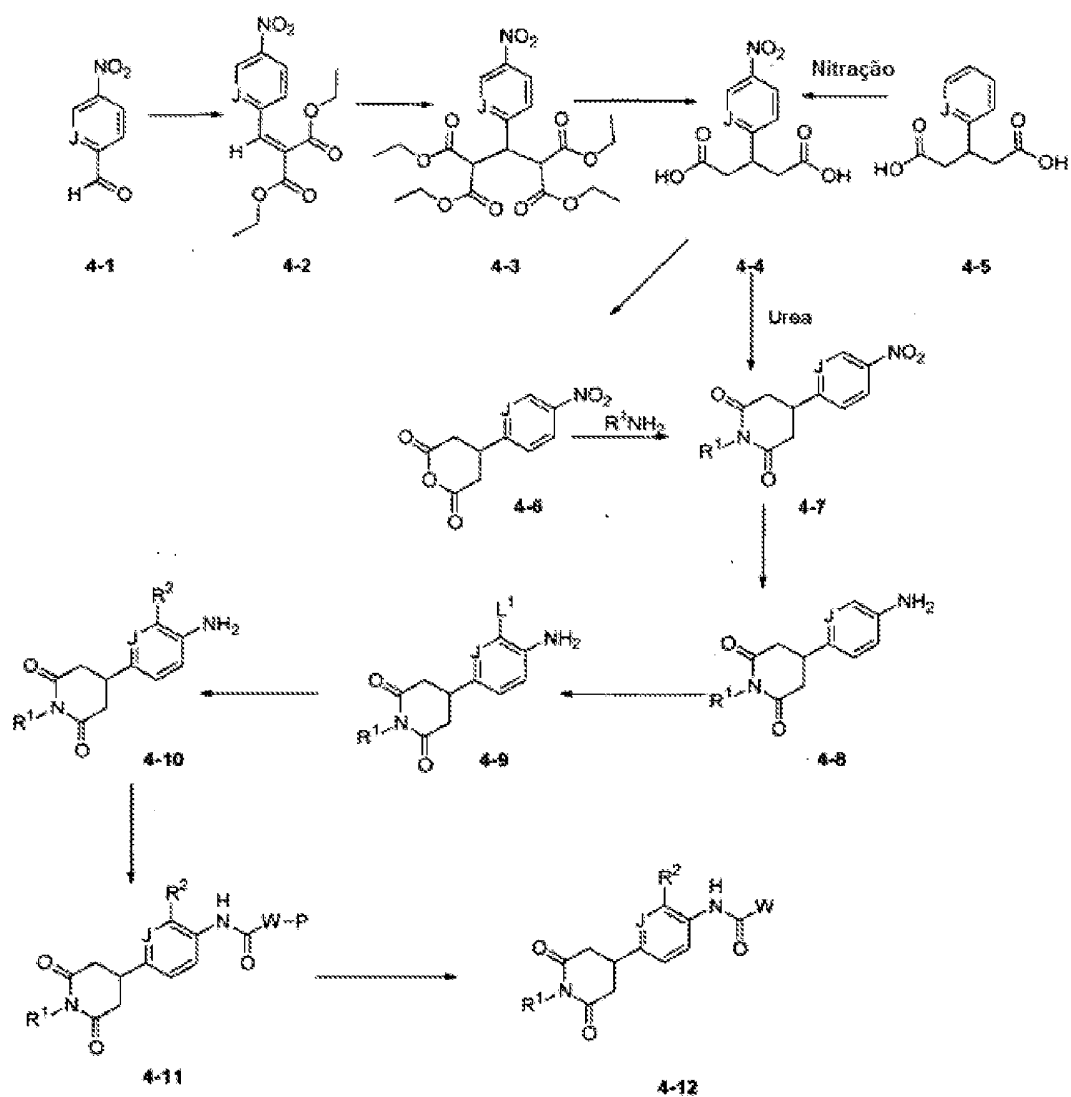
Quando X é uma guanidina cíclica, a diamina pode ser feita reagir com reagentes de guanidinilação apropriados tais como S, S'-dimetil cianoditioimidocarbonato, N-[bis(metiltio)metileno]metanosulfonamida e dimetil N-nitroimidoditio-carbonato (Australian Journal of Chemistry,

46(6), 873, (1993), dimetil N-nitroimidoditiocarbonato (documento WO 9204329) e metil [bis(metiltio)metileno]carbamato (documento US 3839416) para propiciar o composto **3-11** (Q é NR<sup>3</sup>).

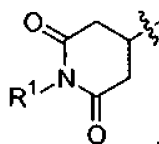
Quando W no composto **3-11** contém um grupo protector opcional P<sup>2</sup> como foi mencionado anteriormente pode ser retirado neste ponto como foi descrito anteriormente no Esquema 1, para obter o produto final **3-12**.

Quando Q é uma ureia cíclica ou sulfonilureia, a diamina **3-10** pode também ser feita reagir com reagentes de carbonilação e reagentes de sulfonilação como foram descritos no Esquema 1 seguido de novo pela retirada de P<sup>2</sup> se está presente.

Esquema 4



Uma via de síntese para a preparação de imidas cíclicas de Fórmula 1 onde X é



é mostrada no Esquema 4. É claro a aqueles que são peritos na especialidade que, embora os reagentes e condições sejam



definidos para o substrato onde J é CH a fim de ilustrar a metodologia de síntese, métodos de síntese similares podem ser utilizados com modificação menor quando J é N.

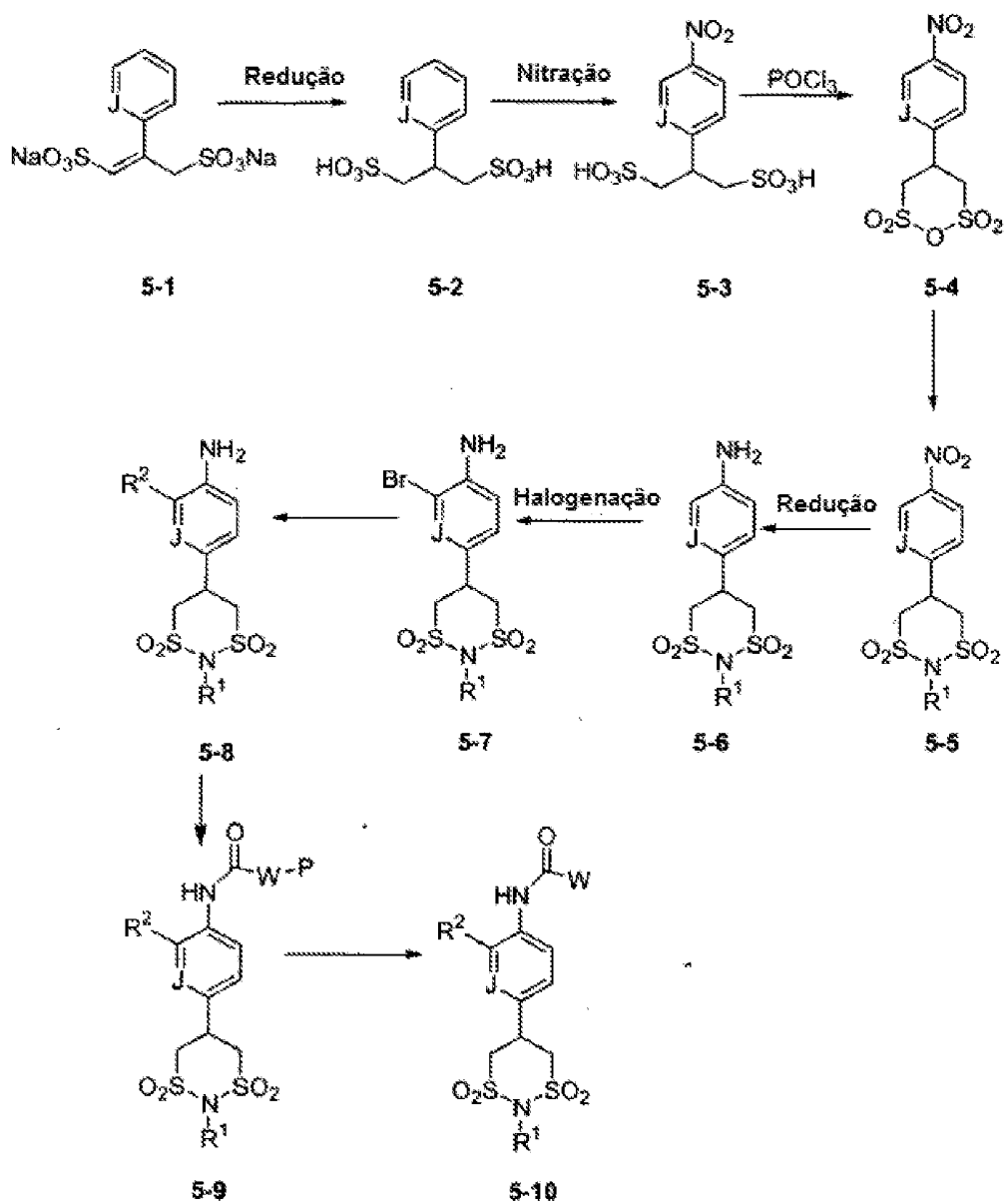
O ácido 4-nitrofenilglutárico **4-4** pode ser utilizado como o intermediário chave nesta via de síntese. Este material pode ser preparado por meio de nitração directa de ácido fenilglutárico **4-5**. A condição preferida para esta transformação é o tratamento de ácido fenilglutárico **4-5** com  $\text{HNO}_3$  conc. (documento WO 9923063). Alternativamente, este substrato pode ser preparado partindo com 4-nitrobenzaldeído **4-1** via intermediários **4-2** e **4-3** utilizando métodos preparativos descritos em literatura para a síntese de ácido fenilglutárico (Journal of Medicinal Chemistry, 47(8), 1900, (2004)). A construção da estrutura de anel imida pode ser conseguida via a conversão de ácido nitrofenil glutárico **4-4** ao anidrido correspondente **4-6** seguido por abertura de anel com uma amina  $\text{R}^1\text{NH}_2$  e subsequente fechamento de anel do intermediário ácido de amida resultante para dar **4-7**. O ácido 4-nitrofenilglutárico **4-4**, pode também ser directamente convertido a imida **4-7** ( $\text{R}^1$  é H) por meio do fusionalamento do mesmo com ureia (Chemistry-A European Journal, 7(20), 4512, (2001)). Em alguns casos,  $\text{R}^1$  é o grupo desejado no produto final. Quando a amina  $\text{R}^1\text{NH}_2$  utilizada nesta reacção contém um grupo protector tal como p-metoxibenzilo (PMB), a imida não substituída **4-7**, ( $\text{R}^1$  é H) pode ser obtida pela retirada do grupo p-metoxibenzilo pelos métodos da literatura conhecidos (Para exemplos de métodos de desprotecção veja-se: Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts, John Wiley e Sons, Inc., NY (1991)). O método preferido para esta transformação é tratar o intermediário **4-7** ( $\text{R}^1$  é p-metoxibenzil) com nitrato de cério de amónio (IV) (CAN) (Bull. Chem. Soc. Jpn. 58, 1413, (1985)).

A conversão do grupo nitro do intermediário **4-7** para obter o composto amino **4-8** pode ser conseguida pelos

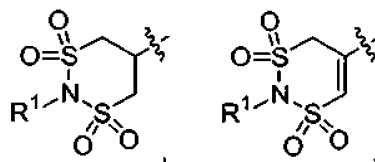
métodos da literatura conhecidos como foi descrito anteriormente no Esquema 2. O método preferido para esta transformação é hidrogenação catalítica. O substituinte  $R^2$ , pode ser introduzido via orto-halogenação do intermediário **4-8** e reacções de acoplamento catalisadas por metal de produto resultante **4-9** (onde  $L^1$  é halogénio, preferentemente Br) como foi descrito anteriormente para dar **4-10**.

O composto **4-11** pode ser preparado pela reacção do composto **4-10** com ácidos carboxílicos  $P^2$ -WCOOH como foi descrito anteriormente no Esquema 1. Quando W no composto **4-11** contém protecção opcional  $P^2$  como foi mencionado anteriormente, pode ser retirado como foi descrito no Esquema 1 para obter o produto final **4-12**.

Esquema 5



Uma via de síntese para a preparação de compostos de Fórmula 1 onde X é

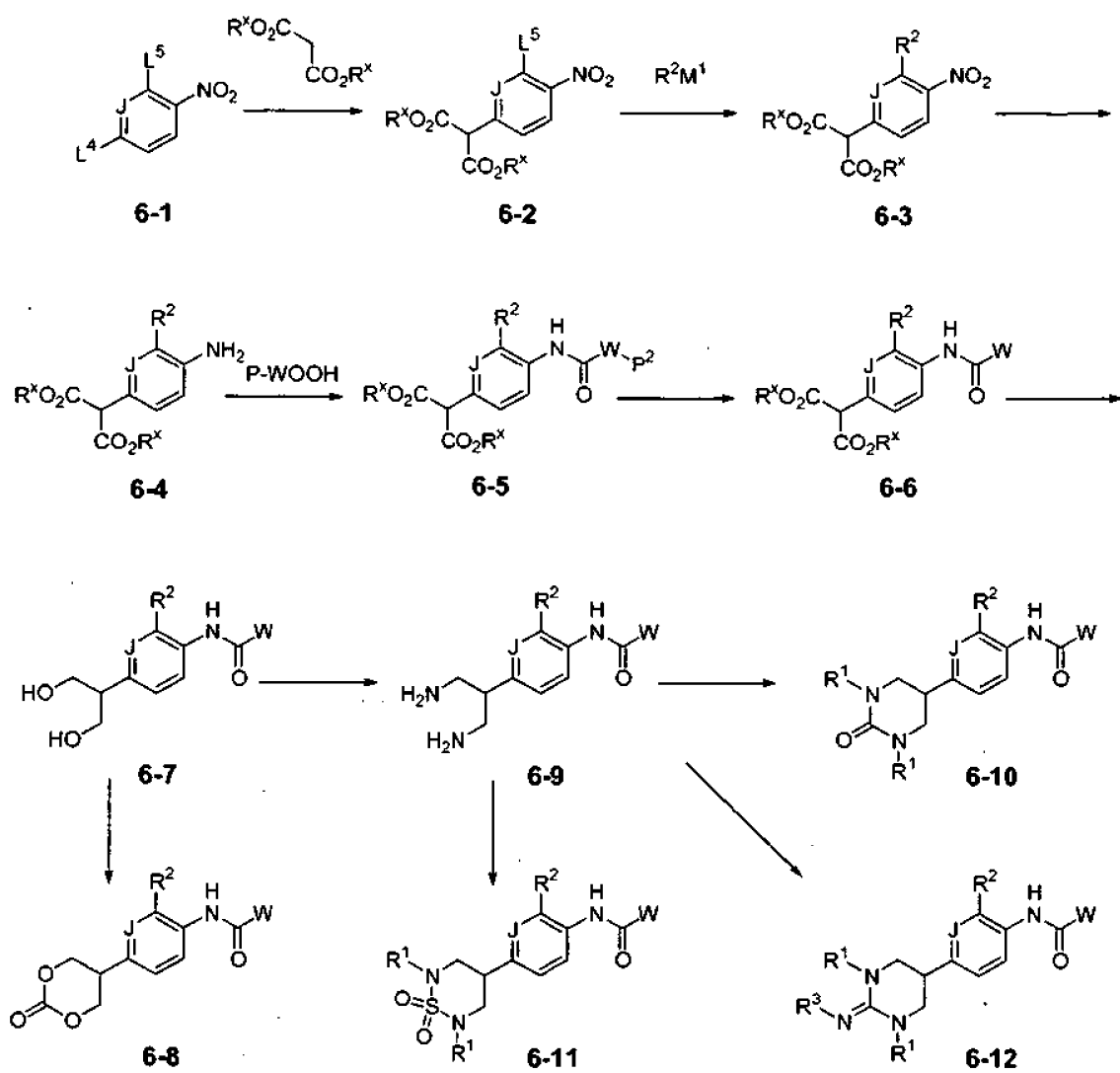


é mostrada no Esquema 5. É claro a aqueles que são peritos na especialidade que, embora os reagentes e condições sejam

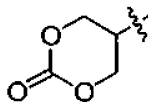
definidos para o substrato onde J é H a fim de ilustrar a metodologia de síntese, métodos de síntese similares podem ser utilizados com modificação menor quando J é N.

O ácido 2-Fenil-1-propeno-1,3-disulfônico **5-1** (J. Amer. Chem. Soc., 66, 1105-9, (1944)) pode ser utilizado como o material de partida nesta síntese (J é CH). Este material pode ser submetido a hidrogenação catalítica para obter **5-2** que pode então ser nitrado como foi descrito no Esquema 4 para obter o intermediário **5-3**. O intermediário **5-3** pode ser convertido a anidrido **5-4** de acordo com o procedimento da literatura (Chem. Ber. 91, 1512-15, (1958)). A sulfonimida cíclica **5-5** pode ser obtida a partir do intermediário **5-4** utilizando a metodologia de síntese descrita no Esquema 4 para a conversão de anidrido **4-6** a imida cíclica **4-7**. Em alguns casos, a ciclização de um intermediário ácido sulfonamidossulfônico pode ser requerida utilizando métodos descritos na literatura (Ann., 657, 86-94 (1962)), preferentemente utilizando POCl<sub>3</sub>. O grupo nitro do intermediário **5-5** pode ser reduzido a um grupo amino para obter o intermediário **5-6** que pode ser portado através das próximas etapas 4 utilizando a química descrita para a conversão do intermediário **4-8** a **4-12** como foi descrita no Esquema 4.

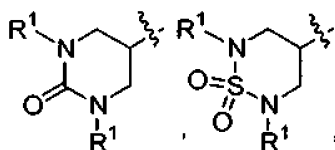
## Esquema 6



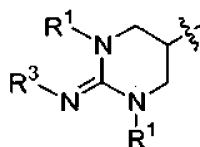
O Esquema 6 ilustra a via de síntese para a preparação de carbonatos cíclicos de Fórmula 1 onde X é



e vias alternativas para a preparação de ureias cíclicas e sulfonilureias cíclicas de Fórmula 1 onde X é



(R¹ é H), respectivamente, e para guanidinas cíclicas de Fórmula 1 onde X é



(R¹ é H). O material de partida **6-1** é um composto dihalonitro onde o grupo abandonante L⁴ é cloro ou preferentemente flúor e onde L⁵ é bromo ou iodo. O composto **6-1** pode ser feito reagir com um dialquil malonato, por exemplo, dietil malonato (Rˣ é Et) ou preferentemente dimetil malonato (Rˣ é Me), num solvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO) ou preferentemente N,N-dimetilformamida (DMF), na presença de uma base, tal como KH, LiH, KOTBu ou preferentemente NaH para propiciar o composto **6-2**.

O segundo haleto L⁵\* no composto **6-2** pode então passar por uma reacção de acoplamento catalisada por metal com um ácido borónico ou um éster de boronato (reacções de Suzuki onde R²M¹ é R²B(OH)₂, por exemplo, ácido ciclohexan-1-enil borónico, ou R²B (OU)₂ onde (OU)₂ é pinacolato, respectivamente) ou com reagentes de estanho (reacções de Stille, onde R²M¹ é R²Sn(alquil)₃) na presença de um catalisador de paládio adequado tal como Pd(Ph;P)₄ ou

preferentemente dicloro[1, 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) ( $\text{Pd(dppf)Cl}_2$ ) e uma base apropriada, tal como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ou preferentemente  $\text{K}_3\text{PO}_4$  para dar o composto **6-3**. Para revisões destas reacções de acoplamentos, veja-se N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95, 2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl., 25, 508-24 (1986) e A. Suzuki em Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988).

O grupo nitro no composto **6-3** pode ser reduzido a um grupo amino por um agente redutor que não reduzirá uma olefina, tal como pó de ferro na presença de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  num solvente tal como etanol aquoso, para formar amina **6-4**.

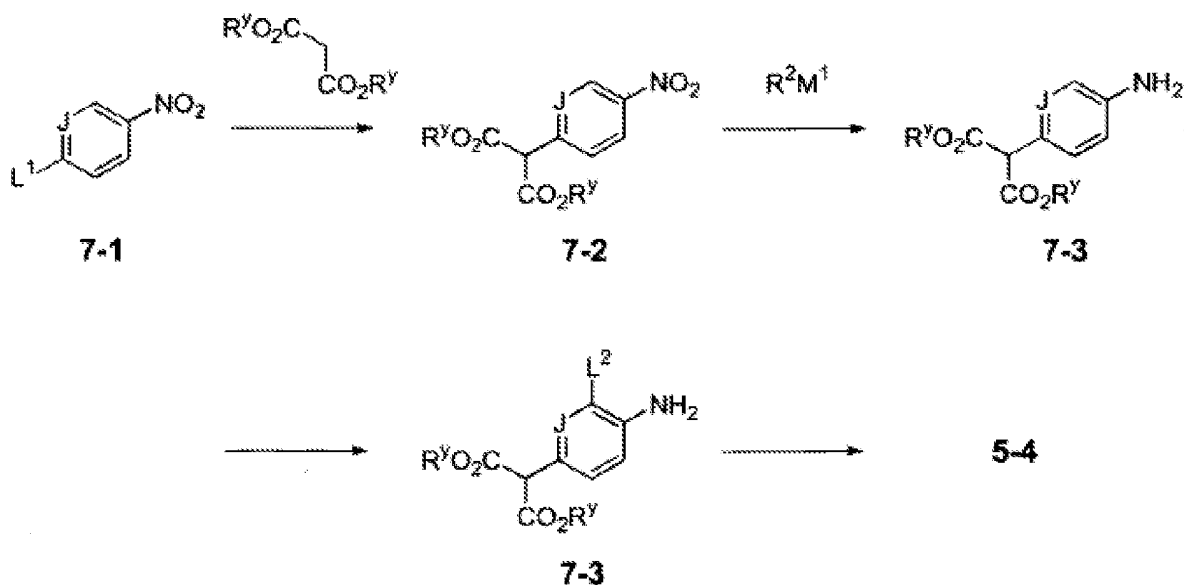
O grupo amino no composto **6-4** pode então ser acoplado com um ácido heterocíclico  $\text{P}^2\text{-WCOOH}$  (ou um sal correspondente dos mesmos  $\text{P}^2\text{-WCOOM}^2$ ,  $\text{M}^2$  é Li, Na ou K), de acordo com os procedimentos para a formação de ligação de amida como foram descritos no Esquema 1 para formar o produto de amida **6-5** ( $\text{P}^2$  é grupo protector opcional como definido no Esquema 1). O grupo protector opcional em W, se está presente, no composto **6-5**, tal como 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) opcionalmente utilizado para proteger um azoto quando W contém um imidazole ou triazole, pode ser retirado sob as condições descritas no Esquema 1, preferentemente condições ácidas e o mais preferentemente com ácido trifluoroacético, para dar o composto **6-6**. Alternativamente o grupo protector opcional  $\text{P}^2$  pode ser retirado com um reagente fluoreto, preferentemente fluoreto de tetrabutílamónio num solvente adequado tal como DMF ou THF.

Os dois grupos éster no composto **6-6** podem ser selectivamente reduzidos por um agente redutor apropriado, tal como borohidreto de sódio na presença de solventes adequados, tais como uma mistura de metanol e *terc*-butanol, para formar o composto **6-7**.

Diol 6-7 pode ser feito reagir com um agente de carbonilação apropriado, tal como fosgênio, carbonildiimidazole, bis (4-nitrofenil) carbonato ou preferentemente trifosgênio, na presença de uma base, tal como piridina ou lutidina, num solvente orgânico, tal como THF, para dar o composto 6-8.

Diol 6-7 pode também servir como um precursor a diamina 6-9 pela metodologia descrita no Esquema 3 para a conversão de diol 3-8 à diamina 3-10. A diamina 6-9 é útil para a síntese de ureias cíclicas 6-10 ( $R^1$  é H) e sulfonilureias cíclicas 6-11 ( $R^1$  é H) como foram descritos para a síntese do composto 1-6 no Esquema 1, e, para a síntese de guanidinas cíclicas 6-12 ( $R^1$  é H) como foram descritos para a síntese do composto 3-10 no Esquema 3).

**Esquema 7**



Uma via alternativa ao intermediário 6-4 do Esquema 6 é ilustrada no Esquema 7 e é particularmente útil para a síntese dos compostos 6-8, 6-10, 6-11 e 6-12 como mostrados no Esquema 6 onde  $J$  é N.

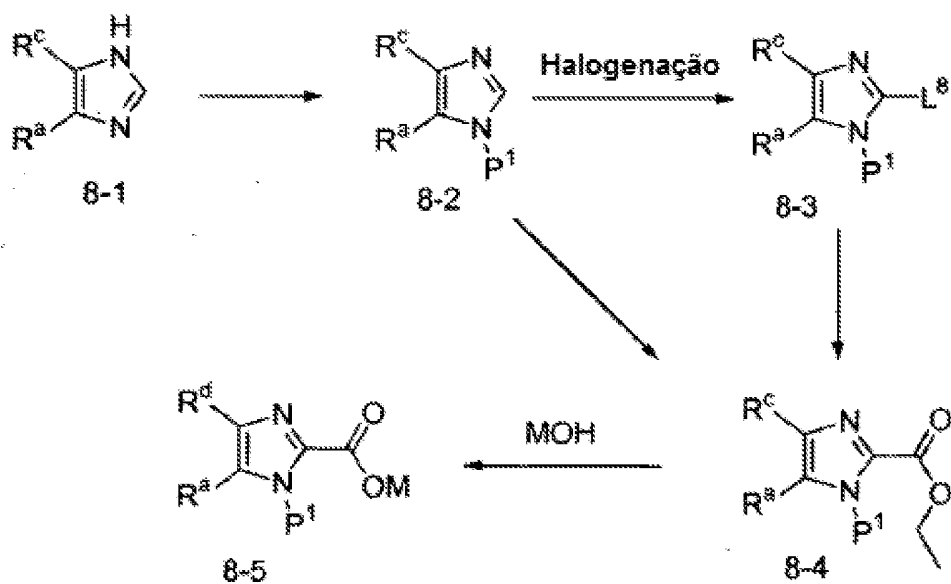
Composto 7-1 pode servir como um material de partida onde  $L^1$  é cloro ou preferentemente flúor e pode ser substituído por um éster malonato como foi descrito no



Esquema 6 para dar o composto **7-2**. A redução do composto nitro **7-2** à amina **7-3** pode ser levada a cabo por qualquer um de um número de métodos de redução padrão (como revisado em M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry," Wiley, NY (1984)), preferentemente com hidrogénio sobre um catalisador adequado tal como paládio em carbono num solvente apropriado tal como etanol.

A halogenação, preferentemente brominação, de amina **7-3 para introduzir**  $L^2$  pode ser levada a cabo como foi descrito no Esquema 1 para a preparação do composto **1-9**. O acoplamento de Suzuki com um ácido borónico ou éster borónico  $R^2M^1$  como foi descrito no Esquema 6 podem então proporcionar o intermediário **6-4** que é portado nos compostos finais como também foi descrito no Esquema 6.

**Esquema 8**



O Esquema 8 ilustra uma via para a preparação de 2-imidazolecarboxilatos de Fórmula 8-5 onde  $R^a$  é H ou alquil  $C_{(1-4)}$ , e  $R^d$  é H, alquilo,  $-CN$ , ou  $-CONH_2$  que são utilizados

como intermediários na síntese de compostos de Fórmula I onde W é imidazole.

