

(11) Número de Publicação: **PT 1863812 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 471/04 (2007.10) **C07D 401/06** (2007.10)
C07D 487/04 (2007.10) **C07D 498/04** (2007.10)
C07D 413/06 (2007.10) **C07D 513/04** (2007.10)
A61K 31/4355 (2007.10) **A61K 31/4365**
(2007.10)
A61K 31/4375 (2007.10) **A61K 31/4985**
(2007.10)
A61P 3/00 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2006.03.30**

(30) Prioridade(s): **2005.04.01 KR 20050027756**
2005.06.22 KR 20050053761
2005.09.15 KR 20050085980
2005.12.13 KR 20050122361

(43) Data de publicação do pedido: **2007.12.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.07.14**
149/2010

(73) Titular(es):

LG LIFE SCIENCES LTD.
LG TWIN TOWER, EAST TOWER, 20 YOIDO-
DONG, YOUNGDUNGPO-GU SEOUL 150-721 KR

(72) Inventor(es):

CHANG-SEOK LEE KR
JONG SUNG KOH KR
KI DONG KOO KR
GEUN TAE KIM KR
KYOUNG-HEE KIM KR

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL-PEPTIDASE-IV, MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÉM COMO UM AGENTE ACTIVO**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPOSTOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL-PEPTIDASE-IV, MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÉM COMO UM AGENTE ACTIVO"

A presente invenção diz respeito a novos compostos que exibem boa actividade inibitória contra a dipeptidil-peptidase-IV (DPP-IV), métodos de preparação dos mesmos e composições farmacêuticas que os contêm como um agente activo.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL-PEPTIDASE-IV, MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÉM COMO UM AGENTE ACTIVO"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção diz respeito a compostos de nova estrutura, tendo boa actividade inibitória contra dipeptidil-peptidase (DPP-IV), métodos de preparação dos mesmos e composições farmacêuticas que os contêm como um agente activo.

TÉCNICA ANTECEDENTE

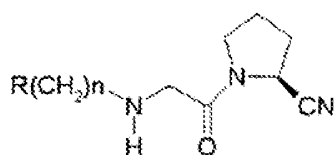
A diabetes *mellitus* tem um sério efeito sobre a saúde das pessoas e acompanha várias complicações. Existem dois tipos principais de diabetes *mellitus*: diabetes *mellitus* tipo I caracterizada por pequena ou nenhuma capacidade de secreção de insulina devido à destruição de células pancreáticas, e diabetes *mellitus* tipo II caracterizada por deficiência de insulina e resistência a insulina devido a outras causas. A prevalência de diabetes *mellitus* tipo II é 90% ou mais do total de pacientes com diabetes *mellitus*. Exemplos representativos de complicações que acompanham diabetes incluem hiperlipidemia, hipertensão, retinopatia e insuficiência renal (Paul Zimmer

et al., *Nature*, **414** (2001) 782). Sulfonilureias (estimulando a secreção de insulina em células pancreáticas), biguanidas (inibindo a produção de glucose no fígado), inibidores de α -glucosidase (inibindo a absorção de glucose nos intestinos), etc. têm sido usados como agentes para tratar diabetes. Recentemente, aceleradores do receptor activador da proliferação dos peroxissomas gama (PPAR γ) (tiazolidinodionas, aumentando a sensibilidade a insulina) têm atraído as atenções como agentes terapêuticos para diabetes. Contudo, estas drogas têm efeitos secundários tais como hipoglicemia, ganho de peso e semelhantes (David E. Moller, *Nature*, **414** (2001) 821). De acordo com isto, existe uma forte necessidade de desenvolver agentes terapêuticos da diabetes com efeitos secundários diminuídos, em particular sem indução de hipoglicemia e ganho de peso.

Recentemente, verificou-se que ratos deficientes em dipeptidil-peptidase-IV (DPP-IV) mantinham actividade da proteína 1 semelhante a glucagom (GLP-I) e níveis de insulina altos, resultando em níveis de glucose no sangue diminuídos, o que sugeriu a possibilidade dela ser usada como agente terapêutico para diabetes (D. Marguet et al., *Natl. Acad. Sci USA*, **97** (2000) 6874-6879). GLP-I induz a diferenciação e crescimento de células pancreáticas β *in vivo* e desempenha um papel importante na produção e secreção de insulina. GLP-I é inactivada por DPP-IV, e inibidores de DPP-IV têm sido relatados como aumentando a secreção de insulina por meio da inibição do referido

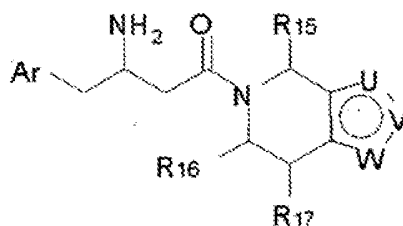
mecanismo de activação. Os inibidores de DPP-IV estão também a ser desenvolvidos como tratamento para a obesidade porque eles levam à saciedade em ratazanas e abrandam a digestão de alimentos nos intestinos, resultando em perda de peso. Além disso, muitos investigadores têm também mostrado que os inibidores de DPP-IV controlam os níveis de glucose e lípidos no sangue em experimentos com animais (J. A. Pospislik, et al., *Diabetes* **51** (2002) 943-950). Sob este ponto de vista, os inibidores de DPP-IV podem ser considerados como agentes potencialmente úteis para o tratamento da diabetes.

Até à data, muita da pesquisa do desenvolvimento de inibidores de DPP-IV têm-se focado em materiais nos quais o grupo ciano está ligado ao anel de pirrolidina. Por exemplo, WO 00/34241 revela inibidores de DPP-IV representados pela fórmula abaixo.



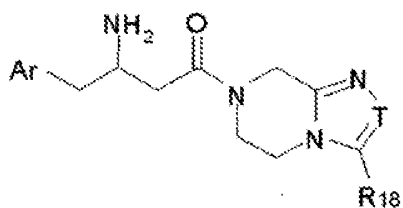
em que R é um grupo adamantilo, e n é 0 a 3.

Outros inibidores são revelados em WO 04/064778, WO 03/004498, WO 03/082817, etc., e de entre eles, WO 04/064778 revela inibidores de DPP-IV representados pela fórmula abaixo.



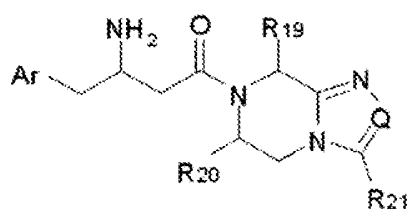
em que Ar é grupo fenilo não substituído ou substituído; R₁₅, R₁₆ e R₁₇ são hidrogénio ou grupo alquilo; e U, V e W são azoto, oxigénio ou azoto ou carbono substituídos.

WO 03/004498 revela inibidores de DPP-IV representados pela fórmula abaixo.



em que Ar é grupo fenilo não substituído ou substituído; R₁₈ é hidrogénio ou grupo alquilo; e T é azoto ou carbono substituído.

WO 03/082817 revela inibidores de DPP-IV representados pela fórmula abaixo.



em que Ar é grupo fenilo não substituído ou substituído; R₁₉, R₂₀ e R₂₁ são hidrogénio ou grupo alquilo; e Q é azoto ou carbono substituído.

Estes inibidores de DPP-IV têm a ligação amida nas suas estruturas moleculares do mesmo modo que a presente invenção; contudo, os grupos fenilo não substituídos ou substituídos que estão representados como Ar nas fórmulas acima destes inibidores são inteiramente diferentes dos substituintes heterocíclicos de 5 membros ou 6 membros saturados ou insaturados da presente invenção. Além disso, os inibidores de DPP-IV da presente invenção tendo o anel lactama na posição do grupo fenilo dos inibidores acima não foram revelados na técnica anterior.

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMA TÉCNICO

Os inventores da presente invenção, ainda que realizando extensa pesquisa e muitos experimentos para desenvolver compostos que exibem efeitos inibidores de DPP-IV, verificaram que os compostos tendo uma estrutura em anel de lactama facultativamente substituída exibem actividade inibitória excelente contra DPP-IV. A presente invenção foi realizada na base de tal descoberta.

É por conseguinte um objectivo da invenção proporcionar novos compostos de uma estrutura em anel de lactama facultativamente substituída tendo boa actividade inibitória contra DPP-IV.

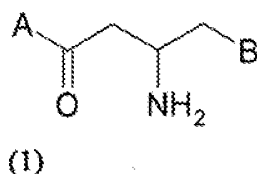
É um objectivo adicional da presente invenção proporcionar processos para a preparação de tais compostos.

É um outro objectivo da presente invenção proporcionar composições farmacêuticas para a inibição da actividade da DPP-IV compreendendo uma quantidade farmacêuticamente eficaz destes compostos como um agente activo, e também proporcionar métodos para o tratamento ou prevenção de doenças causadas por actividade inapropriada de DPP-IV pelo uso dos compostos da presente invenção.

Outros objectivos e vantagens da presente invenção tornar-se-ão evidentes para os peritos na técnica a partir da seguinte descrição detalhada.

SOLUÇÃO TÉCNICA

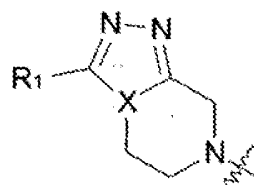
De acordo com a presente invenção, são proporcionados os compostos de Fórmula I abaixo.



em que

(A) é seleccionado do grupo constituído pelos substituintes de Fórmulas 2 a 7 abaixo:

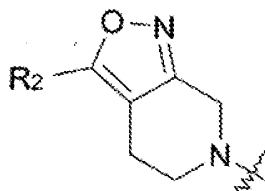
(I)



(2)

em que R_1 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído; e X é carbono ou azoto;

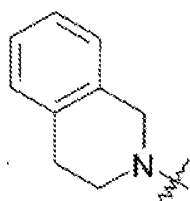
(II)



(3)

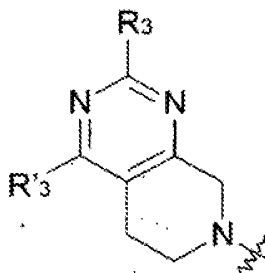
em que R_2 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído;

(III)



(4)

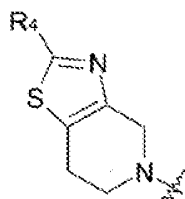
(IV)



(5)

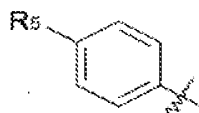
em que R_3 é hidrogénio ou alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído ou não substituído; e R'_3 é hidrogénio, CF_3 ;

(II)



(6)

em que R_4 é hidrogénio, halogéneo ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, ou é seleccionado de entre os substituintes de Fórmulas 6a e 6b abaixo:



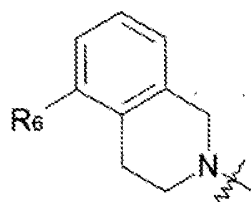
(6a)



(6b)

em que R_5 é hidrogénio, halogéneo ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído; e X é oxigénio, enxofre ou sulfona;

(II)

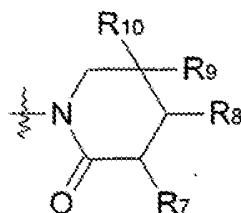


(7)

em que R_6 é halogéneo ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído;

(B) é seleccionado do grupo constituído pelos substituintes de Fórmulas 8 a 11 abaixo:

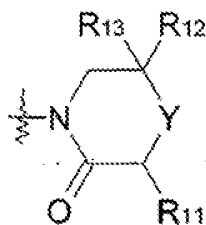
(I)



(8)

em que R_7 , R_8 , R_9 e R_{10} são cada um independentemente hidrogénio, halogéneo ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído;

(II)

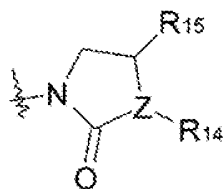


(9)

em que R_{11} , R_{12} e R_{13} são cada um independentemente hidrogénio, halogéneo ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não

substituído; e Y é oxigénio, enxofre ou SO₂;

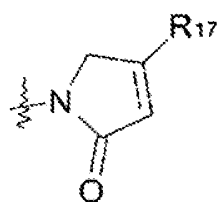
(II)



(10)

em que R₁₄ e R₁₅ são cada um independentemente hidrogénio, halogéneo ou alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído; e Z é -CH- ou oxigénio, onde Z é oxigénio, R₁₄ é nada;

(II)



(11)

em que R₁₇ é alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído.

Onde alquilo C₁-C₄ é substituído, conforme definido na fórmula acima, ele é preferivelmente o alquilo substituído com halogéneo, e mais preferivelmente o alquilo substituído com fluoreto.

Numa forma de realização preferida, R₃ na Fórmula 5 é seleccionado do grupo constituído pelos seguintes substituintes:

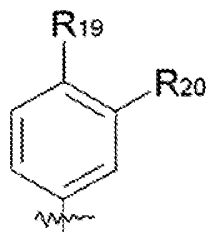
(□) hidrogénio;

(□) alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído;

(□) fórmula -CH₂-R₁₈, em que R₁₈ é alcozialquilo C₁-C₄ ou cicloalquilo C₃-C₇ não substituído ou substituído com halogéneo ou hidroxí, ou fenilo não substituído ou substituído com halogéneo ou hidroxí;

(□) cicloalquilo C₃-C₇ substituído ou não substituído;

(□) fórmula



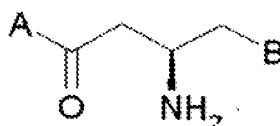
em que R₁₉ e R₂₀ são cada um independentemente hidrogénio, halogéneo ou alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído;
e

(□) heteroarilo de 5 membros ou 6 membros não substituído ou substituído com halogéneo ou hidroxí.

Nas formas de realização acima, onde cicloalquilo C₃-C₇ e alquilo C₁-C₄ são de uma forma substituída, eles são preferivelmente o cicloalquilo e alquilo substituídos com halogéneo ou hidroxí.

Os exemplos preferíveis do heteroarilo conforme acima definido incluem, mas sem constituir limitação, 2-furano, 3-furano, 2-tiofeno, 3-tiofeno, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, 2-pirrole, 3-pirrole, etc.

Os compostos de acordo com a presente invenção incluem seus isômeros, e um isômero preferível é o composto de Fórmula 1a abaixo na qual o carbono adjacente a NH_2 é um centro quiral:



(1a)

em que A e B são o mesmo que na Fórmula 1.

O composto da presente invenção pode formar um aducto ácido com um sal farmaceuticamente aceitável. Conforme aqui usado, o sal farmaceuticamente aceitável inclui sais inorgânicos, sais orgânicos, sais de amino-ácido, etc., e mais especificamente, sais com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico ou ácido sulfúrico; sais com ácidos carboxílicos orgânicos tais como ácido acético, ácido cítrico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzóico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido málico e semelhantes; sais com ácido metanossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico e semelhantes.

O composto da presente invenção ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem estar presentes numa forma de hidrato ou solvato.

Numa forma de realização particularmente preferida, os compostos de Fórmula 1 de acordo com a presente invenção são compostos conforme definidos abaixo:

3-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-oxazolidin-2-ona;

3-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-5-metil-oxazolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-metil-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-3-fluoro-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-3-fluoro-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-3-metil-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-metil-1,5-di-hidro-pirrol-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-metil-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-5R-metil-piperidin-2-ona;

3-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-3-aza-biciclo-[3.1.0]hexano-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-trifluorometil-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-trifluorometil-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-5-trifluorometil-piperidin-2-ona;

4-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-6-metil-morfolin-3-ona;

1-[2S-amino-4-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-
-oxo-butil]-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-
-oxo-butil]-4-metil-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-4,5-di-hidro-7H-
-isooxazolo[3,4-c]piridin-6-il)butil]-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-1,4,5,7-tetra-
-hidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-butil]-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(4-trifluorometil-5,8-di-hidro-6H-
-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5R-metil-1-piperidin-
-2-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-fenil-4-(trifluoro-
metil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil]-
-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-fenil-4-(trifluoro-
metil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil]-
-6-metilmorfolin-3-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-fenil-4-(trifluorometil)-
-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil]-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-
-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-
-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-
-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-
-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2S)-2-amino-4-[2-ciclopropil-4-(trifluoro-
metil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-
-oxobutil]-6-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[5-(trifluorometil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[5-(trifluorometil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2S)-2-amino-4-[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-6-metilmorfolin-3-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]}butil]-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]}butil]-6-metilmorfolin-3-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]}butil]-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]-4-oxobutil]-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]}butil]-6-metilmorfolin-3-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]-4-oxobutil]-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]}butil]-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2R)-2-amino-4-oxo-4-[2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(trifluorometil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(trifluorometil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(2-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(2-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona;

(6R)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona;

(5S)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

(5S)-1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-4-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmofolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona;

4-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metiltiomorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-t-butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-t-butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona;

4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-6-metiltiomorfolin-3-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-metil-1,5-di-hidro-2H-pirrol-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-metil-1,5-di-hidro-2H-pirrol-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-metiloxopirrolidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-metilpirrolidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-metiloxopiperidin-2-ona;

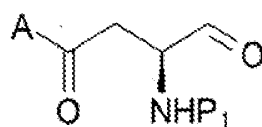
1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-metilpiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

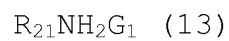
1-((2S)-2-amino-4-[2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona.

A presente invenção também diz respeito a processos para a preparação do composto de Fórmula 1.

Como primeiro processo ilustrativo para tal preparação, o composto de Fórmula 1 pode ser preparado por um processo compreendendo um passo de reacção do composto de Fórmula 12 abaixo com o composto de Fórmula 13 e um passo de remoção de um grupo de protecção de amina P₁ apropriado:

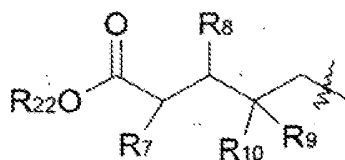


(12)

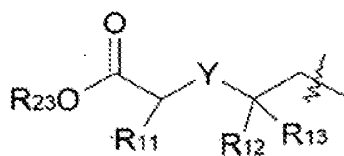


em que,

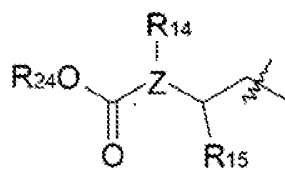
R_{21} é seleccionado do grupo constituído pelos substituintes de Fórmulas 13a a 13d:



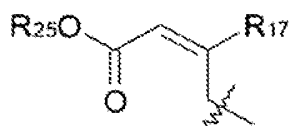
(13a)



(13b)



(13c)



(13d)

em que,

A, B, Y, Z, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ e R₁₇ são o mesmo conforme acima definido;

R₂₂, R₂₃, R₂₄ e R₂₅ são cada um independentemente alquilo C₁-C₃;

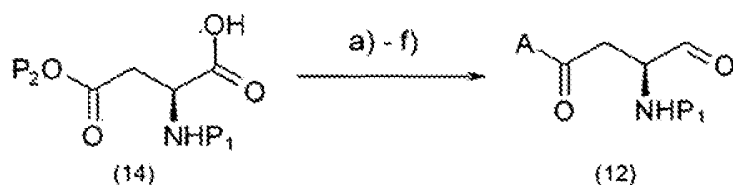
P₁ é um grupo de protecção de amina; e

G₁ é nada, ou ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido trifluoroacético.

A reacção acima pode ser conduzida na presença de um solvente orgânico tal como dicloroetano ou éter cíclico (e.g., tetra-hidrofurano (THF)) a uma temperatura de -10 a 40 °C. O produto de reacção pode ser isolado e purificado dos reagentes por meio de métodos convencionais tais como cromatografia.

O composto de Fórmula 12 acima pode ser desejavelmente preparado por reacção do Esquema 1 abaixo:

[ESQUEMA DE REACÇÃO 1]



em que,

a é ClCO₂Et, Et₃N, THF; NaBH₄, MeOH;

b é TBSCl, imidazole, DMF;

c é Pd/C, H₂ (éster benzílico) ou LiOH-H₂O, MeOH-H₂O (éster metílico ou etílico;

d é EDC, HOBT, AH;

e é TBAF, THF;

f é Swern [O] ou Dess Martin [O];

A e P₁ são o mesmo conforme acima definido; e

P₂ é benzilo, metilo ou etilo.