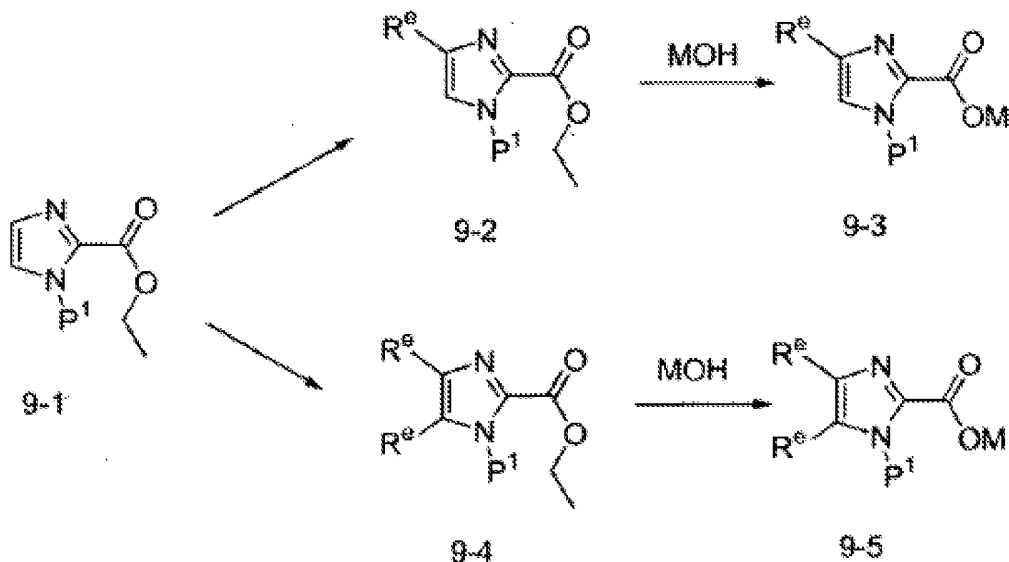
Imidazoles de Fórmula 8-1 onde  $R^a$  é H ou alquil  $C_{(1-4)}$ , e  $R^c$  é H, alquil  $C_{(1-4)}$  ou -CN são comercialmente disponíveis ou, no caso onde  $R^c$  é -CN, são prontamente disponíveis a partir de aldeídos comercialmente disponíveis (8-1 onde  $R^c$  é CHO) pela reacção com hidroxilaminas seguido por desidratção com um reagente adequado tal como oxicleto de fósforo ou anidrido acético (*Synthesis*, 677, 2003). Imidazoles de Fórmula 8-1 são protegidos com um grupo adequado ( $P^1$ ) tal como uma metoximetilamina (MOM), ou preferentemente um grupo SEM para dar os compostos de Fórmula 8-2 (veja-se Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Inc., NY (1991)).

Imidazoles de Fórmula 8-2, onde  $R^c$  é -CN, são halogenados com um reagente adequado tal como N-bromosuccinimida ou N-iodosuccinimida sob condições electrofílicas num solvente tal como DCM ou  $CH_3CN$  ou sob condições radicais na presença de um iniciador tal como azobis(isobutironitrilo) (AIBN) num solvente tal como  $CCl_4$  para dar os compostos de Fórmula 8-3 onde  $L^8$  é um grupo abandonante (preferentemente bromo ou iodo). A permuta de halogénio-magnésio nos compostos de Fórmula 8-3 proporciona as espécies de organomagnésio, que é então feita reagir com um electrófilo adequado para proporcionar compostos de Fórmula 8-4. As condições preferidas para a permuta de halogénio-magnésio são utilizar um reagente de alquil-magnésio, preferentemente cloreto de isopropilmagnésio num solvente adequado tal como THF a temperaturas entre  $-78\text{ }^{\circ}C$  - to  $0\text{ }^{\circ}C$ . Os electrófilos preferidos são cloroformiato de etilo ou cianoformiato de etilo. Para exemplos de permuta de halogénio-magnésio em cianoimidazoles veja-se *J. Org. Chem.* 65, 4618 , (2000).

Para imidazoles de Fórmula 8-2, onde  $R^c$  não é  $-CN$ , estes podem ser convertidos directamente a imidazoles de Fórmula 8-4 por desprotonação com uma base adequada tal como um alquillítio seguido pela reacção com um electrófilo como foram descritos anteriormente para as espécies de organomagnésio. As condições preferidas são o tratamento do imidazole com *n*-butillítio em THF a  $-78^\circ\text{C}$  e extinção das espécies de organolítio resultantes com cloroformiato de etilo (por exemplos, veja-se Tetrahedron Lett., 29, 3411-3414, (1988)).

Os ésteres de Fórmula 8-4 podem então ser hidrolisados a ácidos carboxílicos ( $M$  é  $H$ ) ou sais carboxilato ( $M$  é  $Li$ ,  $Na$ , ou  $K$ ,) de Fórmula 8-5 utilizando um equivalente de uma solução hidróxido de metal ( $MOH$ ) aquosa, preferentemente hidróxido de potássio num solvente adequado tal como etanol ou metanol. A síntese de compostos de Fórmula 8-5 onde  $R^d$  é  $-CONH_2$  é conseguida em primeiro lugar por tratamento de compostos de Fórmula 8-4 onde  $R^c$  é  $-CN$  com um alcóxido apropriado tal como etóxido de potássio para converter o grupo ciano a um grupo imidato (reacção de Pinner) seguido por hidrólise de tanto o éster como grupos imidato com dois equivalentes de uma solução de hidróxido de metal aquosa.

## Esquema 9

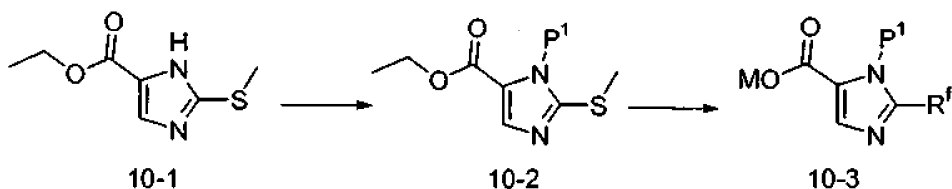


O Esquema 9 ilustra uma via a 2-imidazolecarboxilatos de Fórmula 9-3 ou 9-5 onde  $R^e$  é cloro ou bromo, e M é H, Li, K, ou Na que são utilizados como intermediários na síntese de compostos de Fórmula I onde W é imidazole.

Os compostos de Fórmula 9-1 são em primeiro lugar preparados por protecção de imidazolecarboxilato de etilo comercialmente disponível de acordo com os métodos delineados no Esquema 8, preferentemente com um grupo SEM.

Os compostos de Fórmula 9-2 são preparados pela reacção de compostos de Fórmula 9-1 com um equivalente de um reagente de halogenação apropriado, tal como NBS ou N-clorosuccinimida (NCS) num solvente adequado tal como  $CH_3CN$ , DCM ou DMF a 25 °C. Os compostos de Fórmula 9-4 são preparados pela reacção de compostos de Fórmula 9-1 com dois equivalentes de um reagente de halogenação apropriado, tal como NBS ou NCS num solvente adequado tal como  $CH_3CN$  ou DMF a temperaturas entre 30 °C e 80 °C. Imidazoles de Fórmula 9-3 e 9-5 são então obtidos a partir dos respectivos ésteres por hidrólise como foi descrito no Esquema 8.

## Esquema 10



O Esquema 10 ilustra um método para a preparação de imidazoles de Fórmula 10-3 onde R<sup>f</sup> é -SCH<sub>3</sub>, -SOCH<sub>3</sub>, ou -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, M é H, Li, K, ou Na que são utilizados como intermediários na síntese de compostos de Fórmula I onde W é imidazole. Imidazole 10-1 (documento WO 1996011932) é protegido de acordo com os métodos descritos no Esquema 8, preferentemente com um grupo protector SEM para dar os compostos de Fórmula 10-2. A hidrólise de éster de acordo com o procedimento no Esquema 8 dá compostos de Fórmula 10-3 onde R<sup>f</sup> é -SCH<sub>3</sub>. A oxidação de 2-metiltioimidazoles de Fórmula 10-2 com um equivalente de um oxidante apropriado, seguido por hidrólise de éster de acordo com o procedimento no Esquema 8 dá compostos de Fórmula 10-3 onde R<sup>f</sup> é -SOCH<sub>3</sub>. A oxidação com dois equivalentes de um oxidante apropriado, seguido por hidrólise de éster de acordo com o procedimento no Esquema 8 dá compostos de Fórmula 10-3 onde R<sup>f</sup> é -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. O reagente preferido para oxidação é MCPBA em DCM. Quando os compostos de Fórmula I contêm um sulfeto, acíclico ou cíclico, o sulfeto pode ser oxidado adicionalmente aos sulfóxidos ou sulfonas correspondentes. Os sulfóxidos podem ser obtidos por meio de oxidação utilizando um oxidante apropriado tal como um equivalente de ácido metacloroperbenzóico (MCPBA) ou por tratamento com NaIO<sub>4</sub> (veja-se, por exemplo, J. Med. Chem., 46: 4676-86 (2003)) e sulfonas podem ser obtidas utilizando dois equivalentes de MCPBA ou por tratamento com 4-metilmorfolina N-óxido e tetróxido de ósmio catalítico (veja-se, por exemplo, pedido PCT WO 01/47919). Também, tanto sulfóxidos como sulfonas

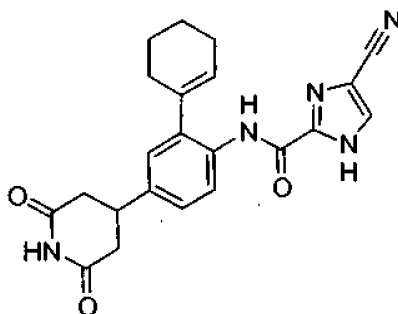
podem ser preparados pela utilização de um equivalente e dois equivalentes de  $\text{H}_2\text{O}_2$  respectivamente, na presença de isopropóxido de titânio (IV) (veja-se, por exemplo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1039-1051 (2002)).

### **Exemplos**

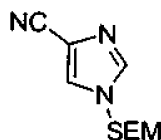
Os seguintes exemplos são para propósitos exemplares somente e de nenhuma maneira pretende-se que limitem a invenção.

#### **Exemplo 1**

**[2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**



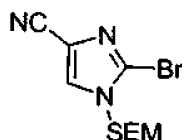
a) **1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-4-carbonitrilo**



Um balão carregado com imidazole-4-carbonitrilo (0,50 g, 5,2 mmol) (*Synthesis*, 677, 2003), cloreto de 2-(trimetilsilil) etoximetilo (SEMCI) (0,95 mL, 5,3 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,40 g, 10,4 mmol), e acetona (5 mL) foi agitado durante 10 h a TA. A mistura foi diluída com acetato de etilo (EtOAc) (20 mL) e lavada com água (20 mL) e salmoura (20 mL) e a camada orgânica seca em  $\text{MgSO}_4$ . O produto bruto foi eluído de um cartucho de 20-g SPE (sílica) com 30% de EtOAc/hexano para dar 0,80 g (70%) do composto em epígrafe

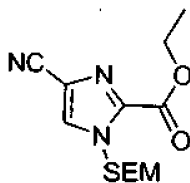
como um óleo incolor: Espectro de massa ( $\text{Cl}^+$  ( $\text{CH}_4$ ),  $m/z$ ) Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OSi}$ , 224,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ), encontrado 224,1.

**b) 2-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-4-carbonitrilo**



A uma solução de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-4-carbonitrilo (0,70 g, 3,1 mmol) (como foi preparada na etapa anterior) em  $\text{CCl}_4$  (10 mL) foi adicionada N-bromosuccinimida (NBS) (0,61 g, 3,4 mmol) e azobis(isobutironitrilo) (AIBN, catalítico), e a mistura foi aquecida a 60 °C durante 4 h. A reação foi diluída com EtOAc (30 mL), lavada com  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 30 mL), salmoura (30 mL), a camada orgânica foi seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e então concentrada. O composto em epígrafe foi eluído de um cartucho de 20-g SPE (sílica) com 30% de EtOAc/hexano para dar 0,73 g (77%) de um sólido amarelo: Espectro de massa ( $\text{Cl}^+$  ( $\text{CH}_4$ ),  $m/z$ ) Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{OSi}$ , 302,0/304,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ), encontrado 302,1/304,1.

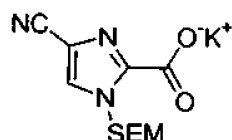
**c) éster etílico do ácido 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



A uma solução de 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-4-carbonitrilo (0,55 g, 1,8 mmol) (como foi preparada na etapa anterior) em tetrahidrofurano (THF) (6 mL) a -40 °C foi adicionada gota a gota uma solução de 2 M cloreto de isopropilmagnésio ( $i\text{-PrMgCl}$ ) em THF (1 mL). A reação foi deixada a agitar durante 10 min a -40 °C e então arrefecida até -78 °C, e cianoformiato de

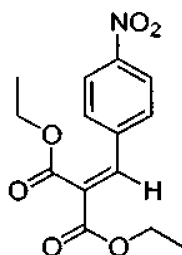
etilo (0,30 g, 3,0 mmol) foi adicionado. A reacção permitida que alcance TA e agitada durante 1 h. A reacção foi extinta com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq saturado, diluída com EtOAc (20 mL), lavada com salmoura (2 x 20 mL). A camada orgânica foi seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e então concentrada. O composto em epígrafe foi eluído de um cartucho de 20-g SPE (sílica) com 30% de EtOAc/hexano para dar 0,40 g (74%) de um óleo incolor: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ , 296,1 (M+H), encontrado 296,1.

**d) sal de potássio de 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxilato**



A uma solução de éster etílico do ácido 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (0,40 g, 1,3 mmol) (como foi preparada na etapa anterior) em etanol (3 mL) foi adicionada uma solução de 6 M KOH (0,2 mL) e a reacção foi agitada durante 10 min e então concentrada para dar 0,40 g (100%) do composto em epígrafe como um sólido amarelo:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  7,98 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). Espectro de massa (ESI-neg, m/z): Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{KN}_3\text{O}_3\text{Si}$ , 266,1 (M-K), encontrado 266,0.

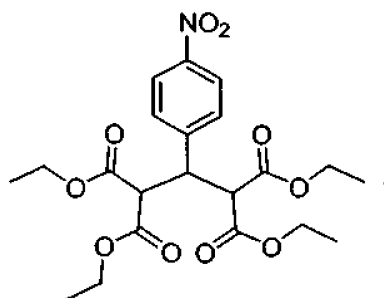
**e) éster dietílico do ácido 2-(4-Nitro-benzilidina)-malónico**





Uma solução de 3,00 g (19,9 mmol) de 4-nitro-benzaldeído em tolueno (30 mL) foi tratada com 3,62 mL (23,8 mmol) de éster dietílico do ácido malônico e 0,5 mL de piperidina. A mistura foi aquecida até 100 °C durante 24 h, arrefecida até temperatura ambiente (TA), diluída com tolueno (80 mL) e lavada com água (1 x 100 mL), NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (1 x 100 mL), e HCl 1,0 M aquoso (1 x 100 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada a vácuo. Cromatografia em sílica gel do resíduo com 25% de EtOAc-hexano proporcionou 5,09 g (87%) do composto em epígrafe: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 8,25 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,77 (s 1H), 7,63 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,35 (qd, 4H, J = 7,2, 2,0 Hz), 1,30 (t, 6H, J = 7,2 Hz).

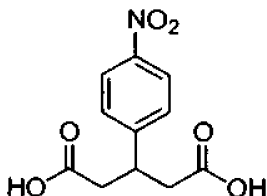
**f) éster dietílico do ácido 2,4-Bis-etoxicarbonil-3-(4-nitro-fenil)-pentanodióico**



Uma solução de 1,42 g (20,8 mmol) de sólido NaOEt em EtOH (30 mL) foi tratada com 3,43 mL (22,6 mmol) de éster dietílico do ácido malônico a TA durante 20 min. Esta mistura foi tratada com uma solução de 5,09 g (17,4 mmol) de éster dietílico do ácido 2-(4-Nitro-benzilidina)-malônico (como foi preparada na etapa anterior) a TA durante 6 h. AcOH (5 mL) foi adicionado, e a mistura agitada durante 5 min. A mistura foi dividida em compartimentos entre água (50 mL) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (125 mL). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), e concentrada a vácuo para propiciar 7,32 g (93%) do composto em epígrafe: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 8,12 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,58

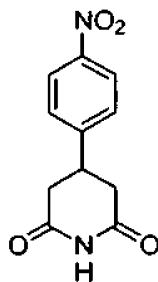
(d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 5,30 (s, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,26-4,11 (m, 9H), 1,32-1,20 (m, 12H).

**g) ácido 3-(4-Nitro-fenil)-pentanodióico**



Uma suspensão de 7,32 g (16,1 mmol) de éster dietílico do ácido 2,4-Bis-etoxicarbonil-3-(4-nitro-fenil)-pentanodióico (como foi preparada na etapa anterior) em HCl concentrado (15 mL) foi aquecida até 100 °C durante 22 h. A mistura foi arrefecida até TA, e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água fria, e seco ao ar para propiciar 3,58 g (88%) do composto em epígrafe como um sólido branco pérola:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,12 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,58 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,87-2,66 (m, 4H).\*\*\*

**h) 4-(4-Nitro-fenil)-piperidina-2,6-diona**

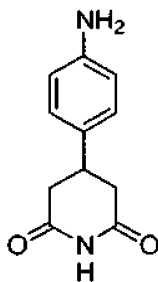


Uma mistura de 250 mg (0,987 mmol) de ácido 3-(4-Nitro-fenil)-pentanodióico (como foi preparada na etapa anterior) e 119 mg (1,98 mmol) de ureia foi aquecida até 150 °C durante 40 min (até que todo o sólido fundiu e a evolução do gás parou). A mistura foi arrefecida até TA, absorvida em EtOAc (70 mL), lavada com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (2 x 40 mL), seca ( $\text{MgSO}_4$ ), e concentrada a vácuo

para propiciar 52,0 mg (22%) do composto em epígrafe como um sólido castanho:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,28 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,44 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H).

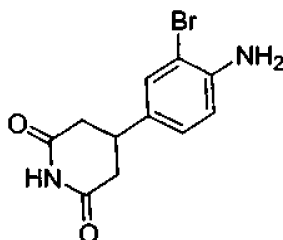
Alternativamente, o composto em epígrafe pode ser obtido da seguinte maneira: Uma solução de 500 mg (1,97 mmol) de ácido 3-(4-Nitro-fenil)-pentanodióico (como foi preparada na etapa anterior) em 50 mL de dioxano foi arrefecida até 10 °C e tratada com 229  $\mu\text{L}$  (2,96 mmol) de cloroformiato de metilo e 936  $\mu\text{L}$  (6,71 mmol) de trietilamina durante 7,2 h. Uma solução de 0,5 M de amónia em dioxano (15,8 mL, 7,90 mmol) foi adicionada a 10 °C e a mistura foi agitada a TA durante 72 h. A mistura foi filtrada através de Celite, o bolo de filtração foi lavado com EtOAc, e os solventes foram evaporados a vácuo. O resíduo foi tratado com sólido 1,30 g (15,8 mmol) de NaOAc e anidrido acético (4 mL) e aquecido até 100 °C durante 1 h. A mistura foi arrefecida até TA e concentrada até metade do volume original. O resíduo foi absorvido em EtOAc (100 mL), lavado com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (1 x 75 mL), salmoura (1 x 75 mL), e água (1 x 75 mL). A camada orgânica foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada a vácuo. Cromatografia em sílica gel do resíduo numa coluna de 50-g Varian MegaBond Elut SPE com 50-60% de EtOAc-hexano proporcionou 197 mg (43%) do composto em epígrafe como um sólido branco pérola (veja-se o espectro anterior).

**i) 4-(4-Amino-fenil)-piperidina-2,6-diona**



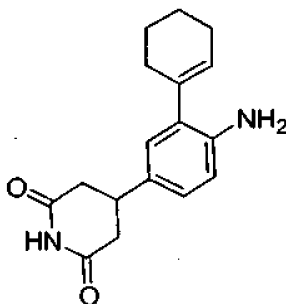
Uma solução de 197 mg (0,841 mmol) de 4-(4-nitro-fenil)-piperidina-2,6-diona (como foi preparada na etapa anterior) em álcool metílico (MeOH) (15 mL) foi hidrogenada sobre Pd a 10%/C a 20 psi durante 5 h a TA. A mistura foi filtrada através de Celite, o bolo de filtração foi lavado com MeOH, e os solventes foram evaporados a vácuo para propiciar 106 mg (62%) do composto em epígrafe como um sólido branco pérola: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{11}H_{12}N_2O_2$ , 205,1 (M+H), encontrado 205,1.

**j) 4-(4-Amino-3-bromo-fenil)-piperidina-2,6-diona**



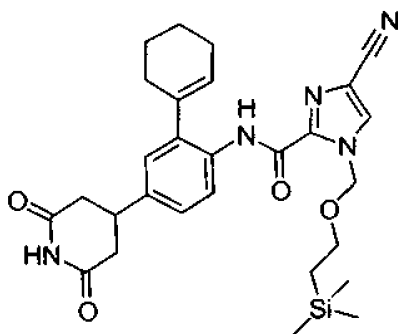
Uma solução de 106 mg (0,519 mmol) de 4-(4-amino-fenil)-piperidina-2,6-diona (como foi preparada na etapa anterior) em  $CH_2Cl_2$  (20 mL) foi arrefecida até 0 °C e tratada com 92,4 mg (0,519 mmol) de NBS durante 35 min. A mistura foi diluída com  $CH_2Cl_2$  (50 mL) e lavada com  $NaHCO_3$  aquoso saturado (2 x 40 mL) e água (1 x 40 mL). A camada orgânica foi seca ( $MgSO_4$ ) e concentrada a vácuo para propiciar 138 mg (94%) do composto em epígrafe como um sólido ocre: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{11}H_{11}N_2O_2Br$ , 283,0/285,0 (M+H), encontrado 283,1/285,1.

**k) 4-(4-Amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-2,6-diona**



Uma solução de 69,0 mg (0,244 mmol) de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidina-2,6-diona (como foi preparada na etapa anterior) em tolueno (10 mL) e dioxano (10 mL) foi tratada com 30,7 mg (0,244 mmol) de ácido ciclohex-1-enilborônico, 104 mg (0,487 mmol) de  $K_3PO_4$ , e 34,2 mg (0,0975 mmol) de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo. A mistura foi desgaseificada via sonicação, colocada sob Ar, tratada com 5,50 mg (0,0244 mmol) de  $Pd(OAc)_2$ , e aquecida até 90 °C durante 5 h. A mistura foi diluída com EtOAc (30 mL) e lavada com água (2 x 20 mL). A camada orgânica foi seca ( $MgSO_4$ ) e concentrada a vácuo para propiciar 73,5 mg (106%, algum solvente capturado) do composto em epígrafe como um sólido ocre: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{17}H_{20}N_2O_2$ , 285,2 (M+H), encontrado 285,2.

**1) [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-di-oxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



Uma solução de 73,5 mg (0,259 mmol) de 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-2,6-diona (como foi

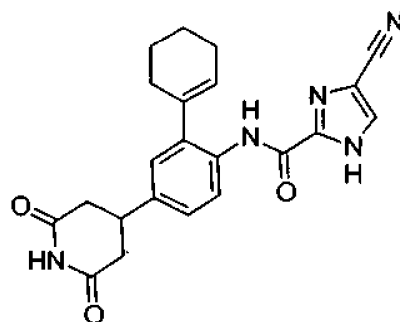
preparada na etapa anterior) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) foi tratada com 64,4 mg (0,388 mmol) de PyBroP, 86,8 mg (0,284 mmol) de sal de potássio de 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxilato (como foi preparado neste Exemplo, etapa (d)), e 135  $\mu\text{L}$  (0,775 mmol) de DIEA a TA durante 2 h. A mistura foi diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (2 x 30 mL). A camada orgânica foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada a vácuo para propiciar 70,0 mg (51%) do composto em epígrafe como um sólido branco pérola: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$ , 534,3 (M+H), encontrado 534,2.

**m) [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

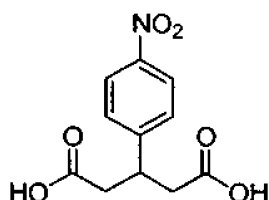
Uma solução de 70,0 mg (0,131 mmol) de [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) foi tratada com EtOH (2 drops) e TFA (3 mL) a TA durante 1,5 h. Os solventes foram retirados a vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia líquida de alta pressão em fase reversa (RP-HPLC) (C18) com 10-80% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  em 0,1%TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  ao longo de 30 min proporcionou 5,3 mg (8%) do composto em epígrafe como um sólido branco:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,85-5,78 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,90-2,7 (m, 4H), 2,32-2,22 (m, 4H), 1,90-1,73 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ , 404,2 (M+H), encontrado 404,0.

**Exemplo 2**

**Outro método para a preparação de [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-di-oxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico do Exemplo 1**

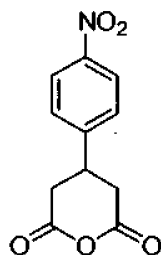


**a) ácido 3-(4-Nitro-fenil)-pentanodióico**



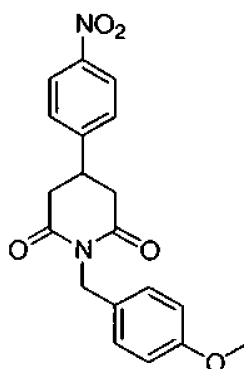
Um balão carregado com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (400 mL) foi arrefecido até 0 °C e tratado com 50,0 g (240 mmol) de ácido 3-fenil-pentanodióico em porções ao longo de 20 min e com  $\text{HNO}_3$  fumante (10 mL) gota a gota ao longo de 20 min. A mistura foi agitada a TA durante 3 h, deitada em gelo (quantidade equivalente a 1000 mL), e o precipitado foi filtrado, lavado com água fria, seco ao ar, e seco num dessecador a vácuo. O sólido foi triturado com uma quantidade mínima de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , filtrado, e seco ao ar. O filtrado foi concentrado e triturado de novo com uma quantidade mínima de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , filtrado, e seco ao ar para propiciar um segundo lote. Os dois lotes foram combinados para propiciar 56,9 g (94%) do composto em epígrafe como um sólido branco pérola:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,15 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,58 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 3,62–3,50 (m, 1H), 2,79–2,57 (m, 4H).

**b) 4-(4-Nitro-fenil)-dihidro-piran-2,6-diona**



Um balão foi carregado com 20,0 g (79,0 mmol) de ácido 3-(4-Nitro-fenil)-pentanodióico (como foi preparado na etapa anterior) e 22,4 mL (237 mmol) de anidrido acético. A mistura foi aquecida até 80 °C durante 1 h, arrefecida até TA, e tratada lentamente com éter até o produto começar a precipitar. Após permitir que o sólido precipite completamente, o sólido foi filtrado, lavado com éter, e seco ao ar para propiciar 13,0 g (70%) do composto em epígrafe como um sólido branco pérola:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,28 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,41 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,96-2,85 (m, 2H).