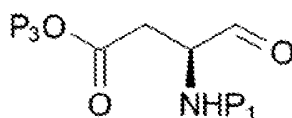
Mais especificamente, o ácido carboxílico de Fórmula 14 acima é convertido a um anidrido de éster que é em seguida reduzido usando NaBH₄ na presença de solvente metanol para produzir um álcool primário. O álcool primário resultante é protegido com um grupo t-butil-dimetil-sililo, em seguida no caso de se formar um éster de benzilo, é realizada uma reacção de hidrólise usando complexo de platina e hidrogénio, e no caso de se formar metilo ou etilo, é realizada uma reacção de hidrólise usando hidróxido de lítio, obtendo-se por esse meio um ácido carboxílico. Aqui, um grupo amina desejado pode ser convertido por uma reacção de acoplamento usando EDC e HOBT, em seguida o grupo TBS é removido, seguido por oxidação com Swern ou Dess-Martin para se obter um aldeído de Fórmula 12. Onde o grupo de protecção de amina é Boc, ele pode ser removido usando TFA ou HCl, e onde o grupo de protecção de amina é Cbz, ele pode ser removido usando H₂/Pd/C ou TMSI, e onde o grupo de protecção de amina é Fmoc, ele pode ser removido usando Et₃NH.

Uma amina 'A' na Fórmula 12 pode ser preparada

por métodos estabelecidos em WO 04/064778, WO 03/004498, WO 03/082817, etc., ou podem ser usadas aminas comercialmente disponíveis.

Alternativamente, o composto de Fórmula 12 pode ser sintetizado a partir do composto de Fórmula 14 com referência a um processo conhecido (e.g., *J. Med. Chem.*, **42(18)** (1999) 3557-3571; WO 04/069162 etc.).

Como segundo processo ilustrativo para tal preparação, o composto de Fórmula 1 pode ser preparado por um processo compreendendo um passo de reacção do composto de Fórmula 13 acima com o composto de Fórmula 15 abaixo, um passo de remoção de um grupo de protecção P_3 de ácido, e um passo de reacção do produto resultante com um composto de Fórmula AH (em que A é o mesmo como na Fórmula 1), seguido por remoção de um grupo de protecção de amina:



(15)

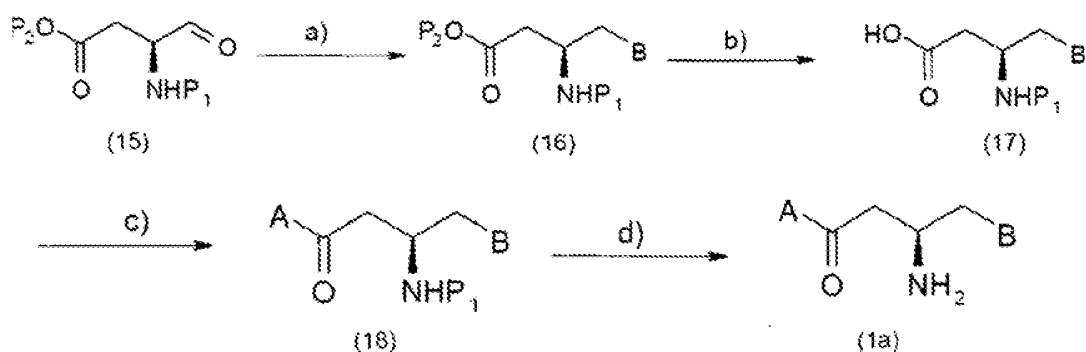
em que,

P é o mesmo conforme acima definido; e

P_3 é benzilo ou t-butilo.

Por exemplo, o processo acima pode ser conduzido por reacção do Esquema 2 abaixo:

[ESQUEMA DE REACÇÃO 2]



em que,

a) é Na(OAc)₃BH, R₂₁NH₂G₁ e ClCH₂CH₂Cl;

b) é Pd/C, H₂ (éster de benzilo) ou TFA/CH₂Cl₂ (éster de *t*-butilo, P₁=Boc) e em seguida Boc₂O;

c) é EDC, HOBT, AH;

d) é HCl/dioxano;

A e B são o mesmo conforme acima definido;

P é um grupo de protecção de amina tal como Boc, Cbz ou Fmoc;

P é benzilo ou *t*-butilo;

G é nada, ou ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido trifluoroacético.

Um método para a preparação de um composto de Fórmula 16 é conhecido (e.g., *J. Med. Chem.*, **42**(18) (1999) 3557-3571).

A reacção a) é conduzida na presença de um sol-

vente orgânico tal como dicloroetano ou éter cíclico (e.g., tetra-hidrofurano (THF)) a uma temperatura de -10 a 40 °C por reacção de um composto de Fórmula 15 com preferivelmente 0,7 a 1,5 equivalentes de uma amina primária (um composto de Fórmula 13). Aqui, uma reacção de ciclização é ainda processada na mesma condição que acima para sintetizar um composto de Fórmula 16, e o composto de Fórmula 16 é convertido a um ácido carboxílico de Fórmula 17 via Reacção b).

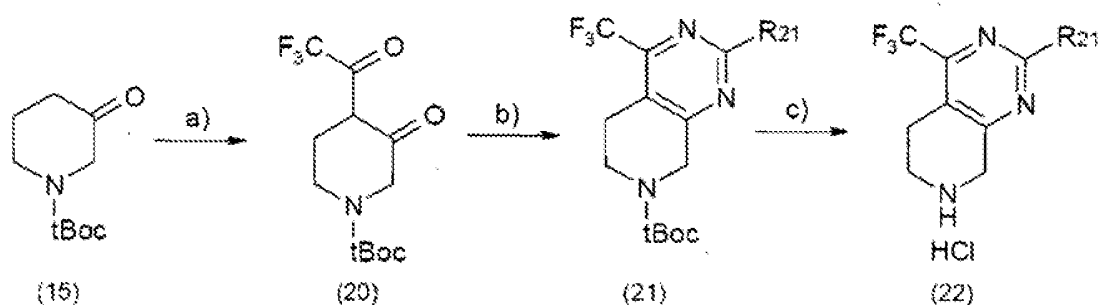
Aqui, um grupo de protecção P_2 benzilo, P_2 é removido pela condição de $H_2/Pd/C$ para sintetizar um ácido carboxílico. Onde P_2 é *t*-butilo e P_1 é Boc, estes grupos de protecção são removidos em conjunto usando diclorometano/TFA, um grupo amina é de novo protegido com Boc para sintetizar um ácido carboxílico. Usando o assim preparado ácido carboxílico e amina AH, um composto de Fórmula 18 é obtido pela conhecida Reacção c).

Onde um grupo de protecção de amina P_1 é Boc, um composto de Fórmula 1a é obtido pela Reacção d). Onde P_1 é Cbz, P_1 é removido usando $H_2/Pd/C$ ou TMSI, e onde P_1 é Fmoc, P_1 é removido usando Et_2NH , obtendo-se por esse meio um composto de Fórmula 1a.

Uma amina AH na Reacção c) pode ser preparada por métodos indicados em WO 04/064778, WO 04/007468, etc., ou podem ser usadas aminas comercialmente disponíveis.

De entre as aminas na Reacção c), a amina conforme abaixo definida pode ser sintetizada, por exemplo, pelo Esquema de Reacção 3 abaixo:

[ESQUEMA DE REACÇÃO 3]



em que,

a é LHMDS, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$, DME;

b é (1) $\text{R}_{21}\text{C=NH(NH}_2\text{)}$, EtOH ou iPrOH, refluxo,

(2) $\text{R}_{21}\text{C=NH(NH}_2\text{)HCl}$, NaOEt, EtOH ou iPrOH, refluxo,

(3) $\text{R}_{21}\text{C=NH(NH}_2\text{)}$, cat. BF_3OEt_2 , iPrOH, refluxo, ou

(4) $\text{R}_{21}\text{C=NH(NH}_2\text{)}$, piridina, refluxo;

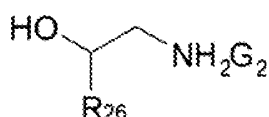
c é HCl/dioxano ou HCl/acetato de etilo;

R é hidrogénio, alquilo ou arilo.

Mais especificamente, um composto de Fórmula 20 pode ser preparado fazendo um enolato a partir de um composto de Fórmula 19 usando LHMDS e em seguida adicionando trifluoroacetato (referência: *J. Fluorine Chem.*, **123(2)** (2003) 267-272). Existem vários métodos de preparação de um composto 21 tendo um anel de pirimidina a partir de um composto de Fórmula 20, e de entre eles, um método usando BF_3OEt_2 como catalisador (*Synthesis*, **12**

(2000) 1738-1748) e um método usando piridina como solvente (*Tetrahedron*, **39(19)** (1983) 3197-3199) são preferíveis para se obter um bom rendimento. Usando o assim preparado composto de Fórmula 21, pode ser obtido um composto de Fórmula 22 desejado.

Como um terceiro processo ilustrativo para tal preparação, o composto de Fórmula 1 pode ser preparado por um processo compreendendo um passo de reacção do composto de Fórmula 15 acima com o composto de Fórmula 23 abaixo:



(23)

em que,

G é nada ou ácido, preferivelmente ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido trifluoroacético;

R₂₆ é hidrogénio, alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído.

Onde um composto de Fórmula 15 reage com um composto de Fórmula 23, ocorre uma reacção de ciclização no composto, o qual é preparado da mesma maneira que o composto de Fórmula 13 no segundo processo ilustrativo, usando COCl₂ para formar a porção B, e a reacção seguinte é conduzida da mesma maneira que no segundo processo ilustrativo para sintetizar um composto de Fórmula 1. A partir desta reacção de um composto de Fórmula 15 e um

composto de Fórmula 12, pode ser preparado um composto de Fórmula 1 no qual Z é O na Fórmula 10.

Os compostos materiais de partida são compostos conhecidos, excepto o caso onde os métodos de preparação deles são particularmente descritos na presente invenção, ou eles podem ser sintetizados a partir de compostos conhecidos por métodos conhecidos ou métodos a eles semelhantes.

Um composto de Fórmula 1 pode ser isolado e purificado a partir do produto de reacção por meio de métodos convencionais tais como recristalização, electroforese de iões, cromatografia em coluna sobre gel de sílica, cromatografia sobre resina permutadora iónica e semelhantes.

Conforma acima descrito, os compostos de acordo com a presente invenção, materiais de partida para a sua preparação e intermediários podem ser sintetizados por vários métodos, os quais deverão ser interpretados como estando incluídos dentro do âmbito e alcance da presente invenção em conexão com a preparação do composto de Fórmula 1.

Também, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica para a inibição de DPP-IV compreendendo um composto de Fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

O composto de Fórmula 1 pode ser administrado em várias formas de dosagem farmacêuticas de acordo com o uso pretendido. Na preparação de composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, um agente activo, mais especificamente um composto de Fórmula 1, pode ser misturado com um ou mais agentes de suporte farmacêuticamente aceitáveis que podem ser seleccionados dependendo da forma de dosagem a ser preparada. Por exemplo, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser formulada em formas de dosagem adequadas para injeção ou administração oral.

O composto de Fórmula 1 pode ser formulado de uma maneira convencional usando agentes de suporte e excipientes farmacêuticamente aceitáveis e apresentados em forma de dosagem unitária ou em recipientes de multidose. As formulações podem tomar formas tais como soluções, suspensões ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de dispersão, suspensão ou estabilização convencionais. Alternativamente, o ingrediente activo pode estar em forma de pó para reconstituição com água livre de pirogénios estéril, antes do uso. O composto de Fórmula 1 pode também ser formulado em supositórios contendo bases para supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicéridos. As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsula, comprimido, pílula, pó e grânulo. As formas de dosagem preferidas são cápsula e comprimido. É preferível que os

comprimidos e pílulas sejam revestidos. As formas de dosagem sólidas para administração oral podem ser obtidas por mistura do composto de Fórmula 1 como ingrediente activo com diluentes inactivos tais como sacarose, lactose, amido e semelhantes e agentes de suporte tais como um lubrificante, por exemplo estearato de magnésio, incluindo um desintegrante, ligante e semelhantes.

Se necessário, o composto de Fórmula 1 e composições compreendendo o mesmo de acordo com a presente invenção podem ser administrados em combinação com outros agentes farmacêuticos, por exemplo, outros agentes de tratamento de diabetes.

Quando a formulação é apresentada em forma de dosagem unitária, o composto de Fórmula 1 como um agente activo pode estar preferivelmente contido numa quantidade de cerca de 0,1 ~ 1500 mg de dosagem unitária. A quantidade de dosagem do composto de Fórmula 1 será dependente do peso e idade do indivíduo, da natureza e severidade da aflição e do julgamento do médico que prescreve. Para administração a adulto, a quantidade de dosagem requerida estará dentro do intervalo de 1 a 500 mg num dia dependendo da frequência e força da dosagem. Para administração intramuscular ou intravenosa a adultos, uma quantidade de dosagem total de cerca de 5 ~ 300 mg num dia será suficiente. Em alguns pacientes, a quantidade de dosagem num dia será mais alta do que isso.

Além disso, a presente invenção proporciona o uso do composto de Fórmula 1 conforme definido na reivindicação 1 para fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças envolvendo actividade inapropriada de DPP-IV.

Exemplos representativos das doenças causadas por níveis inapropriados de DPP-IV incluem, mas sem constituir limitação, diabetes *mellitus*, obesidade e semelhantes conforme acima descrito. De entre as diabetes *mellitus*, a presente invenção é preferida para tratar e prevenir a diabetes *mellitus* tipo II.

MODO PARA A INVENÇÃO

A presente invenção será agora ilustrada com maior detalhe pelas seguintes preparações e exemplos.

PREPARAÇÃO 1: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido 3-aminometil- -4,4,4-trifluoro-butanóico

(1) Síntese de éster de etilo do ácido 4,4,4-tri- fluoro-3-nitrometil-butírico

1,0 g (5,94 mmol) de éster de etilo do ácido 4,4,4-trifluoro-2-butenóico e 0,15 mL (1,19 mmol) de 1,1,3,3-tetrametil-guanidina e 1,6 mL (29,8 mmol) de nitrometano foram misturados. A mistura resultante foi arrefecida até 0 °C e em seguida agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, seguido pela adição de 100 mL de

acetoacetato de etilo. A mistura reaccional foi lavada com água, e em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida para dar 1,1 g (4,80 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 81%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,21~4,59 (2H, m), 4,22 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 3,67~3,64 (1H, m), 2,82~2,72 (1H, m), 2,63~2,57 (1H, m), 1,28 (3H, t, $J=8\text{Hz}$)

Massa (EI) 176 (M^++1)

(2) Síntese de éster de etilo do ácido N-hidroxi-3-(t-butoxicarbonilamino-metil)-4,4,4-trifluoro-butírico

1,1 g (4,80 mmol) de éster de etilo do ácido 4,4,4-trifluoro-3-nitrometil-butírico obtido no Passo (1) acima foi dissolvido em 20 mL de metanol, e em seguida 1,85 g (8,47 mmol) de dicarbonato de di-t-butilo foi adicionado a isso. A reação foi conduzida com 180 mg de paládio 10%/carbono sob pressão atmosférica durante 15 horas. A solução reaccional foi filtrada por Celite e separada por filtração sob pressão reduzida, em seguida sem purificação posterior para dar 1,5 g (4,80 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 100%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 6,48 (1H, s), 4,20 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 3,89~3,83 (1H, m), 3,66~3,62 (1H, m), 3,24~3,17 (1H, m), 2,76~2,68 (1H, m), 2,53 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 16Hz), 1,48 (9H, s), 1,25 (3H, t, $J=8\text{Hz}$)

Massa (EI) 262 (M^++1)

(3) Síntese de éster de etilo do ácido 3-(t-butoxicarbonilamino-metil)-4,4,4-trifluoro-butírico

760 mg (2,41 mmol) de éster de etilo do ácido N-hidroxi-3-(t-butoxicarbonilamino-metil)-4,4,4-trifluoro-butírico obtido no Passo (2) acima foi dissolvido em 80 mL de metanol e 40 mL de água, em seguida 2,4 g (28,9 mmol) de acetato de sódio foram adicionados a isso, seguido por adição gota a gota de 4 mL (4,81 mmol) de tricloreto de titânio aquoso 20% à temperatura ambiente. Após 20 minutos, 300 mL de acetoacetato de etilo foram adicionados à solução e a solução reaccional foi lavada com água, em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida e em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 550 mg (2,24 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 92%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,70 (1H, s), 4,18 (2H, q, $J=6,8\text{Hz}$), 3,64~3,53 (1H, m), 3,35~3,34 (1H, m), 3,05~2,90 (1H, m), 2,60 (1H, dd, $J=5,2\text{Hz}$, $16,4\text{Hz}$), 2,48 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $16,4\text{Hz}$), 1,43 (9H, s), 1,27 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$)

Massa (EI) 246 ($M^+ + 1$)

(4) Síntese de sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido 3-aminometil-4,4,4-trifluoro-butanóico

170 mg (0,69 mmol) de éster de etilo do ácido 3-(t-butoxicarbonilamino-metil)-4,4,4-trifluoro-butírico obtido no Passo (3) acima foram dissolvidos em 6 mL de acetato de etilo saturado com gás ácido clorídrico, seguido

por agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 110 mg (0,69 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 86%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,50 (2H, brs), 4,18 (2H, q, $J=4\text{Hz}$), 3,50~3,20 (3H, m), 2,97~2,64 (2H, m), 1,24 (3H, t, $J=4\text{Hz}$)

Massa (EI) 182 (M^++1)

PREPARAÇÃO 2: SÍNTESE DE

sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4 amino-3- -metil-butírico

(I) Síntese de éster de metilo do ácido 3-metil-4-nitro- butírico

3 g (29,9 mmol) de éster de metilo do ácido trans-2-butenóico e 0,69 g (5,99 mmol) de tetrametilguanidina e 9,14 g (149 mmol) de nitrometano foram misturados. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 24 dias. 100 mL de acetoacetato de etilo foram adicionados à solução e a solução reaccional foi lavada com água, em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 5,7 g (23,6 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 100%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,48 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 12Hz), 4,35 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 12Hz), 3,71 (3H, s), 2,84~2,74 (1H, m),

2,47 (1H, dd, J=4Hz, 16Hz), 2,37 (1H, dd, J=8Hz, 16Hz), 1,11 (3H, d, J=8Hz)

Massa (EI) 162 ($M^+ + 1$)

(2) Síntese de éster de metilo do ácido N-t-butiloxycarbonil-hidroxi-4-t-butoxycarbonil-Amino-3,3-dimetil-butírico

4 g (24,8 mmol) de éster de metilo do ácido 3-metil-4-nitro-butírico obtido no Passo (1) acima foi dissolvido em 50 mL de metanol e em seguida 10,4 g (47,6 mmol) de dicarbonato de di-t-butilo foram adicionados a isso. A reacção foi conduzida com 500 mg de paládio 10%/carbono sob uma pressão de 50 psi durante 9 horas. A solução reaccional foi filtrada por Celite e separada por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 3,6 g (10,3 mmol) do composto mencionado em título e 1,1 g (4,45 mmol) de éster de metilo do ácido N-hidroxi-4-t-butoxycarbonil-amino-3,3-dimetil-butírico com um rendimento de 62%.

Massa (EI) 348 ($M^+ + 1$)

(3) Síntese de éster de metilo do ácido N-hidroxi-4-t-butoxycarbonil-amino-3,3-dimetil-butírico

600 mg (1,72 mmol) de éster de metilo do ácido N-t-butiloxycarbonil-hidroxi-4-t-butoxycarbonil-amino-3,3-dimetil-butírico obtido no Passo (2) acima foi dissolvido em 80 mL de metanol, seguido pela adição de bicarbonato de

sódio 250 e agitação a 80 °C durante 9 horas. 200 mL de acetato de etilo foram adicionados à solução e a solução reaccional foi lavada com água, e em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 332 mg (1,34 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 77%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,27 (1H, brs), 3,49 (3H, s), 3,46 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 12Hz), 3,33 (1H, dd, $J=5,6\text{Hz}$, 14,4Hz), 2,51~2,42 (1H, m), 2,39 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 16Hz), 2,22 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 16Hz), 1,48 (9H, s), 0,98 (3H, d, $J=8\text{Hz}$)

Massa (EI) 248 ($\text{M}^+ + 1$)

(4) Síntese de éster de metilo do ácido 4-t-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico

213 mg (0,92 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 47% da mesma maneira que na Preparação 1 (3), com a exceção de que foram usados foram usados 330 mg (1,33 mmol) de éster de metilo do ácido N-hidroxi-4-t-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico obtido no Passo (3) acima.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,65 (1H, brs), 3,68 (3H, s), 3,10~3,00 (2H, m), 2,38~2,33 (1H, m), 2,20~2,05 (2H, m), 1,44 (9H, s), 0,96 (3H, d, $J=8\text{Hz}$)

Massa (EI) 232 ($\text{M}^+ + 1$)

(5) Síntese de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-Amino-3-metil-butírico

62 mg (0,36 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 83% da mesma maneira que na Preparação 1 (4), com a exceção de que foram usados foram usados 100 mg (0,43 mmol) de éster de metilo do ácido 4-*t*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico obtido no Passo (4) acima.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,26 (2H, brs), 3,68 (3H, s), 3,10~2,99 (2H, m), 2,77~2,35 (3H, m), 1,13 (3H, d, $J=8\text{Hz}$)

Massa (EI) 168 (M^++1)

PREPARAÇÃO 3: SÍNTESE DE

sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-Amino-2- -fluoro-butírico

(1) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido 2-oxo- -pirrolidin-1-carboxílico

1 g (11,7 mmol) de 2-pirrolidinona foi dissolvido em 15 mL de diclorometano, e em seguida foram adicionados à mistura 2,5 mL (17,8 mmol) de trietilamina e 107 mg (0,87 mmol) de dimetilaminopiridina e 2,7 g (12,3 mmol) de dicarbonato de di-*t*-butilo. A solução reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 8 horas. 100 mL de acetato de etilo foram adicionados à solução, e a solução reaccional foi lavada com água, e em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 1,2 g (6,47 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 55%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3,76-3,73 (2H, m), 2,53~ 2,49 (2H, m), 2,04-1,88 (2H, m), 1,53 (9H, s)

Massa (EI) 186 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido 3-fluoro-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico

300 mg (1,61 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico obtido no Passo (1) acima foram dissolvidos em tetra-hidrofurano e arrefecidos até -78 °C. À solução resultante, foi adicionado gota a gota 1,7 mL (1,7 mmol) de bis(trimetilsilil)amideto de lítio 1,0 M em tetra-hidrofurano, seguido por agitação durante 1 hora. 561 mg (1,78 mmol) de *N*-fluorobenzenossulfonimida foram adicionados à mistura resultante, e em seguida a temperatura foi gradualmente aumentada até -30 °C durante 2 horas. 100 mL de acetoacetato de etilo foram adicionados à solução, e a solução reaccional foi lavada com cloreto de amônio aquoso, e em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 60 mg (0,29 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 18%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,16~5,12 (0,5H, m), 5,01~ 4,94 (0,5H, m), 3,91~3,85 (1H, m), 3,64~3,57 (1H, m), 2,50~ 2,45 (1H, m), 2,25~2,13 (1H, m), 1,54 (9H, s)

Massa (EI) 204 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Síntese de éster de metilo do ácido 4-t-butoxicarbonilamino-2-fluoro-butírico

60 mg (0,29 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 3-fluoro-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico obtidos no Passo (2) acima foram dissolvidos em 3 mL de metanol, e em seguida 32 mg (0,59 mmol) de metóxido de sódio foram adicionados a isso a 0 °C. Após 1 hora, 10 mL de acetato de etilo foram adicionados à solução, e a solução reaccional foi lavada com cloreto de amônio aquoso, e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 49 mg (0,29 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 18%.

Massa (EI) 236 ($M^+ + 1$)

(4) Síntese de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-Amino-2-fluoro-butírico

17 mg (0,099 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 47% da mesma maneira que na Preparação 1 (4), com a exceção de que foram usados 50 mg (0,21 mmol) de éster de metilo do ácido 4-*t*-butoxicarbonilamino-2-fluoro-butírico obtido no Passo (3) acima.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,24-5,20 (0,5H, m), 5,15~ 4,95 (0,5H, m), 3,81 (3H, s), 3,21~3,08 (2H, m), 2,40~2,10 (2H, m)

Massa (EI) 172 ($M^+ + 1$)

PREPARAÇÃO 4: SÍNTESE DE**sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-Amino-2-
-fluoro-pentanóico****(1) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido 2-oxo-
-piperidin-1-carboxílico**

1,17 g (8,88 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 88% da mesma maneira que na Preparação 3(1), com a exceção de que foram usados 1 g (10,08 mmol) de 2-piperidinona.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,67-3,64 (2H, m), 2,52~ 2,49 (2H, m), 1,86-1,78 (4H, m), 1,53 (9H, s)

Massa (EI) 200 ($\text{M}^+ + 1$)

**(2) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido 3-fluoro-2-
oxo-piperidin-1-carboxílico**

160 mg (0,73 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 48% da mesma maneira que na Preparação 3(2), com a exceção de que foram usados 300 mg (1,5 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 2-oxo-piperidin-1-carboxílico obtido no Passo (1) acima.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,03~4,75 (1H, m), 3,75~ 3,55 (2H, m), 2,35~2,22 (1H, m), 2,05-1,78 (3H, m), 1,54 (9H, s)

[340] Massa (EI) 218 ($\text{M}^+ + 1$)

**(3) Síntese de éster de metilo do ácido 5-*t*-
-butoxicarbonilamino-2-fluoro-pentanóico**

56 mg (0,22 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 30% da mesma maneira que na Preparação 3(3), com a exceção de que foram usados 160 mg (0,73 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 3-fluoro-2-oxo-piperidin-1-carboxílico no Passo (2) acima.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,02~4,87 (1H, m), 4,63 (1H, brs), 3,80 (3H, s), 3,25-3,05 (2H, m), 1,99-1,88 (2H, m), 1,72-1,64 (2H, m), 1,44 (9H, s)

Massa (EI) 250 ($\text{M}^+ + 1$)

(4) Síntese de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-Amino-2-fluoro-pentanóico

40 mg (0,21 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 95% da mesma maneira que na Preparação 1(4), com a exceção de que foram usados 56 mg (0,224 mmol) de éster de metilo do ácido 5-*t*-butoxicarbonilamino-2-fluoro-pentanóico no Passo (3) acima.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,15~4,95 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,00~2,90 (2H, m), 2,10~1,73 (4H, m)

Massa (EI) 186 ($\text{M}^+ + 1$)

PREPARAÇÃO 5: SÍNTESE DE

sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-Amino-2-metil-butanóico

(I) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido 3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico

300 mg (1,61 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido

2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico foram dissolvidos em tetra-hidrofurano e em seguida arrefecidos até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. À solução resultante, foi adicionado gota a gota uma solução de 1,7 mL (1,7 mmol) de bis(trimetilsilil)amideto de lítio 1,0 M em tetra-hidrofurano, seguido por agitação durante 1 hora. 0,19 mL (3,05 mmol) de iodometano foram adicionados gota a gota a isso. A seguir, a temperatura foi gradualmente aumentada até $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. 50 mL de acetato de etilo foram adicionados à solução, e a solução reaccional foi lavada com cloreto de amônio aquoso, e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 130 mg (0,65 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 40%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3,79~3,74 (1H, m), 3,61~ 3,54 (1H, m), 2,59~2,53 (1H, m), 2,25~2,17 (1H, m), 1,67~ 1,59 (1H, m), 1,53 (9H, s), 1,20 (3H, d, $J=12\text{Hz}$)

Massa (EI) 200 ($M^+ + 1$)

(2) Síntese de éster de metilo do ácido 4-t-butoxicarbonilamino-2-metil-butanóico

120 mg (0,51 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 78% da mesma maneira que na Preparação 3(3), com a excepção de que foram usados 130 mg (0,65 mmol) de éster de t-butilo do ácido 3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico obtido no Passo (1) acima.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,58 (1H, brs), 3,68 (3H, s), 3,17~3,14 (2H, m), 2,55~2,47 (1H, m), 1,89~1,80 (1H, m), 1,67~1,60 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,19 (3H, d, $J=4\text{Hz}$)

Massa (EI) 232 (M^++1)

(3) Síntese de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-Amino-2-metil-butanóico

80 mg (0,47 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 92% da mesma maneira que na Preparação 1(4), com a exceção de que foram usados 120 mg (0,51 mmol) de éster de metilo do ácido 4-*t*-butoxicarbonilamino-2-metil-butírico obtido no Passo (2) acima.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 3,70 (3H, s), 3,05~2,90 (2H, m), 2,65~2,55 (1H, m), 2,05~1,70 (2H, m), 1,23 (3H, d, $J=6\text{Hz}$)

Massa (EI) 168 (M^++1)

PREPARAÇÃO 6: SÍNTESE DE

sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-Amino-3-metil-2-butenóico

(I) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido (2-hidroxipropil)-carbâmico

1 g (13,3 mmol) de 1-amino-propano-2-ol foi dissolvido em 40 mL de metanol e 10 mL de água e em seguida 3,7 g (16,9 mmol) de dicarbonato de di-*t*-butilo foram adicionados à mistura, seguido por agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. À solução, foram adicionados

200 mL de acetato de etilo e a solução reaccional foi lavada com água, e em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 2,24 g (12,8 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 96%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,91 (1H, brs), 3,95~3,85 (1H, m), 3,30~3,22 (1H, m), 3,05~2,95 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,16 (3H, d, $J=4\text{Hz}$)

Massa (EI) 176 ($M^+ + 1$)

(2) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido (2-oxo-propil)-carbâmico

2,24 g (12,7 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido (2-hidroxi-propil)-carbâmico obtido no Passo (1) acima foram dissolvidos em 30 mL de diclorometano e em seguida 3,6 mL (25,7 mmol) de trietilamina foram adicionados gota a gota. À solução resultante, foi adicionada uma solução de 6,05 g (19 mmol) de trióxido de enxofre 50% em piridina que foi dissolvido em 15 mL de dimetilsulfóxido. Após 6 horas, 200 mL de acetato de etilo foram adicionados a isso e a solução reaccional foi lavada com água, em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 1,15 g (6,64 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 52%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,20 (1H, brs), 4,05~4,00 (2H, m), 2,17 (3H, s), 1,43 (9H, s)

Massa (EI) 174 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Síntese de éster de metilo do ácido *cis*-4-*t*-butoxicarbonilamino-3-metil-2-butenóico

500 mg (2,88 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido (2-oxo-propil)-carbâmico obtido no Passo (2) acima foram dissolvidos em 8 mL de benzeno, e em seguida 1,45 g (4,33 mmol) (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo e 35 mg (0,28 mmol) de ácido benzóico foram adicionados a isso. A solução reaccional foi aquecida até 80 °C durante 3 horas. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 54 mg (6,64 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 23% e 301 mg (1,31 mmol) do composto *trans* com um rendimento de 45%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,77 (1H, s), 5,17 (1H, brs), 4,16 (2H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 3,69 (3H, s), 2,05 (3H, s), 1,44 (9H, s)

Massa (EI) 230 ($\text{M}^+ + 1$)

(4) Síntese de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-Amino-3-metil-2-butenóico

30 mg (0,23 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 97% da mesma maneira que na Preparação 1(4), com a exceção de que foram

usados 54 mg (0,235 mmol) de éster de metilo do ácido *cis*-4-*t*-butoxicarbonilamino-3-metil-2-butenóico obtido no Passo (3) acima.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 6,05 (1H, s), 4,00 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,29~3,28 (2H, m), 2,05 (3H, s)

Massa (EI) 130 ($\text{M}^+ + 1$)

PREPARAÇÃO 7: SÍNTESE DE

sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido (R)-5-Amino-4-metil-pentanóico

(1) Síntese de éster de metilo do ácido (S)-3-metanossulfoniloxi-2-metil-propiónico

3 g (25,3 mmol) de éster de metilo do ácido (S)-3-hidroxi-2-metil-propiónico foram dissolvidos em 50 mL de diclorometano, em seguida 5,3 mL (37,9 mmol) de trietilamina foram adicionados gota a gota a isso. Depois disso, 2,16 mL (27,9 mmol) de cloreto de metanossulfonilo foram adicionados à solução a 0 °C. Após 1 hora, 200 mL de acetoacetato de etilo foram adicionados à solução e em seguida a solução reaccional foi lavada com água e em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o residuo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 4,97 g (25,3 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 100%.

Massa (EI) 197 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Síntese de éster de metilo do ácido (S)-3-azido-2-metil-propiónico

4,97 g (25,3 mmol) de éster de metilo do ácido (S)-3-metanossulfoniloxi-2-metil-propiónico obtido no Passo (2) acima foram dissolvidos em 40 mL de dimetilformamida, e em seguida 5 g (76,8 mmol) de azoteto de sódio foram adicionados a isso, seguido por agitação a 60 °C durante 24 horas. 200 mL de acetoacetato de etilo foram adicionados à solução, e a solução reaccional foi lavada com água, em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 3,5 g (24,4 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 96%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3,71 (3H, s), 3,54~3,52 (1H, m), 3,40~3,30 (1H, m), 2,80~2,65 (1H, m), 1,20 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$)

Massa (EI) 144 (M^++1)

(3) Síntese de éster de metilo do ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico

3,9 g (26,8 mmol) de éster de metilo do ácido (S)-3-azido-2-metil-propiónico obtido no Passo (2) acima foram dissolvidos em 50 mL de metanol, seguido por adição de 8,8 g (40,3 mmol) de dicarbonato de di-t-butilo. A reacção foi conduzida com 40 mg de paládio 20%/carbono sob atmosfera de hidrogénio durante 9 horas. A solução reaccional foi filtrada por Celite e separada por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna para dar 2,6 g (11,9 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 44%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,92 (1H, brs), 3,70 (3H, s), 3,31~3,20 (2H, m), 2,70~2,55 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,15 (3H, d, $J=12\text{Hz}$)

Massa (EI) 218 (M^++1)

(4) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido (S)-(3-hidroxi-2-metil-propil)-carbâmico

500 mg (2,30 mmol) de éster de metilo do ácido (S)-3-*t*-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico obtido no Passo (3) acima foram dissolvidos em 30 mL de tetra-hidro-furano, e em seguida 262 mg (6,9 mmol) de tetra-hidreto-aluminato de lítio foi lentamente adicionado a isso a 0 °C. Depois de aquecimento até à temperatura ambiente, a reacção foi conduzida durante 4 horas. A solução reaccional foi arrefecida até 0 °C, e em seguida 0,26 mL de água e 0,26 mL de solução de hidróxido de sódio e 0,78 mL de água foram adicionados lentamente à mistura. A solução reaccional foi filtrada por Celite e separada por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 430 mg (2,27 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 98%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,78 (1H, brs), 3,55~3,50 (1H, m), 3,33~3,20 (2H, m), 3,05~2,98 (1H, m), 1,75~1,65 (1H, m), 1,46 (9H, s), 0,87 (3H, d, $J=12\text{Hz}$)

Massa (EI) 190 (M^++1)

(5) Síntese de éster de t-butilo do ácido (S)-(2-metil-3-oxo-propil)-carbâmico

423 mg (2,26 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 99% da mesma maneira que na Preparação 6(2), com a exceção de que foram usados 430 mg (2,27 mmol) de éster de t-butilo do ácido (S)-(3-hidroxi-2-metil-propil)-carbâmico obtido no Passo (4) acima.

Massa(EI) 188 ($M^+ + 1$)

(6) Síntese de éster de metilo do ácido (R)-5-t-butoxicarbonilamino-4-metil-2-pentenóico

380 mg (2,26 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 99% da mesma maneira que na Preparação 6(3), com a exceção de que foram usados 423 mg (2,26 mmol) de éster de t-butilo do ácido (S)-(2-metil-3-oxo-propil)-carbâmico obtido no Passo (5) acima.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 6,84 (1H, dd, $J=15\text{Hz}$, 10Hz), 5,84 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4,55 (1H, brs), 3,72 (3H, s), 3,25-3,15 (1H, m), 3,06~3,00 (1H, m), 2,54~2,47 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,03 (3H, d, $J=15\text{Hz}$)

Massa (EI) 244 ($M^+ + 1$)

(7) Síntese de éster de metilo do ácido (R)-5-t-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanóico

370 mg (2,26 mmol) de éster de metilo do ácido

(R)-5-*t*-butoxicarbonilamino-4-metil-2-pentenóico obtido no Passo (6) acima foram dissolvidos em 50 mL de metanol. A reacção foi conduzida com 40 mg de hidróxido de paládio 20% sob atmosfera de hidrogénio durante 9 horas e a solução reaccional foi filtrada por Celite. A solução filtrada foi separada por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 310 mg (1,26 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 55%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,87 (1H, brs), 3,67 (3H, s), 3,05~2,96 (2H, m), 2,39~2,27 (2H, m), 1,75~1,40 (3H, m), 1,44 (9H, s), 0,87 (3H, d, $J=12\text{Hz}$)

Massa (EI) 246 ($M^+ + 1$)

(8) Síntese de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido (R)-5-Amino-4-metil-pentanóico

220 mg (1,21 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 96% da mesma maneira que na Preparação 1(4), com a excepção de que foram usados 310 mg (1,26 mmol) de éster de metilo do ácido (R)-5-*t*-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanóico obtido no Passo (7) acima.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 3,87 (3H, s), 2,96~2,91 (1H, m), 2,81~2,76 (1H, m), 2,47~2,40 (2H, m), 1,88~1,76 (2H, m), 1,56~1,50 (1H, m), 1,04 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$)

Massa (EI) 182 ($M^+ + 1$)

PREPARAÇÃO 8: SÍNTESE DE**sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-Amino-3-
-metil-pentanóico****(1) Síntese de éster de t-butilo do ácido 4-metil-
piperidin-1-carboxílico**

3,5 g (17,5 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 87% da mesma maneira que na Preparação 6-(1), com a exceção de que foram usados 2 g (20,1 mmol) de 4-metilpiperidina.

Massa (EI) 200 ($M^+ + 1$)

**(2) Síntese de éster de t-butilo do ácido 4-metil-2-
oxo-piperidin-1-carboxílico**

1 g (5,02 mmol) de éster de t-butilo do ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico obtido no Passo (1) acima foram dissolvidos em 70 mL de acetato de etilo. À solução resultante, foi adicionado gota a gota uma solução na qual 5,4 g (25,2 mmol) de periodato de sódio e 247 mg (1,85 mmol) de dióxido de rutênio foram dissolvidos em 40 mL de água. Após 3 horas, tiosulfato de sódio 5% foi adicionado a isso, e a solução resultante foi extraída com acetato de etilo, em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 750 mg (3,52 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 70%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,11~3,77 (1H, m), 3,53~3,49

(1H, m), 2,62~2,56 (1H, m), 2,15~1,90 (3H, m), 1,49 (9H, s), 1,48~1,26 (1H, m), 1,02 (3H, d J=4Hz)

Massa (EI) 214 ($M^+ + 1$)

(3) Síntese de éster de metilo do ácido 5-*t*-butoxicarbonilamino-3-metil-pentanóico

410 mg (1,67 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 97% da mesma maneira que na Preparação 3-(3), com a exceção de que foram usados 368 mg (1,72 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 4-metil-2-oxo-piperidin-1-carboxílico obtido no Passo (2) acima.