**c) 1-(4 Metoxi-benzil)-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-2,6-diona**

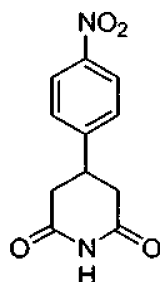


Uma solução de 12,6 g (53,6 mmol) de 4-(4-nitro-fenil)-dihidro-piran-2,6-diona (como foi preparada na etapa anterior) em THF (160 mL) foi tratada com 9,04 mL (6,96 mmol) de 4-metoxi-benzilamina a TA durante 2 h. Os



solventes foram evaporados a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 1,0 N HCl (200 mL) e extraído com EtOAc (2 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (1 x 200 mL), secas ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentradas a vácuo. O resíduo foi tratado com anidrido acético (200 mL) e trietilamina (30 mL), e aquecido até 85 °C durante 1,5 h. A mistura foi concentrada a vácuo, tratada com 1,0 N HCl (200 mL), e extraída com EtOAc (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (1 x 200 mL) e água (1 x 200 mL), secas ( $\text{MgSO}_4$ ), e concentradas a vácuo. O sólido foi triturado com hexano utilizando sonicação, filtrado e seco ao ar para propiciar 16,5 g (87%) do composto em epígrafe como sólido ocre claro: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ , 325,1 (M- $\text{OCH}_3$ +2H), encontrado 325,0.

**d) 4-(4-Nitro-fenil)-piperidina-2,6-diona**



Uma suspensão de 22,8 g (64,2 mmol) de 1-(4-metoxibenzil)-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-2,6-diona (como foi preparada na etapa anterior) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (150 mL) foi tratada com 70,4 g (128 mmol) de nitrato de amônio cérico (CAN) como uma solução em água (100 mL). A mistura foi agitada a TA durante 5 h, diluída com água (100 mL), e extraído com EtOAc (2 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (1 x 100 mL) e água (1 x 100 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc (1 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentradas a vácuo. O sólido resíduo foi

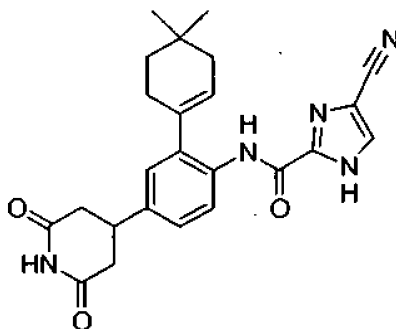
triturado com uma quantidade mínima de CH<sub>3</sub>CN, filtrado, e seco ao ar. O filtrado foi concentrado e triturado de novo com uma quantidade mínima de CH<sub>3</sub>CN, filtrado, e seco ao ar como um segundo lote. Os dois lotes foram combinados para propiciar 7,00 g (47%) como um sólido branco pérola: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 8,26 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,97 (s 1, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H).

**e) [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

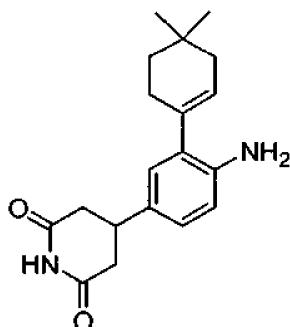
O composto em epígrafe foi preparado a partir de 4-(4-nitro-fenil)-piperidina-2,6-diona (como foi preparado na etapa anterior) utilizando os mesmos procedimentos encontrados no Exemplo 1, etapas (i)-(m). Os espectros são idênticos aos espectros do Exemplo 1, etapa (m).

**Exemplo 3**

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2, 6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

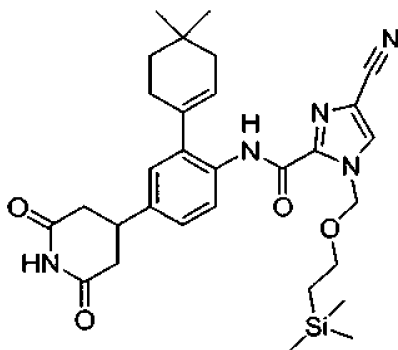


**a) 4-[4-Amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidina-2,6-diona**



Uma solução de 600 mg (2,12 mmol) de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidina-2,6-diona (como foi preparada no Exemplo 1, etapa (j)) em tolueno (20 mL) e dioxano (20 mL) foi tratada com 900 mg (4,24 mmol) de  $K_3PO_4$ , 424 mg (2,76 mmol) de ácido 4,4-dimetil-ciclohex-1-enilborónico, e 297 mg (0,848 mmol) de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo. A mistura foi desgaseificada via sonicação, colocada sob Ar, tratada com 47,6 mg (0,212 mmol) de  $Pd(OAc)_2$ , e aquecida até 80 °C durante 2,5 h. A mistura foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com água (2 x 70 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL), as camadas orgânicas combinadas foram secas ( $MgSO_4$ ) e concentradas a vácuo. Cromatografia em sílica gel do resíduo numa coluna de 50-g Varian MegaBond Elut SPE com 25-50% de EtOAc-hexano proporcionou 140 mg (21%) do composto em epígrafe como um sólido ocre: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{19}H_{24}N_2O_2$ , 313,2 (M+H), encontrado 313,1.

**b) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



Uma solução de 140 mg (0,448 mmol) de 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidina-2,6-diona (como foi preparada na etapa anterior) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) foi tratada com 313 mg (0,672 mmol) de PyBroP, 151 mg (0,493 mmol) de sal de potássio de 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxilato (como foi preparado no Exemplo 1, etapa (d)), e 234 mL (1,34 mmol) de DIEA a TA durante 30 min. A mistura foi diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (1 x 30 mL). A camada orgânica foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada a vácuo. Cromatografia em sílica gel do resíduo com 10-42% de EtOAc-hexano proporcionou 192 mg (76%) do composto em epígrafe como um sólido branco pérola: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$ , 562,3 (M+H), encontrado 562,0.

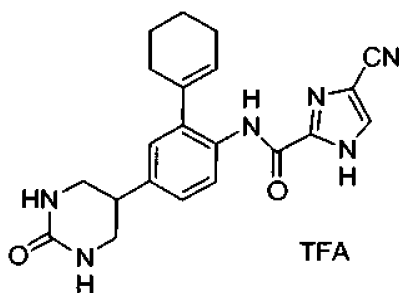
**c) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

Uma solução de 190 mg (0,338 mmol) de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) foi tratada com MeOH (200 mL) e TFA (3 mL) a TA durante 1,5 h. MeOH (30 mL) foi adicionado, a mistura foi concentrada até metade do volume, MeOH (15 mL) foi adicionado, e os Solventes foram retirados

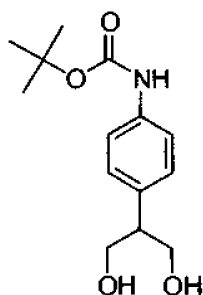
completamente a vácuo a <35 °C. Cromatografia em sílica gel do resíduo com 25-75% de EtOAc-hexano proporcionou 92,9 mg (64%) do composto em epígrafe como um sólido branco:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,22 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 8,02 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H,  $J = 8,4, 2,4$  Hz), 7,18 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,93-2,76 (m, 4H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,62 (t, 2H,  $J = 5, 6$  Hz), 1,10 (s, 6H). Espectro de massa (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ , 432,2 ( $M+H$ ), encontrado 432,1.

#### **Exemplo 4**

**sal do ácido trifluoroacético da [2-ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**



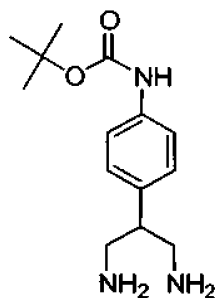
**a) éster terc-butílico do ácido [4-(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-fenil]-carbâmico**



Uma mistura de 2-(4-amino-fenil)-propano-1,3-diol (1,6 g, 9,6 mmol, J. Med. Chem., 40(25), 4030-4052, (1997) ), di-terc-butyl dicarbonato ( $\text{BOC}$ ) $_2\text{O}$  (2,30 g, 10,5 mmol), THF (200 mL), água (100 mL) e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,12 g, 10,5 mmol) foi

agitado a TA durante a noite. A mistura de reacção foi diluída com EtOAc (200 mL) e salmoura saturada (200 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aq foi extraída com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas. O resíduo obtido foi purificado em sílica (20-100% de EtOAc-hexano) para obter o composto em epígrafe (1,2 g, 47%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ , 290,3 (M+Na), encontrado 290,0.

**b) éster *terc*-butílico do ácido [4-(2-Amino-1-aminometil-etil)-fenil]-carbâmico**



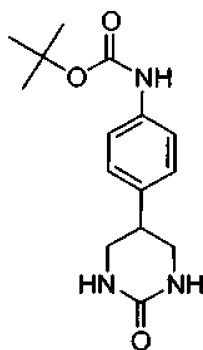
A uma suspensão de éster *terc*-butílico do ácido [4-(2-Hidroximetil-1-hidroximetil-etil)-fenil]-carbâmico (267 mg, 1,00 mmol, como foi preparada na etapa anterior) em DCM (10 mL) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,35 mL, 2,5 mmol), cloreto de metanosulfonylo ( $\text{MsCl}$ ) (0,15 mL, 2,0 mmol) foi adicionado gota a gota a 0 °C. A mistura resultante foi agitada a TA durante 30 min, diluída com DCM (10 mL) e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  saturado (20 mL). A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada para propiciar éster 2-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-fenil)-3-metanosulfonyloxi-propílico do ácido metanosulfônico, que foi seco a vácuo e directamente utilizado na próxima etapa: Espectro de massa, (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{S}_2$ , 446,1 (M+Na), encontrado 446,0.

A uma solução de éster 2-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-fenil)-3-metanosulfonyloxi-propílico do ácido metanosulfônico bruto (como foi preparada anteriormente) em

DMF (10 mL) foi adicionado  $\text{NaN}_3$  (130 mg, 2,00 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 70 °C durante a noite. A mistura de reação foi deixada que arrefeça até TA, diluída com éter (10 mL) e lavada com água (3 x 10 mL). A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada. O resíduo obtido foi purificado em sílica (10% de EtOAc-hexano) para propiciar éster *terc*-butílico do ácido [4-(2-azido-1-azidometil-etil)-fenil]-carbâmico (206 mg, 65% total):  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  7,33 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 7,07 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 3,48 (m, 4H), 2,93 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

éster *terc*-butílico do ácido [4-(2-azido-1-azidometil-etil)-fenil]-carbâmico (240 mg, 0,757 mmol, como foi preparado anteriormente) foi hidrogenado a 40 psi  $\text{H}_2$  em Pd a 10%/C (120 mg) durante 1 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite, concentrada e seca a vácuo para propiciar éster *terc*-butílico do ácido [4-(2-Amino-1-aminometil-etil)-fenil]-carbâmico (169 mg, 64%):  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{O}$ ; 400 MHz):  $\delta$  7,35 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 2,90 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

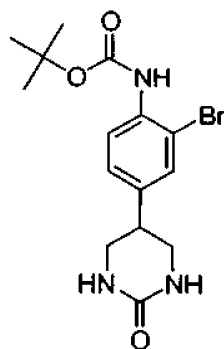
**c) éster *terc*-butílico do ácido [4-(2-Oxo-hexahidropirimidin-5-il)-fenil]-carbâmico**



Uma solução de éster *terc*-butílico do ácido [4-(2-Amino-1-aminometil-etil)-fenil]-carbâmico (como foi preparada na etapa anterior, 739 mg, 2,78 mmol) e bis 4-

nitrofenilcarbonato (850 mg, 2,79 mmol) em 1,2-dicloroetano (250 mL) foi aquecida a refluxo durante 24 h. A mistura de reacção foi concentrada a vácuo e o resíduo resultante foi purificado em sílica (50% de EtOAc-hexano-5% de MeOH-EtOAc) para propiciar o composto em epígrafe (437 mg, 53%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{15}H_{21}N_3O_3$ , 292,3 (M+H), encontrado 292,0.

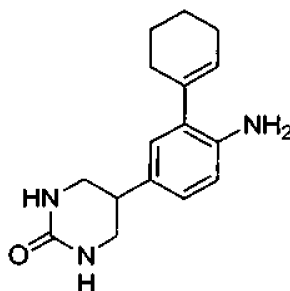
**d) éster *terc*-butílico do ácido [2-Bromo-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbâmico**



A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido [4-(2-Oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbâmico (como foi preparada na etapa anterior, 29 mg, 0,10 mmol) em  $CH_3CN$  (1 mL), NBS (19,5 mg, 0,100 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada durante a noite e concentrada até metade do volume. O precipitado resultante foi colhido por meio de filtração para obter o composto em epígrafe (12 mg, 32%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{15}H_{20}BrN_3O_3$  370,0 e 372,0 (M+H), encontrado 370,1 e 372,1.

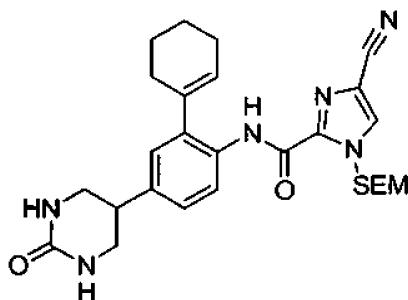
**e) 5-(4-Amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahidro-pirimidin-2-ona**





éster *terc*-butílico do ácido [2-Bromo-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbâmico (99 mg, 0,26 mmol, como foi preparada na etapa anterior) foi dissolvido em TFA (1 mL). A mistura resultante foi agitada a TA durante 30 min e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi seco a vácuo durante 1 h e dissolvido em EtOH (0,5 mL) e tolueno (1 mL). A esta solução ácido ciclohex-1-enil borónico (20,5 mg, 0,16 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 mL, 1 mmol) e Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,025 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida a 80 °C durante a noite. A mistura de reacção foi deixada que arrefeça até TA e extraiu-se com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas de EtOAc foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas a vácuo. O resíduo obtido foi purificado em sílica (2% de MeOH-EtOAc) para propiciar o composto em epígrafe (31 mg) contaminado com Ph<sub>3</sub>PO, que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O, 272,1 (M+H), encontrado 272,1.

**f) [2-ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



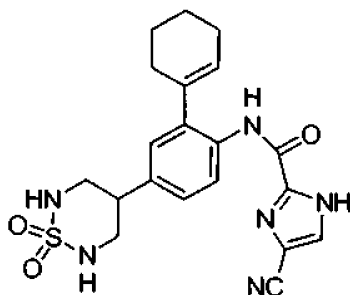
5-(4-Amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahidro-pirimidin-2-ona (22 mg, como foi preparada na etapa anterior) foi acoplada ao ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico, sal de potássio (como foi preparado no Exemplo 1, etapa (d), 27,2 mg, 0,0890 mmol) como foram descritos no Exemplo 1, etapa (1) para obter o composto em epígrafe (14 mg, ao longo de duas etapas) após purificação em sílica (3% de MeOH-EtOAc): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{27}H_{36}N_6O_3Si$ , 521,2 (M+H), encontrado 521,1.

**g) sal do ácido trifluoroacético da [2-ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

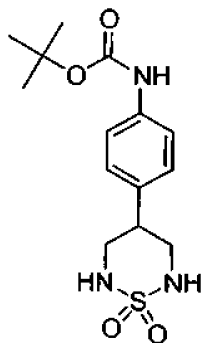
[2-ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior, 14 mg, 0,026 mmol) foi dissolvida em DCM (1 mL), EtOH (30 mL) e TFA (0,3 mL). A mistura resultante foi agitada durante a noite e concentrada. O resíduo obtido foi submetido a RP-HPLC eluindo com 20% a 100% de  $CH_3CN$  em 0,1% de TFA/ $H_2O$  ao longo de 20 min numa coluna C18 para obter o composto em epígrafe (1,1 mg, 8%):  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD/CDCl_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H, J = 8,0, 2,2 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,75 (s 1, 1H), 3,47 (4H, m), 3,17 (m, 1H), 2,22-2,33 (m, 4H), 1,72-1,83 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{21}H_{22}N_6O_2$ , 391,3 (M+H), encontrado 391,2.

**Exemplo 5**

**[2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

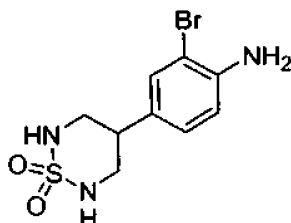


**a) éster *terc*-butílico do ácido [4-(1,1-Dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbâmico**



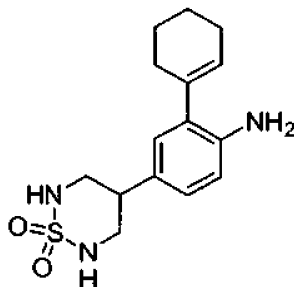
éster *terc*-butílico do ácido [4-(2-Amino-1-aminometil-etil)-fenil]-carbâmico (como foi preparado no Exemplo 4, etapa (b), 30,4 mg, 0,114 mmol) e sulfamida (15,4 mg, 0,802 mmol) em piridina (0,7 mL) foi aquecida a refluxo durante 4 h. A mistura de reacção foi concentrada a vácuo, e o resíduo foi purificado em sílica (20%-70% de EtOAc-hexano) para obter o composto em epígrafe (24 mg, 64%):  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz):  $\delta$  9,35 (s 1, 1H); 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

**b) 2-Bromo-4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina**



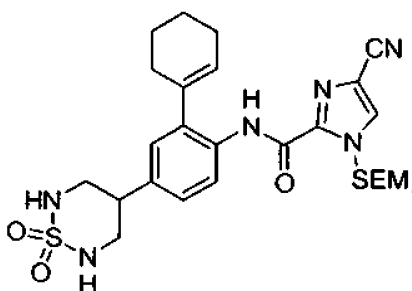
éster *terc-butílico* do ácido [4-(1,1-Dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbâmico (como foi preparado na etapa anterior, 100 mg, 0,305 mmol) foi dissolvido em TFA (1 mL). A solução resultante foi agitada a TA durante 30 min e concentrada a vácuo. O resíduo obtido (74,3 mg) foi seco a vácuo durante 1 h e dissolvido em HOAc (2 mL). A mistura resultante foi arrefecida até 0 °C e NBS (42,6 mg, 0,239 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada durante 30 min, lavada com NaHCO<sub>3</sub> aq (2 mL) e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica (20-100% de EtOAc-hexano) para obter o composto em epígrafe (49 mg, 52%): <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz):  $\delta$  7,23 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,93 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,63 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,82 (m, 1H).

**c) 2-Ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina**



2-Bromo-4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina (como foi preparada na etapa anterior, 46,9 mg,

0,153 mmol) foi feita reagir com ácido ciclohexano-1-enil borônico (24,1 mg, 0,191 mmol) de acordo com o procedimento de acoplamento de Suzuki do Exemplo 4, etapa (e) e purificada em sílica (20-100% de EtOAc-hexano) para propiciar o composto em epígrafe (30,7 mg, 65%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{15}H_{21}N_3O_2S$ , 308,1 (M+H), encontrado 308,1. **d) [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1-(2-trimetilsil-anil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



2-Ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina (como foi preparada na etapa anterior, 30,7 mg, 0,100 mmol) foi acoplada ao ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico, sal de potássio (como foi preparado no Exemplo 1, etapa (d), 33,6 mg, 0,260 mmol) como foram descritos no Exemplo 1, etapa (1) para obter o composto em epígrafe (14 mg, 25%) após purificação em sílica (20-50% de EtOAc-hexano): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{26}H_{36}N_6O_4SSi$ , 557,2 (M+H), encontrado 556,8.

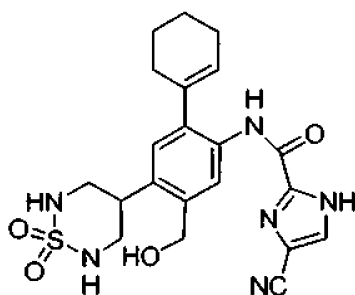
**e) [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

A uma solução de [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior, 17,8 mg, 0,0320 mmol) em DMF (35 mL) e etilenodiamina (13 mL, 0,18 mmol), fluoreto de tetrabutilamônio sólido (TBAF) (25 mg, 0,090

mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada a 60 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo resultante purificada em sílica (20-100% de EtOAc-hexano) para propiciar o composto em epígrafe (9,3 mg, 68%):  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,19 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 8,05 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H,  $J = 8,7, 2,2$  Hz), 7,08 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz), 5,81 (s 1, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 4H), 1,82-1,90 (m, 4H). Espectro de massa (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ , 427,1 (M+H), encontrado 427,2.

#### Exemplo 6

**[2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-5-hidroximetil-fenil-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

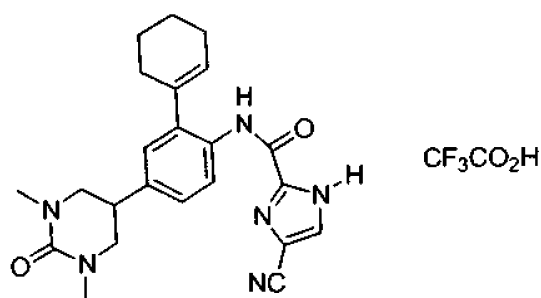


TFA (0,3 mL) foi adicionado a uma solução de [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada no Exemplo 5, etapa (d), 21 mg, 0,030 mmol) em DCM (1 mL) e EtOH (30 mL). A mistura resultante foi agitada a TA durante 2 h e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado em sílica (20-50% de EtOAc-hexano) para obter o composto em epígrafe (8,0 mg, 46%):  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,78 (s 1, 1H), 4,7 (ABq, 1H,  $J = 16$  Hz), 4,48 (ABq, 1H,  $J = 16$  Hz), 4,3 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,62 (s 1, 1H), 2,22-2,34 (m, 4H), 1,72-1,90 (m, 4H). Espectro

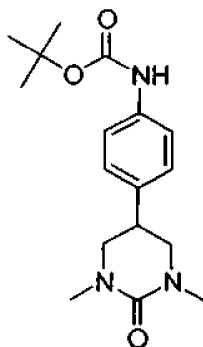
de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{21}H_{24}N_6O_4S$ , 439,1 (M-H<sub>2</sub>O+H), encontrado 439,2.

**Exemplo 7**

**sal do ácido trifluoroacético da [2-ciclohex-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**



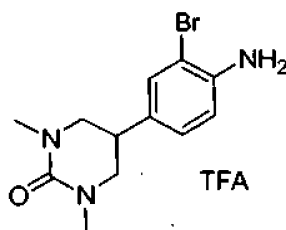
**a) éster terc-butílico do ácido [4-(1,3-Dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbâmico**



Uma mistura de éster terc-butílico do ácido [4-(2-Oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbâmico (como foi preparada no Exemplo 4, etapa (c), 376 mg, 1,29 mmol),  $K_2CO_3$  em pó (744 mg, 5,39 mmol),  $Bu_4NBr$  (41,9 mg, 0,130 mmol), 1,2-dicloroetano (8 mL), e  $Me_2SO_4$  (0,5 mL) foi aquecida até 60 °C em tubo vedado durante a noite. A mistura de reacção foi deixada que arrefeça até TA, e os sólidos inorgânicos foram retirados por filtração. O bolo de filtração foi lavado com 1:1 dioxano/DCM (3 x 20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas a vácuo.

O resíduo obtido foi purificado em sílica (20-100% de EtOAc-hexano) para propiciar o composto em epígrafe (259 mg, 63%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{17}H_{25}N_3O_3$ , 320,2 (M+H), encontrado 320,0.

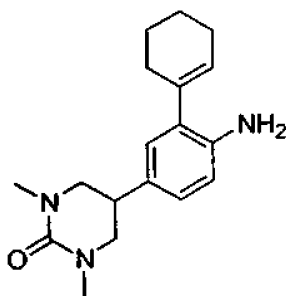
**b) sal do ácido trifluoroacético de 5-(4-Amino-3-bromo-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirintidin-2-ona**



éster *terc*-butílico do ácido [4-(1,3-Dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbâmico (como foi preparada na etapa anterior, 106 mg, 0,333 mmol) foi dissolvido em TFA (2 mL). A mistura resultante foi agitada a TA durante 30 min e concentradas. O resíduo obtido foi seco a vácuo durante 30 min e redissolvido em DCM (5 mL). A solução resultante foi arrefecida até 0 °C e NBS (64 mg, 0,35 mmol) foi adicionado. A mistura de reacção foi agitada a TA durante 30 min e tratada com DCM (20 mL) e  $NaHCO_3$  aq saturado (20 mL). A camada orgânica foi separada, seca ( $Na_2SO_4$ ) e concentrada para propiciar o composto em epígrafe (92 mg, 92%), que foi directamente utilizado na próxima etapa sem purificação adicional. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{12}H_{16}BrN_3O$ , 298,0 e 300,0 (M+H), encontrado 298,2 e 300,2.

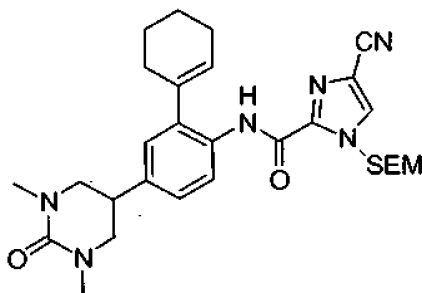
**c) 5-(4-Amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona**





O sal do ácido trifluoroacético de 5-(4-Amino-3-bromo-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (como foi preparado na etapa anterior, 92 mg, 0,30 mmol) foi feito reagir com ácido ciclohex-1-enil borónico (48,7 mg, 0,375 mmol) de acordo com o procedimento de acoplamento de Suzuki do Exemplo 4, etapa (e) e purificado em sílica (2% de MeOH-EtOAc) para propiciar o composto em epígrafe (35 mg, 38%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{18}H_{25}N_3O$ , 300,2 (M+H), encontrado 300,3.

**d) [2-ciclohex-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



[2-ciclohex-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior, 41 mg, 0,13 mmol) foi acoplada ao ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico, sal de potássio (como foi preparado no Exemplo 1, etapa (d), 50 mg, 0,16

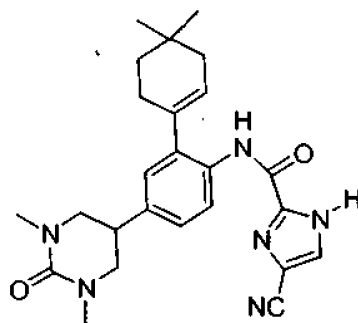
mmol) como foram descritos no Exemplo 1, etapa (1) para obter o composto em epígrafe (66 mg, 87%) após purificação em sílica (50-100% de EtOAc-hexano): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{29}H_{40}N_6O_3Si$ , 549,2 (M+H), encontrado 549,2.

**e) sal do ácido trifluoroacético da [2-ciclohex-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

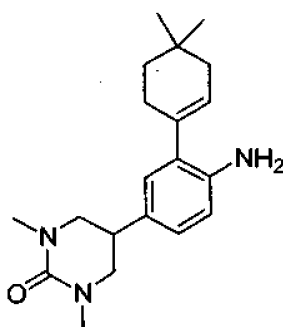
A uma solução de [2-ciclohex-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior, 66 mg, 0,12 mmol) em DMF (2 mL), sólido TBAF (109 mg, 0,410 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 60 °C durante 6 h. O DMF foi retirado a vácuo, e o resíduo resultante foi purificado em RP-HPLC eluindo com 20% a 100% de  $CH_3CN$  em 0,1% de TFA/ $H_2O$  ao longo de 20 min numa coluna C18 para obter o composto em epígrafe (26 mg, 52%):  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  9,50 (s, 1H), 8,45 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,75 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H,  $J = 8,4, 2,0$  Hz), 7,08 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 5,87 (s, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,35 (m, 3H), 2,94 (s, 6H), 2,22-2,34 (m, 4H), 1,72-1,90 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{23}H_{26}N_6O_2$ , 419,2 (M+H), encontrado 419,3.