[440] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,5-4,6 (1H, brs), 3,65 (3H, s), 3,0-3,2 (2H, m), 2,3 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,4-1,5 (2H, m), 1,45 (9H, s)

Massa (m/e) 268 ($M + \text{Na}$)

(4) Síntese de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-Amino-3-metil-pentanóico

226 mg (1,24 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 74% da mesma maneira que na Preparação 1-(4), com a exceção de que foram usados 410 mg (1,24 mmol) de éster de metilo do ácido 5-*t*-butoxicarbonilamino-3-metil-pentanóico obtido no Passo (3) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3,65 (3H, s), 2,9-3,0 (2H, m), 2,34 (1H, dd, $J = 15, 7 \text{ Hz}$), 2,27 (1H, dd, $J = 15, 7 \text{ Hz}$), 2,0 (1H, m), 1,7 (1H, m), 1,54 (1H, m), 0,98 (3H, d, $J = 7 \text{ Hz}$)

Massa (m/e) 146 ($M + 1$)

PREPARAÇÃO 9: SÍNTESE DE**sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-aminometil-
-5,5,5-trifluoro-pentanóico****(1) Síntese de 5-trifluorometil-piperidin-2-ona**

1 g (6,13 mmol) de 5-trifluorometil-2-piridinol foi dissolvido em 20 mL de ácido acético. A reacção foi conduzida com 300 mg de óxido de platina sob uma pressão de 50 psi de hidrogénio (g) durante 9 horas. A solução reaccional foi filtrada por Celite e separada por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 920 mg (5,50 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 89%.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,56~3,51 (1H, m), 3,42~ 3,36 (1H, m), 2,59~2,53 (2H, m), 2,45~2,41 (1H, m), 2,19~ 2,13 (1H, m), 1,95~1,87 (1H, m)

Massa (EI) 168 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido 2-oxo-5-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico

1,3 g (7,7 mmol) de 5-trifluorometil-piperidin-2-ona obtida no Passo (1) acima foi dissolvida em 10 mL de acetonitrilo. À solução foram adicionados 2,0 g (14,3 mmol) de trietilamina e 48 mg (0,39 mmol) de dimetilaminopiridina e 1,8 g (8,2 mmol) de dicarbonato de di-*t*-butilo. Após agitação a 80 °C durante 4 horas, 100 mL de acetato de etilo foram adicionados à solução previamente formada e a solução reaccional foi lavada com água. A camada orgânica

foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 669 mg (2,5 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 32% por cromatografia em coluna.

[456] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,09~3,97 (1H, m), 3,77~3,71 (1H, m), 2,70~2,47 (3H, m), 2,15~2,10 (1H, m), 1,97~1,89 (1H, m), 1,50 (9H, s)

Massa (EI) 268 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Síntese de éster de metilo do ácido 4-(t-butoxicarbonilamino-metil)-5,5,5-trifluoro-pentanóico

500 mg (1,67 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 66% da mesma maneira que na Preparação 3-(3), com a exceção de que foram usados 669 mg (2,5 mmol) de éster de t-butilo do ácido 2-oxo-5-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico obtido no Passo (2) acima.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,76 (1H, s), 3,68 (3H, s), 3,45~3,30 (2H, m), 2,55~2,48 (2H, m), 2,40~2,32 (1H, m), 2,00~1,95 (1H, m), 1,90~1,80 (1H, m), 1,43 (9H, s)

Massa (EI) 300 ($\text{M}^+ + 1$)

(4) Síntese de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-aminometil-5,5,5-trifluoro-pentanóico

335 mg (1,42 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 85% da mesma

maneira que na Preparação 1-(4), com a exceção de que foram usados 500 mg (1,67 mmol) de éster de metilo do ácido 4-(*t*-butoxicarbonilamino-metil)-5,5,5-trifluoro-pentanóico obtido no Passo (3) acima.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,48 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,50~3,40 (1H, m), 3,30~3,15 (1H, m), 2,99~2,89 (1H, m), 2,65~2,52 (2H, m), 2,11~1,91 (2H, m)

Massa (EI) 236 ($\text{M}^+ + 1$)

PREPARAÇÃO 10: SÍNTESE DE

sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido (2-Amino-1-metil-etoxi)-acético

(I) Síntese de éster de etilo do ácido (2-*t*-butoxicarbonilamino-1-metil-etoxi)-acético

500 mg (2,85 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido (2-hidroxi-propil)-carbâmico foram dissolvidos em 10 mL de dicloroetano, em seguida 0,44 mL (4,24 mmol) de diazoacetato de etilo foram adicionados a isso. 38 mg (0,085 mmol) de acetato de ródio foram adicionados à reação e em seguida aquece-se a 80 °C durante 2 horas. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 381 mg (1,45 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 50%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,39 (1H, s), 4,23 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 4,09 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 4,00 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3,60~3,35 (1H, m), 3,35~3,15 (1H, m), 3,10~3,04 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,31 (3H, t, $J=4\text{Hz}$), 1,16 (3H, d, $J=4\text{Hz}$)

Massa (EI) 262 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Síntese de sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido (2-Amino-1-metil-etoxi)-acético

130 mg (0,65 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 44% da mesma maneira que na Preparação 1-(4), com a exceção de que foram usados 381 mg (1,45 mmol) de éster de etilo do ácido 2-*t*-butoxicarbonilamino-1-metil-etoxi)-acético obtido no Passo acima (o Passo (1) acima).

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,47 (2H, s), 4,23 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 4,22~3,99 (2H, m), 3,80~3,70 (1H, m), 3,25~3,20 (1H, m), 3,10~2,98 (1H, m), 1,29 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,20 (3H, d, $J=5\text{Hz}$)

Massa (EI) 200 ($\text{M}^+ + 1$)

PREPARAÇÃO 11: SÍNTESE DE

sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido 5-Amino-3-trifluorometil-pentanóico

(1) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido 2-oxo-4-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico

2,82 g (3,2 mmol) de metaperiodato de sódio (NaIO_4) foram dissolvidos em 20 mL de água, seguido pela adição de 117 mg (0,88 mmol) de óxido de rutênio (RuO_2). À reacção, foram adicionados uma solução na qual 660 mg (2,6 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 4-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico dissolvidos em 35 mL de acetato de etilo, seguido por agitação durante 2 horas e 20 minutos. A solução reaccional foi diluída com excesso de acetato de

etilo e lavada uma vez com água e NaCl aquoso, respectivamente, e em seguida seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 2:1) para dar 0,63 g do composto mencionado em título com um rendimento de 90%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,86 (1H, dd, $J = 13,5, 5,5$ Hz), 3,62 (1H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 2,56 (1H, dd, $J = 17, 10$ Hz), 2,1-2,2 (1H, m), 1,8-1,9 (1H, m), 1,53 (9H, s)

Massa (m/e) 290 (M+Na)

(2) Síntese de éster de etilo do ácido 5-t-butoxicarbonilamino-3-trifluorometil-pentanóico

630 mg (2,36 mmol) de éster de t-butilo do ácido 2-oxo-4-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico obtido no Passo (1) acima foram dissolvidos em metanol, em seguida 255 mg (4,5 mmol) de etóxido de sódio foram adicionados a isso, seguido por agitação durante 15 minutos. Após concentração, a reacção foi diluída com excesso de acetato de etilo, e a solução reaccional foi lavada uma vez com ácido clorídrico aquoso 1 N e NaCl aquoso, respectivamente, e seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 5:1) para dar 0,48 g do composto mencionado em título com um rendimento de 65%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,76 (1H, brs s), 4,17 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,1-3,3 (2H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 2,62 (1H, dd, $J = 16, 5$ Hz), 2,4 (1H, dd, $J = 16, 8$ Hz), 1,9 (1H, m), 1,6 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,26 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)

Massa (m/e) 336 (M+Na)

(3) Síntese de sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido 5-Amino-3-trifluorometil-pentanóico

477 mg (1,5 mmol) de éster de etilo do ácido 5-*t*-butoxicarbonilamino-3-trifluorometil-pentanóico obtido no Passo (2) acima reagiram com acetato de etilo/ácido clorídrico, seguido por agitação durante 35 minutos. Em seguida, a solução reaccional foi concentrada e solidificada com éter dietílico para dar 0,220 g do composto mencionado em título com um rendimento de 68%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,16 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,04 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 2,9 (1H, m), 2,70 (1H, dd, $J = 16, 5$ Hz), 2,55 (1H, dd, $J = 17, 8$ Hz), 2,0-2,1 (1H, m), 1,8-1,9 (1H, m), 1,26 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)

Massa (m/e) 214 (M+1)

PREPARAÇÃO 12: SÍNTESE DE

sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-Amino-4,4-difluoro-pentanóico

(1) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido 3,3-difluoro-piperidin-1-carboxílico

400 mg (2,0 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico foram dissolvidos em dicloro-

metano e arrefecidos até -78°C , e em seguida 0,53 mL de trifluoreto de dietilaminoenxofre (DAST, 4,0 mmol) foi adicionado gota a gota à mistura, seguido por agitação durante 19 horas. Depois disso, a temperatura foi aumentada até à temperatura ambiente e cerca de 0,3 mL de água foram adicionados à solução reaccional. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 10:1) para dar 0,29 g do composto mencionado em título com um rendimento de 64%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,61 (2H, t, $J = 11$ Hz), 3,4 (2H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 1,45 (9H, s)

Massa (m/e) 244 (M+Na)

(2) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido 5,5-difluoro-2-oxo-piperidin-1-carboxílico

0,53 g (2,5 mmol) de metaperiodato de sódio (NaIO_4) foram dissolvidos em 4 mL de água, e em seguida 22 mg (0,17 mmol) de óxido de ruténio (RuO_2) foram adicionados a isso. A solução resultante foi dissolvida em 7 mL de acetato de etilo. A esta solução, 110 mg (0,5 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 3,3-difluoro-piperidin-1-carboxílico obtido no Passo (1) acima foram adicionados, seguido por agitação à temperatura ambiente durante 21 horas. Depois da agitação, a solução reaccional foi diluída por excesso de acetato de etilo, e lavada uma vez com água e NaCl aquoso, respectivamente, e seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por destilação sob pressão

reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 2:1) para dar 91 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 78%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,97 (2H, t, $J = 13$ Hz), 2,66 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,3-2,4 (2H, m), 1,53 (9H, s)

Massa (m/e) 258 (M+Na)

(3) Síntese de éster de metilo do ácido 5-*t*-butoxicarbonilamino-4,4-difluoro-pentanóico

91 mg (0,39 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 5,5-difluoro-2-oxo-piperidin-1-carboxílico obtido no Passo (2) acima foram dissolvidos em metanol, em seguida 42 mg (0,78 mmol) de metóxido de sódio foram adicionados a isso, seguido por agitação durante 20 minutos. Após concentração, a reacção foi diluída com excesso de acetato de etilo, e lavada uma vez com ácido clorídrico aquoso 1 N e NaCl aquoso, respectivamente, em seguida seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por destilação sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 2:1) para dar 73 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 71%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,83 (1H, brs), 3,69 (3H, s), 3,4-3,6 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2,1-2,3 (2H, m), 1,44 (9H, s)

Massa (m/e) 290 (M+Na)

(4) Síntese de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-Amino-4,4-difluoro-pentanóico

73 mg (0,27 mmol) de éster de metilo do ácido 5-*t*-butoxicarbonilamino-4,4-difluoro-pentanóico obtido no Passo (3) acima reagiu com acetato de etilo/ácido clorídrico, seguido por agitação durante 25 minutos. Depois disso, a solução reaccional foi concentrada e solidificada com éter dietílico para dar 40 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 88%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3,68 (3H, s), 3,48 (2H, t, $J = 15$ Hz), 2,59 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,3-2,4 (2H, m)

Massa (m/e) 168 (M+1)

PREPARAÇÃO 13: SÍNTESE DE

**Éster de benzilo do ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-
-hidroxi-butírico**

6,46 g (20 mmol) de éster de 4-benzilo do ácido 2S-*t*-butoxicarbonilamino-succínico foram dissolvidos em tetra-hidrofurano e em seguida arrefecidos até 0 °C. À solução resultante, foi adicionado gota a gota em sequência 1,9 mL (20 mmol) de cloroformato de etilo e 2,79 mL de trietilamina. Após 30 minutos, 1,5 g (40 mmol) de tetra-hidretoborato de sódio foi adicionado a isso, e a solução reaccional foi lentamente vertida em metanol, seguido por agitação durante 1 hora. Depois disso, a solução reaccional foi diluída com excesso de acetato de etilo, e lavada uma vez com HCl aquoso 1 N e NaCl aquoso, respectivamente, em

seguida seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por destilação sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 4:1) para dar 4,44 g do composto mencionado em título com um rendimento de 72%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,3-7,4 (5H, m), 5,21 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 5,12 (2H, s), 4,0 (1H, m), 3,69 (2H, d, $J = 5\text{ Hz}$), 2,67 (2H, d, $J = 5,5\text{ Hz}$), 1,42 (9H, s)

Massa (m/e) 310 (M+1)

PREPARAÇÃO 14: SÍNTESE DE

Éster de benzilo do ácido 3S-t-butoxicarbonil-Amino-4-oxo- -butírico

0,31 g (1,0 mmol) de éster de benzilo do ácido 3S-t-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico obtido na Preparação 13 foram dissolvidos em diclorometano, e em seguida 6 mL de Dess-Martin (~0,3 M) foi adicionado a isso, seguido por agitação durante 4 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 2:1) para dar 0,23 g do composto mencionado em título com um rendimento de 75%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,64 (1H, s), 7,3-7,4 (5H, m), 5,6 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 5,12 (2H, s), 4,35 (1H, m), 3,05 (1H, dd, $J = 15,0, 5,0\text{ Hz}$), 2,88 (1H, dd, $J = 15,0, 5,0\text{ Hz}$), 1,44 (9H, s)

Massa (m/e) 308 (M+1)

PREPARAÇÃO 15: SÍNTESE DE**Éster de benzilo do ácido 3S-t-butoxicarbonilamino-4-(2-hidroxi-etilamino)-butírico**

0,68 g (2,2 mmol) de éster de benzilo do ácido 3S-t-butoxicarbonilamino-4-oxo-butírico obtido na Preparação 14 foram dissolvidos em dicloroetano e em seguida arrefecidos até 0 °C, em seguida 2-aminoetanol (130 μ l, 2,2 mmol) foi adicionado a isso, seguido por agitação durante cerca de 30 minutos. Depois disso, 1,4 g (6,6 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio foi adicionado a isso, seguido por agitação durante cerca de 1 1/6 horas. A solução resultante foi diluída com diclorometano, e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, em seguida seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por destilação sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 1:1 $\rightarrow$ CH₂Cl₂:MeOH 10:1) para dar 0,14 g do composto mencionado em título com um rendimento de 18%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,3-7,4 (5H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 5,12 (2H, s), 4,15-4,35 (1H, m), 3,7-3,8 (2H, m), 2,9-3,15 (4H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 1,42 (9H, s)

Massa (m/e) 353 (M+1)

PREPARAÇÃO 16: SÍNTESE DE**Éster de benzilo do ácido 3S-t-butoxicarbonilamino-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-butírico**

140 mg (0,4 mmol) de éster de benzilo do ácido

3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-(2-hidroxi-etilamino)-butírico obtido na Preparação 15 foram dissolvidos em diclorometano e em seguida arrefecidos até 0 °C, em seguida 280 l (1,6 mmol) de N,N-diisopropiletilamina e 49 mg (0,4 mmol) de dimetilaminopiridina foram adicionados à mistura, seguido pela adição de 0,4 g (0,6 mmol) de fosgênio (tolueno 20%) seguido por agitação durante 2 horas e 40 minutos. Depois disso, a solução resultante foi diluída com diclorometano, e lavada com NaCl aquoso, em seguida seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por destilação sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 1:1) para dar 30 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 20%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,3-7,4 (5H, m), 5,12 (2H, s), 5,1 (1H, m), 4,3 (2H, m), 4,2 (1H, m), 3,76 (1H, m), 3,5 (2H, m), 3,22 (1H, m), 2,63 (1H, dd, J = 16, 5,5 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 16, 6,5 Hz), 1,41 (9H, s)

Massa (m/e) 379 (M+1)

PREPARAÇÃO 17: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

30 mg (0,079 mmol) de éster de benzilo do ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-butírico obtido na Preparação 16 foram dissolvidos em metanol, em seguida 3 mg de paládio/carvão vegetal (Pd/C) foi

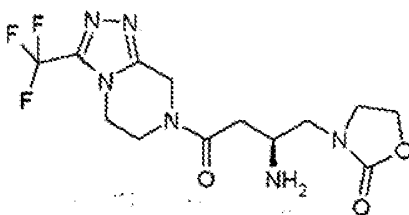
adicionado a isso, seguido por agitação sob atmosfera de hidrogénio durante 3 horas, 40 minutos. Após completamento da reacção, a solução reaccional foi filtrada por Celite, e em seguida lavada com metanol, concentrada. A esta reacção, 15 mg (0,079 mmol) de 3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina foram adicionados imediatamente, em seguida foram dissolvidos em dicloro-metano. A reacção foi arrefecida até 0 °C, em seguida 13 mg (0,095 mmol) de HOBT foram adicionados, em seguida agitada durante 10 minutos, 23 mg (0,12 mmol) de EDC foram adicionados a isso. Após remoção de um banho de gelo, a solução reaccional foi agitada durante cerca de 17 horas, em seguida o resíduo concentrado foi purificado por TLC-prep (CH₂Cl₂:MeOH 10:1) para dar 21 mg do composto mencionado em título num rendimento total de 57%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,6-5,8 (1H, m), 4,9-5,1 (2H, m), 4,0-4,4 (6H, m), 3,6-3,8 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 2,6-2,9 (2H, m), 1,39 (9H, s)

Massa (m/e) 463 (M+1)

EXEMPLO 1: SÍNTESE DE

3-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butill-oxazolidin-2-ona



21 mg (0,045 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico obtido na Preparação 17 foram dissolvidos em acetato de etilo/ácido clorídrico, seguido por agitação durante cerca de 17 horas, e em seguida a solução foi concentrada para dar um sólido branco. Depois disso, o sólido foi lavado com éter dietílico e seco sobre para dar 15 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 91%.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 5,06 (2H, s), 4,4 (3H, m), 4,26 (1H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 3,9 (1H, m), 3,5-3,8 (4H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 2,85-2,95 (1H, m)

Massa (m/e) 363 (M+1)

PREPARAÇÃO 18: SÍNTESE DE

Éster de benzilo do ácido 3*S*-*t*-butoxicarbonilamino-4-(2-hidroxipropilamino)-butírico

0,68 g (2,2 mmol) de éster de benzilo do ácido 3*S*-*t*-butoxicarbonilamino-4-oxo-butírico obtido na Preparação 14 foram dissolvidos em dicloroetano, e em seguida arrefecidos até 0 °C, em seguida 2-aminoetanol (170 l, 2,2 mmol) de foi adicionado a isso, seguido por agitação durante 30 minutos. Depois disso, 1,4 g (6,6 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio foram adicionados à solução, seguido por agitação durante cerca de 1 hora, 10 minutos. Depois disso, a solução foi diluída com diclorometano, em seguida lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, e seca sobre sulfato de magnésio anidro e

separada por filtração. A solução filtrada foi separada por destilação sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 1:1 $\rightarrow$ CH₂Cl₂:MeOH 10:1) para dar 0,36 g do composto mencionado em título com um rendimento de 45%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,3-7,4 (5H, m), 5,8-6,0 (1H, m), 5,10 (2H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 2,5-3,1 (6H, m), 1,40 (9H, s), 1,15 (3H, d, J = 7Hz)

Massa (m/e) 367 (M+1)

PREPARAÇÃO 19: SÍNTESE DE

Éster de benzilo do ácido 3S-t-butoxicarbonilamino-4-(5-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-butírico

360 mg (0,98 mmol) de éster de benzilo do ácido 3S-t-butoxicarbonilamino-4-(2-hidroxipropilamino)-butírico obtido na Preparação 18 foram dissolvidos em diclorometano, e em seguida arrefecidos até 0 °C, em seguida 120 mg (0,98 mmol) de N,N-diisopropiletilamina e 680 μ l (3,92 mmol) de dimetilaminopiridina foram adicionados a isso, seguido pela adição de 1,0 g (1,5 mmol) de fosgênio (20% em tolueno) e em seguida agitação durante 2 horas e 40 minutos. A solução reaccional foi diluída com diclorometano, e lavada com NaCl aquoso, em seguida seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por destilação sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 1:1) para dar 120 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 31%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,3-7,4 (5H, m), 5,10 (2H, s), 5,10 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 3,0-3,8 (3H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 1,41 (12H, m)