**Exemplo 8**

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

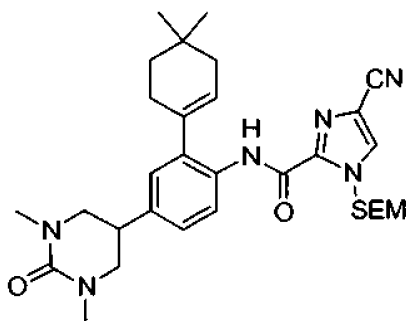


**a) 5-[4-Amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona**



O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento de acoplamento de Suzuki do Exemplo 4, etapa (e), utilizando ácido 4,4-dimetil-ciclohex-1-enil borónico no lugar de ácido ciclohex-1-enilborónico: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{28}H_{29}N_3O$ , 328,2 (M+H), encontrado 328,3.

**b) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



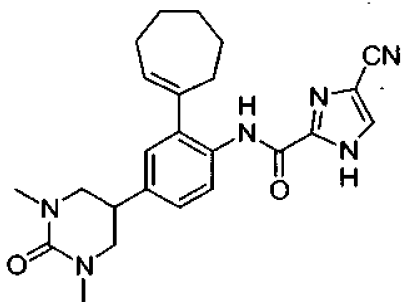
O composto em epígrafe foi sintetizado desde 5-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (como foi preparada na etapa anterior) como foram descritos no Exemplo 1, etapa (1): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{31}H_{44}N_6O_3Si$ , 577,3 (M+H), encontrado 577,2.

**c) sal do ácido trifluoroacético de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

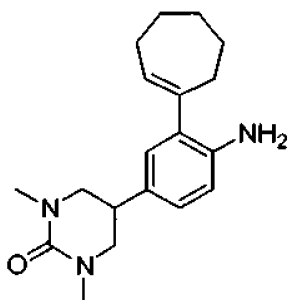
O composto em epígrafe foi sintetizado a partir de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior) como foi descrito no Exemplo 7, etapa (e).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,06 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,33 (m, 3H), 3,13 (s, 6H), 2,28-2,35 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,16 (s, 6H); Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{25}H_{30}N_6O_2$ , 447,2 (M+H), encontrado 447,3.

**Exemplo 9**

**[2-ciclohept-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

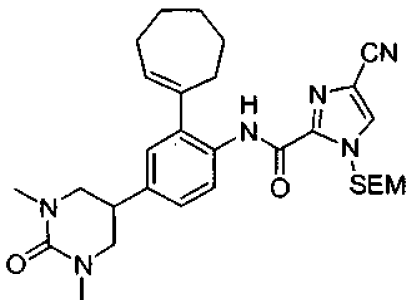


a) **5-(4-Amino-3-ciclohept-1-enil-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona**



Uma solução de sal do ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-3-bromo-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (como foi preparada no Exemplo 7, etapa (b), 105 mg, 0,352 mmol), ácido ciclohepteno-1-ilo borónico (74 mg, 0,52 mmol),  $K_3PO_4$  (224 mg, 1,05 mmol), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) ( $Pd_2(dba)_3$ ) (32 mg, 0,034 mmol), e 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos) (57,5 mg, 0,350 mmol) em tolueno (0,7 mL) foi aquecida a 100 °C sob Ar durante 1 h. A mistura de reação foi deixada que arrefeça até TA e filtrada. O bolo de filtração foi lavado com DCM (2 x 10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas ( $Na_2SO_4$ ) e concentradas a vácuo. O resíduo obtido foi purificado em sílica (20-100% de EtOAc-hexano) para propiciar o composto em epígrafe (95 mg, 86%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{19}H_{27}N_3O$ , 314,2 (M+H), encontrado 314,3.

**b) [2-ciclohept-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



5-(4-Amino-3-ciclohept-1-enil-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (como foi preparada na etapa anterior, 47,5 mg, 0,151 mmol) foi acoplada ao ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H imidazole-2-carboxílico, sal de potássio (como foi preparado no Exemplo 1, etapa (d), 27,2 mg, 0,0890 mmol) como foi descrito no Exemplo 1, etapa (1) para obter o composto em epígrafe (82 mg, 96%) após purificação em sílica (20-100% de EtOAc-hexano): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{30}H_{42}N_6O_3Si$ , 563,3 (M+H), encontrado 563,1.

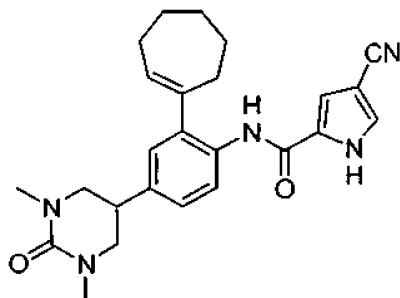
**c) sal do ácido trifluoroacético de [2-ciclohept-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

A uma solução de [2-ciclohept-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior, 86 mg, 0,15 mmol) em DMF (2 mL), TBAF sólido (213 mg, 0,816 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 60 °C durante 6 h. O DMF foi retirado a vácuo, e o resíduo resultante foi purificado em RP-HPLC eluindo com 20-100% de  $CH_3CN$  em 0,1% de TFA/ $H_2O$  ao longo de 20 min numa coluna C18 para obter o composto em epígrafe (39 mg, 47%):  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,02 (s, 1H),

7,22 (dd, 1H,  $J = 8,4, 2,1$  Hz), 7,13 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz), 5,98 (t, 1H,  $J = 6,4$  Hz), 3,53-3,38 (m, 5H), 2,96 (m, 6H), 2,54 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,65-1,83 (m, 4H). Espectro de massa (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $C_{24}H_{28}N_6O_2$ , 433,2 ( $M+H$ ), encontrado 433,2.

#### **Exemplo 10**

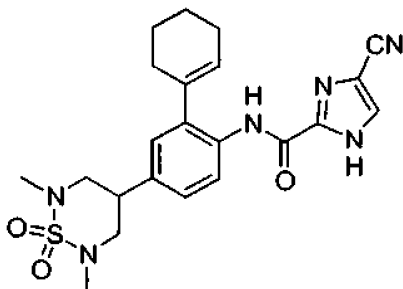
**[2-ciclohept-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-pirrole-2-carboxílico**



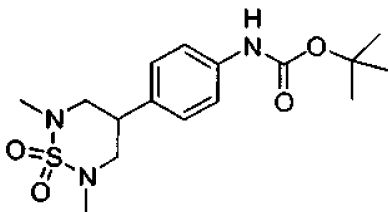
Uma mistura de 5-(4-amino-3-ciclohept-1-enil-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (como foi preparada no Exemplo 9, etapa (a), 21 mg, 0,067 mmol), ácido 4-cianopirrolecarboxílico (Canadian J. Chum. 59: 2673 (1981)). (24,6 mg, 0,180 mmol), EDCI (19,4 mg, 0,101 mmol), HOBt (9,2 mg, 0,068 mmol), DIEA (35 mL, 0,20 mmol) em DCM (0,5 mL) foi agitada a TA durante a noite. A mistura de reacção foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado RP-HPLC eluindo com 20% a 100% de  $CH_3CN$  em 0,1% de TFA/ $H_2O$  ao longo de 20 min numa coluna C18 para obter o composto em epígrafe (4,2 mg, 14%):  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ ; 400 MHz):  $\delta$  7,58 (d, 1H,  $J = 1,5$  Hz), 7,44 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 7,15-7,24 (m, 3H), 5,93 (t, 1H,  $J = 6,5$  Hz), 3,38-3,61 (m, 5H), 2,96 (m, 6H), 2,48 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,45-1,23 (m, 4H); Espectro de massa (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $C_{25}H_{29}N_5O_2$ , 432,2 ( $M+H$ ), encontrado 432,2.

#### **Exemplo 11**

**[2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**



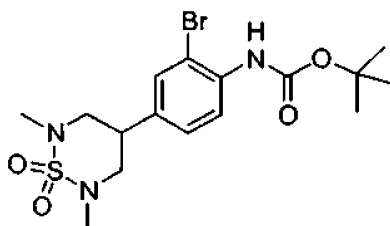
**a) éster *terc*-butílico do ácido [4-(2,6-Dimetil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbâmico**



Uma mistura de éster *terc*-butílico do ácido [4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbâmico (como foi preparada no Exemplo 5, etapa (a), 327 mg, 1,00 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em pó (1,88 g, 10,0 mmol) e MeI (0,64 mL, 15 mmol) em DMF (10 mL) foi aquecida a 50 °C durante 12 h num tubo com escala. A mistura de reação foi deixada que arrefeça até TA, e os sólidos inorgânicos foram retirados por filtração. O bolo de filtração foi lavado com 1:1 dioxano/DCM (3 x 20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas a vácuo. O resíduo obtido foi purificado em sílica (20-100% de EtOAc-hexano) para propiciar o composto em epígrafe (233 mg, 65,6%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 356,1 (M+H), encontrado 356,1.

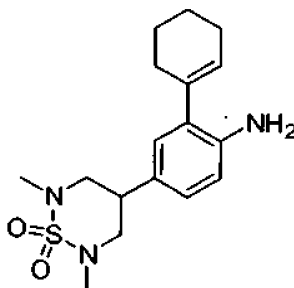
**b) éster *terc*-butílico do ácido [2-Bromo-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbâmico**





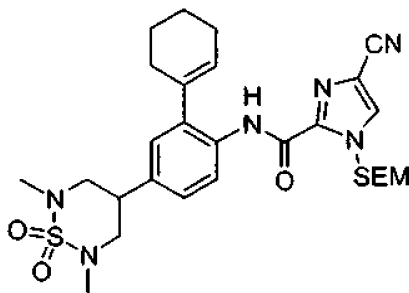
O composto em epígrafe foi preparado a partir de éster *terc*-butílico do ácido [4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbâmico (como foi preparado na etapa anterior) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 5, etapa (b): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 334,0 e 336,0 (M+H), encontrado 334,0 e 336,0.

**c) 2-Ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina**



O composto em epígrafe foi preparado a partir de éster *terc*-butílico do ácido [2-bromo-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbâmico (como foi preparado na etapa anterior) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 4, etapa (e): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 336. (M+H), encontrado 336,2.

**d) [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



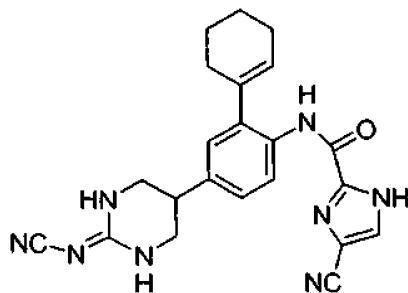
O composto em epígrafe foi preparado a partir de 2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina (como foi preparado na etapa anterior) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, etapa (1): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>SSi, 585,2 (M+H), encontrado 584,9.

**e) sal do ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

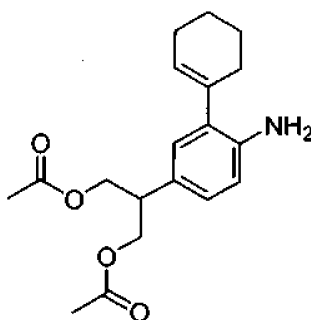
O composto em epígrafe foi preparado a partir de [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparado na etapa anterior) de acordo com o procedimento de desprotecção de SEM descrito no Exemplo 9, etapa (b): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 11,85 (s 1, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,04 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 4H), 1,65-1,92 (m, 4H): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S, 455,1 (M+H), encontrado 455,2.

**Exemplo 12**

**[4-(2-cianoimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**



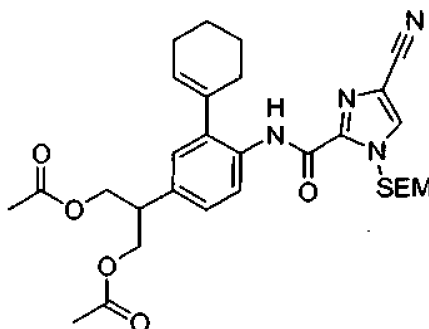
**a) éster 3-acetoxi-2-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-propílico do ácido acético**



A uma solução de éster 3-acetoxi-2-(4-amino-fenil)-propílico do ácido acético (Tetrahedron, 46(20), 7081, (1990), 1,2 g, 5,0 mmol) em DCM (50 mL), NBS (903 mg, 5,07 mol) foi adicionada a 0 °C. A mistura resultante foi agitada a TA durante 2 h e submetido ao trabalho usual até obter éster 3-acetoxi-2-(4-amino-3-bromo-fenil)-propílico do ácido acético (1,4 g, 89%) que foi directamente utilizado na etapa seguinte.

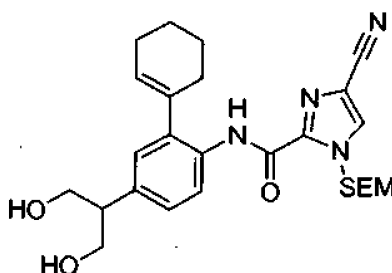
O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento de acoplamento de Suzuki do Exemplo 9, etapa (a) utilizando éster 3-acetoxi-2-(4-amino-3-bromo-fenil)-propílico do ácido acético (como foi preparado anteriormente) e ácido ciclohex-1-enil borónico: Espectro de massa, (ESI, m/z): Calculado para  $C_{19}H_{25}NO_4$ , 332,1 (M+H), encontrado 332,1.

**b) Éster 3-acetoxi-2-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-propílico do ácido acético**



Éster 3-acetoxi-2-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-propílico do ácido acético (como foi preparado na etapa anterior) foi acoplado a ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico, sal de potássio (como foi preparado no Exemplo 1, etapa (d)) como foi descrito no Exemplo 1, etapa (1) para obter o composto em epígrafe: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{30}H_{40}N_4O_6Si$ , 581,2 (M+H), encontrado 581,0.

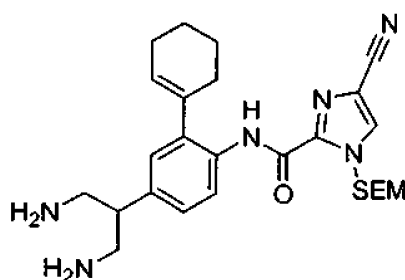
**c) [2-ciclohex-1-enil-4-(2-hidroxi-1-hidroxiimetil-etil)-fenil]-amida ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



A uma solução de éster 3-acetoxi-2-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazole-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-propílico do ácido acético (como foi preparada na etapa anterior, 580 mg, 1,00 mmol) em i-PrOH (15 mL), 2 N NaOH (1 mL, 2 mmol) foi adicionado. A mistura de reacção foi agitada a TA durante 1 h, e DCM (200 mL) e água (200 mL) foram adicionados. A camada orgânica

foi separada, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica (40% de EtOAc-hexano) para obter o composto em epígrafe (312 mg, 63%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$ , 497,2 (M+H), encontrado 497,0.

**d) [4-(2-amino-1-aminometil-etil)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**

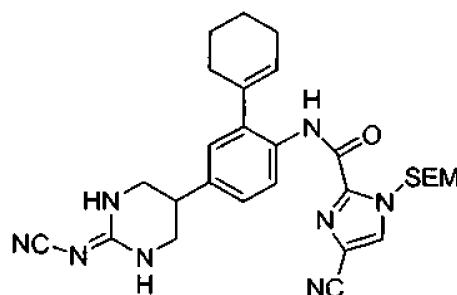


[2-ciclohex-1-enil-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior) foi convertida à diazida correspondente, [4-(2-azido-1-azidometil-etil)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico, como foi descrito anteriormente no Exemplo 4, etapa (b), que foi directamente utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[4-(2-azido-1-azidometil-etil)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada anteriormente, 546 mg, 1,00 mmol) foi dissolvida em THF (1 mL), água (2 mL) e MeOH (10 mL). A esta solução  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (534 mg, 25,0 mmol) e pó de Zn (653 mg, 10,0 mmol) foram adicionados com arrefecimento. A mistura resultante foi agitada a TA durante 30 min e filtrada através de uma almofada fina de Celite. O bolo de filtração foi lavado com MeOH (2 x 10 mL). O filtrado foi concentrado, dissolvido em

5% i-PrOH/DCM e lavado com  $\text{NaHCO}_3$  aq saturado (20 mL). A camada orgânica foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada para obter o composto em epígrafe (207 mg, 42%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2\text{Si}$ , 495,3 (M+H), encontrado 495,2.

**e) [4-(2-cianoimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



A uma solução de [4-(2-amino-1-aminometil-etil)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior, 15 mg, 0,030 mmol) em DCM (10 mL), dimetil N-cianoditioiminocarbonato (4,2 mg, 0,28 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi aquecida a refluxo durante 4 h. A mistura de reacção foi deixada que arrefeça até TA e foi concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado em sílica (20-100% de EtOAc-hexano) para obter o composto em epígrafe (11 mg, 62%): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_2\text{Si}$ , 545,3 (M+H), encontrado 545,1.

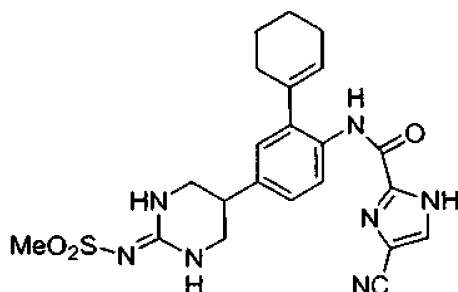
**f) [4-(2-cianoimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

[4-(2-cianoimino-hexahidro-py-rimidin-5-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior) foi submetida a

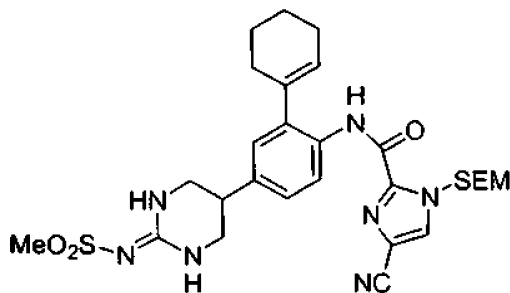
desprotecção de SEM como foi descrito no Exemplo 9, etapa (c) para obter o composto em epígrafe:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,25 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,73 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H,  $J = 8,4, 2,1$  Hz), 7,08 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz), 5,85 (s 1, 1H), 3,4-3,6 (m, 4H), 3,1-3,2 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 4H), 1,77-1,90 (m, 4H): Espectro de massa, (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$ , 415,2 ( $M+H$ ), encontrado 415,2.

### Exemplo 13

**[2-ciclohex-1-enil-4-(2metanosulfonilimino-hexahidropirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**



**a) [2-ciclohex-1-enil-4-(2-met-anesulfonilimino-hexahidropirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



Uma solução de [4-(2-amino-1-aminometil-etil)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada no Exemplo 12, etapa (d), 250 mg, 0,506 mmol) e N-(bis-metilsulfanilmetileno)-metanosulfonamida

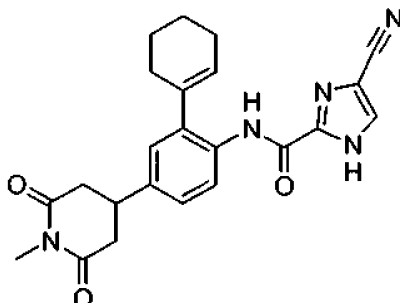
(Australian Journal of Chemistry, 46(6), 873, (1993), 100 mg, 0,506 mmol) em 1,2-dicloroetano (20 mL) foi aquecida a refluxo durante 4 h. A mistura de reacção foi concentrada, e o resíduo foi purificado em sílica (20-100% de EtOAc-hexano) para obter o composto em epígrafe (117 mg, 39%): Espectro de massa, (ESI, m/z): Calculado para  $C_{28}H_{39}N_7O_4SSi$ , 598,2 (M+H), encontrado 598,2.

**b) [2-ciclohex-1-enilo 4(2-metanosulfonilimino-hexahidropirimi-din-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

[2-ciclohex-1-enil-4-(2-met-anesulfonilimino-hexahidropirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior) foi submetido a desprotecção de SEM como foi descrito no Exemplo 9, etapa (c) para obter o composto em epígrafe:  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz):  $\delta$  14,2 (s 1, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,65 (s 1, 1H), 3,32-3,36 (m, 4H), 2,98-3,05 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,02-2,18 (m, 4H), 1,45-1,68 (m, 4H): Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{22}H_{25}N_7O_3S$ , 468,2 (M+H), encontrado 468,3.

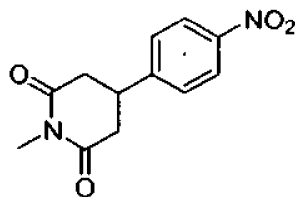
**Exemplo 14**

**[2-ciclohex-1-enil-4-(1-metil-2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**



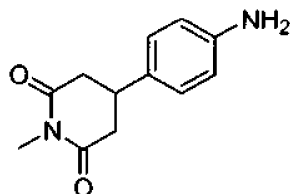
**a) 1-Metil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-2,6-diona**





Uma solução de 399 mg (1,70 mmol) de 4-(4-nitro-fenil)-dihidro-piran-2,6-diona (como foi preparada no Exemplo 2, etapa (b)) em THF (8 mL) foi tratada com 1,10 mL (2,21 mmol) de 2,0 M metilamina em THF. A mistura foi agitada a TA durante 45 min, concentrada a vácuo, absorvida em 1 N HCl aquoso (10 mL), e extraída com EtOAc (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas a vácuo. O resíduo foi absorvido em anidrido acético (7 mL), tratado com trietilamina (1 mL) e aquecido até 80 °C durante 1 h. Os solventes foram retirados a vácuo. O resíduo foi absorvido em EtOAc (20 mL) e lavado sucessivamente com 1 N HCl aquoso, NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado, e água (1 x 10 mL cada). A camada orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada a vácuo. Cromatografia em sílica gel do resíduo com 25-50% de EtOAc-hexano proporcionou 348 mg (83%) do composto em epígrafe como um sólido branco pérola: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 8,25 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 2H).

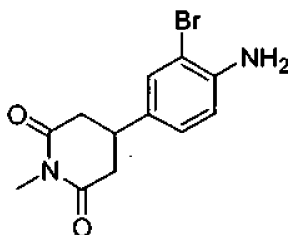
**b) 4-(4-Amino-fenil)-1-metil-piperidina-2,6-diona**



Uma suspensão de 348 mg (1,40 mmol) de 1-metil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-2,6-diona (como foi preparada na etapa anterior) em MeOH (10 mL) foi hidrogenada sobre Pd a

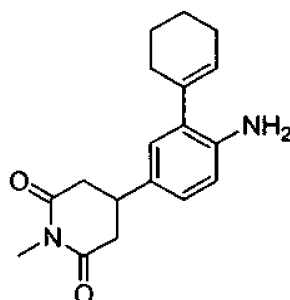
10%/C a 20 psi durante 1 h a TA. A mistura foi filtrada através de Celite, o bolo de filtração foi lavado com MeOH, e os solventes foram evaporados a vácuo para propiciar 289 mg (94%) do composto em epígrafe como um sólido branco pérola: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{12}H_{14}N_2O_2$ , 219,1 (M+H), encontrado 219,1.

**c) 4-(4-Amino-3-bromo-fenil)-1-metil-piperidina-2,6-diona**



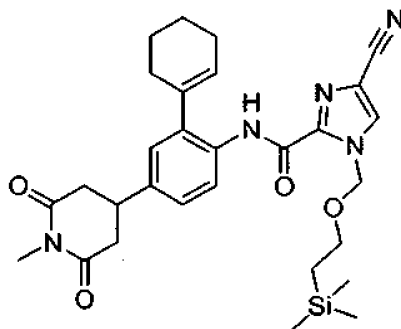
Uma solução de 289 mg (1,32 mmol) de 4-(4-amino-fenil)-1-metil-piperidina-2,6-diona (como foi preparada na etapa anterior) em  $CH_2Cl_2$  (15 mL) foi tratada em porções com 224 mg (1,29 mmol) de sólido NBS durante 20 min. A mistura foi diluída com  $CH_2Cl_2$  (30 mL) e lavada com  $NaHCO_3$  aquoso saturado (2 x 30 mL). A camada orgânica foi seca ( $MgSO_4$ ) e concentrada a vácuo. Cromatografia em sílica gel do resíduo com 25-50% de EtOAc-hexano proporcionou 265 mg (67%) do composto em epígrafe como um sólido ocre: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{12}H_{13}N_2O_2Br$ , 297,0/299,0 (M+H), encontrado 297,0/299,0.

**d) 4-(4-Amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-1-metil-piperidina-2,6-diona**



Uma suspensão de 265 mg (0,892 mmol) de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-1-metilpiperidina-2,6-diona (como foi preparada na etapa anterior) em tolueno (15 mL) e dioxano (15 mL) foi tratada com 379 mg (1,78 mmol) de  $K_3PO_4$ , 146 mg (1,16 mmol) de ácido ciclohex-1-enilborônico, e 125 mg (0,357 mmol) de 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo. A mistura foi desgaseificada via sonicação, colocada sob Ar, tratada com 20,0 mg (0,00892 mmol) de  $Pd(OAc)_2$ , e aquecida até 80 °C durante 2,5 h. A mistura foi diluída com EtOAc (70 mL) e lavada com água (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas ( $MgSO_4$ ) e concentradas a vácuo. Cromatografia em sílica gel do resíduo numa coluna de 50-g Varian MegaBond Elut SPE com 25-50% de EtOAc-hexano proporcionou 266 mg (100%) do composto em epígrafe como um sólido ocre: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{18}H_{22}N_2O_2$ , 299,2 (M+H), encontrado 299,1.

**e) [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metil-2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



Uma solução de 266 mg (0,891 mmol) de 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-1-metil-piperidina-2,6-diona (como foi preparada na etapa anterior) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) foi tratada com 623 mg (1,34 mmol) de PyBroP, 300 mg (0,981 mmol) de sal de potássio de 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxilato (como foi preparado no Exemplo 1, etapa (d)), e 466 mL (2,67 mmol) de DIEA a TA durante 16 h. A mistura foi diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (1 x 30 mL). A camada orgânica foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada a vácuo. Cromatografia em sílica gel do resíduo numa coluna de 50-g Varian MegaBond Elut SPE com 25% de EtOAc-hexano proporcionou 130 mg (27%) do composto em epígrafe como um sólido branco pérola: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$ , 548,3 (M+H), encontrado 547,9.

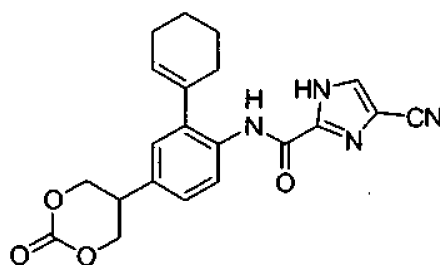
**f) [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metil-2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

Uma solução de 130 mg (0,237 mmol) de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metil-2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) foi tratada com MeOH (200 mL) e TFA (3 mL) a TA durante 1,25 h. MeOH (30 mL) foi adicionado, a mistura foi concentrada até metade do volume, MeOH (20 mL) foi adicionado, e os solventes foram retirados completamente a vácuo a  $<35^\circ\text{C}$ . Cromatografia em sílica gel

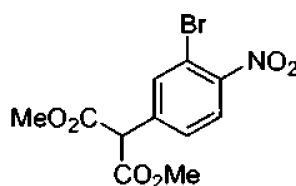
do resíduo numa coluna de 50-g Varian MegaBond Elut SPE com 25-50% de EtOAc-hexano e por RP-HPLC (C18) com 10-80% de CH<sub>3</sub>CN em 0,1% de TFA/H<sub>2</sub>O ao longo de 30 min proporcionou 8,0 mg (8%) do composto em epígrafe como um sólido branco: <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): δ 8,19 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,87-5,82 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,96-2,91 (m, 4H), 2,33-2,25 (m, 4H), 1,92-1,77 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 418,2 (M+H), encontrado 418,1.