Massa (m/e) 393 (M+1)

PREPARAÇÃO 20: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(5-metil-2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

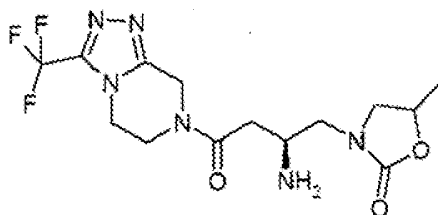
120 mg (0,31 mmol) de éster de benzilo do ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-(5-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-butírico obtido na Preparação 19 foram dissolvidos em metanol, em seguida 12 mg de paládio/carvão vegetal (Pd/C) foi adicionado a isso, seguido por agitação sob atmosfera de hidrogénio durante 3 horas e 40 minutos. Após completamento da reacção, a solução reaccional foi filtrada por Celite, em seguida lavada com metanol, seguido por concentração. 9 mg (0,31 mmol) de amina foram adicionados imediatamente a isso, em seguida a solução resultante foi dissolvida em diclorometano. A reacção foi arrefecida até 0 °C, em seguida 50 mg (0,37 mmol) de HOBT foram adicionados aí. Após agitação durante 10 minutos, 88 mg (0,47 mmol) de EDC foram adicionados à mistura. Após remoção de um banho de gelo, a solução reaccional foi agitada durante cerca de 17 horas, em seguida o resíduo concentrado foi purificado por TLC-prep (CH_2Cl_2 :MeOH 10:1) para dar 88 mg do composto mencionado em título num rendimento total de 60%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,6-5,9 (1H, m), 4,9-5,1 (2H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 3,9-4,3 (5H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 3,1-3,5 (3H, m), 2,5-2,9 (2H, m), 1,40 (12H, m)

Massa (m/e) 477 (M+1)

EXEMPLO 2: SÍNTESE DE

3-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-5-metil-oxazolidin-2-ona



88 mg (0,045 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-(5-metil-2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 20 foram dissolvidos em acetato de etilo/ácido clorídrico. Após agitação durante cerca de 30 minutos, a solução reaccional foi concentrada para dar um sólido branco. Depois disso, o sólido foi lavado com éter dietílico e seco sobre para dar 42 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 60%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,1-5,2 (2H, m), 4,7-4,8 (1H, m), 4,45 (1H, m), 4,3 (1H, m), 4,0-4,2 (3H, m), 3,8-3,9 (2H, m), 3,4-3,7 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 1,41 (3H, m)

Massa (m/e) 377 (M+1)

PREPARAÇÃO 21: SÍNTESE DE**Éster de benzilo do ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-
-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-butírico**

4,0 g (12,9 mmol) de éster de benzilo do ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-butanóico obtido na Preparação 13 foram dissolvidos em dimetilformamida, em seguida 2,34 g (15,5 mmol) de imidazole e 2,34 g (32,3 mmol) de cloreto de *t*-butildimetilsililo foram adicionados a isso, seguido por agitação durante cerca de 2 horas. Depois disso, a solução foi diluída com excesso de acetato de etilo e lavada uma vez com água e NaCl aquoso, respectivamente, em seguida foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por destilação sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 5:1) para dar 4,0 g do composto mencionado em título com um rendimento de 73%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,3-7,4 (5H, m), 5,21 (1H, d, J = 8Hz), 5,08 (1H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 3,6-3,7 (2H, m), 2,6-2,7 (2H, m), 1,42 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,01 (6H, s)

Massa (m/e) 424 (M+1)

PREPARAÇÃO 22: SÍNTESE DE**Éster de *t*-butilo do ácido [1-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico**

(1) Síntese de ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-butanóico

1,0 g (2,36 mmol) de éster de benzilo do ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-butírico obtido na Preparação 21 foram dissolvidos em metanol, em seguida 120 mg de paládio/carvão vegetal (Pd/C) foi adicionado a isso, seguido por agitação sob atmosfera de hidrogénio durante 3 horas e 25 minutos. Após completamento da reacção, a solução reaccional foi filtrada por Celite e lavada com metanol, em seguida concentrada.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,10 (1H, m), 4,02 (1H, m), 3,6-3,7 (2H, m), 2,61 (2H, m), 1,43 (9H, s), 0,88 (9H, s), 0,04 (6H, s)

Massa (m/e) 356 (M+Na)

(2) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido [1-(*t*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

333 mg (1 mmol) de ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-butanóico que foi obtido no Passo (1) foram adicionados a 192 mg (1 mmol) de 3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina, e a mistura resultante foi dissolvida em diclorometano. A solução reaccional foi arrefecida até 0 °C, e 162 mg (1,2 mmol) de HOBT foram adicionados, seguido por agitação durante 10 minutos e em seguida adição de 288 mg (1,5 mmol)

de EDC. Após remoção de um banho de gelo, a solução reaccional foi agitada durante cerca de 13 horas, e em seguida o resíduo, que foi obtido por concentração foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 1:1) para dar 0,27 g do composto mencionado em título com um rendimento de 53%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,1-5,3 (1H, m), 4,9-5,1 (2H, m), 3,9-4,3 (4H, m), 3,7-3,8 (2H, m), 2,6-2,9 (2H, m), 1,40 (9H, s), 0,87 (9H, s), 0,03 (6H, s)

Massa (m/e) 508 (M+1)

PREPARAÇÃO 23: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

(1) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido [1-hidroximetil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

2,3 g (4,53 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-(*t*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 22 foram dissolvidos em tetra-hidrofurano, em seguida 9 mL de fluoreto de tetrabutílamônio (1 M em THF) foi adicionado gota a gota à mistura, seguido por agitação durante cerca de 12 minutos. Depois da solução ter sido diluída com

excesso de acetato de etilo, a solução diluída foi lavada uma vez com água e NaCl aquoso, respectivamente, e seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por destilação sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (CH_2Cl_2 :MeOH 15:1) para dar 1,78 g de éster de *t*-butilo do ácido [1-hidroxi-metil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico com um rendimento de 99%.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,3-5,5 (1H, m), 5,0-5,2 (2H, m), 3,9-4,3 (4H, m), 3,6-3,8 (2H, m), 2,7-3,0 (2H, m), 1,41 (9H, s)

Massa (m/e) 394 (M+1)

(2) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico

500 mg (1,27 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-hidroxi-metil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico o qual foi obtido no Passo (1) foram dissolvidos em diclorometano, e em seguida 10 mL de Dess-Martin (~0,3 M) foram adicionados a isso, seguido por agitação durante 2 horas e 40 minutos. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 1:2) para dar 0,33 g do composto mencionado em título com um rendimento de 66%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,67 (1H, s), 5,7-5,9 (1H, m), 4,9-5,1 (2H, m), 3,9-4,5 (5H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 2,9-3,0 (1H, m), 1,42 (9H, s)

Massa (m/e) 392 (M+1)

PREPARAÇÃO 24: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

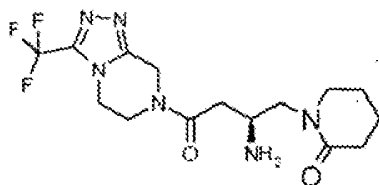
77 mg (0,2 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico foram adicionados a 33 mg (0,2 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-amino-pentanóico, foram dissolvidos em dicloroetano, seguido por agitação durante 30 minutos. 83 mg (0,4 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio foram adicionados à solução, seguido por agitação durante cerca de 1 hora e 40 minutos. A solução resultante foi aquecida a 80 °C durante cerca de 7 horas e foi concentrada, em seguida o resíduo foi purificado por TLC-prep (CH_2Cl_2 :MeOH 10:1) para dar cerca de 20 g do composto mencionado em título num rendimento total de 21 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 6,5 (1H, m), 4,9-5,1 (2H, m), 4,0-4,4 (5H, m), 3,35-3,5 (3H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 1,7-1,8 (4H, m), 1,36 (9H, s)

Massa (m/e) 475 (M+1)

EXEMPLO 3: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-piperidin-2-ona



88 mg (0,045 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 24 foram dissolvidos em acetato de etilo/ácido clorídrico, seguido por agitação durante cerca de 30 minutos e em seguida concentração. O residuo foi purificado por TLC-prep (CH₂Cl₂:MeOH 10:1) para dar cerca de 10,4 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 66%.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,6 (1H, brs), 4,0-4,4 (4H, m), 3,8-3,9 (2H, m), 3,35-3,5 (2H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 2,0-2,4 (2H, m), 1,8-1,9 (4H, m)

Massa (m/e) 375 (M+1)

[606]

PREPARAÇÃO 25: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

50 mg (0,13 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido

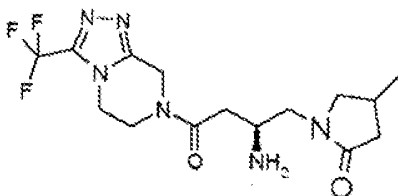
[1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 23 e 21 mg (0,13 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-amino-3-metilbutírico (produto da Preparação 2) reagiram da mesma maneira que na Preparação 24, para dar 18 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 30%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,7-6,0 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 3,9-4,4 (5H, m), 3,3-3,7 (3H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 2,3-2,9 (4H, m), 1,9-2,0 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,09 (3H, d, $J = 5\text{Hz}$)

Massa (m/e) 475 (M+1)

EXEMPLO 4: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-metil-pirrolidin-2-ona



18 mg de éster de *t*-butilo do ácido [1-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 25 reagiram com acetato de etilo/ácido clorídrico da mesma maneira que no Exemplo 3

para dar 5,8 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 37%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,0-4,3 (4H, m), 3,3-3,7 (4H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 2,4-2,8 (4H, m), 1,9-2,0 (1H, m), 1,1 (3H, m),

Massa (m/e) 375 (M+1)

PREPARAÇÃO 26: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(3-fluoro-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il')-propil]-1S-carbâmico

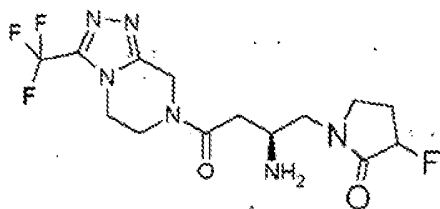
39 mg (0,1 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 23 e 17 mg (0,1 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-amino-2-fluoro-butírico (produto da Preparação 3) e 42 mg (0,2 mmol) de triacetoxi-hidreto-borato de sódio reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 5,8 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 37%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,7-5,9 (1H, m), 4,9-5,1 (3H, m), 3,8-4,3 (5H, m), 3,3-3,7 (4H, m), 2,4-2,8 (3H, m), 2,1-2,2 (1H, m), 1,40 (9H, s)

Massa (m/e) 479 (M+1)

EXEMPLO 5: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-3-fluoro-pirrolidin-2-ona



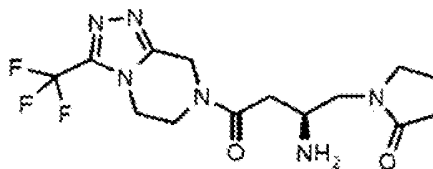
15 mg de éster de *t*-butilo do ácido [1-(3-fluoro-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 26 e acetato de etilo/-ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 5,9 mg de amina com um rendimento de 45%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,0-5,3 (3H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 3,4-3,7 (5H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 2,1-2,3 (1H, m)

Massa (m/e) 379 (M+1)

EXEMPLO 6: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-pirrolidin-2-ona



77 mg (0,2 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido

na Preparação 23 foram adicionados a 23 mg (0,2 mmol) de éster de metilo do ácido 4-amino-butírico, em seguida a mistura resultante foi dissolvida em dicloroetano, seguido por agitação durante 30 minutos. Depois disso, 84 mg (0,4 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio foi adicionado a isso, seguido por agitação durante cerca de 2 horas. Após concentração, o resíduo reagiu com acetato de etilo/ácido clorídrico da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 15 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 21%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,00-4,95 (2H, m), 4,31-4,22 (2H, m), 4,10-4,01 (2H, m), 3,74 (1H, brs), 3,53-3,41 (3H, m), 2,89-2,72 (2H, m), 2,37-2,34 (2H, m), 2,08-2,05 (2H, m), 1,27 (2H, brs)

Massa (m/e) 361 (M+1)

PREPARAÇÃO 27: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(3-fluoro-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

90 mg (0,1 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 23 e 43 mg (0,1 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-amino-2-fluoro-pentanóico (produto da Preparação 4) e 98 mg (0,2 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio reagiram da mesma maneira que na

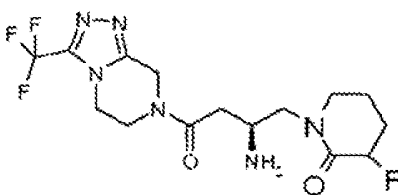
Preparação 24 para dar 24 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 21%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,8-6,1 (1H, m), 4,6-5,2 (3H, m), 3,8-4,4 (5H, m), 3,2-3,6 (4H, m), 2,6-3,0 (2H, m), 1,7-2,1 (4H, m), 1,40 (9H, s),

Massa (m/e) 493 (M+1)

EXEMPLO 7: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-3-fluoro-piperidin-2-ona



24 mg de éster de *t*-butilo do ácido [1-(3-fluoro-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 27 e reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 6 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 31%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,7-4,9 (1H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,3-3,6 (4H, m), 2,7-3,0 (2H, m), 1,8-2,2 (4H, m)

Massa (m/e) 393 (M+1)

PREPARAÇÃO 28: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico

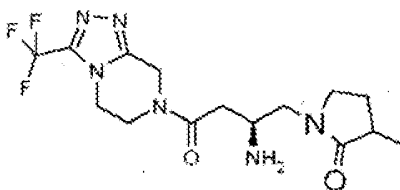
75 mg (0,1 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico obtido na Preparação 25 e 32 mg (0,1 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-amino-2-metil-butanóico (produto da Preparação 5) e 81 mg (0,2 mmol) de triacetoxi-hidreto-borato de sódio reagiram da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 20 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 22%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,8-6,0 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 3,8-4,3 (5H, m), 3,3-3,5 (4H, m), 2,5-2,9 (2H, m), 2,1-2,4 (2H, m), 1,5-1,6 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,09-1,1 (3H, m)

Massa (m/e) 475 (M+1)

EXEMPLO 8: SÍNTESE DE

1-[2*S*-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-butil]-3-metil-pirrolidin-2-ona



20 mg de éster de *t*-butilo do ácido [1-(3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico obtido na Preparação 28 e acetato de etilo/ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 4,5 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 29%.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 3,4-3,5 (4H, m), 2,6-2,9 (2H, m), 2,2-2,5 (2H, m), 1,6-1,7 (1H, m), 1,3 (1H, m), 1,1-1,2 (3H, m)

Massa (m/e) 375 (M+1)

PREPARAÇÃO 29: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(4-metil-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico

85 mg (0,22 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico obtido na Preparação 23 e 36 mg (0,22 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-amino-3-metil-2-butenóico (produto da Preparação 6) e 92 mg (0,44 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio reagiram da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 34 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 33%.

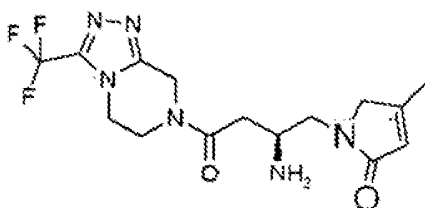
¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,9-6,2 (1H, m), 5,72 (1H, m), 4,9-

5,1 (2H, m), 3,9-4,4 (7H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 2,5-2,6 (1H, m), 2,04 (3H, s), 1,38 (9H, m)

Massa (m/e) 473 (M+1)

EXEMPLO 9: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-metil-1,5-di-hidro-pirrol-2-ona



34 mg de éster de *t*-butilo do ácido [1-(4-metil-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 29 e acetato de etilo/ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 25 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 93%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,81 (1H, m), 5,0 (2H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,0-4,1 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 2,9-3,0 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 2,10 (3H, s)

Massa (m/e) 373 (M+1)

PREPARAÇÃO 30: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico

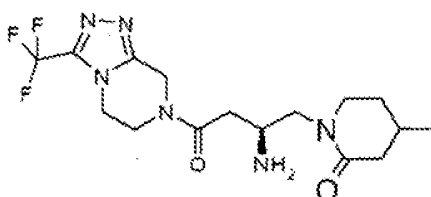
85 mg (0,22 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico obtido na Preparação 25 e 39 mg (0,22 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-amino-3-metil-pentanóico (produto da Preparação 8) e 92 mg (0,44 mmol) de triaceto-xi-hidretoborato de sódio reagiram da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 46 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 43%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,9-6,0 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 3,9-4,3 (6H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,3-3,5 (3H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 2,3-2,6 (2H, m), 1,8-1,9 (2H, m), 1,4-1,5 (1H, m), 1,39 (9H, s), 0,95 (3H, m)

Massa (m/e) 489 (M+1)

EXEMPLO 10: SÍNTESE DE

1-[2*S*-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-butil]-4-metil-piperidin-2-ona



46 mg de éster de *t*-butilo do ácido [1-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico obtido na Preparação 30 e acetato de etilo/ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 29 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 79%.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 3,8-3,9 (2H, m), 3,3-3,8 (3H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 2,4 (1H, m), 1,8-2,0 (3H, m), 1,5-1,6 (1H, m), 1,0 (3H, m)

Massa (m/e) 389 (M+1)

Preparação 31: Síntese de

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(5,5-difluoro-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico

85 mg (0,22 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico obtido na Preparação 23 e 44 mg (0,22 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-amino-4,4-difluoro-pentanóico (produto da Preparação 12) e 92 mg (0,44 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio reagiram da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 25 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 23%.

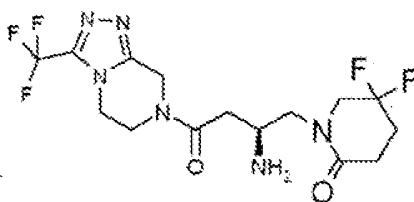
¹H-NMR (CDCl₃) 5,8-5,9 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 4,1-

4,3 (4H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,3-3,5 (1H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 2,4 (1H, t, J = 7,0 Hz), 2,2-2,3 (2H, m), 1,40 (9H, s)

Massa (m/e) 511 (M+1)

EXEMPLO 11: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-piperidin-2-ona



25 mg de éster de t-butilo do ácido [1-(5,5-difluoro-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 31 e acetato de etilo/ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 7,9 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 39%.