#### **Exemplo 15**

**[2-ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-[1,3]dioxan-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**



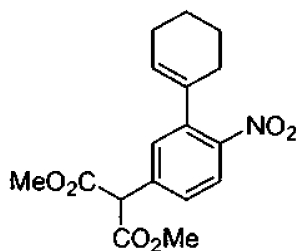
**a) éster dimetílico do ácido 2-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-malónico**



A uma suspensão de NaH (364 mg, 9,08 mmol) em 10 mL de DMF a 0 °C foi adicionado éster dimetílico do ácido malónico (519 mL, 4,54 mmol). A mistura resultante foi aquecida até TA e agitada durante 0,5 h sob Ar. 2-Bromo-4-flúor-1-nitro-benzeno (500 mg, 2,27 mmol) foi adicionado à mistura e a reacção foi agitada a TA durante 16 h sob Ar. A mistura foi então tratada com 2 mL de NH<sub>4</sub>Cl aq saturado

seguido por 10 mL de H<sub>2</sub>O e extraído com DCM (3 x 10 mL). Os extractos combinados foram lavados com água (10 mL), salmoura (5 mL) e secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). A retirada do solvente a vácuo seguido por cromatografia flash do resíduo em sílica gel (1:4 hexano-DCM) deu 604 mg (80%) de um óleo verde-amarelo que contém o composto puro em epígrafe como uma mistura de di-éster (a) e seu tautómero enol (B): <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): A: δ 8,48 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,21 (dd, 1H, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,34 (s, 1H), 3,81 (s, 6H). B: δ 7,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 8,4, 1,9 Hz), 4,68 (s, 1H), 3,80 (s, 6H).

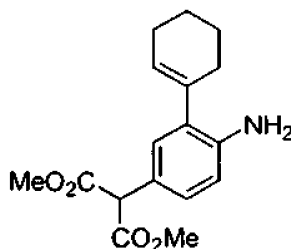
**b) éster dimetílico do ácido 2-(3-Ciclohex-1-enil-4-nitro-fenil)-malónico**



A uma mistura de éster dimetílico do ácido 2-(3-bromo-4-nitro-fenil)-malónico (como foi preparada na etapa anterior, 300 mg, 0,903 mmol), ácido ciclohexano-1-enil borónico (125 mg, 0,994 mmol) e aduto de diclorometano de dicloro[1, 1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paládio (II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (66,0 mg, 0,0903 mmol) em 5 mL de DMF foi adicionado K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (765 mg, 3,61 mmol). A mistura resultante foi agitada a 60 °C durante 9 h sob Ar. Após arrefecimento até TA, a mistura foi tratada com 50 mL de EtOAc, lavada com H<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel com 10% de EtOAc-hexano para propiciar 210 mg (70%) do

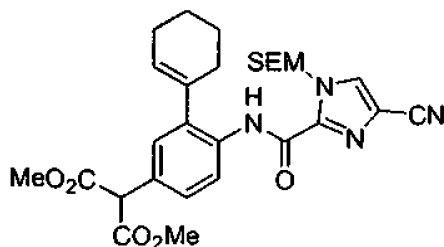
composto em epígrafe como um óleo amarelo: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{17}H_{19}NO_6$ , 334,1 (M+H), encontrado 334,0.

**c) éster dimetílico do ácido 2-(4-Amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-malónico**



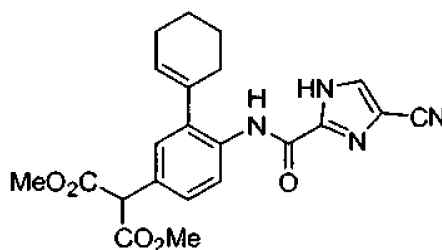
Uma mistura de éster dimetílico do ácido 2-(3-ciclohex-1-enil-4-nitro-fenil)-malónico (como foi preparada na etapa anterior, 200 mg, 0,600 mmol), pó de ferro (168 mg, 3,00 mmol) e  $NH_4Cl$  (321 mg, 6,00 mmol) em 6 mL de etanol foi agitada a 80 °C durante 16 h. Após arrefecimento até TA, a mistura foi tratada com 30 mL de  $H_2O$  e extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas ( $Na_2SO_4$ ) e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (30% de EtOAc-hexano) para dar 129 mg (71%) do composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{17}H_{21}NO_4$ , 304,2 (M+H), encontrado 304,1.

**d) éster dimetílico do ácido 1-(4-[[4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-1-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-malónico**



A uma mistura de éster dimetílico do ácido 2-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-malônico (como foi preparada na etapa anterior, 100 mg, 0,330 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazole-2-carboxilato de potássio (como foi preparado no Exemplo 1, etapa (d), 106 mg, 0,346 mmol) e hexaflúor-fosfato de bromotripirrolidino-fosfônio (PyBroP) (154 mg, 0,330 mmol) em 3 mL de DMF foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (0,172 mL, 0,990 mmol). Após a agitação a TA durante 16 h, a mistura foi tratada com 50 mL de EtOAc e lavada com H<sub>2</sub>O (2 x 15 mL), salmoura (15 mL) e seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). O solvente orgânico foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (5-10% de EtOAc-hexano) para dar 118 mg (85%) do composto em epígrafe como um óleo incolor: Espectro de massa (ESI, *m/z*): Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Si, 553,2 (*M*+*H*), encontrado 552,6.

**e) éster dimetílico do ácido 2-{4-[(4-Ciano-1*H*-imidazole-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-malônico**

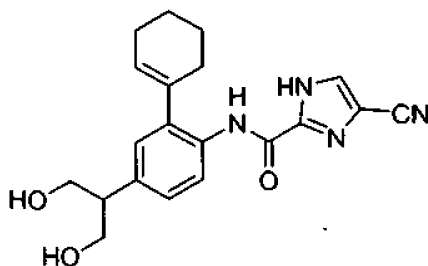


A uma solução de éster dimetílico do ácido 2-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazole-2-carbonil]-amino}-3-cy-clohex-1-enil-fenil)-malônico (como foi preparada na etapa anterior, 145 mg, 0,262 mmol) em 1,0 mL de DCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) foi adicionada 1,0 mL de TFA. Após a agitação a TA durante 4 h, a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (20-30% de EtOAc-hexano) para dar 93 mg (84%) do composto em epígrafe como um sólido branco: Espectro de



massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{22}H_{22}N_4O_5$ , 423,1 (M+H), encontrado 422,8.

**f) [2-ciclohex-1-enil-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**



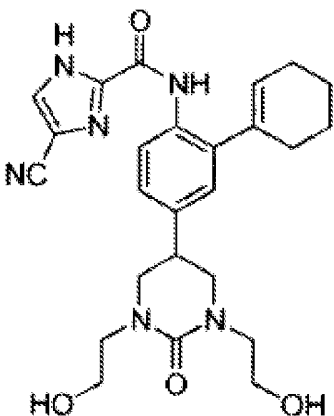
A uma mistura de éster dimetílico do ácido 2-{4-[(4-ciano-1H-imidazole-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-malónico (como foi preparada na etapa anterior, 30,0 mg, 0,0710 mmol) e  $NaBH_4$  (13,4 mg, 0,355 mmol) em 1 mL de álcool butílico (t-BuOH) a 80 °C foi adicionada MeOH (50 mL) ao longo de 5 min. A mistura resultante foi agitada a 80 °C durante 16 h sob Ar. Após arrefecimento até TA, a mistura foi tratada com 10% de ácido cítrico aq a um pH de 7. A mistura foi então tratada com 30 mL de EtOAc, lavada com  $H_2O$  (5 mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi seca ( $Na_2SO_4$ ) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel com 1-5% de MeOH-DCM para propiciar 14,1 mg (61%) do composto em epígrafe como um sólido branco:  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H,  $J = 8,2, 2,3$  Hz), 7,46 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz), 7,27 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 5,59 (m, 1H), 3,71-3,84 (m, 4H), 3,29 (m, 1H), 2,15-2,29 (m, 4H), 1,67-1,84 (m, 4H). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{20}H_{22}N_4O_3$ , 367,2 (M+H), encontrado 366,8.

**g) [2-ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-[1,3]dioxan-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

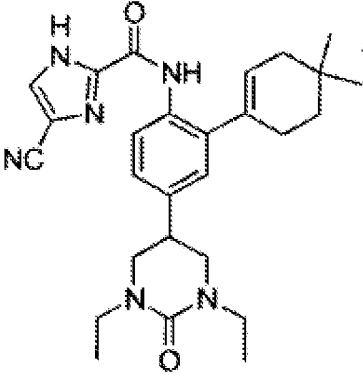
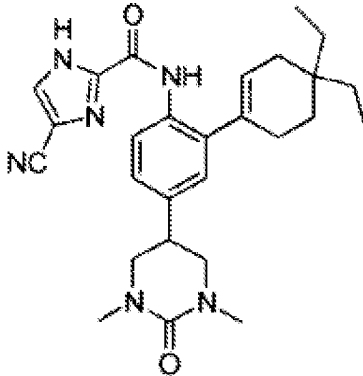
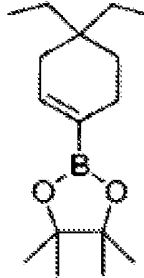
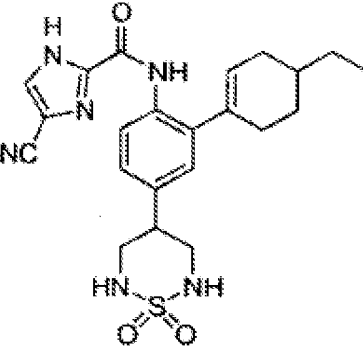
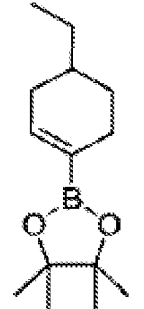
A uma solução de [2-ciclohex-1-enil-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa

anterior, 5,4 mg, 0,015 mmol) e piridina (3,0 mL, 0,037 mmol) em 0,5 mL de THF a -78 °C foi adicionada uma solução de trifosgênio (1,8 mg, 0,0061 mmol) em 0,5 mL de DCM. A mistura resultante foi aquecida até TA e coninuou-se a agitar durante 1 h sob Ar. A retirada do solvente sob pressão reduzida seguido por cromatografia flash do resíduo em sílica gel (1-2% de MeOH-DCM) deu 2,8 mg (48%) do composto em epígrafe como um sólido branco:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H,  $J = 8,6, 2,3$  Hz), 7,59 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz), 7,29 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 5,66 (m, 1H), 4,65 (dd, 2H,  $J = 10,9, 10,9$  Hz), 4,45 (dd, 2H,  $J = 10,9, 4,9$  Hz), 3,72 (m, 1H), 2,24 (m, 4H), 1,70-1,88 (m, 4H). Espectro de massa (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ , 393,2 (M+H), encontrado 393,1.

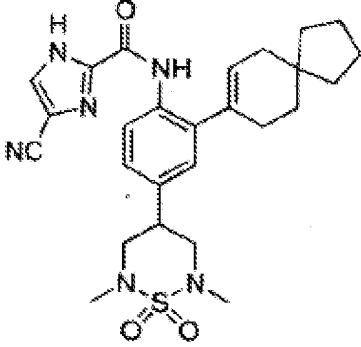
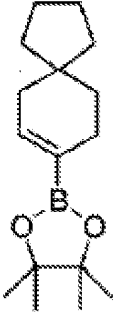
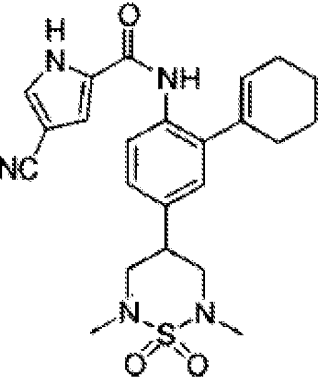
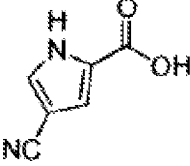
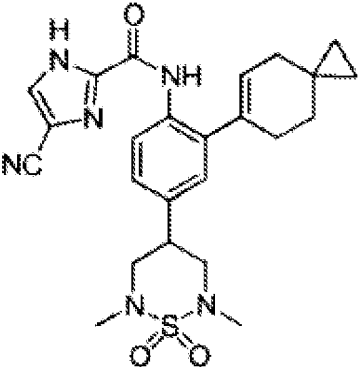
Os seguintes exemplos são produzidos de acordo com procedimentos de exemplos anteriores com os reagentes correspondentes como são indicados no quadro a seguir:

| Exemplo N°. | Nome                                                                                                                                       | Estrutura                                                                            | Referência de Procedimento  | Reagentes                                                            |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 16          | {4-[1,3-bis- (2-hidroxi-etil)-2-oxo- hexahidro-pirimidin-5- il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazole-2-carboxílico |  | Ex. 4, etapas (a)-(c); Ex 7 | $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OSi-t-BuMe}_2$ (Aldrich Chemical Co.) |

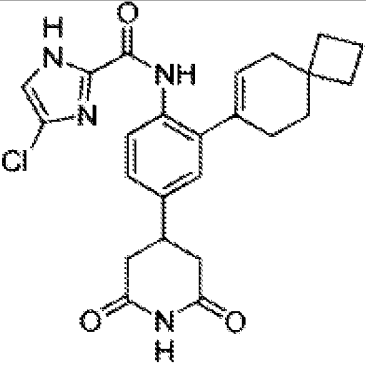
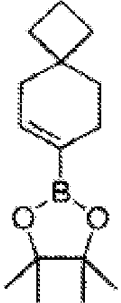
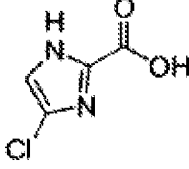
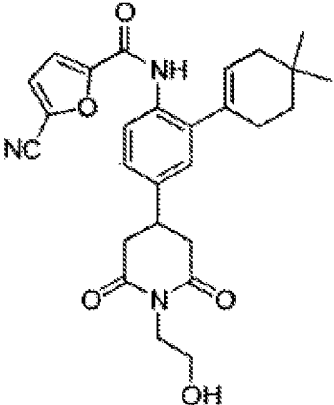
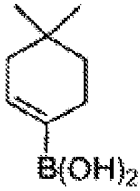
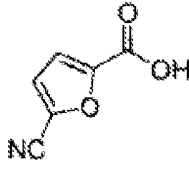
(cont.)

| Exemplo N°. | Nome                                                                                                                                           | Estrutura                                                                            | Referência de Procedimento  | Reagentes                                                                                                               |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17          | [4-(1,3- dietil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-2-(4,4- dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazole-2-carboxílico       |    | Ex. 4, etapas (a)-(c); Ex 7 | EtI;<br><br><br>(Combi-Blocks, Inc.) |
| 18          | [2-(4,4- dietil-ciclohex-1-enil)-4-(1,3-dimetil-2-oxo- hexahidropirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazole-2-carboxílico       |   | Ex. 4, etapas (a)-(c); Ex 7 | <br><br>(documento WO 2005063705)   |
| 19          | [4-(1,1- dioxo-1λ <sup>6</sup> -[1,2,6]tiadiazina n-4-il)-2-(4- etil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazole-2-carboxílico |  | Ex. 4, etapas (a)-(b); Ex 5 | <br><br>(documento WO 2005063705)  |

(cont.)

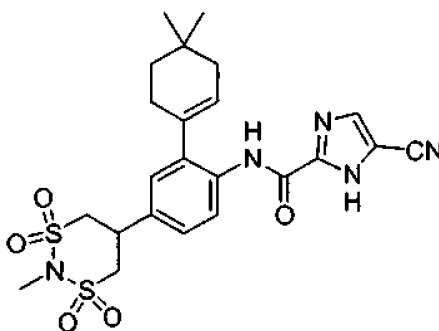
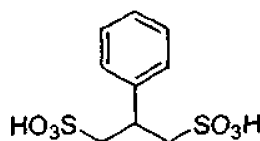
| Exemplo N°. | Nome                                                                                                                                                  | Estrutura                                                                            | Referência de Procedimento                      | Reagentes                                                                                                                   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20          | [4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-spiro[4,5]dec-7-en-8-il-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico  |    | Ex. 4, etapas (a)-(b); Ex. 5, etapa (a); Ex. 11 | <br>(documento WO 2005063705)            |
| 21          | [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ [1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida do ácido 4-iano-1H-pirrole-2-carboxílico              |    | Ex. 11                                          | <br>(Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981)) |
| 22          | [4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-espiro[2,5]oct-5-en-6-il-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico |  | Ex. 4, etapas (a)-(b); Ex. 5, etapa (a); Ex. 11 | <br>(documento WO 2005063705)          |

(cont.)

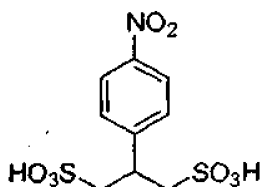
| Exemplo N°. | Nome                                                                                                                               | Estrutura                                                                           | Referência de Procedimento | Reagentes                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23          | [4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-2-spiro[3,5]non-6-en-7-il-fenil]-amida do ácido 4-Cloro-1H-imidazole-2-carboxílico                   |   | Ex. 2                      | <br>(documento WO 2005063705)<br><br>(Exemplo 44, etapa (b))                                             |
| 24          | {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[1-(2-hidroxi-etil)-2,6-dioxo-piperidin-4-il]-fenil}-amida do ácido 5-Ciano-furan-2-carboxílico |  | Ex. 15                     | $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ;<br><br>(Combi-Blocks, Inc.);<br><br>(WO 2004096795 A2) |

**Exemplo 25**

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2-metil-1,1,3,3-tetraoxo-1 $\lambda^6$ , 3 $\lambda^6$ -[1,3,2]ditiazinan-5-il)-fenil]-amida do ácido 5-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

**b) ácido 2-Fenil-propano-1,3-disulfónico**

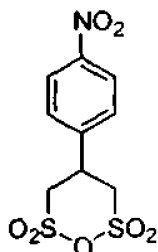
Ao ácido 2-fenil-propeno-1,3-disulfónico (J. Amer. Chem. Soc., 66, 1105-9 (1944)) em THF-água (1:1) é adicionado 10% em peso de 5% paládio em carbono e a mistura hidrogenada num agitador Parr sob 15 lb pressão de hidrogénio até a reacção ser completada por cromatografia em camada fina (TLC). A mistura é filtrada (Celite) e concentrada a vácuo para propiciar o composto em epígrafe.

**c) ácido 2-(4-Nitro-fenil)-propano-1,3-disulfónico**

ácido 2-Fenil-propano-1,3-disulfónico (como foi preparado na etapa anterior) é tratado com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

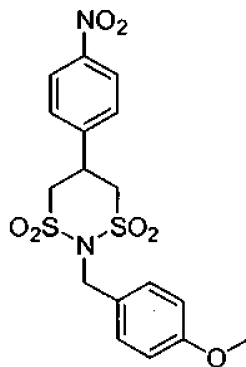
concentrado e  $\text{HNO}_3$  fumante de acordo com o procedimento do Exemplo 2, etapa (a) para propiciar o composto em epígrafe.

**c) 4-(4-Nitro-fenil)-[1,2,6]oxaditiano 2,2,6,6-tetraóxido**



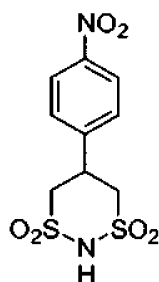
O ácido 2-(4-Nitro-fenil)-propano-1,3-disulfônico (como foi preparado na etapa anterior) é tratado com  $\text{POCl}_3$  como foi descrito em Chem. Berichte., 91, 1512-15 (1958) e o composto em epígrafe é isolado e utilizado na seguinte etapa sem purificação adicional.

**d) 2-(4-Metoxi-benzil)-5-(4-nitro-fenil)-[1,3,2]ditiazinano 1,1,3,3-tetraóxido**



Uma solução de 4-(4-nitro-fenil)-[1,2,6]oxaditiano 2,2,6,6-tetraóxido (como foi preparada na etapa anterior) é tratado com 4-metoxi-benzilamina de acordo com o procedimento do Exemplo 2, etapa (c) para propiciar o composto em epígrafe.

**e) 5-(4-Nitro-fenil)-[1,3,2]ditiazinano 1,1,3,3-tetraóxido**



2-(4-Metoxi-benzil)-5-(4-nitro-fenil)-[1,3,2]ditiazinano 1,1,3,3-tetraóxido (como foi preparado na etapa anterior) é tratado com nitrato de amónio cérico (CAN) de acordo com o procedimento do Exemplo 2, etapa (d) para propiciar o composto em epígrafe.

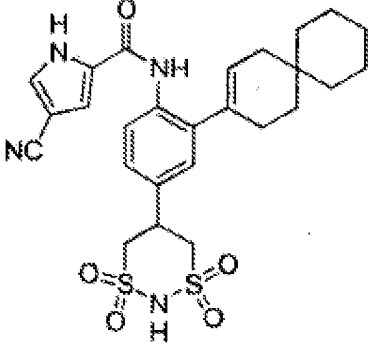
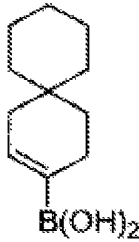
**f) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2-metil-1,1,3,3-tetraoxo-1 $\lambda$ <sup>6</sup>, 3 $\lambda$ <sup>6</sup>-[1,3,2]ditiazinan-5il)-fenil]-amida do ácido 5-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

O composto em epígrafe é preparado a partir de 5-(4-nitro-fenil)-[1,3,2]ditiazinano 1,1,3,3-tetraóxido (como foi preparado na etapa anterior) utilizando procedimentos similares a aqueles encontrados no Exemplo 1, etapas (i)-(m).

Os seguintes compostos são preparados pelos métodos similares aos exemplos anteriores e com os reagentes correspondentes como são indicados no quadro.

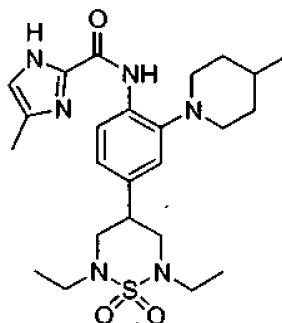
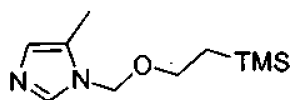
|    |                                                                                                                                                                                        |  |                                          |                               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------|-------------------------------|
| 26 | [2-ciclohex-1-enil-4-(2- etil-1,1,3,3-tetraoxo- 1 $\lambda$ <sup>6</sup> , 3 $\lambda$ <sup>6</sup> -[1,3,2]ditiazinan- 5-il)-fenil]-amida do ácido 4-Metil-1H-imidazole-2-carboxílico |  | Ex. 25 anterior, etapas (a)-(c), (e)-(f) | <p>(Exemplo 28, etapa c))</p> |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------|-------------------------------|



|    |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                   |                 |                                                                                                                     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 | <p>[2-<br/> <i>spiro</i>[5,5]undec-<br/> 2-en-3-il- 4-<br/> (1,1,3,3-<br/> tetraoxo-1<math>\lambda^6</math>,3<math>\lambda^6</math><br/> -<br/> [1,3,2]ditiazina<br/> n-5-il)-fenil]-<br/> amida do ácido<br/> 4-ciano-1H-<br/> pirrole-2-<br/> carboxílico</p> |  | Ex. 25 anterior | <br>(documento WO<br>2005063705) |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Exemplo 28**

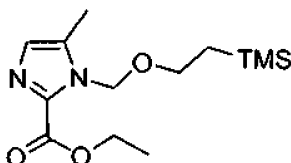
[4-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-Metil-1H-imidazole-2-carboxílico

**a) 5-Metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole**

A uma solução de 4-metilimidazole (2,70 g, 33,0 mmol) em 10 mL de acetonitrilo a 0 °C foi adicionada trietilamina (NEt<sub>3</sub>) (4,00 g, 39,6 mmol) e cloreto de acetilo (2,80 g,

36,3 mmol). A mistura foi permitida que alcance TA então filtrada para retirar o ppt e o filtrado foi concentrado para dar 1-(4-metil-imidazol-1-il)-etanona, que foi utilizado sem purificação adicional na etapa seguinte. A uma solução de 1-(4-metil-imidazol-1-il)-etanona (4,10 g, 33,0 mmol) em 15 mL acetonitrilo foi adicionado SEM-Cl (5,80 g, 35,0 mmol) e a solução foi agitada a 25 °C durante 10 h. Os solventes foram retirados por evaporação e ao resíduo foi adicionado 100 mL de 2,5 M NaOH e a mistura foi agitada a 25 °C durante 1 h. A mistura de reacção foi então extraída com éter (3 x 100 mL), seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O composto em epígrafe foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com 75% de EtOAc/hexanos para dar 4,30 g (61%) de um óleo incolor: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si, 213,1 (M+H), encontrado 213,1.

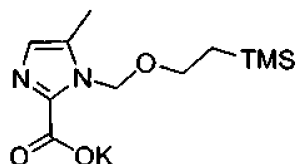
**b) éster etílico do ácido 5-Metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



A uma solução de 5-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole (como foi preparada na etapa anterior, 0,320 g, 1,50 mmol) em 5 mL de THF a -78 °C foi adicionada n-BuLi (0,80 mL, 2 M em ciclohexano) e a mistura foi permitida que alcance TA e agitada durante 30 min. A mistura foi arrefecida até -78 °C e cianoformiato de etilo (0,160 g, 1,65 mmol) foi adicionado e a mistura deixada a agitar durante 10 h a TA. A reacção foi diluída com 15 mL de EtOAc e lavada com NaHCO<sub>3</sub> (2x15 mL) e salmoura (15 mL). O composto em epígrafe foi eluído de um 20-g SPE com 50% de EtOAc/ hexanos para dar 0,160 g (38%) de um óleo castanho

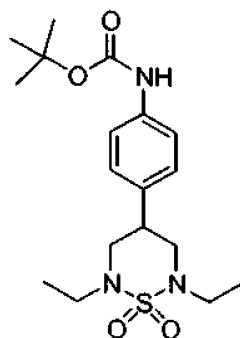
claro: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{13}H_{24}N_2O_3Si$ , 285,2 (M+H), encontrado 284,9.

**c) sal de potássio do ácido 5-Metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



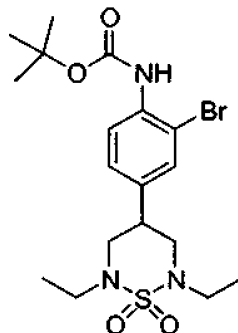
A uma solução de éster etílico do ácido 5-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior, 0,090 g, 0,32 mmol) em 2 mL de álcool etílico (EtOH) a TA foi adicionada 0,16 mL de 2N KOH. A mistura foi agitada durante 1 h e então concentrada e seca sob vácuo para propiciar o composto em epígrafe como um sólido que foi utilizado sem purificação adicional.

**d) éster terc-butílico do ácido [4-(2,6-Dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbâmico**

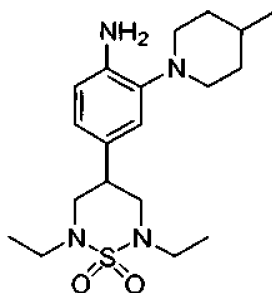


O composto em epígrafe é preparado a partir de N-[4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-acetamida (como foi preparado no Exemplo 5, etapa (a)) e EtI seguindo o procedimento do Exemplo 11, etapa (a).

**e) éster *terc*-butílico do ácido [2-Bromo-4-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbâmico**



O composto em epígrafe é preparado a partir de éster *terc*-butílico do ácido [4-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbâmico (como foi preparado na etapa anterior) seguindo o procedimento do Exemplo 11, etapa (b). **f) 4-(2,6-Dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenilamina**



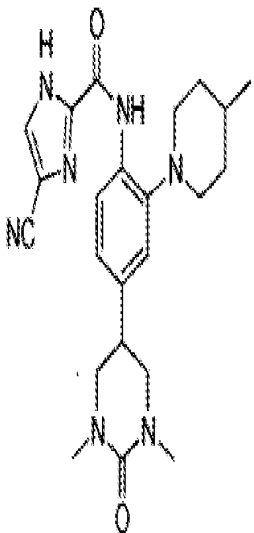
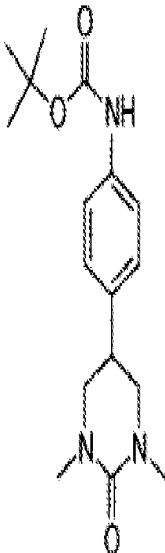
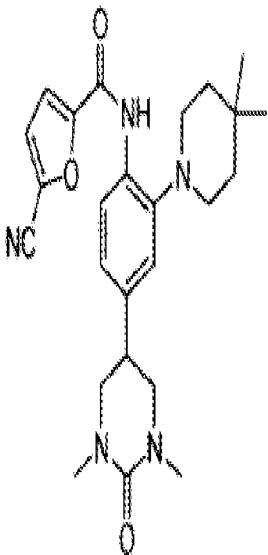
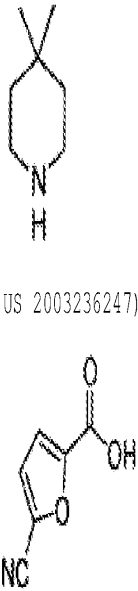
O composto em epígrafe é preparado a partir de éster *terc*-butílico do ácido [2-bromo-4-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbâmico (como foi preparado na etapa anterior) e 4-metilpiperidina seguindo o procedimento da literatura de Buchwald (Org. Lett., 4, 2885-8 (2002)). O resíduo obtido é purificado por cromatografia em sílica gel com uma mistura de solventes apropriados. Após isolamento, a retirada do grupo BOC

protector do intermediário resultante é levada a cabo por agitação à TA em TFA-DCM (1:2), monitorizando por TLC para a finalização, e então concentração a vácuo.

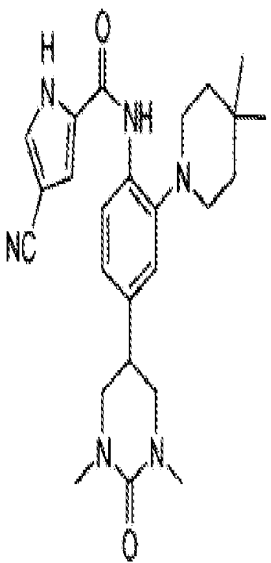
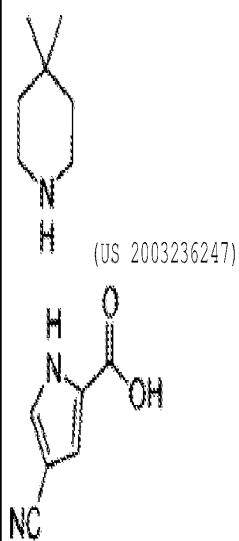
**g) [4-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-Metil-1H-imidazole-2-carboxílico**

O composto em epígrafe é preparado a partir de 4-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenilamina (como foi preparado na etapa anterior) e sal de potássio do ácido 5-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparado anteriormente neste exemplo, etapa (c)) seguindo o procedimento do Exemplo 11, etapas (d)-(e).

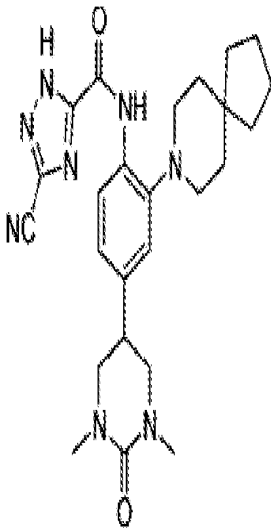
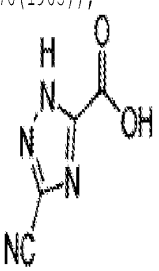
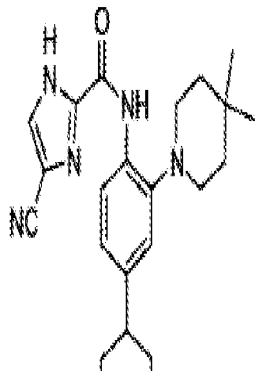
Os seguintes compostos são preparados pelos métodos similares ao exemplo anterior, com ou sem procedimentos adicionais, e com os reagentes correspondentes como são indicados no quadro.

| Exemplo No. | Nome                                                                                                                                   | Estrutura                                                                           | Referência de procedimento                                                                         | Reagentes                                                                                                                               |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29          | [4-(1,3- di metil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1 H-imidazole-2-carboxílico |   | Exemplo 7, etapa (a);<br>Exemplo 4, etapa (b); Exemplo 7, etapa (d);<br>Exemplo 28, etapas (e)-(f) | <br><br>(Exemplo 7, etapa (a))                      |
| 30          | [4-(1,3- dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5- il)-2-(4,4-dimetil- piperidin-1-il)-fenil]- amida do ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico   |  | Exemplo 29                                                                                         | <br><br>(US 2003236247);<br><br>(WO 2004096795 A2) |

(cont.)

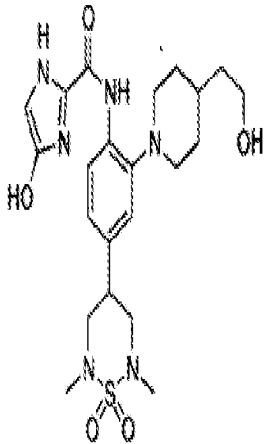
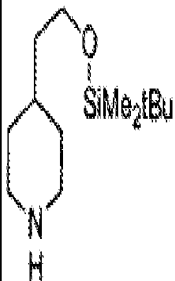
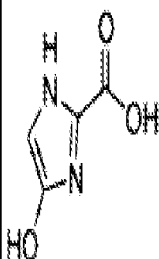
| Exemplo No. | Nome                                                                                                                                   | Estrutura                                                                          | Referência de procedimento | Reagentes                                                                                                                                     |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31          | [4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1 H-pirrole-2-carboxílico |  | Exemplo 29                 | <br>(US 2003236247)<br>(Canadian J. Chem. 59,2673 (1981)) |

(cont.)

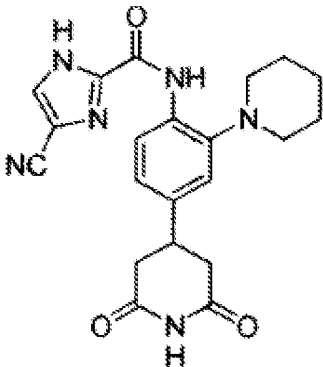
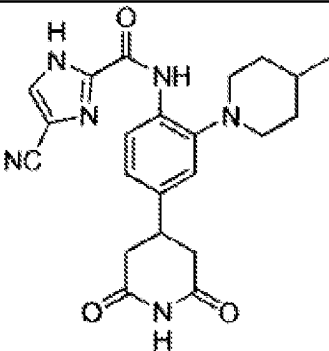
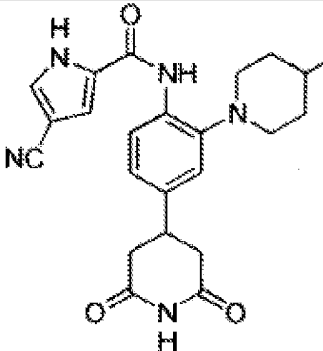
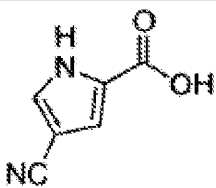
| Exemplo No. | Nome                                                                                                                                           | Estrutura                                                                           | Referência de procedimento | Reagentes                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32          | [2-(8-aza- spiro [4.5]dec-8-il)-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida do ácido 5-ciano-2H- [1,2,4]triazole-3-carboxílico |   | Exemplo 29                 | <br>(J. Med. Chem., 8, 766-76(1965));<br><br>(Hecheng Huaxue, 11 (4), 351-353 (2003)) |
|             | [4-(2,6- di metil-1,1-dioxo-1λ <sup>6</sup> -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)- 2-(4,4-dimetil-piperidin-1-                                             |  | Exemplo 28                 | <br>(US 2003236247)                                                                                                                                                      |



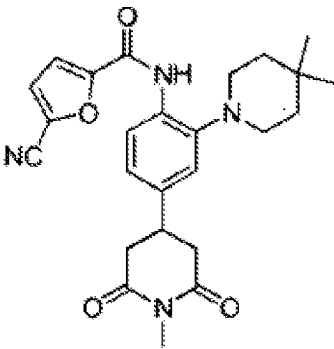
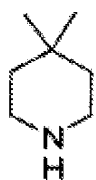
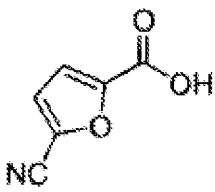
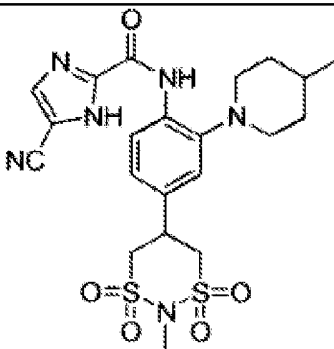
(cont.)

| Exemplo No. | Nome                                                                                                                                                                                               | Estrutura                                                                          | Referência de procedimento | Reagentes                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33          | il)-fenil]-amida do ácido<br>4-ciano-1 H-imidazole-2-<br>carboxílico                                                                                                                               |                                                                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                      |
| 34          | {4-(2,6- di metil-1,1-<br>dioxo-1X <sup>6</sup> -[1,2,6]<br>tiadiazinan-4-il)- 2-[4-(2-<br>hidroxi-etil)- piperidin-1-<br>il]-fenil)- amida do ácido<br>4-Hidroxi-1 H-imidazole- 2-<br>carboxílico |  | Exemplo 28                 | <br>(WO 9811086 A1)<br><br><br>Berichte, 58B, 1346-53(1925) |

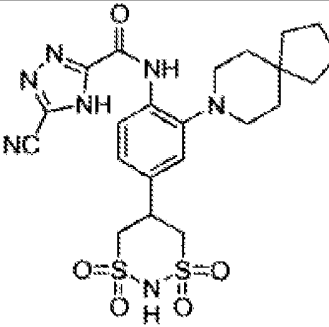
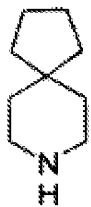
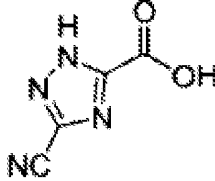
Os seguintes compostos são preparados pelos métodos similares aos exemplos anteriores com procedimentos adicionais e com os reagentes correspondentes como são indicados no quadro.

| Exemplo N° | Nome                                                                                                              | Estrutura                                                                           | Referência de Procedimento                                                  | Reagentes                                                                                                                    |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35         | [4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-2-piperidin-1-il-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico           |    | Exemplo 1, etapas (a)-(j); Exemplo 28, etapa (e); Exemplo 1, etapas (1)-(m) |                                           |
| 36         | [4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico |  | Exemplo 1, etapas (a)-(j); Exemplo 28, etapa (e); Exemplo 1, etapas (1)-(m) |                                                                                                                              |
| 37         | [4-(1,6-dioxo-piperidin-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-pirrole-2-carboxílico   |  | Exemplo 1, etapas (a)-(j); Exemplo 28, etapa (e); Exemplo 1, etapas (1)-(m) | <br>(Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981)) |

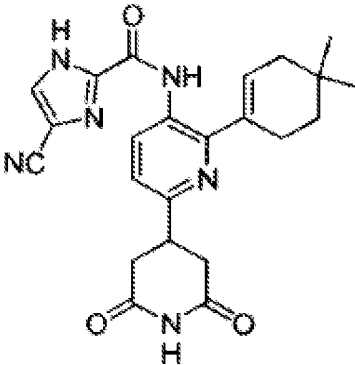
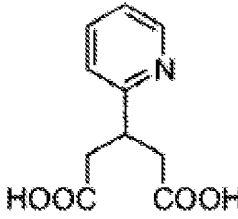
(cont.)

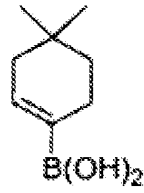
| Exemplo N° | Nome                                                                                                                                                                                                             | Estrutura                                                                           | Referência de Procedimento                                                                                                                                                               | Reagentes                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 38         | [2-(4,4- dimetil-<br>piperidin-1-il)-<br>4-(1-metil-2,6-<br>dioxo- piperidin-<br>4-il)-fenil]-<br>amida do ácido 5-<br>Ciano-furano-2-<br>carboxílico                                                            |    | Exemplo 15,<br>(a)-(b);<br>Exemplo 4,<br>(a) e (d);<br>Exemplo 28,<br>etapa (e);<br>Exemplo 1,<br>etapas (l)-<br>(m)                                                                     | <br>MeNH <sub>2</sub> ;<br>(documento US<br>2003236247);<br><br>(documento WO<br>2004096795<br>A2) |
| 39         | [2-(4- metil-<br>piperidin-1-il)-<br>4-(2-metil-<br>1,1,3,3-tetraoxo-<br>1λ <sup>6</sup> , 3λ <sup>6</sup> -[1,3,2]<br>ditiazinan- 5-<br>il)-fenil]-amida<br>do ácido 5-ciano-<br>1H-imidazole-2-<br>carboxílico |  | Exemplo 25,<br>etapas (a)-<br>(d);<br>Exemplo 1,<br>etapa (i);<br>Exemplo 43,<br>etapa (c);<br>Exemplo 4,<br>etapa (d);<br>Exemplo 28,<br>etapa (e);<br>Exemplo 1,<br>etapas (l)-<br>(m) | MeNH <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                                                                                        |

(cont.)

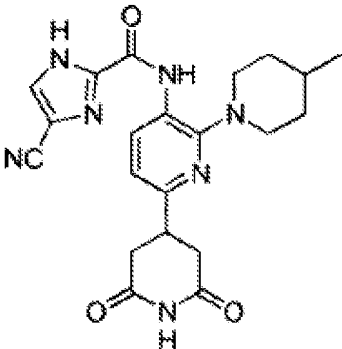
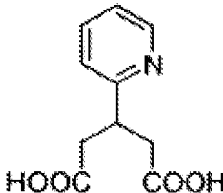
| Exemplo N° | Nome                                                                                                                                                                               | Estrutura                                                                         | Referência de Procedimento                                                                                                                                                    | Reagentes                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40         | [2-(8-aza- espiro [4,5]dec-8-il)-4-(1,1,3,3-tetraoxo-1 $\lambda$ ,6 $\lambda$ 3 $\lambda$ -[1,3,2] ditiazinan-5-il)-fenil]-amida do ácido 5-Ciano-4H-[1,2,4]triazole-3-carboxílico |  | Exemplo 25, etapas (a)-(d); Exemplo 15, etapa (c); Exemplo 43, etapa (c); Exemplo 4, etapas (a) e (d); Exemplo 28, etapa (e); Exemplo 1, etapas (1)-(m); Exemplo 2, etapa (d) | <br>(J. Med. Chem., 8, 766-76 (1965));<br><br>(Hecheng Huaxue, 11(4), 351-353 (2003)) |

O seguinte composto é preparado pelos métodos similares aos exemplos anteriores com procedimentos adicionais e com os reagentes correspondentes como são indicados no quadro.

| Exemplo N° | Nome                                                                                          | Estrutura                                                                           | Referência de Procedimento | Reagentes                                                                                                           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 41         | [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-2',6'-dioxo-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5- |  | Exemplo 2                  | <br>(documento WO 9737979 A1); |

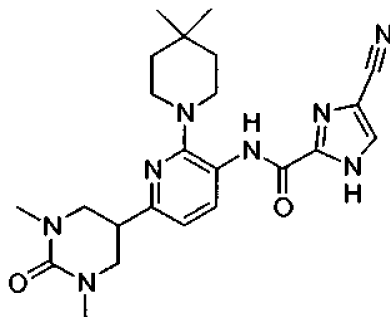
|  |                                                                  |  |  |                                                                                                                |
|--|------------------------------------------------------------------|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | il]-amida do<br>ácido 4-Ciano-<br>1H-imidazole-<br>2-carboxílico |  |  | <br>(Combi-Blocks,<br>Inc.) |
|--|------------------------------------------------------------------|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

O seguinte composto é preparado pelos métodos similares aos exemplos anteriores com procedimentos adicionais e com os reagentes correspondentes como são indicados no quadro.

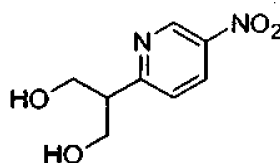
| Exemplo N° | Nome                                                                                                                                                                                    | Estrutura                                                                                                                                                                                                                                  | Referência de Procedimento                                                                                                                              | Reagentes                                                                                                                                                                                                      |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 42         | (4-metil- 2",<br>6"-dioxo-<br>3,4,5,6,1",2",<br>3",4",5",<br>6"-decahidro-<br>2H-<br>[1,2';6',4"]<br>terpiridin-3'-<br>il)-amida do<br>ácido 4-ciano-<br>1H-imidazole-<br>2-carboxílico |  | Exemplo 2,<br>etapas (a)-<br>(d); Exemplo<br>1, etapas (i);<br>Exemplo 4,<br>etapa (a);<br>Exemplo 43;<br>etapa (h);<br>Exemplo 1,<br>etapas<br>(1)-(m) | <br>(documento WO<br>9737979 A1);<br> |

#### Exemplo 43

[6'-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico

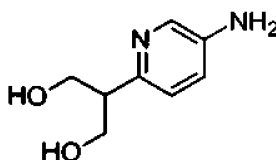


**a) 2-(5-Nitro-piridin-2-il)-propano-1,3-diol**



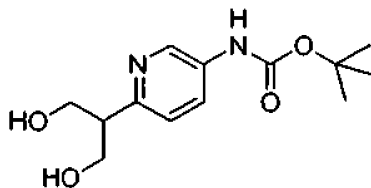
O composto em epígrafe é preparado a partir de 2-piridin-2-il-propano-1,3-diol (Tetrahedron: Asymmetry 8(13), 2175-2187 (1997)) de acordo com o procedimento no Exemplo 2, etapa (a).

**b) 2-(5-Amino-piridin-2-il)-propano-1,3-diol**



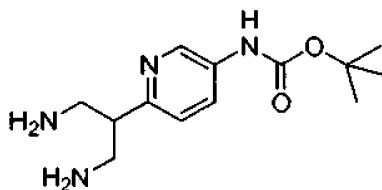
O composto em epígrafe é preparado a partir de 2-(5-nitro-piridin-2-il)-propano-1,3-diol (como foi preparado na etapa anterior) de acordo com o procedimento no Exemplo 1, etapa (i).

**c) éster terc-butílico do ácido [6-(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piridin-3-il]-carbâmico**



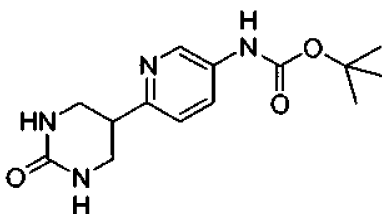
O composto em epígrafe é preparado a partir de 2-(5-amino-piridin-2-il)-propano-1,3-diol (como foi preparada na etapa anterior) e (BOC)<sub>2</sub>O de acordo com procedimentos padrão encontrado em "Protective Groups in Organic Synthesis", por Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc. NY, (1999).

**d) [6-(2-Amino-1-aminometil-etil)-piridin-3-il]-carbâmico éster *terc*-butílico do ácido**



O composto em epígrafe é preparado a partir de éster *terc*-butílico do ácido [6-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piridin-3-il]-carbâmico (como foi preparado na etapa anterior) de acordo com o procedimento no Exemplo 4, etapa (b).

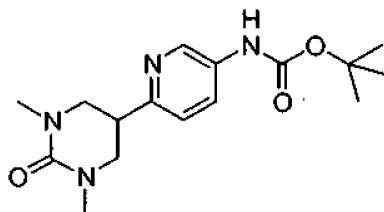
**e) éster *terc*-butílico do ácido [6-(2-Oxo-hexahidropirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbâmico**



O composto em epígrafe é preparado a partir de éster *terc*-butílico do ácido [6-(2-amino-1-aminometil-etil)-piridin-3-il]-carbâmico (como foi preparado na etapa

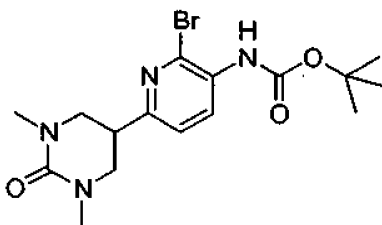
anterior) de acordo com o procedimento no Exemplo 4, etapa (c).

**f) éster *terc*-butílico do ácido [6-(1,3-Dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbâmico**



O composto em epígrafe é preparado a partir de éster *terc*-butílico do ácido [6-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbâmico (como foi preparado na etapa anterior) de acordo com o procedimento no Exemplo 7, etapa (a).

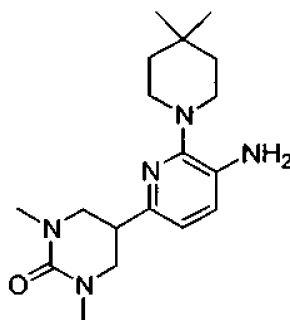
**g) éster *terc*-butílico do ácido [2-Bromo-6-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbâmico**



O composto em epígrafe é preparado a partir de éster *terc*-butílico do ácido [6-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbâmico (como foi preparado na etapa anterior) de acordo com o procedimento no Exemplo 4, etapa (d).

**h) 5-(3'-Amino-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6-il)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona**





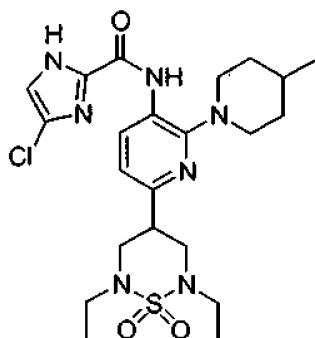
O composto em epígrafe é preparado a partir de éster *terc*-butílico do ácido [2-bromo-6-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbâmico (como foi preparado na etapa anterior) e 4,4-dimetilpiperidina (documento US 2003236247) seguindo o procedimento da literatura de Buchwald (Org. Lett., 4, 2885-8 (2002)). O resíduo obtido é purificado por cromatografia em sílica gel com uma mistura de solventes apropriados. Após isolamento, retirada do grupo BOC protector do intermediário resultante é levada a cabo por agitação à TA em TFA-DCM (1:2), monitorizando por TLC para a finalização, e então concentração a vácuo.

**i) [6'-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**

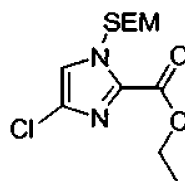
O composto em epígrafe é preparado a partir de 5-(3'-amino-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-il)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (como foi preparado na etapa anterior) de acordo com os procedimentos no Exemplo 1, etapas (l) e (m).

**Exemplo 44**

**[6'-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida do ácido 4-Cloro-1H-imidazole-2-carboxílico**

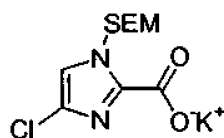


**a) éster etílico do ácido 4-Cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



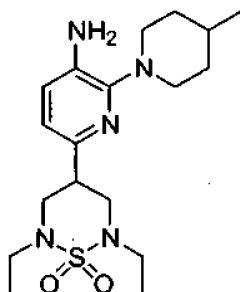
O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 51, etapa (b) substituindo N-cloro-succinimida (NCS) por NBS. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{12}H_{21}ClN_2O_3Si$ , 305,1 (M+H), encontrado 304,7.

**b) sal de potássio de 4-Cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxilato**



O composto em epígrafe foi preparado a partir de éster etílico do ácido 4-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (preparado na etapa anterior) de acordo com o procedimento no Exemplo 1, etapa(d). Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{10}H_{16}ClKN_2O_3Si$ , 277,1 (M+H-K), encontrado 276,7.

**c) 6'-(2,6-Dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-ilamina**

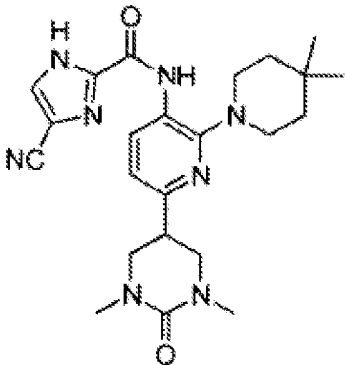
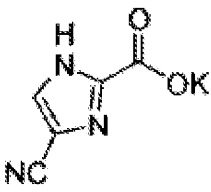
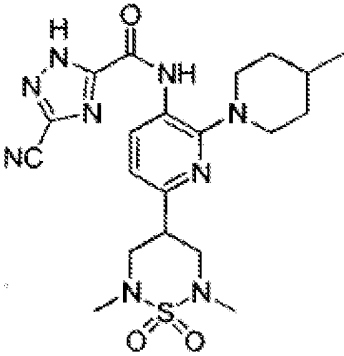
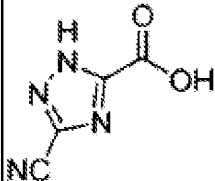


O composto em epígrafe é preparado a partir de éster etílico do ácido 4-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (preparado na etapa anterior) de acordo com o procedimento no Exemplo 1, etapas (a)-(h) substituindo EtI por Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

**d) [6'-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida do ácido 4-Cloro-1H-imidazole-2-carboxílico**

O composto em epígrafe é preparado a partir de 6'-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-ilamina (como foi preparado na etapa anterior) e sal de potássio de 4-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxilato (como foi preparado neste exemplo, etapa (b) seguindo o procedimento do Exemplo 1, etapa (1)) seguido pelo procedimento do Exemplo 1, etapa (m).

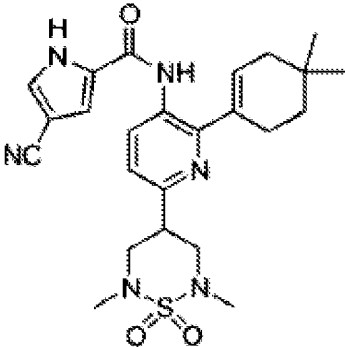
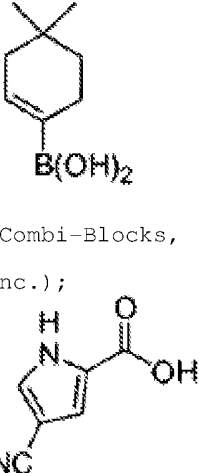
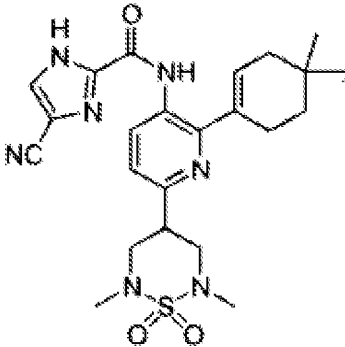
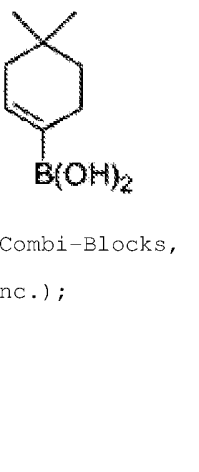
Os seguintes compostos são preparados pelos métodos similares ao exemplo anterior com os reagentes correspondentes como são indicados no quadro.

| Exemplo N° | Nome                                                                                                                                                                                | Estrutura                                                                           | Referência de Procedimento | Reagentes                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 45         | [6'-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico                       |    | Exemplo 44                 | <br>(documento US 2003236247);<br><br>(Exemplo 1, etapa (d)) |
| 46         | [6'-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ <sup>6</sup> -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-4-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida do ácido 5-Ciano-2H-[1,2,4]triazole-3-carboxílico |  | Exemplo 44                 | <br>(Hecheng Huaxue, 11(4), 351-353 (2003))                                                                                                   |

Os seguintes compostos são preparados pelos métodos similares to the exemplos anteriores com modificações e com os reagentes correspondentes como são indicados no quadro.