[687] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 3,6-3,7 (2H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 2,8 (1H, td, J = 16, 5 Hz), 2,6-2,7 (1H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 2,3-2,4 (2H, m)

Massa (m/e) 411 (M+1)

PREPARAÇÃO 32: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(5R-metil-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

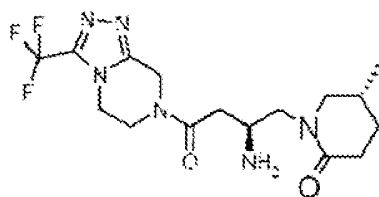
80 mg (0,20 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 23 e 37 mg (0,20 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido (R)-5-amino-4-metil-pentanóico (produto da Preparação 7) e 87 mg (0,40 mmol) de triaceto-xi-hidretoborato de sódio reagiram da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 33 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 33%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,9-6,0 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 3,8-4,3 (5H, m), 3,2-3,7 (3H, m), 2,9-3,1 (1H, m), 2,1-2,9 (4H, m), 1,7-2,0 (2H, m), 1,3-1,5 (1H, m), 1,40 (9H, s), 0,98 (3H, m)

Massa (m/e) 489 (M+1)

EXEMPLO 12: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-butil]-5R-metil-piperidin-2-ona



33 mg de éster de *t*-butilo do ácido [1-(5*R*-metil-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico obtido na Preparação 32 e acetato de etilo/ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 15,3 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 58%.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,3-3,4 (1H, m), 2,8-3,1 (3H, m), 2,3-2,4 (2H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 1,8-1,9 (1H, m), 1,5-1,6 (1H, m), 1,03 (3H, d, J = 6 Hz)

Massa (m/e) 389 (M+1)

PREPARAÇÃO 33: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-4-trifluorometil-pirrolidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico

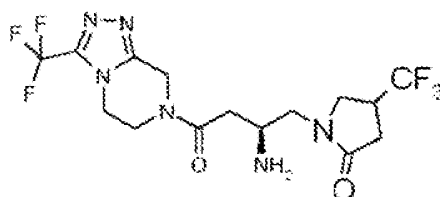
80 mg (0,20 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico obtido na Preparação 23 e 48 mg (0,20 mmol) de sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido 3-aminometil-4,4,4-trifluorobutanóico (produto da Preparação 1) e 87 mg (0,40 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio reagiram da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 4,6 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 40%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,6-5,7 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 3,9-4,3 (5H, m), 3,3-3,8 (4H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 2,4-2,9 (4H, m), 1,4 (9H, s)

Massa (m/e) 529 (M+1)

EXEMPLO 13: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-trifluorometil-pirrolidin-2-ona



18 mg de éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-4-trifluorometil-pirrolidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 33 e acetato de etilo/ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 7 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 48%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 3,5-3,7 (3H, m), 3,3-3,4 (1H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 2,5-2,7 (2H, m)

Massa (m/e) 429 (M+1)

PREPARAÇÃO 34: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

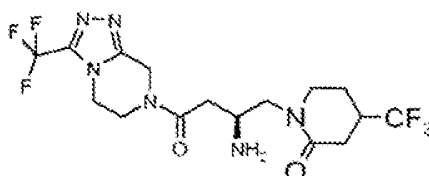
80 mg (0,20 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 23 e 51 mg (0,20 mmol) de sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido 5-amino-3-trifluorometil-pentanóico (produto da Preparação 11) e 87 mg (0,40 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio reagiram da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 41 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 37%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,7-6,0 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 3,8-4,3 (5H, m), 3,3-3,7 (4H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 2,4-2,6 (3H, m), 2,3-2,4 (1H, m), 2,1 (1H, m), 1,8 (1H, m), 1,4 (9H, s)

Massa (m/e) 543 (M+1)

EXEMPLO 14: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-trifluorometil-piperidin-2-ona



41 mg de éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico obtido na Preparação 34 e acetato de etilo/ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 28,3 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 85%.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 3,4-3,7 (3H, m), 2,8-3,1 (3H, m), 2,5-2,7 (1H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 2,1-2,2 (1H, m), 1,8-2,0 (1H, m), 1,3 (1H, m)

Massa (m/e) 443 (M+1)

PREPARAÇÃO 35:

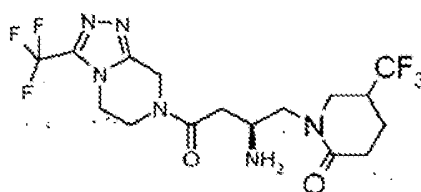
Éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-5-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico

286 mg (0,73 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1*S*-carbâmico obtido na Preparação 23 e 172 mg (0,73 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-aminometil-5,5,5-trifluoropentanóico (produto da Preparação 9) e 310 mg (1,46 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio reagiram da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 260 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 37%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,7-6,0 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 4,1-4,3 (4H, m), 3,7-4,0 (2H, m), 3,3-3,7 (3H, m), 2,2-2,9 (5H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 1,8-1,9 (1H, m), 1,39 (9H, s)
 Massa (m/e) 543 (M+1)

EXEMPLO 15: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-5-trifluorometil-piperidin-2-ona



260 mg de éster de t-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-5-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 35 e acetato de etilo/ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 15 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 7%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 3,8-3,9 (2H, m), 3,4-3,8 (3H, m), 2,8-3,0 (3H, m), 2,4-2,5 (2H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 1,8-2,0 (1H, m)
 Massa (m/e) 443 (M+1)

PREPARAÇÃO 36: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(2-metil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

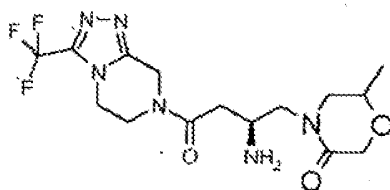
140 mg (0,36 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 23 e 71 mg (0,36 mmol) de sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido (2-amino-1-metil-etoxi)-acético (produto da Preparação 10) e 151 mg (0,72 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio reagiram da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 78 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 44%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,8-6,0 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 3,9-4,3 (7H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 3,1-3,5 (3H, m), 2,5-2,9 (2H, m), 1,33 (9H, s), 1,19 (3H, brs)

Massa (m/e) 491 (M+1)

EXEMPLO 16: SÍNTESE DE

4-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il)-butil]-6-metil-morfolin-3-ona



78 mg de éster de *t*-butilo do ácido [1-(2-metil-5-oxo-morfolin-4-ilmetil)-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 36 e acetato de etilo/ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 25,7 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 451%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 3,8-4,1 (4H, m), 3,68 (1H, m), 3,2-3,5 (3H, m), 2,8-3,1 (2H, m), 1,24 (3H, d, $J = 6,5$ Hz)

Massa (m/e) 391 (M+1)

PREPARAÇÃO 37: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(*t*-butil-dimetil-silanil-oximetil)-3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]-1S-carbâmico

100 mg de ácido 3S-*t*-butoxicarboxilamino-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxy)-butírico obtido na Preparação 22 (1) e 110 l de 3,4-di-hidro-1H-isoquinoline reagiram da mesma maneira que na Preparação 22-(2) para dar 34 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 87%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,1-7,3 (4H, m), 5,5-5,6 (1H, m), 4,7-4,8 (2H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 2,8-3,0 (3H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 1,47 (9H, s), 0,92 (9H, s), 0,19 (3H, s), 0,14 (3H, s)

Massa (m/e) 449 (M+1)

PREPARAÇÃO 38: SÍNTESE DE**Éster de t-butilo do ácido [3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-formil-3-oxo-propil]-1S-carbâmico****(1) Síntese de éster de t-butilo do ácido [3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-hidroximetil-3-oxo-propil]-1S-carbâmico**

250 mg de éster de t-butilo do ácido [3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-hidroximetil-3-oxo-propil]-1S-carbâmico foram obtidos com um rendimento de 96% da mesma maneira que na Preparação 23-(1), usando 349 mg de éster de t-butilo do ácido [1-(t-butil-dimetil-silanil-oximetil)-3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 37

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,1-7,2 (4H, m), 5,5-5,6 (1H, m), 4,6-4,8 (2H, m), 3,7-4,0 (5H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 2,7-3,0 (2H, m), 1,41 (9H, s), 0,90 (9H, s), 0,10 (6H, s)

Massa (m/e) 357 (M+Na)

(2) Síntese de éster de t-butilo do ácido [3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-formil-3-oxo-propil]-1S-carbâmico

250 mg de éster de t-butilo do ácido [3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-hidroximetil-3-oxo-propil]-1S-carbâmico (produto do Passo 1) obtido da mesma maneira que na Preparação 23-(2) e 10 mL de Dess-Martin (~0,3 M) reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 180 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 72%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,72 (1H, s), 7,1-7,2 (4H, m), 5,97

(1H,m), 4,3-4,8 (4H, m), 3,6-3,8 (2H,m), 2,8-3,0 (2H, m),
1,45 (9H, s)

Massa (m/e) 333 (M+1)

PREPARAÇÃO 39: SÍNTESE DE

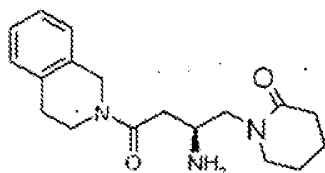
Éster de *t*-butilo do ácido [3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il')-3-oxo-1-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-propil]-1S-carbâmico

60 mg (0,18 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-formil-3-oxo-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 30 e sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-amino-pentanóico mmol de e 77 mg (0,36 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio reagiu da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 9 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 12%.

Massa (m/e) 416 (M+1)

EXEMPLO 17: SÍNTESE DE

1-[2S-Amino-4-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-butil]-piperidin-2-ona



9 mg de éster de *t*-butilo do ácido [3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-1-(2-oxo-piperidin-1-il-

metil)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 39 e acetato de etilo/ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 4,4 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 64%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,1-7,2 (4H, m), 4,67 (2H, d, $J = 13\text{Hz}$), 3,6-3,8 (4H, m), 3,3-3,5 (3H, m), 2,8-3,0 (3H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 2,3-2,4 (2H, m), 1,7-1,9 (4H, m)

Massa (m/e) 316 (M+1)

PREPARAÇÃO 40: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-3-oxo-propil]-1S-carbâmico

59 mg (0,18 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-formil-3-oxo-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 38 e 30 mg (0,18 mmol) de éster de metilo do ácido 4-amino-3-metil-butanóico e 77 mg (0,36 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio reagiram da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 20 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 27%

Massa (m/e) 416 (M+1)

EXEMPLO 18: SÍNTESE DE

1-[2S-amino-4-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-butil]-4-metil-pirrolidin-2-ona

20 mg de éster de *t*-butilo do ácido [3-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-

-ilmetil)-3-oxo-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 40 e acetato de etilo/ácido clorídrico reagiram da mesma maneira que no Exemplo 3 para dar 11 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 72%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,1-7,2 (4H, m), 4,67 (2H, d, $J = 13\text{Hz}$), 3,6-3,8 (4H, m), 3,5 (1H, d, $J = 6\text{ Hz}$), 3,3-3,4 (1H, m), 3,0-3,2 (1H, m), 2,8-3,0 (3H, m), 2,6-2,8 (1H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 1,1 (3H, m)

Massa (m/e) 316 (M+1)

PREPARAÇÃO 41: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-oxo- -butírico

0,69 mL (9,72 mmol) de dimetilsulfóxido foram dissolvidos em 20 mL de cloreto de metileno, e arrefecidos até $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por gelo seco/acetona, em seguida 0,42 mL (4,81 mmol) de cloreto de oxalilo foram adicionados lentamente à mistura. Após 20 minutos, à mistura resultante, foi lentamente adicionada à mesma temperatura durante 5 minutos, uma solução na qual 666 mg (2,42 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-
-hidroxi-butírico sintetizado a partir de Boc-L-Asp(O-*t*Bu)-
-OH com referência a *J. Med. Chem.*, **42** (1999) 3557-3571, foram dissolvidos em 9 mL de diclorometano. Após agitação à mesma temperatura durante 20 minutos, uma solução na qual 2,0 mL de trietilamina (11,7 mmol) foram dissolvidos em 5 mL de diclorometano foi adicionada gota a gota à solução reaccional ao longo de 5 minutos. Depois disso, a

temperatura foi gradualmente aumentada até -70°C , e a solução reaccional foi diluída com éter dietílico e em seguida lavada uma vez com KHSO_4 0,5 N aquoso e água e NaCl aquoso, respectivamente. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e separada por filtração, em seguida concentrada para dar o composto mencionado em título. O composto foi usado na reacção seguinte sem qualquer purificação adicional.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 9,65 (1H, s), 5,65 (1H, brs), 4,54 (1H, brs), 2,92-2,72 (2H, m), 1,52-1,44 (18H, m)

Massa (m/e) 274 (M+1)

PREPARAÇÃO 42: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido 3*S*-*t*-butoxicarbonilamino-4-(2- -oxo-piperidin-1-il)-butírico

Uma solução na qual 576 mg (3,44 mg) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-amino-pentanóico foram dissolvidos em 5 mL de 1,2-dicloroetano foi adicionada à temperatura ambiente a uma solução na qual 1,80 g de éster de *t*-butilo do ácido 3*S*-*t*-butoxicarbonil-amino-4-oxo-butírico (produto da Preparação 41) foram dissolvidos em 50 mL de 1,2-dicloroetano. Após agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos, 1,46 g (6,88 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio foram adicionados a isso. Após agitação à temperatura ambiente durante 5 horas, a solução resultante foi diluída com cloreto de metilo e em seguida lavada com ácido clorídrico aquoso 1 N e salina, sequencialmente. A camada orgânica assim obtida foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi

separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo, que foi obtido por concentração sob pressão reduzida, foi purificado por cromatografia em coluna para dar 568 mg do composto mencionado em título com um rendimento total de 46%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,34-5,29 (1H, m), 4,17 (1H, brs), 3,92-3,84 (1H, m), 3,51-3,46 (1H, m), 3,27-3,23 (1H, m), 3,10-3,05 (1H, m), 2,56-2,51 (1H, m), 2,41-2,31 (3H, m), 1,82-1,75 (4H, m), 1,45 (9H, s)

Massa (m/e) 357 (M+1)

PREPARAÇÃO 43: SÍNTESE DE

Ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-(2-oxo-piperidin-1-il)- -butanóico

(1) Síntese de ácido 3S-amino-4-(2-oxo-piperidin-1-il)- -butanóico

214 mg (0,60 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido *t*-butoxicarbonilamino-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-butírico obtido na Preparação 42 foram dissolvidos em 2 mL de solução de diclorometano/ácido trifluoroacético (1/1), seguido por agitação à temperatura ambiente durante 18 horas. O excesso de ácido trifluoroacético e diclorometano foi removido sob pressão reduzida para se obterem 280 mg do composto mencionado em título. O composto foi usado na reação seguinte sem qualquer purificação adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,00-3,77 (2H, m), 3,48-3,38 (3H, m), 2,80-2,70 (2H, s), 2,43-2,40 (2H, m), 1,89-1,82 (4H, m)

Massa (m/e) 200 (M+1)

(2) Síntese de ácido 3S-t-butoxicarbonilamino-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-butanóico

280 mg de ácido 3S-amino-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-butanóico obtido no Passo (1) acima foram dissolvidos em 10 mL de solvente de água/1,4-dioxano (1/1), seguido por adição de 144 mg (0,66 mmol) de dicarbonato de di-t-butilo. 2,3 mL de solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio foram adicionados a isso e em seguida agitou-se à temperatura ambiente durante 18 horas. A solução reaccional foi diluída com diclorometano, e a camada orgânica foi lavada uma vez com ácido clorídrico aquoso 1 N e NaCl aquoso, respectivamente, em seguida seca sobre sulfato de magnésio anidro, seguido por filtração e concentração sob pressão reduzida. O composto resultante foi isolado e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 110 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 61%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,28-4,25 (1H, m), 3,67-3,58 (1H, m), 3,54-3,49 (1H, m), 3,40-3,32 (3H, m), 2,59-2,47 (2H, m), 2,37-2,30 (2H, m), 1,83-1,81 (4H, m), 1,44 (9H, s)

Massa (m/e) 301 (M+1)

PREPARAÇÃO 44: SÍNTESE DE

**3-Trifluorometil-4,5,6,7-tetra-hidro-
-isoxazol[3,4-c]piridina**

365 mg (1,24 mmol) 3-oxo-4-(trifluoroacetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que foi obtido com referência a WO 04/064778, foram diluídos com 7 mL de

ácido acético, em seguida 107 mg (1,53mmol) de hidroxilamina foram adicionados a isso, seguido por refluxo. Após refluxo durante 6 horas, a solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, e o ácido acético foi removido sob pressão reduzida. O composto resultante foi isolado e em seguida o resíduo foi purificado por TLC-prep para dar 45 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 19%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,05 (1H, s), 3,04-3,02 (2H, m), 2,70-2,69 (2H, m)

Massa (m/e) 193 (M+1)

PREPARAÇÃO 45: SÍNTESE DE

Éster de t-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-4,5-di-hidro-7H-isoxazolo-[3,4-c]piridin-6-il)-propil]-1S-carbâmico

11,8 mg (0,087 mmol) de 1-hidroxibenzotriazole e 166 mg (0,087 mmol) de EDC foram adicionados gota a gota em sequência à temperatura ambiente a uma solução na qual 20 mg (0,067 mmol) de ácido 3S-t-butoxicarbonilamino-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-butírico obtido na Preparação 42 foram dissolvidos em 10 mL de dimetilformamida. Após agitação durante 10 minutos, à solução reaccional, foi adicionado gota a gota uma solução na qual 14 mg (0,073 mmol) de 3-trifluorometil-4,5,6,7-tetra-hidro-isoxazol[3,4,c]piridina obtida na Preparação 44 foram dissolvidos em 3 mL de dimetilformamida. Após agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos, 0,035 mL (0,20 mmol) de diisopropil-

-etilamina foram adicionados à solução. Após agitação à temperatura ambiente durante 12 horas, a solução reaccional foi diluída com acetato de etilo, e lavada em sequência com ácido clorídrico aquoso 1 N e NaCl aquoso, em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi isolado e purificado por TLC-prep para dar 23 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 73%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,87-5,86 (1H, m), 4,86 (1H, brs), 4,76-4,70 (1H, m), 4,14 (1H, brs), 3,81 (1H, brs), 3,70-3,64 (2H, m), 3,44-3,30 (3H, m), 2,85-2,77 (2H, m), 2,50-2,45 (1H, m), 2,33-2,32 (2H, m), 1,83 (1H, brs), 1,77-1,75 (4H, m), 1,39 (9H, s)

Massa (m/e) 475 (M+1)

PREPARAÇÃO 46: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-1,4,5,7-tetra-hidro-pirazolo-[3,4-*c*]piridin-6-il)-propil]-1S-carbâmico

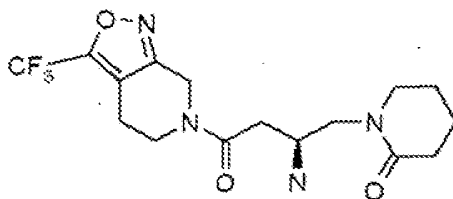
25 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 93% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 14 mg (0,062 mmol) de sal hidrocloreto da 3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridina obtido com referência a WO 04/064778 e 17 mg (0,057 mmol) de ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-butanóico obtido na Preparação 43 foram usados.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,99-5,90 (1H, m), 4,82-4,64 (2H, m), 4,30-2,0 (1H, m), 3,90-3,84 (1H, m), 3,68-3,66 (1H, m), 3,64-3,31 (5H, m), 2,96-2,71 (3H, m), 2,66-2,56 (1H, m), 2,41-2,37 (2H, m), 1,93 (1H, brs), 1,79 (2H, brs), 1,39 (9H, m)

Massa (m/e) 474 (M+1)

EXEMPLO 19: SÍNTESE DE

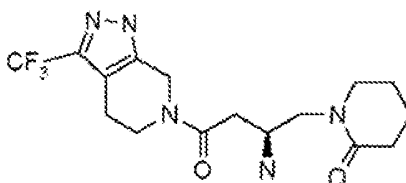
1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-4,5-di-hidro-7H-isoxazolo[3,4-c]piridin-6-il)butil]-piperidin-2-ona



9,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 50% da mesma maneira que no Exemplo 3, com a exceção de que foram usados 23 mg (0,048 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-4,5-di-hidro-7H-isoxazolo[3,4-c]piridin-6-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 45.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,45-5,47 (1H, m), 3,86-3,68 (3H, m), 3,45-3,28 (4H, m), 2,90-2,68 (4H, m), 2,37-2,34 (2H, m), 1,89-1,78 (5H, m)

Massa (m/e) 375 (M+1)

EXEMPLO 20: SÍNTESE DE**1-[2S-Amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-1,4,5,7-tetra-hidro-
-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-butil]-piperidin-2-ona**

8,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 41 % da mesma maneira que no Exemplo 3, com a exceção de que foram usados 25 mg (0,053 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido [3-oxo-1-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-1,4,5,7-tetra-hidro-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 46.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,84-4,73 (1H, m), 4,12-3,73 (3H, m), 3,54-3,37 (4H, m), 2,30-2,70 (4H, m), 2,46-2,34 (2H, m), 1,94-1,80 (5H, m)

Massa (m/e) 374 (M+1)

PREPARAÇÃO 47: SÍNTESE DE**3-Oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo**