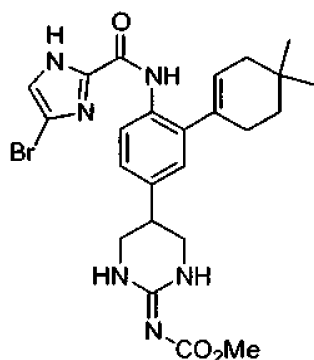
| Exemplo N° | Nome                                                                                                                                            | Estrutura | Referência de Procedimento                                                            | Reagentes                                                      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 47         | [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico |           | Exemplo 43, etapas(a)-(g);<br>Exemplo 3, etapa (a) e (c);<br>Exemplo 1, etapa (1)-(m) | <br>(Combi-Blocks, Inc.)                                       |
| 48         | [6-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-spiro[4,5]dec-7-en-8-il-piridin-3-il]-amida do ácido 5-Ciano-furano-2-carboxílico             |           | Exemplo 43, etapas(a)-(g);<br>Exemplo 3, etapa (a) e (c);<br>Exemplo 1, etapa (1)-(m) | <br>(documento WO 2005063705);<br>(documento WO 2004096795 A2) |

(cont.)

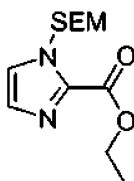
| Exemplo N° | Nome                                                                                                                                                              | Estrutura                                                                           | Referência de Procedimento                                                         | Reagentes                                                                                                                                                                  |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49         | [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ <sup>6</sup> -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-piridin-3-il]-amida do ácido 4-Ciano-1H-pirrole-2-carboxílico |    | Exemplo 43, etapas (a)-(d);<br>Exemplo 5, etapa (a); Exemplo 11, etapas (a)-(d)    | <br><chem>B(OH)2</chem><br>(Combi-Blocks, Inc.);<br>(Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981)) |
| 50         | ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ <sup>6</sup> -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-piridin-3-il]-amida  |  | Exemplo 43, etapas (a)-(d);<br>Exemplo 5, etapa (a);<br>Exemplo 11, etapas (a)-(e) | <br><chem>B(OH)2</chem><br>(Combi-Blocks, Inc.);                                      |

**Exemplo 51**

**éster metílico do ácido {5-[4-[(4-Bromo-1H-imidazole-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piri-midin-2-ilideno}-carbâmico**

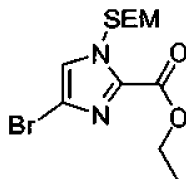


**a) éster etílico do ácido 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



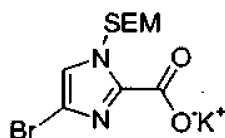
Um balão carregado com éster etílico do ácido 1H-imidazole-2-carboxílico (1,03 g, 7,36 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00 g, 14,5 mmol), SEM-Cl (1,56 mL, 8,89 mmol), e 20 mL de acetona foi agitado durante 10 h a TA. A reacção foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com NaHCO<sub>3</sub> (2 x100 mL), salmoura (100 mL), e a camada orgânica seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O composto em epígrafe foi eluído de um 20-g SPE com 50% de EtOAc/hexanos para dar 1,50 g (76%) de um óleo incolor. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si, 271,1 (M+H), encontrado 271,1.

**b) éster etílico do ácido 4-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico**



A uma solução de éster etílico do ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazole-2-carboxílico (0,20 g, 0,74 mmol) (preparado na etapa anterior) em 2 mL de CH<sub>3</sub>CN foi adicionado NBS (0,13 g, 0,74 mmol) e a mistura aquecida até 60 °C durante 2 h. A mistura foi concentrada e o composto em epígrafe purificado por eluição de uma coluna 20-g SPE com 20% de EtOAc/hexanos para dar 0,10 g (39%) de um óleo incolor. Espectro de massa (ESI, *m/z*): Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si, 349,0 (*M*+*H*), encontrado 348,7.

**c) sal de potássio de 4-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazole-2-carboxilato**



O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 1, etapa (d). Espectro de massa (ESI, *m/z*): Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>BrKN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si, 322,0 (*M*+*H*-*K*), encontrado 322,6.

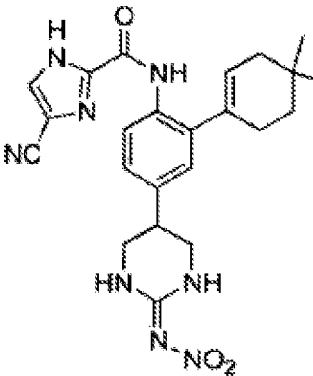
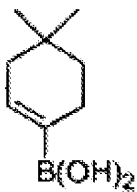
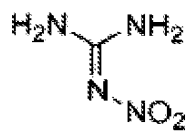
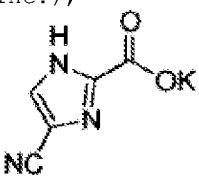
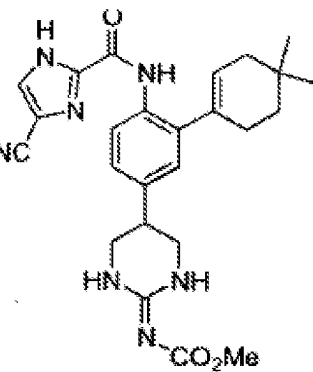
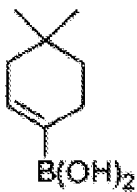
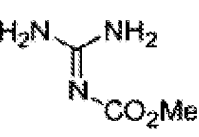
**d) éster metílico do ácido {5-[4-[(4-Bromo-1*H*-imidazole-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-pirimidin-2-ilideno}-carbâmico**

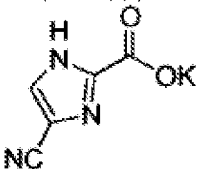
O composto em epígrafe é preparado de acordo com os procedimentos no Exemplo 12 substituindo sal de potássio de 4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazole-2-carboxilato (como foi preparado neste exemplo, etapa (c)) por sal de potássio de 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazole-2-carboxilato e substituindo ácido



4,4-dimetil-ciclohex-1-enilborónico por ácido ciclohex-1-enilborónico.

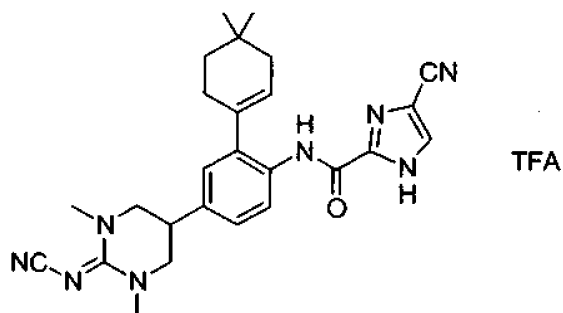
Os exemplos 52 e 53 são preparados pelos métodos similares ao exemplo anterior com os reagentes correspondentes como são indicados no quadro.

| Exemplo N° | Nome                                                                                                                                                      | Estrutura                                                                            | Referência de Procedimento | Reagentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 52         | [4-(2-nitroimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1H-imidazole-2-carboxílico                       |    | Exemplo 51                 | <br>B(OH) <sub>2</sub><br>(Combi-Blocks, Inc.);<br><br>H <sub>2</sub> N-C(=NH)-NO <sub>2</sub><br>(Aldrich Chemical Co., Inc.);<br><br>NC-C(=O)OK<br>(Exemplo 1, etapa (d)) |
| 53         | éster metílico do ácido {5-[4-[(4-Ciano-1H-imidazole-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetilo ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-pirimidin-2-ilideno}-carbâmico |  | Exemplo 51                 | <br>B(OH) <sub>2</sub><br>(Combi-Blocks, Inc.);<br><br>H <sub>2</sub> N-C(=NH)-CO <sub>2</sub> Me                                                                                                                                                             |

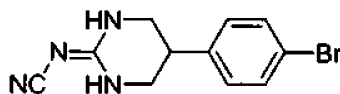
|  |  |  |                                                                                                                                                          |
|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | (Helv. Chim. Acta, 35, 1005-20 (1952));<br><br>(Exemplo 1, etapa (d)) |
|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Exemplo 54**

**sal do ácido trifluoroacético de [4-(2-cianoimino-1,3-dimetil-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico**



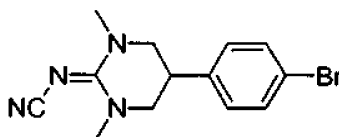
**a.) 5-(4-Bromo-fenil)-tetrahidro-pirimidin-2-ilideno-cianamida**



A uma suspensão agitada de 2-(4-bromo-fenil)-propano-1,3-diol (462 mg, 2,00 mmol, JACS, 125(46), 13948) em DCM (50 mL) e Et<sub>3</sub>N (0,7 mL, 5 mmol) foi adicionado MsCl (0,3 mL, 4,0 mmol) a 0 °C. A mistura resultante foi permitida que se aqueça até TA e agitada durante 4 h e tratada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 mL). A camada de DCM foi separada e a

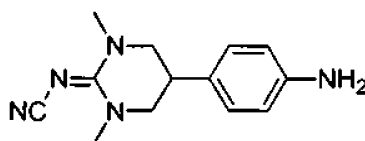
camada aq foi extraída duas vezes com DCM (2X20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas a vácuo. O bismesilato resultante foi seco sob alto vácuo durante 2 h e redissolvido em DMF (5 mL). A esta mistura  $\text{NaN}_3$  (0,52 g, 8,0 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida a 70 °C durante a noite. A mistura de reacção foi deixada que arrefeça até TA e tratada com água (10 mL). O produto foi então extraído com EtOAc (3x10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas a vácuo. A diazida resultante foi seca sob alto vácuo durante 2 h e utilizada na próxima etapa sem purificação adicional. A diazida (280 mg, 1 mmol) foi dissolvida em MeOH (5 mL) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,4 mL, 10 mmol) e a solução resultante foi colocada sob  $\text{N}_2$ . A esta solução propanoditíol (1,0 mL, 10 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a TA durante a noite e concentrada para obter um óleo viscoso que foi seco sob alto vácuo durante 2 h, dissolvido em éter (20 mL) e tratado com 2M HCl em éter (10 mL, 20 mmol). A suspensão resultante foi sonicada durante 5 min e agitada durante 5 h. O precipitado formado foi colhido por meio de filtração por sucção e seco a vácuo para obter dihidrocloreto de 2-(4-bromo-fenil)-propano-1,3-diamina que foi directamente utilizado na próxima etapa sem purificação adicional. O sal dihidrocloreto (302 mg, 1 mmol) foi adicionado a uma solução de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,7 mL, 5 mmol) e dimetil N-cianoditioiminocarbonato (146 mg, 1,00 mmol) em EtOH (10 mL). A mistura resultante foi aquecida a 80 °C durante a noite. A mistura de reacção foi deixada que arrefeça até TA e agitada durante outras 2 h. O precipitado formado foi colhido por meio de filtração por sucção para obter 92 mg (33%) do composto em epígrafe. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$ , 279,0 (M+H), encontrado 279,1.

**b) 5-(4-Bromo-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ilideno-cianamida**



A uma suspensão de NaH (80 mg, 2 mmol) em DMF seco (10 mL), 5-(4-bromofenil)-tetrahidro-pirimidin-2-ilideno-cianamida (279 mg, 1,00 mmol, como foi preparada na etapa anterior) em DMF (5 mL) foi adicionada gota a gota a 0 °C. A mistura resultante foi agitada a TA durante 30 min e arrefecida de volta até 0 °C e tratada com MeI (0,24 mL, 4,0 mmol). A mistura foi permitida que se aqueça até TA, agitada durante 2 h e diluída com água (10 mL) e extraída com DCM (3 x 20 mL). As camadas de DCM foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas. O sólido obtido foi suspenso em hexano e sonificado durante 5 min e o precipitado foi recolhido por meio de filtração por sucção 173 mg, 62%. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>, 307,0 (M+H), encontrado 307,4.

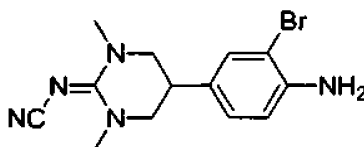
**c) 5-(4-Amino-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ilideno-cianamida**



A um vial com tampa de rosca que contém tri-*terc*-butilfosfina (5,0 mg, 0,025 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14,3 mg, 0,0250 mmol), Zn[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (116 mg, 0,300 mmol) e LiCl (12,6 mg, 0,300 mmol) sob Ar foi adicionada 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ilideno-cianamida (153 mg, 0,500 mmol), como foi preparada na etapa anterior) em THF (1 mL). A mistura de reacção foi então agitada a 60

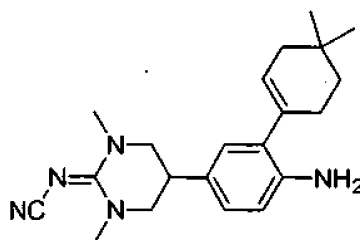
°C durante a noite e permitida que se arrefeça até TA e tratada com 1 N HCl (0,2 mL). A mistura de reacção foi então transferida a um funil de separação, diluída com DCM (10 mL) e lavada com 1N NaOH (5 mL). As camadas de DCM foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas. O sólido obtido foi purificado em sílica (50%-100% de EtOAc/hexano) para obter 40 mg, 33% do composto em epígrafe. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>, 244,10 (M+H), encontrado 244,2.

d) 5-(4-Amino-3-bromo-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidropirimidin-2-ilideno-cianamida



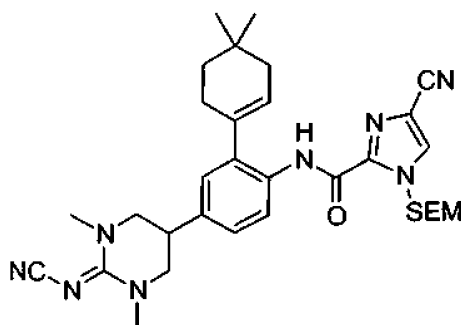
O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento de brominação do Exemplo 1, etapa (j), utilizando 5-(4-amino-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidropirimidin-2-ilideno-cianamida como o material de partida: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>, 322,1 (M+H), encontrado 322,2.

c) 5-[4-Amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,3-dimetil-tetrahidropirimidin-2-ilideno-cianamida



O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento de acoplamento de Suzuki do Exemplo 3, etapa (a), utilizando ácido 4,4-dimetil-ciclohex-1-enil borónico e 5-(4-amino-3-bromofenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-

pirimidin-2-ilideno-cianamida. Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{21}H_{29}N_5$ , 352,2 (M+H), encontrado 352,4 f) [4-(2-cianoimino-1,3-dimetil-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico



5-[4-Amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ilideno-cianamida (como foi preparada na etapa anterior) foi acoplada ao ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico, sal de potássio (como foi preparado no Exemplo 1) como foi descrito no Exemplo 1, etapa (1) para obter o composto em epígrafe: Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{32}H_{44}NRO_2Si$ , 601,3 (M+H), encontrado 601,3. g) sal do ácido trifluoroacético de [4-(2-cianoimino-1,3-dimetil-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-Ciano-1H-imidazole-2-carboxílico

O composto em epígrafe foi sintetizado a partir de [4-(2-cianoimino-1,3-dimetil-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida do ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazole-2-carboxílico (como foi preparada na etapa anterior) como foi descrito no Exemplo 7, etapa (e):  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,82 (s 1, 1H), 3,4-3,6 (m,

4H), 3,25 (s, 6H), 3,1-3,2 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,15 (s, 6H); Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para  $C_{26}H_{30}N_8O$ , 471,2 (M+H), encontrado 471,3.

#### **IV. Resultados**

##### Imunoensaio de Competição de Polarização de Fluorescência

Um Imunoensaio de Competição de Polarização de Fluorescência foi utilizado para medir inibição de composto de fosforilação de CSF-1R de tirosina num péptido CSF-1R<sub>555-568</sub> sintético (SYEGNSYTFIDPTQ). O ensaio foi realizado em microplacas de 96 poços negras (Cat n° 42-000-0117, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). A cada poço, 5 mL do composto (em 4% de DMSO) foram misturados com 2 mL de 3,5 nM de CSF-1R, 25 mM de  $MgCl_2$  em tampão de ensaio (100 mM de HEPES, pH 7,5, 1 mM de DTT, 0,01% de Tween-20), e 2 mL de 1540 mM de péptido em tampão de ensaio. A reacção de quinase foi iniciada pela adição de 1 mL de 10 mM de ATP em tampão de ensaio. As concentrações finais na mistura de reacção a 10 uL foram 100 mM de HEPES, pH 7,5, 1 mM de DTT, 0,01% de Tween-20, 2% de DMSO, 308 mM de SYEGNSYTFIDPTQ, 1 mM de ATP, 5 mM de  $MgCl_2$ , e 0,7 nM de CSF-1R. Poços de controlo positivo e negativo foram incluídos em cada placa, onde 4% de DMSO em tampão de ensaio foi substituído pelo composto; além disso, poços de controlo positivo receberam 1,2 mL de 50 mM de EDTA antes do início da reacção.

As placas foram cobertas e incubadas a temperatura ambiente durante 80 min. As reacções foram interrompidas pela adição de 1,2 mL de 50 mM de EDTA. Cada poço então recebeu 10 mL de uma mistura 1:1:3 de 10X anticorpo de anti-fosfotirosina, 10X traçador verde PTK, e tampão de diluição FP, respectivamente (Cat. n° P2837, Invitrogen, Carlsbad, CA). As placas foram cobertas, incubadas durante 30 min a temperatura ambiente, e a polarização de fluorescência foi lida num leitor de placa Analyst (Molecular Devices). Ajustes do instrumento foram: 485 nm

de excitação, 530 nm de emissão, com um 505 nm de filtro de corte; altura Z: meio de poço; factor G: 0,93. Sob estas condições, os valores de polarização de fluorescência para controlos positivo e negativo foram aproximadamente 290 e 160, respectivamente, e foram utilizados para definir 100% e 0% de inibição da reacção de CSF-1R. Os valores de  $CI_{50}$  reportados são a média de três de pelo menos três determinações.

#### Ensaio de Macrófagos Derivados de Medula Óssea de Ratinho Direccionado por CSF-1

Os macrófagos são derivados por meio da cultura de medula óssea de ratinho em alfa-MEM suplementado com 10% FCS (soro de vitelo fetal) e 50 ng/ml de CSF-1 de ratinho recombinante em placas bacteriológicas. No sexto dia, os macrófagos são desunidos das placas, lavados, e ressuspensos até 0,1 milhão de células/ml em alfa-MEM que contém 10% de FCS. Cem  $\mu$ l de suspensão de células são distribuídos por poço em placas de cultura de 96 poços. Poços são suplementados adicionalmente com a adição de 50  $\mu$ l meios que contém 15 ng/ml de CSF-1, 3  $\mu$ M de Indometacina, e 3X de uma série de diluições de compostos de teste. As células são cultivadas durante 30 h a 37 °C e 5% de  $CO_2$ . Durante as seis horas finais, as culturas são suplementadas com 30  $\mu$ l de meios adicionais que contém uma diluição 1:500 de bromodeoxiuridina (BrDU). No final do período de cultura, os meios são retirados e substituídos com 200  $\mu$ l de solução de fixação durante 30 min a temperatura ambiente. A fixação é então dissipada das placas e as placas permitidas que sequem ao ar. A incorporação de BrDU nas células fixas secas é quantificada utilizando uma ELISA específica (Cat X1327K) de Exalfa Corporation (Watertown MA). Os valores anteriores são determinados dos poços sem reagente BrDU. Os valores de  $CI_{50}$  são calculados com base em sinal de células estimuladas por CSF-1 sem o composto presente.



Quadro 1 lista os resultados de ensaio para os compostos representativos da invenção.

QUADRO 1

| Exemplo número | IC50 (μM) | proliferação de BMDM dirigida a mCSF (Ratinho) (μM) |
|----------------|-----------|-----------------------------------------------------|
| 1              | 0,001     | 0,01                                                |
| 3              | 0,001     | 0,007                                               |
| 4              | 0,003     | 0,07                                                |
| 5              | 0,003     | 0,06                                                |
| 6              | 0,01      | 0,06                                                |
| 7              | 0,001     | 0,01                                                |
| 8              | 0,0004    | 0,003                                               |
| 9              | 0,001     | 0,005                                               |
| 10             | N/A       | 0,1                                                 |
| 11             | 0,002     | 0,002                                               |
| 12             | 0,003     | 0,04                                                |
| 13             | 0,002     | 0,1                                                 |
| 14             | 0,001     | 0,004                                               |
| 15             | >0,3      | N/A                                                 |
| 54             | 0,00042   | 0,039                                               |

**DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO**

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

**Documentos de patente referidos na descrição**

- US 6383790 B [0010]
- US 6346625 B [0010]
- US 6235746 B [0010]
- US 6100254 B [0010]
- WO 0147897 A [0010]
- WO 0027820 A [0010]
- WO 02068406 A [0010]
- US 2005113566 A [0011]
- WO 2006047277 A [0011]
- WO 2006047504 A [0011]
- US 2006148812 A [0011]
- WO 9600708 A [0063]
- DE 4028040 [0063]
- EP 24776 A [0069]
- US 6022968 A [0070]
- WO 9943659 A [0070]
- WO 9204329 A [0077]
- US 3839416 A [0077]
- WO 9923063 A [0081]
- WO 1996011932 A [0103]
- WO 0147919 A [0103]
- WO 2005063705 A [0253] [0266] [0312]
- WO 2004096795 A2 [0253] [0281] [0282] [0312]
- US 2003236247 A [0281] [0282] [0301] [0311]
- WO 9811086 A1 [0281]

- WO 9737979 A1 [0283] [0284]

**Literatura não relacionada com patentes referida na descrição**

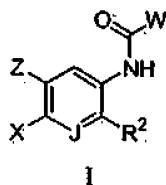
- *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, vol. 40 (25), 4030-4052 [0059]
- *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, vol. 8 (13), 2175-2187 [0059] [0287]
- *J. Org. Chem.*, 1996, vol. 61, 4175 [0061]
- *Helvetica Chimica Acta*, 1999, vol. 82 (8), 1195 [0061]
- *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, 1981, vol. 2, 317 [0061]
- *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, 1998, vol. 71, 699 [0061]
- *Liebigs Annalen/Recueil*, 1997, vol. 5, 925 [0061]
- *Tett. Lett.*, 1991, vol. 32, 4185 [0061]
- *J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40, 1707 [0061]
- *J. Org. Chem.*, 2002, vol. 67, 4086 [0061]
- *J. Organomet. Chem.*, 1991, vol. 419, 251 [0061]
- *Macromolecules*, 1993, vol. 26, 1784 [0061]
- **J. Mol. Catal. A: Chem.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1997, vol. 122, 103 [0061]
- *Inorg. Chem.*, 1965, vol. 4, 293 [0061]
- *J. Organomet. Chem.*, 1977, vol. 134, 203 [0061]
- *J. Mol. Catal.*, 1990, vol. 60, 41 [0061]
- *J. Org. Chem.*, 1961, vol. 26, 3306, 3309 [0061]
- *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, 1987, vol. 60, 1793 [0061]
- *Synthetic Communications*, 1988, vol. 18 (5), 487-494 [0063]
- **N. Miyaura ; A. Suzuki.** *Chem. Rev.*, 1995, vol. 95, 2457 [0065] [0086]
- **J. K. Stille.** *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 1986, vol. 25, 508024 [0065]
- *Journal of the Indian Chemical Society*, 1978, vol. 55 (9), 897-901 [0069]
- **Theodora W. Greene ; Peter G. M. Wuts.** *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999 [0073]

- *Tetrahedron*, 1990, vol. 46 (20), 7081 [0073] [0211]
- **S. L. Buchwald et al.** *Top. Curr. Chem.*, 2001, vol. 219, 131-209 [0074]
- **J. F. Hartwig.** *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, 2002 [0074]
- *Australian Journal of Chemistry*, 1993, vol. 46 (6), 873 [0077] [0225]
- *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, vol. 47 (8), 1900 [0081]
- *Chemistry-A European Journal*, 2001, vol. 7 (20), 4512 [0081]
- *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1985, vol. 58, 1413 [0081]
- *J. Amer. Chem. Soc.*, 1944, vol. 66, 1105-9 [0085] [0256]
- *Chem. Ber.*, 1958, vol. 91, 1512-15 [0085]
- *Ann.*, 1962, vol. 657, 86-94 [0085]
- **J. K. Stille.** *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 1986, vol. 25, 508-24 [0086]
- **A. Suzuki.** *Metal-Catalyzed Coupling Reactions.* 1988 [0086]
- *J. Org. Chem.*, 2000, vol. 65, 4618 [0097]
- *Tetrahedron Lett.*, 1988, vol. 29, 3411-3414 [0098]
- *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46, 4676-86 [0103]
- *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2002, vol. 2, 1039-1051 [0103]
- *J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40 (25), 4030-4052 [0150]
- *Canadian J. Chum.*, 1981, vol. 59, 2673 [0198]
- *Canadian J. Chem.*, 1981, vol. 59, 2673 [0253] [0266] [0281] [0282] [0312]
- *Chem. Berichte.*, 1958, vol. 91, 1512-15 [0260]
- *Org. Lett.*, 2002, vol. 4, 2885-8 [0279]
- *J. Med. Chem.*, 1965, vol. 8, 766-76 [0281]
- *Hecheng Huaxue*, 2003, vol. 11 (4), 351-353 [0281] [0282] [0311]
- *J. Med. Chem.*, 1965, vol. 8, 766-76 [0282]

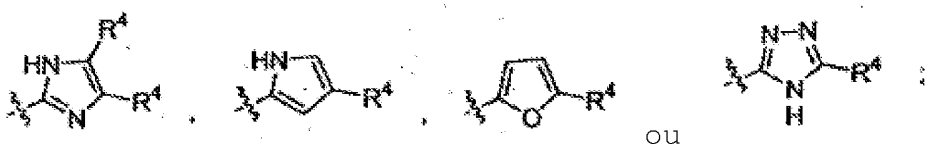
- Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1999 **[0291]**
- *Org. Lett.*, 2002, vol. 4, 2885-8 **[0301]**

**REIVINDICAÇÕES**

1. Um composto de Fórmula I:



em que: W é



em que  $R^4 = H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, -\text{alquil } C_{(1-3)}, -CO_2R^5, CONR^6R^7, C\equiv CR^8, \text{ ou } CN$ ; em que

$R^5 = H, \text{ ou } -\text{alquil } C_{(1-3)}$ ;

$R^6 = H, \text{ ou } -\text{alquil } C_{(1-3)}$ ;

$R^7 = H, \text{ ou } -\text{alquil } C_{(1-3)}$ ; e

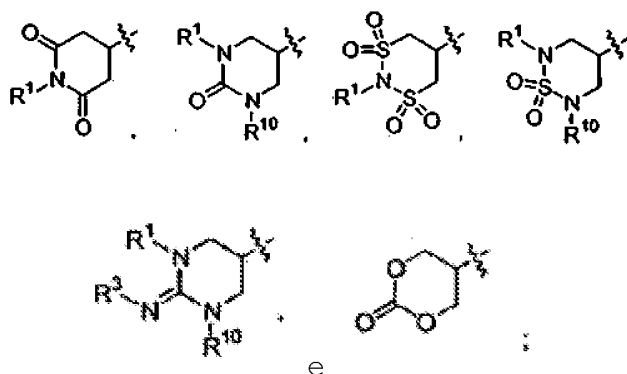
$R^8 = H, -CH_2OH; \text{ ou } -CH_2CH_2OH$ ;

$R^2$  é cicloalquilo, cicloalcenilo espiro-substituído, heterociclilo, piperidinilo espiro-substituído, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, ou dihidropiranilo, qualquer um dos quais podem ser independentemente substituídos com um ou dois de cada um dos seguintes: cloro, flúor, hidroxil alquil  $C_{(1-3)}$ , e alquil  $C_{(1-4)}$ ;

em que grupos cicloalquilo são anéis saturados ou parcialmente insaturados compostos de desde 3 até 8 átomos de carbono e em que o dito anel pode ser substituído em até quatro substituintes de alquilo;

em que grupos cicloalcenilo espiro-substituídos são anéis cicloalquilo que compartilham um átomo de carbono individual e em que pelo menos um dos anéis é parcialmente insaturado;

X é seleccionado do grupo que consiste em:



em que  $R^1$  e  $R^{10}$  são independentemente H,  $-\text{CH}_3$ , ou -alquil  $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ , opcionalmente substituído com um ou dois de: Me, Et, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHMe}$ ,  $\text{NMe}_2$ ,  $\text{NHET}$ ,  $\text{NET}_2$ , pirrolidinilo, piridilo, morfolino,  $\text{CONH}_2$ , ou  $\text{COOH}$  e tal que quando quaisquer dois heteroátomos são unidos ao dito grupo alquil  $\text{C}_2$  a  $\text{C}_5$  existem pelo menos dois átomos de carbono entre eles, e  $R^3$  é  $-\text{SO}_2\text{Me}$ ,  $\text{SO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ , ou  $-\text{CN}$ ;

em que  $R^9$  é H, ou alquil  $\text{C}_{(1-3)}$ ;

Z é H, F, Cl, Br, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_3$  ou  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ; e

J é CH ou N; ou

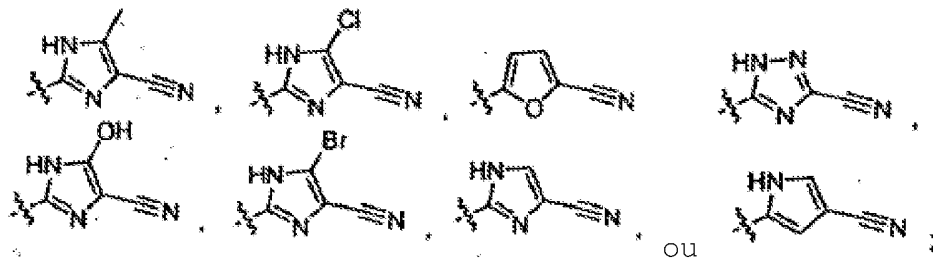
um solvato, hidrato, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

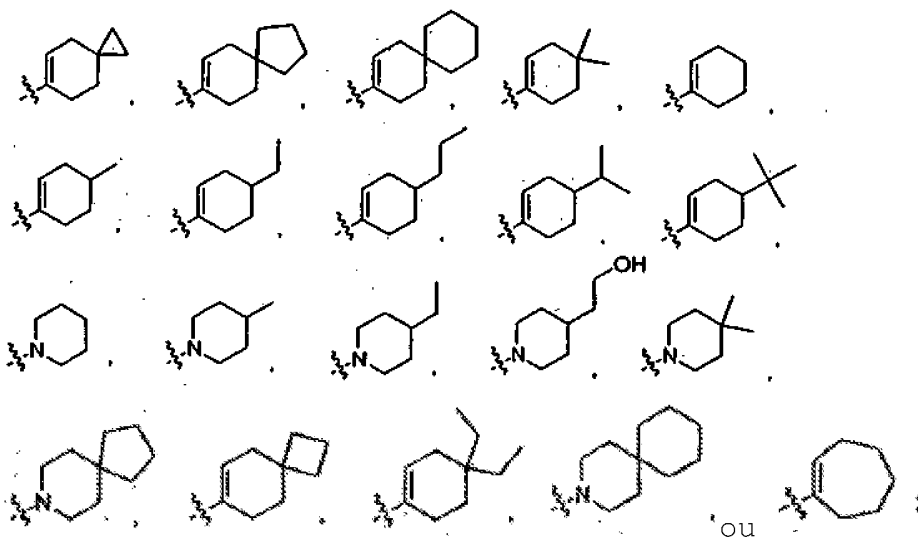
$R^2$  é seleccionado do grupo que consiste em:

ciclohexenilo, 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4,4-dietil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 4-etil ciclohexenilo, 4-n-propil ciclohexenilo, 4-iso-propil ciclohexenilo, 4-terc-butil ciclohexenilo, cicloheptenilo, espiro [2,5]oct-5-enilo, espiro[3,5]non-6-enilo, espiro[4,5]dec-7-enilo, espiro[5,5]undec-2-enilo, 3-aza-espiro[5,5]undecanilo, 8-aza-espiro[4,5]decanilo, 4-metil piperidinilo, 4-etil piperidinilo, 4-(1'-hidroxiet-2'-il)piperidinilo, e 4,4 dimetilo piperidinil tiofenilo, dihidrosulfonopirranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, e dihidropirranilo.

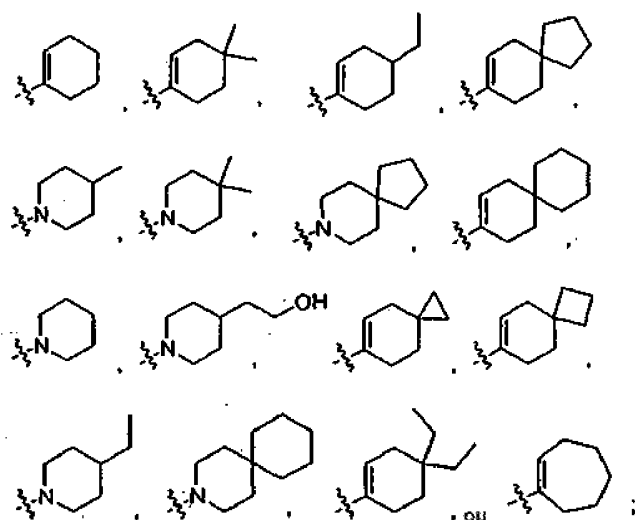
3. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que:  
W é



R<sup>2</sup> é

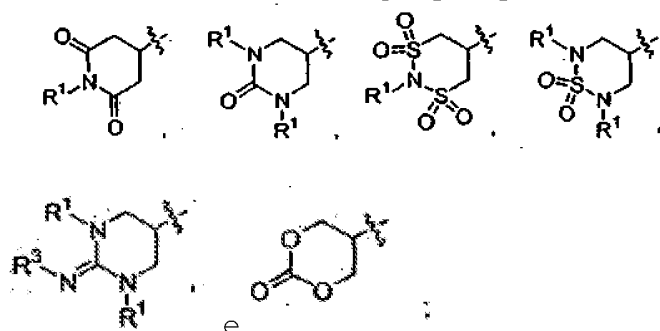


4. Um composto de acordo com a reivindicação 3, em que:  
R<sup>2</sup> é



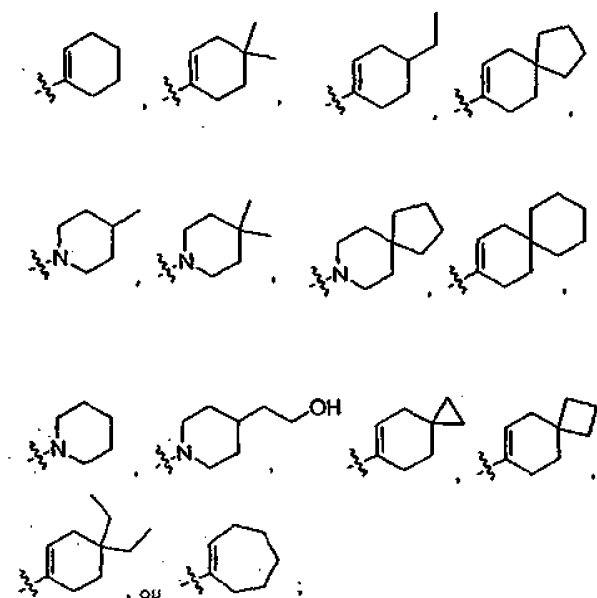


X é seleccionado do grupo que consiste em:



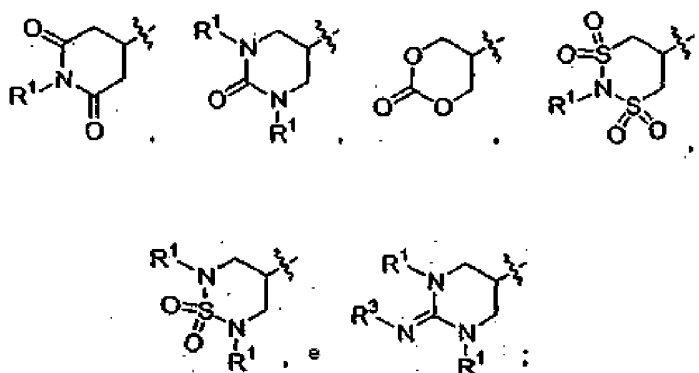
em que R<sup>1</sup> é H, -CH<sub>3</sub>, ou -alquil C<sub>2</sub> a C<sub>5</sub>, opcionalmente substituído com um ou dois de: Me, Et, OH, NH<sub>2</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, NHEt, NEt<sub>2</sub>, pirrolidinilo, piridilo, morfolino, CONH<sub>2</sub>, ou COOH, e tal que quando quaisquer dois heteroátomos são unidos ao dito grupo alquil C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> existem pelo menos dois átomos de carbono entre eles; R<sup>3</sup> é -SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>Et, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, ou -CN; em que R<sup>9</sup> = H ou alquil C<sub>(1-3)</sub>; e Z é H, alquil C<sub>1-3</sub> ou -CH<sub>2</sub>OH.

5. Um composto de acordo com a reivindicação 4, em que: R<sup>2</sup> é



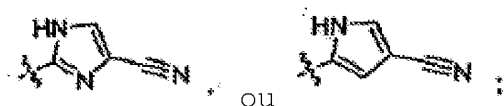
Z é H ou -CH<sub>2</sub>OH;

X é seleccionado do grupo que consiste em

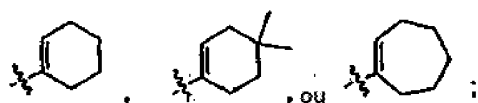


em que  $R^1$  é H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , ou  $-\text{CH}_3$ ; e  $R^3$  é  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ , ou  $-\text{CN}$ .

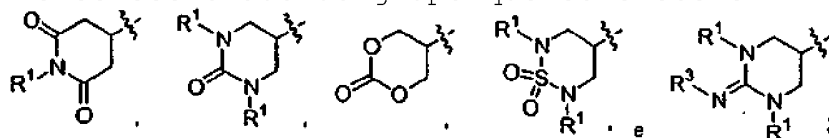
6. Um composto de acordo com a reivindicação 5, em que:  
W é



$R^2$  é



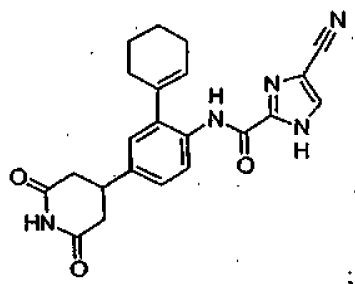
X é seleccionado do grupo que consiste em

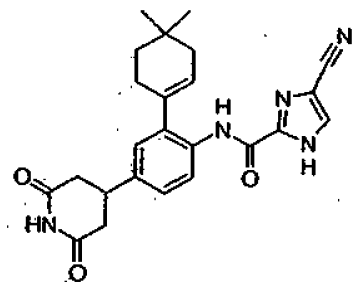


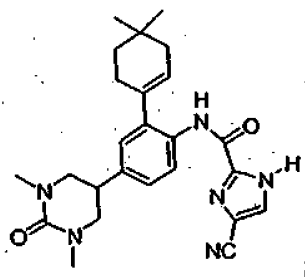
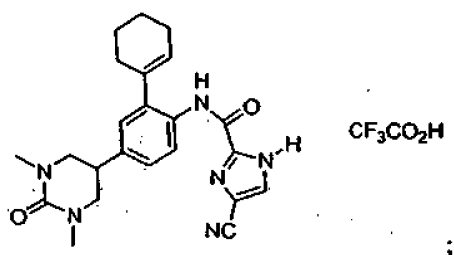
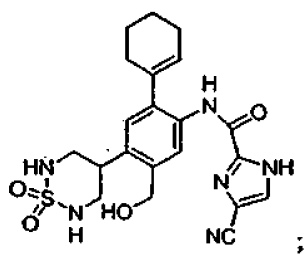
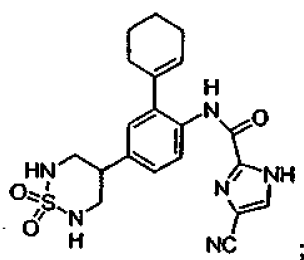
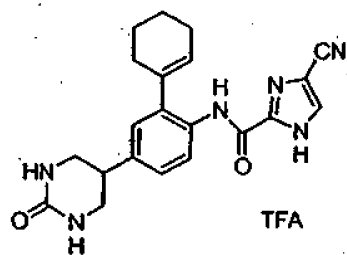
$R^3$

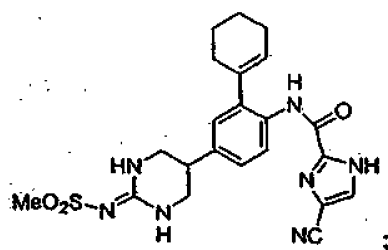
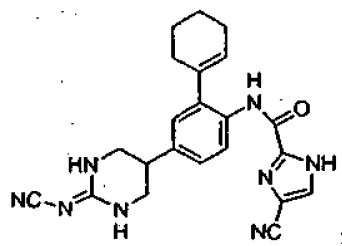
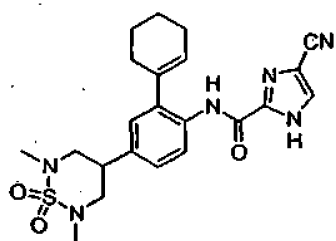
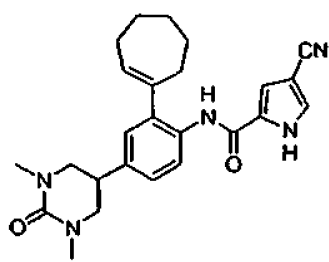
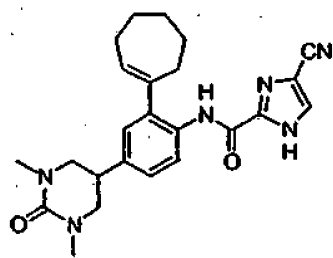
em que  $R^1$  é H, ou  $-\text{CH}_3$ ; e é  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ , ou  $-\text{CN}$ .

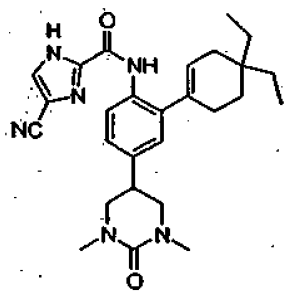
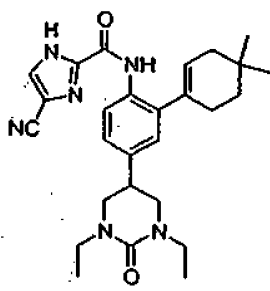
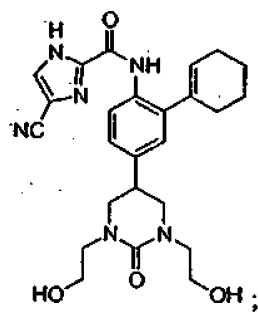
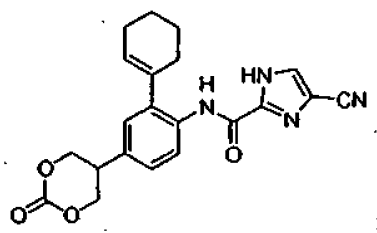
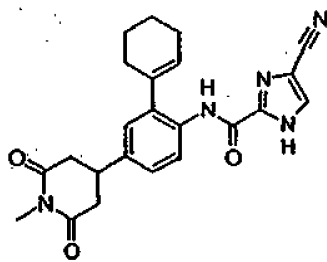
7. Um composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado do grupo que consiste em:

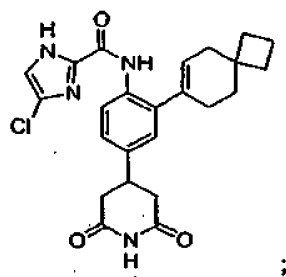
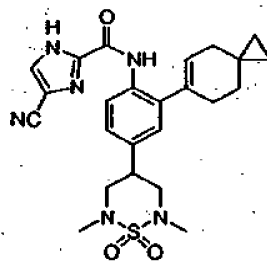
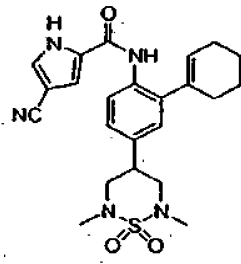
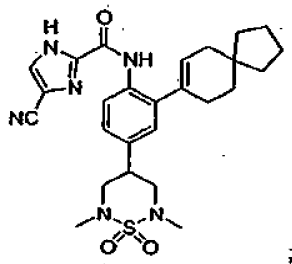
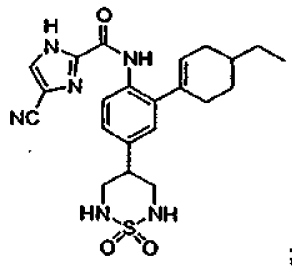


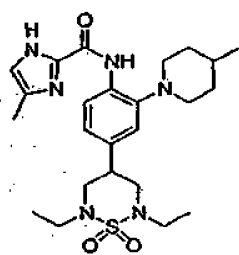
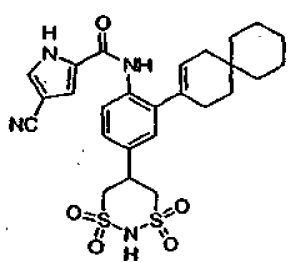
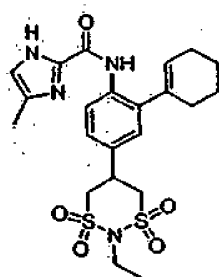
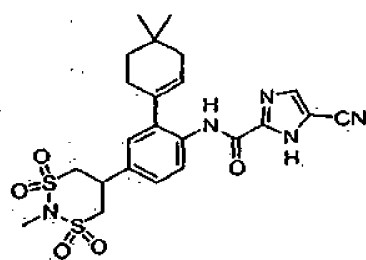
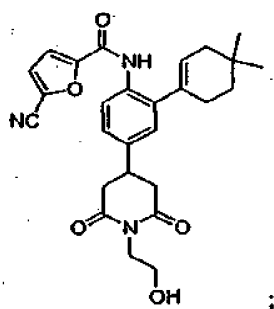




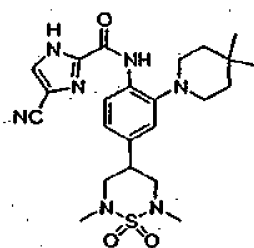
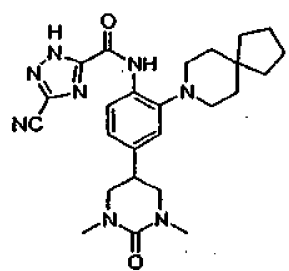
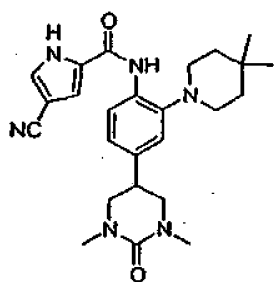
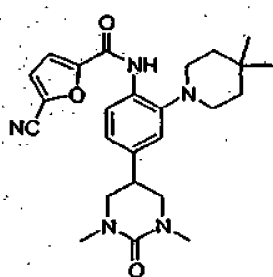
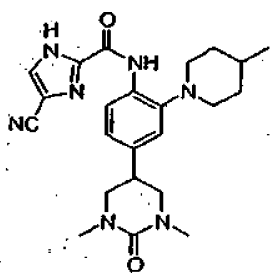


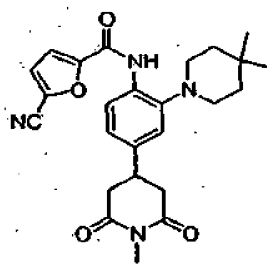
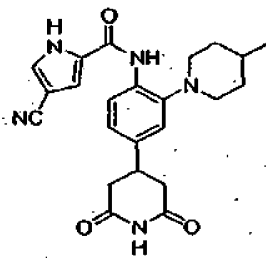
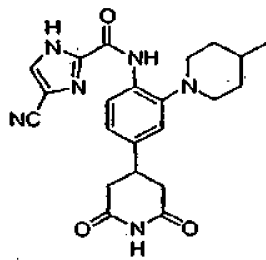
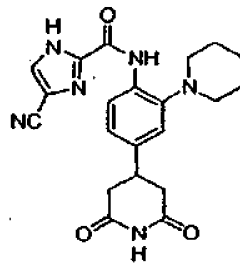
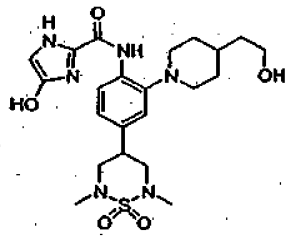


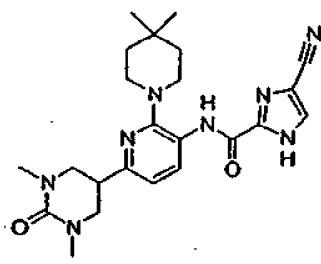
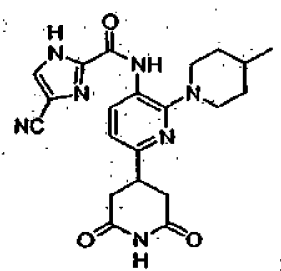
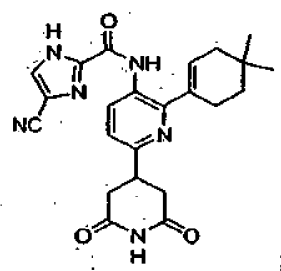
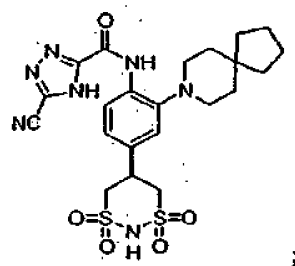
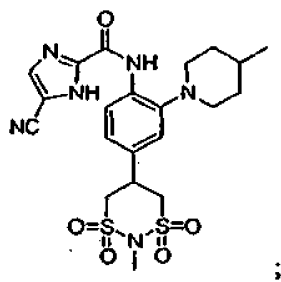


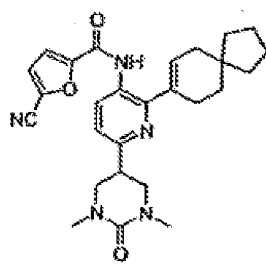
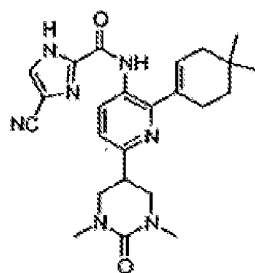
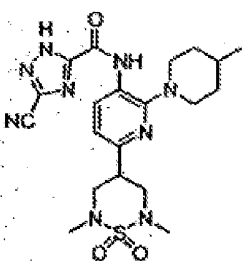
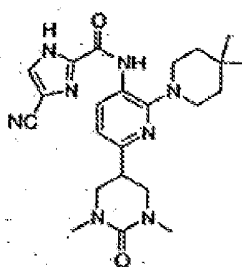
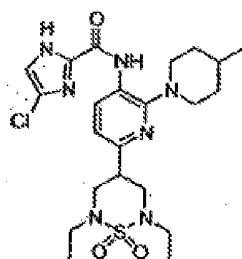


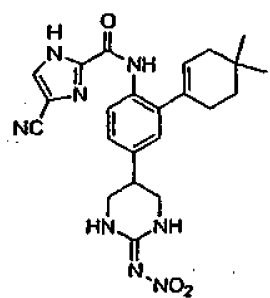
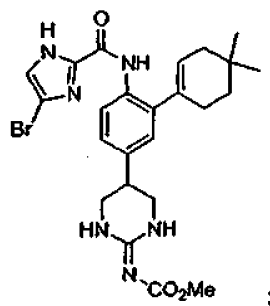
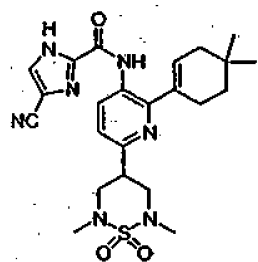
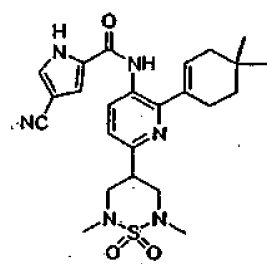


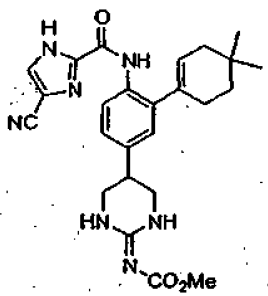












e solvatos, hidratos, tautómeros e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

8. Uma composição farmacêutica, que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 e um transportador farmacêuticamente aceitável.

9. Pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, para utilização num método de tratamento de inflamação num mamífero.

10. Pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, para utilização num método de tratamento do cancro ou doença cardiovascular num mamífero.

11. Pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, para utilização num método de tratamento duma doença com um componente inflamatório num mamífero, em que a doença é seleccionada do grupo que consiste em: glomerulonefrite, doença inflamatória intestinal, falha de prótese, sarcoidose, doença pulmonar obstrutiva congestiva, fibrose pulmonar idiopática, asma, pancreatite, infecção por VIH, psoríase, diabetes, angiogénese relacionada com tumor, degeneração macular relacionada com a idade, retinopatia diabética, reestenose, esquizofrenia e demência de Alzheimer.

12. Pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, para utilização num método de tratamento de dor seleccionado do grupo que consiste em: dor no esqueleto causada por metástase tumoral ou osteoartrite, dor neurogénica, inflamatória e visceral, num mamífero.

13. Pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, para utilização num método de tratamento de osteoporose, doença de Paget, e outras doenças em que a ressorção óssea medeia a morbidez que inclui artrite reumatóide, e outras formas de artrite inflamatória, osteoartrite, falha de prótese, sarcoma osteolítico, mieloma, e metástase tumoral no osso.

14. Pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, para utilização num método de tratamento e de prevenção de metástase do cancro do ovário, cancro do útero, cancro da mama, cancro da próstata, cancro do pulmão, cancro do cólon, cancro do estômago, e leucemia das células pilosas num mamífero.

15. Pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, para utilização num método de tratamento de doenças auto-imunes seleccionados do grupo que consiste em: lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, e outras formas de artrite inflamatória, psoríase, Síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, e uveíte num mamífero.