5,0 g (25 mmol) 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *t*-butilo foram dissolvidos em dimetoxietano, e a solução resultante foi arrefecida até -78 °C, em seguida 30 mL (30 mmol) de hexametildissilazoteto de lítio (LHMDS, 1 M em THF) foi adicionado gota a gota e foi agitada durante cerca

de 1 hora, seguido por adição gota a gota de 3,9 mL (33 mmol) de trifluoroacetato de etilo. Após agitação durante 1 hora, o banho de gelo seco/acetona foi removido e em seguida agitou-se ainda durante cerca de 2 horas e 30 minutos com a solução reaccional sendo aquecida até à temperatura ambiente. Depois da solução reaccional ter sido lavada com cloreto de amónio aquoso saturado, a extracção foi conduzida três vezes com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano:metanol 20:1) para dar 6,0 g do composto mencionado em título com um rendimento de 81%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,22 (2H, brs), 3,56 (2H, m), 2,57 (2H, brs), 1,49 (9H, s)

Massa (m/e) 296 (M+1)

PREPARAÇÃO 48: SÍNTESE DE

Éster de t-butilo do ácido 4-trifluorometil-5,8-di-hidro- -6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico

0,52 mL de etóxido de sódio (solução 21% m/m em etanol) foram adicionados à temperatura ambiente a uma solução na qual 95 mg (1,18 mmol) de sal hidrocloreto de formamidina foram dissolvidos em 2 mL de etanol anidro à temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos, à mistura resultante, foi adicionada uma solução na qual 232 mg (0,786 mmol) de 3-oxo-4-

-(trifluoroacetil)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (produto da Preparação 47) foram diluídos com 2 mL de etanol anidro. Depois disso, a temperatura da solução foi aumentada até 80 °C, seguido por agitação durante cerca de 18 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o etanol foi removido sob pressão reduzida, e a solução reaccional foi diluída com acetato de etilo, em seguida em sequência lavada com NaCl aquoso. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e separada por filtração. A solução filtrada foi separada por filtração sob pressão reduzida e em seguida, o residuo foi isolado e purificado por TLC-prep (em solvente acetato de etilo 20% hexano normal) para dar 30 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 13%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,11 (1H, s), 4,73 (2H, s), 3,72 (2H, t, J=5,5Hz), 3,02 (2H, br s), 1,48 (9H, s)

Massa (m/e) 248 (M+1-*t*-butil)

PREPARAÇÃO 49: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 4-trifluorometil-5,6,7,8-tetra- hidropirido[3,4-d]pirimidina

30 mg (0,099 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 4-trifluorometil-5,8-di-hidro-6H-pirido[3,4-*d*]pirimidin-7--carboxílico obtido na Preparação 48 foram adicionados a 1,8 mL de solução de HCl 3 N-acetato de etilo à temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos, o excesso de solução HCl-acetato de etilo foi removido e concentrou-se para dar o composto mencionado em

título. O composto foi usado na reacção seguinte sem qualquer purificação adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,44 (2H, s), 3,55-3,52 (2H, m), 3,23-3,20 (2H, m)

Massa (m/e) 204 (M+1)

PREPARAÇÃO 50: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido (3S)-*t*-butoxicarbonilamino-4- -[(5R)-metil-2-oxo-piperidin-1-il]-butanóico

359 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 73% da mesma maneira que na Preparação 42, com a excepção de que foram usados 363 mg (1,33 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-oxo-butírico (produto da Preparação 41) e 220 mg (1,21 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido (R)-5-amino-4-metil-pentanóico obtido na Preparação 7.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,40-5,31 (1H, m), 4,17 (1H, br s), 3,89-3,80 (1H, m), 3,25-3,03 (3H, m), 2,58-2,29 (2H, m), 1,98-1,88 (1H, m), 1,84-1,80 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,42 (9H, s), 1,01 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$)

Massa (m/e) 371 (M+1)

PREPARAÇÃO 51: SÍNTESE DE

Ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5R-metil-2-oxo- -piperidin-1-il)-butanóico

116 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 38% da mesma maneira que na

Preparação 43, com a exceção de que foram usados 359 mg (0,97 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido (3S)-*t*-butoxi-carbonilamino-4-[(5R)-metil-2-oxo-piperidin-1-il]-butanóico obtido na Preparação 50.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,50 (1H, br s), 5,75-5,73 (1H, m), 4,16 (1H, br s), 3,76-3,54 (2H, m), 3,44-3,34 (1H, m), 3,16-2,97 (1H, m), 2,59-2,38 (4H, m), 1,98 (1H, br s), 1,86-1,84 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,04 (3H, d, J=6,8Hz)
Massa (m/e) 315 (M+1)

PREPARAÇÃO 52: SÍNTESE DE

Éster de *t*-butilo do ácido [1-(5R-metil-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(4-trifluorometil-5,8-di-hidro-6H-pirido[3,4-*d*]pirimidin-7-il)-propil]-1S-carbâmico

35 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 65% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 34,1 mg (0,108 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-metil-2-oxo-piperidin-1-il]-butanóico obtido na Preparação 51 e 26 mg (0,109 mmol) de sal hidrocloreto de 4-trifluorometil-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-*d*]pirimidina obtido na Preparação 49.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,15 (1H, s), 5,95-5,88 (1H, m), 4,95-4,70 (2H, m), 4,15 (1H, br s), 3,92-3,89 (1H, m), 3,86-3,80 (1H, m), 3,57-3,55 (1H, m), 3,36 (1H, br s), 3,09-3,00 (3H, m), 2,89-2,81 (1H, m), 2,54-2,30 (3H, m), 1,94 (1H, br s), 1,81 (1H, br s), 1,64 (2H, br s), 1,42-1,40 (9H, m), 1,02-1,00 (3H, m)

Massa (m/e) 500 (M+1)

EXEMPLO 21: SÍNTESE DE**1-[2S-Amino-4-oxo-4-r4-trifluorometil-5,8-di-hidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-ilV butil]-5R-metil-1-piperidin-2-ona**

14,5 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 51% da mesma maneira que no Exemplo 3, com a exceção de que foram usados 35 mg (0,053 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido 1-(5R-metil-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(4-trifluorometil-5,8-di-hidro-6H-pirido[3,4-d]pirintidin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 52.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 9,15-9,14 (1H, m), 9,95 (1H, t, J=6,0Hz), 3,90-3,86 (1H, m), 3,80-3,77 (1H, m), 3,71-3,65 (1H, m), 3,58-3,53 (1H, m), 3,48-3,37 (3H, m), 3,18-3,07 (3H, m), 2,94-2,87 (1H, m), 2,80-2,75 (1H, m), 2,58-2,34 (2H, m), 2,05-2,03 (1H, m), 1,89-1,85 (1H, m), 1,60-1,47 (1H, m), 1,06 (3H, d, J=2,8Hz)

Massa (m/e) 374 (M+1)

PREPARAÇÃO 53: SÍNTESE DE**Sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido (S)-(2-amino-1-metil-etoxi)-acético****(1) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido (S)-(2-hidroxi-propil)-carbâmico**

500 mg (6,65 mmol) de (S)-1-amino-propano-2-ol foram dissolvidos em 20 mL de metanol e 5 mL de água, em

seguida 1,85 g (8,45 mmol) de dicarbonato de di-*t*-butilo foi adicionado a isso, seguido por agitação durante 3 horas. 200 mL de acetato de etilo foi adicionado a isso, e a solução reaccional foi lavada com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 802 g (4,57 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 68%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,91 (1H, brs), 3,95~3,85 (1H, m), 3,30~3,22 (1H, m), 3,04~2,97 (1H, m), 2,31 (1H, brs), 1,45 (9H, s), 1,18 (3H, d, $J=8\text{Hz}$)

Massa (EI) 176 (M^++1)

(2) Síntese de éster de etilo do ácido (S)-(2-*t*-butoxicarbonilamino-1-metil-etoxi)-acético

1,16 g (6,61 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido (S)-(2-hidroxipropil)-carbâmico foram dissolvidos em 20 mL de dicloroetano, em seguida 0,66 mL (9,84 mmol) de diazoacetato de etilo foram adicionados a isso. 57 mg (0,12 mmol) de acetato de ródio foi adicionado gota a gota à mistura, que em seguida foi aquecida a 80 °C durante 2 horas. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 1,2 g (4,59 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 69%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,39 (1H, s), 4,23 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 4,09 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 4,00 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3,60~

3,35 (1H, m), 3,35~3,15 (1H, m), 3,10~3,04 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,31 (3H, t, J=4Hz), 1,16 (3H, d, J=4Hz)

Massa (EI) 262 ($M^+ + 1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido (S)-(2-amino-1-metil-etoxi)-acético

1,2 g (4,59 mmol) de éster de etilo do ácido (S)-(2-*t*-butoxicarbonilamino-1-metil-etoxi)-acético foram dissolvidos em 20 mL de acetato de etilo saturado com gás ácido clorídrico, seguido por agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 699 mg (3,49 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 76%.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 5,05 (2H, s), 4,32~4,19 (4H, m), 3,88~3,83 (1H, m), 3,16~3,12 (1H, m), 2,96~2,90 (1H, m), 1,32 (3H, t, J=7,2Hz), 1,25 (3H, d, J=6Hz)

Massa (EI) 200 ($M^+ + 1$)

PREPARAÇÃO 54: SÍNTESE DE

(3S)-3-[(*t*-Butoxicarbonil)amino]-4-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanoato de *t*-butilo

Éster de *t*-butilo do ácido 3S-*t*-butoxicarbonil-amino-4-oxo-butírico obtido da mesma maneira que na Preparação 41 e 457 mg (2,31 mmol) de sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido (S)-(2-amino-1-metil-etoxi)-acético obtido na Preparação 53 reagiram da mesma maneira que na

Preparação 50 para dar 767 mg do composto mencionado em título num rendimento total de 81%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,22 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,17 (2H, Abq, $J = 18\text{Hz}$), 3,87 (1H, m), 3,66 (1H, dd, $J = 13,5, 8,5$ Hz), 3,41 (1H, t, $J = 11,0$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz), 2,90 (1H, dd, $J = 12,0, 2,5$ Hz), 2,52 (1H, dd, $J = 16,0, 5,0$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 16,0, 6,5$ Hz), 1,44 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,25 (3H, d, $J = 6,0$ Hz)

Massa (m/e) 395 (M+Na)

PREPARAÇÃO 55: SÍNTESE DE

Ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanóico

580 mg do composto mencionado em título foram obtidos num rendimento total de 89% da mesma maneira que na Preparação 43, com a excepção de que foram usados 767 mg (2,06 mmol) de (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanoato de *t*-butilo obtido na Preparação 54.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,23 (1H, m), 4,11 (2H, s), 3,88 (1H, m), 3,50 (1H, dd, $J = 13,5, 8,5$ Hz), 3,39 (2H, m), 2,50 (1H, dd, $J = 16, 6$ Hz), 2,44 (1H, dd, $J = 16, 7\text{Hz}$), 1,41 (9H, s), 1,22 (3H, d, $J = 7$ Hz)

Massa (m/e) 317 (M+1)

PREPARAÇÃO 56: SÍNTESE DE

(3S)-3-[(*t*-Butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-butanoato de *t*-butilo

900 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 90% da mesma maneira que na Preparação 42, com a exceção de que foram usados éster de *t*-butilo do ácido 3*S*-*t*-butoxicarbonilamino-4-oxo-butírico (produto da Preparação 41) e 471 mg (2,31 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-amino-4,4-difluoropentanóico obtido na Preparação 12.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,5-4,0 (4H, m), 3,20 (1H, dd, J = 14, 4 Hz), 2,6 (2H, m), 2,5 (1H, dd, J = 16, 4 Hz), 2,4 (1H, dd, J = 16, 8Hz), 2,2-2,3 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,42 (9H, s)

Massa (m/e) 393 (M+1)

PREPARAÇÃO 57: SÍNTESE DE

Ácido (3*S*)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-butanóico

298 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 39% da mesma maneira que na Preparação 43, com a exceção de que foram usados 900 mg (2,29 mmol) de (3*S*)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-butanoato de *t*-butilo obtido na Preparação 56.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,19 (1H, m), 3,87 (1H, br q, J = 13 Hz), 3,7 (1H, br q, J = 13 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 14, 9 Hz), 3,37 (1H, m), 2,4-2,6 (4H, m), 2,2-2,3 (2H, m), 1,40 (9H, s)

Massa (m/e) 337 (M+1)

PREPARAÇÃO 58: SÍNTESE DE**Sal hidrocloreto de 2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-
-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina****(1) Síntese de 4-fluorobenzenocarboximidamida**

4,12 mL (8,24 mmol) de trimetilalumínio (solução 2,0 M em tolueno) foi adicionado gota a gota a 10 mL de tolueno contendo 441 mg (8,24 mmol) de cloreto de amônio à temperatura ambiente. Após agitação durante 1,5 horas, 1 g (8,25 mmol) de 4-fluorobenzonitrilo foi adicionado a isso e a mistura resultante foi aquecida a 85 °C durante 9 horas. Após completamento da reacção, a solução reaccional foi arrefecida, em seguida vertida em 100 mL de clorofórmio contendo 500 g de gel de sílica e separada por filtração. O residuo foi lavado com 100 mL de metanol e uma destilação foi conduzida para dar 821 mg (5,9 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 71%.

NMR: ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9,44 (1H, brs), 9,25 (1H, brs), 7,96~7,92 (2H, m), 7,52~7,31 (2H, m)

Massa (EI) 139 ($M^+ + 1$)

**(2) Síntese de 2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-
5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-
-carboxilato de t-butilo**

500 mg (1,69 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil) de piperidin-1-carboxilato de t-butilo obtido na Preparação 47 e 351 mg (2,54 mmol) de 4-fluorobenzenocarboximidamida obtida no Passo (1) acima reagiram da mesma maneira que na Preparação 48 para dar 108 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 16%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,47 (2H, m), 7,16 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 4,76 (2H, s), 3,74 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,02 (2H, br s), 1,51 (9H, s)

Massa (m/e) 398 (M+1)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

108 mg (0,306 mmol) de 2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo obtido no Passo (2) acima foram adicionados a 7,5 mL de solução HCl 4 N/1,4-dioxano à temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente durante 25 minutos, o excesso de solução de HCl/1,4-dioxano foi removido, e a solução resultante foi concentrada para dar 69 mg do composto mencionado em título. O composto foi usado na reacção seguinte sem qualquer purificação adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,54 (2H, m), 7,29 (2H, t, $J = 10,0$ Hz), 4,60 (2H, s), 3,67 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), dos restantes dois prótons antecipa-se estarem encobertos em CD_3OD de 3,3 ppm.

Massa (m/e) 298 (M+1)

PREPARAÇÃO 59: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 3,4-difluorobenzenocarboximidamida

3,6 mL (7,2 mmol) de trimetilalumínio (solução

2,0 M em tolueno) foi adicionado gota a gota a 10 mL de tolueno contendo 384 mg (7,17 mmol) de cloreto de amônio à temperatura ambiente. Após agitação durante 1,5 horas, 1 g (7,1 mmol) de 3,4-difluorobenzonitrilo foi adicionado a isso e a mistura resultante foi aquecida a 85 °C durante 9 horas. Após completamento da reação, a solução reaccional foi vertida em 100 mL de clorofórmio contendo 200 g de gel de sílica e separada por filtração. O resíduo foi lavado com 200 mL de metanol e uma destilação foi conduzida para dar 370 mg (2,36 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 33%.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,87~7,82 (1H, m), 7,72~ 7,70 (1H, m), 7,63~7,55 (1H, m)

Massa (EI) 157 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Síntese de 2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo

25 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 4,7% da mesma maneira que na Preparação 58-(2), com a exceção de que foram usados 380 mg (1,28 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo obtido na Preparação 47 e 300 mg (1,92 mmol) de 3,4-difluorobenzenocarboximidamida obtido no Passo (1) acima.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,3 (2H, m), 7,25 (1H, m), 4,76 (2H, s), 3,75 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 3,03 (2H, br s), 1,51 (9H, s)

Massa (m/e) 416 ($\text{M} + 1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

14 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 74% da mesma maneira que na Preparação 59 (3), com a exceção de que foram usados 25 mg (0,62 mmol) de 2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,36 (2H, m), 7,48 (1H, m), 4,60 (2H, s), 3,66 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,12 (2H, m) [931] Massa (m/e) 316 (M+1)

PREPARAÇÃO 60: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(I) Síntese de 3-fluorobenzenocarboximidamida

4,12 mL (8,24 mmol) de trimetilalumínio (solução 2,0 M em tolueno) foram adicionados a 10 mL de tolueno contendo 441 mg (8,24 mmol) de cloreto de amônio à temperatura ambiente. Após agitação durante 1,5 horas, 2 g (28,9 mmol) de isobutironitrilo foram adicionados à mistura e a mistura resultante foi aquecida a 85 °C durante 9 horas. Após completamento da reacção, a solução reaccional foi vertida em 200 mL de clorofórmio contendo 200 g de gel de sílica e separada por filtração. O resíduo foi lavado com 100 mL de metanol e uma destilação foi conduzida para

dar 731 mg (5,29 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 64%.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,71~7,44 (4H, m)

Massa (EI) 139 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Síntese de 2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo

159 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 20% da mesma maneira que na Preparação 61-58 (2), com a exceção de que foram usados 600 mg (2,03 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo obtido na Preparação 47 e 421 mg (3,05 mmol) de 3-fluorobenzenocarboximidamida obtida no Passo (1) acima.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,25 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,15 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,18 (1H, m), 4,78 (2H, s), 3,75 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 3,13 (2H, br s), 1,52 (9H, s)

Massa (m/e) 398 ($\text{M} + 1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

88 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 67% da mesma maneira que na Preparação 58 (3), com a exceção de que foram usados 159 mg (0,62 mmol) de 2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,33 (1H, m), 8,17 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,34 (1H, m), 4,62 (2H, s), 3,67 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,35 (2H, m)

Massa (m/e) 298 (M+1)

PREPARAÇÃO 61: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)- -5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8- di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo

1,27 g de etóxido de sódio (solução 21% m/m de etanol) foram adicionados à temperatura ambiente a uma solução na qual 500 mg (4,13 mmol) de sal hidrocloreto de ciclopropanocarboximidamida foram dissolvidos em 50 mL de isopropanol. Após agitação durante 30 minutos, concentração e filtração foram conduzidas, e 940 mg (3,17 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo obtido na Preparação 47 foram adicionados a isso, seguido pela adição de BF_3OEt_2 12 l (quantidade de catalisador 3%). A solução resultante foi aquecida a 80 °C, seguido por agitação durante 19 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o isopropanol foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 10:1) para dar 400 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 37%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,62 (2H, s), 3,68 (2H, t, $J=5,5$ Hz),

2,93 (2H, br s), 2,25 (1H, m), 1,49 (9H, s), 1,1-1,2 (4H, m)

Massa (m/e) 344 (M+1)

(2) Síntese de sal hidrocloreto de 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

264 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 81% da mesma maneira que na Preparação 58-(3), com a exceção de que foram usados 400 mg (1,16 mmol) de 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (1) acima.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,40 (2H, s), 3,56 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,20 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,29 (1H, m), 1,20 (4H, m)

Massa (m/e) 244 (M+1)

PREPARAÇÃO 62:

Sal hidrocloreto de 2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo

1,0 g (3,39 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)-piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo obtido na Preparação 47 foram dissolvidos em 10 mL de piridina, e em seguida 380 mg (3,39 mmol) de sal hidrocloreto de ciclopentano-carboximidamida foi adicionado a isso, e a solução reaccional foi

aquecida a 120 °C e agitada durante 1 hora e 20 minutos. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a piridina foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 10:1) para dar 688 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 55%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,67 (2H, s), 3,70 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 3,34 (1H, m), 2,96 (2H, br s), 2,07 (2H, m), 1,8-2,0 (4H, m), 1,70 (2H, m), 1,49 (9H, s)

Massa (m/e) 372 (M+1)

(2) Síntese de sal hidrocloreto de 2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina

480 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 84% da mesma maneira que na Preparação 58 (3), com a exceção de que foram usados 688 mg (1,85 mmol) de 2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (1) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,44 (2H, s), 3,58 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,4 (1H, m), 3,20 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 2,07 (2H, m), 1,8-2,0 (4H, m), 1,70 (2H, m)

Massa (m/e) 272 (M+1)

PREPARAÇÃO 63: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto da 2-fenil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 2-fenil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7f6HVcarboxilato de t-butilo

900 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 70% da mesma maneira que na Preparação 61-(1), com a exceção de que foram usados 1,0 g (3,39 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo obtido na Preparação 47 e 530 mg (3,39 mmol) de sal hidrocloreto benzenocarboximidamida.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,46 (2H, m), 7,49 (3H, m), 4,78 (2H, s), 3,75 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 3,03 (2H, br s), 1,51 (9H, s)

Massa (m/e) 380 (M+1)

(2) Síntese de sal hidrocloreto de 2-fenil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina

730 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 97% da mesma maneira que na Preparação 58 (3), com a exceção de que foram usados 900 mg (2,37 mmol) de 2-fenil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo obtido no Passo (1) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,50 (2H, m), 7,57 (3H, m), 4,61 (2H, s), 3,67 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,30 (2H, m)

Massa (m/e) 280 (M+1)

PREPARAÇÃO 64: SÍNTESE DE

**{ (1S)-1-{ [(5R)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-
- (2-fenil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-
[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo**

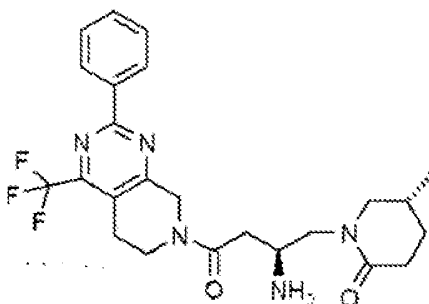
77 mg (0,24 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxi-carbonil)amino]-4-(5R-metil-2-oxopiperidin-1-il)-butanóico obtido na Preparação 51 e 70 mg (0,22 mmol) de sal hidrocloreto de 2-fenil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 63 reagiram da mesma maneira que na Preparação 45 para dar 120 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 94%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,46 (2H, m), 7,50 (3H, m), 5,86 (1H, m), 4,93 (1H, s), 4,8 (1H, ABq, J = 16 Hz), 4,2 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,8 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,36 (1H, m), 3,0-3,2 (3H, m), 2,88 (1H, m), 2,3-2,6 (3H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 1,40 (9H, m), 1,00 (3H, d, J = 6,5 Hz)

Massa (m/e) 576 (M+1)

EXEMPLO 22: SÍNTESE DE

**(5R)-1-{ (2S)-2-Amino-4-oxo-4-(2-fenil-4-(trifluorometil)-
-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil}-5-
metilpiperidin-2-ona**



120 mg (0,21 mmol) de {(1S)-1-[[{(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxo-3-[2-fenil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil]-carbamato de t-butilo obtido na Preparação 64 foram dissolvidos em 1,4-dioxano/ácido clorídrico. Após agitação durante 30 minutos e em seguida concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por TLC-prep (CH₂Cl₂:MeOH 10:1) para dar 83 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 84%.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,46 (2H, m), 7,50 (3H, m), 5,0-4,8 (2H, m), 3,94 (1H, t, J = 6,5 Hz), 3,86 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,3-3,4 (1H, m), 3,0-3,2 (3H, m), 2,86 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,3-2,5 (2H, m), 2,0 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,02 (3H, m)

Massa (m/e) 476 (M+1)

PREPARAÇÃO 65: SÍNTESE DE

[(1S)-1-[[(2S)-2-Metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]3-oxo-3-(2-fenil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]propil]carbamato de t-butilo

182 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 99% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 77 mg (0,24 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanóico obtido na Preparação 55 e 70 mg (0,22 mmol) de sal hidrocloreto da 2-fenil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]-pirimidina obtido na Preparação 63.

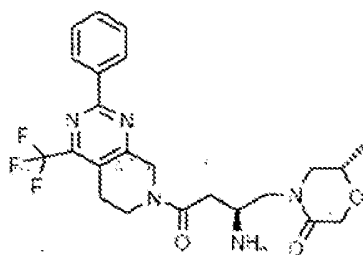
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,46 (2H, m), 7,51 (3H, m), 5,80 (1H,

m), 4,93 (1H, s), 4,8 (1H, ABq, J = 16 Hz), 4,2-4,3 (2H, m), 3,8-4,0 (3H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 2,8-2,9 (1H, m), 2,5-2,6 (1H, m), 1,41 (9H, m), 1,26 (3H, d, J = 6,5 Hz)

Massa (m/e) 578 (M+1)

EXEMPLO 23: SÍNTESE DE

(6S)-4-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-fenil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona



91 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 87% da mesma maneira que no Exemplo 23, com a exceção de que foram usados 127 mg (0,22 mmol) de [(1S)-1-[[[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-metil]3-oxo-3-[2-fenil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil]carbamato de t-butilo obtido na Preparação 65.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,46 (2H, m), 7,50 (3H, m), 5,0-4,8 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 3,8-4,0 (3H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,53 (1H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 2,8-2,9 (1H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 1,23 (3H, m)

Massa (m/e) 478 (M+1)

PREPARAÇÃO 66: SÍNTESE DE

**{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-
-(2-fenil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-
pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo**

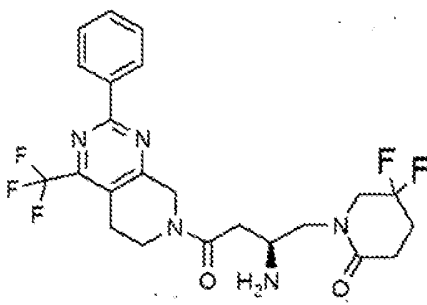
108 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 82% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 82 mg (0,24 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-butanóico obtido na Preparação 57 e 70 mg (0,22 mmol) de sal hidrocloreto da 2-fenil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 63.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,46 (2H, m), 7,50 (3H, m), 5,78 (1H, m), 4,93 (1H, s), 4,78 (1H, ABq, J = 16 Hz), 4,22 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,7-3,8 (3H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 2,84 (1H, m), 2,56 (3H, m), 2,27 (2H, m), 1,41 (9H, m)

Massa (m/e) 598 (M+1)

EXEMPLO 24: SÍNTESE DE

**1-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-fenil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona**



78 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 87% da mesma maneira que no Exemplo 23, com a exceção de que foram usados 108 mg (0,18 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-metil]-3-oxo-3-[2-fenil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo obtido na Preparação 65.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,46 (2H, m), 7,50 (3H, m), 5,0-4,8 (2H, m), 3,6-4,0 (6H, m), 3,48 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 2,83 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,57 (2H, m), 2,34 (2H, m)

Massa (m/e) 498 (M+1)

PREPARAÇÃO 67:

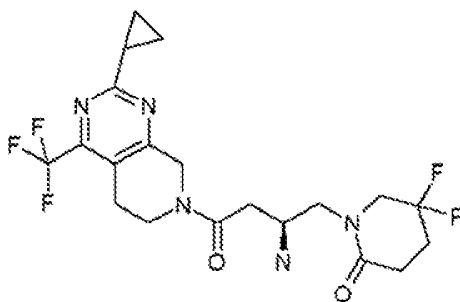
{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-yl)metil]-3-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

12 mg (0,021 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 87% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 8,4 mg (0,024 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 7 mg (0,025 mmol) de sal hidrocloreto de 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 61.

Massa (EI) 562 ($\text{M}^+ + 1$)

EXEMPLO 25: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)il)-4-oxobutil)-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona



6 mg (0,012 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 57% da mesma maneira que no Exemplo 23, com a exceção de que foram usados 12 mg (0,021 mmol) de ((1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil)carbamato de t-butilo obtido na Preparação 67.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,84~4,73 (2H, m), 3,89~3,76 (4H, m), 3,55~3,47 (3H, m), 3,10~2,96 (2H, m), 2,69~2,55 (4H, m), 2,39~2,17 (3H, m), 1,17~1,12 (4H, m)

Massa (EI) 462 ($\text{M}^+ + 1$)

PREPARAÇÃO 68: SÍNTESE DE

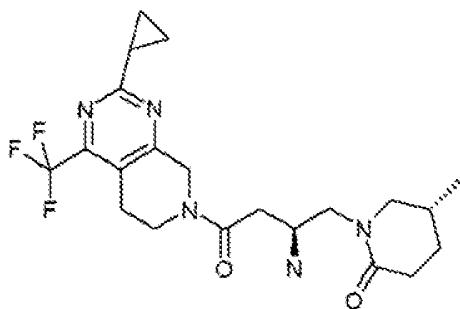
((1S)-1-[[((5R)-Metil-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil)carbamato de t-butilo

11 mg (0,020 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 80% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 8,0 mg (0,025 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 7 mg (0,025 mmol) de sal hidrocloreto de 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 61.

Massa (EI) 540 ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 26: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona



7 mg (0,014 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 70% da mesma maneira que no Exemplo 23, com a exceção de que foram usados 11 mg (0,020 mmol) de (1S)-1-[[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil]carbamato de t-butilo obtido na Preparação 68.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,80~4,73 (2H, m), 3,89~ 3,81 (2H, m), 3,70~3,60 (1H, m), 3,52~3,50 (2H, m), 3,40~ 3,37 (1H, m), 3,10~2,90 (3H, m), 2,77~2,72 (1H, m), 2,65~ 2,59 (1H, m), 2,42~2,17 (3H, m), 2,10~1,95 (1H, m), 1,90~1,80 (1H, m), 1,58~1,49 (1H, m), 1,13 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,04 (4H, d, $J=6,4\text{Hz}$)

Massa (EI) 440 (M^++1)

PREPARAÇÃO 69: SÍNTESE DE

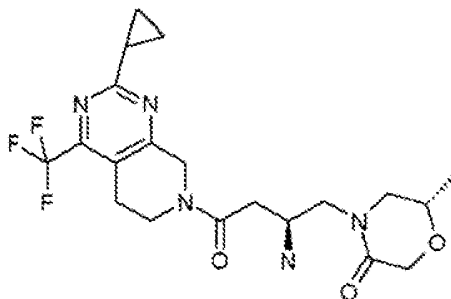
(1S)-1-{ [(2R)-2-Metil-5-oxomorfolin-4-il]metil-3-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

12 mg (0,022 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 88% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 8,0 mg (0,025 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarboxil)amino]-4-[(2S)-2-metil-5-oxopiperidin-morfolin-4-il]butanóico obtido na Preparação 55 e 7 mg (0,025 mmol) de sal hidrocloreto de 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 61.

Massa (EI) 528 (M^++1)

EXEMPLO 27: SÍNTESE DE

(6S)-4-((2S)-2-Amino-4-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona



7 mg (0,014 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 63% da mesma maneira que no Exemplo 23, com a exceção de que foram usados 12 mg (0,022 mmol) de (1S)-1-[[{(2R)-2-metil-5-oxo-morfolin-4-il]metil}-3-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil]-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 69.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,80~4,73 (2H, m), 4,20~ 4,13 (2H, m), 3,97~3,82 (3H, m), 3,60~3,52 (2H, m), 3,46~ 3,32 (3H, m), 3,10~3,05 (1H, m), 3,00~2,94 (1H, m), 2,73~ 2,68 (1H, m), 2,62~2,56 (1H, m), 2,30~2,17 (1H, m), 1,25 (3H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 1,15 (4H, d, $J=9,2\text{Hz}$)

Massa (EI) 442 (M^++1)

PREPARAÇÃO 70: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-ynmetil]-3-oxo-3-[5-(trifluorometil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il]propil}-carbamato de *t*-butilo

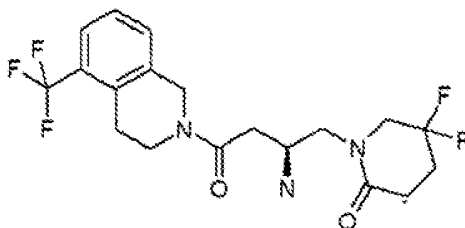
12 mg (0,023 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 25% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 31 mg (0,092 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbo-

nil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico
obtido na Preparação 57 e 20 mg (0,099 mmol) de 5-(tri-
fluorometil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina obtida com
referência a WO 03/093231.

Massa (EI) 520 ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 28: SÍNTESE DE

1-[(2S)-2-Amino-4-oxo-4-[5-(trifluorometil)-3,4-di-hidro-
isoquinolin-2(1H)-il]butil]-5,5-difluoropiperidin-2-ona



6 mg (0,012 mmol) do composto mencionado em
título foram obtidos com um rendimento de 57% da mesma
maneira que no Exemplo 23, com a exceção de que foram
usados 12 mg (0,023 mmol) de [(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-
oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[5-(trifluorometil)-3,4-
di-hidroisoquinolin-2(1H)-il]propil]carbamato de *t*-butilo
obtido na Preparação 70.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,61~7,38 (3H, m), 4,79~ 4,78
(2H, m), 3,84~3,75 (4H, m), 3,67~3,62 (2H, m), 3,48~ 3,46
(1H, m), 3,15~3,12 (1H, m), 3,04~3,02 (1H, m), 2,81~
2,70 (1H, m), 2,66~2,56 (3H, m), 2,41~2,32 (2H, m)

Massa (EI) 420 ($M^+ + 1$)

PREPARAÇÃO 71: SÍNTESE DE

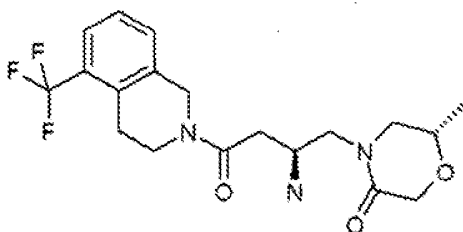
{ (1S)-1-{ [(2S)-2-Metil-5-oxomorfolin-4-il]metil}-3-oxo-3-[5-(trifluorometil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il]propil}-carbamato de t-butilo

10 mg (0,020 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 20% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 31 mg (0,097 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonyl)amino]-4-[(2S)-2-metil-5-oxopiperidin-morfolin-4-il]-butanóico obtido na Preparação 55 e 20 mg (0,099 mmol) de 5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina obtida com referência a WO 03/093231.

Massa (EI) 500 ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 29: SÍNTESE DE

(6S)-4-{ (2S)-2-Amino-4-oxo-4-r5-(trifluorometil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il]butil]-6-metilmorfolin-3-ona



6 mg (0,013 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 65% da mesma maneira que no Exemplo 23, com a exceção de que foram usados 10 mg (0,020 mmol) de {(1S)-1-[[(2S)-2-metil-5-

-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxo-3-[5-(trifluorometil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il]propil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 76.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,61~7,40 (3H, m), 4,87~ 4,79 (2H, m), 4,20~4,07 (2H, m), 3,94~3,90 (1H, m), 3,82~ 3,76 (2H, m), 3,66~3,49 (3H, m), 3,40~3,35 (2H, m), 3,14~3,00 (2H, m), 2,73~2,60 (2H, m), 1,24 (3H, d, $J=6\text{Hz}$)

Massa (EI) 400 (M^++1)

PREPARAÇÃO 72: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-yl)metil]-3-(2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo

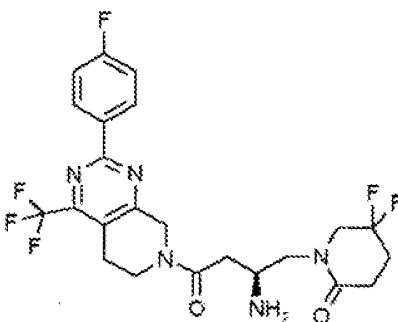
22 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 53% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 16 mg (0,067 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il) butanóico obtido na Preparação 57 e 20 mg (0,067 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 58.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,48-8,46 (2H, m), 7,18-7,16 (2H, m), 5,79-5,77 (1H, m), 4,94-4,88 (1H, m), 4,82-4,72 (1H, m), 4,21 (1H, brs), 3,94-3,88 (1H, m), 3,80-3,70 (3H, m), 3,62-3,58 (1H, m), 3,12-3,03 (2H, m), 2,87-2,82 (1H, m), 2,60-2,52 (4H, m), 2,28-2,23 (2H, m), 1,41-1,40 (9H, m)

Massa (m/e) 516 ($\text{M}+1\text{-BOC}$)

EXEMPLO 30: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-(2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona



15,3 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 78% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 22 mg (0,036 mmol) de ((1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 72.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,49-8,48 (2H, m), 7,23-7,20 (2H, m), 4,90-4,85 (2H, m), 3,95-3,70 (5H, m), 3,50-3,46 (1H, m), 3,30-3,28 (1H, m), 3,13 (1H, brs), 3,03 (1H, brs), 2,90-2,86 (1H, m), 2,76-2,72 (1H, m), 2,58-2,54 (2H, m), 2,37-2,32 (2H, m)

Massa (m/e) 516 (M+1)

PREPARAÇÃO 73: SÍNTESE DE

[(1S)-3-[2-(4-Fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-{[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil}3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo

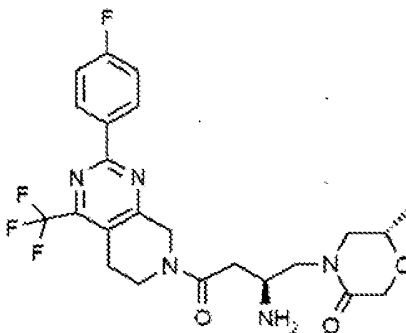
26 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 40% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 21,2 mg (0,067 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]butanóico obtido na Preparação 55 e 20 mg (0,067 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-pirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 58.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,49-8,46 (2H, m), 7,17-7,15 (2H, m), 5,81-5,76 (1H, m), 4,96-4,88 (1H, m), 4,83-4,72 (1H, m), 4,23-4,09 (3H, m), 3,93-3,85 (2H, m), 3,79 (1H, brs), 3,68-3,61 (1H, m), 3,54-3,48 (1H, m), 3,39-3,30 (2H, m), 3,10-3,03 (3H, m), 2,60-2,53 (1H, m), 1,42-1,41 (9H, m), 1,25 (3H, d, $J=6,1\text{Hz}$)

Massa (m/e) 496 ($M+1$ -BOC)

EXEMPLO 31: SÍNTESE DE

(6S)-4-{ (2S)-2-Amino-4-(2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-4-oxobutil}-6-metilmorfolin-2-ona



17,8 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 77% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 26 mg (0,044 mmol) de [(1S)-3-[2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxopropil]-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 73.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,49-8,48 (2H, m), 7,24-7,21 (2H, m), 4,97-4,85 (2H, m), 4,20-4,10 (2H, m), 3,96-3,93 (2H, m), 3,87-3,84 (1H, m), 3,79 (1H, brs), 3,67-3,55 (2H, m), 3,33-3,30 (2H, m), 2,13 (1H, brs), 3,03 (1H, brs), 2,91-2,87 (1H, m), 2,76-2,71 (1H, m), 1,24-1,22 (3H, m)

Massa (m/e) 496 (M+1)

PREPARAÇÃO 74: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

27 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 72% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 22,6 mg (0,067 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 20 mg (0,067 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 60.

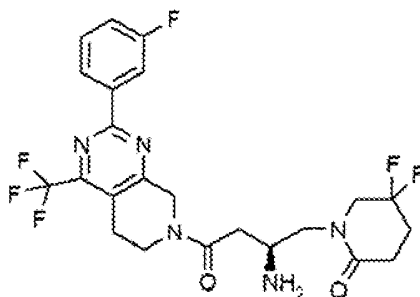
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,29-8,25 (1H, m), 8,18-8,15 (1H, m), 7,53-7,44 (1H, m), 7,24-7,19 (1H, m), 5,81-5,79 (1H, m),

4,99-4,88 (1H, m), 4,85-4,75 (1H, m), 4,23 (1H, brs), 3,94-3,91 (1H, m), 3,81-3,67 (4H, m), 3,64-3,58 (2H, m), 3,12-3,06 (2H, m), 2,88-2,84 (1H, m), 2,63-2,54 (3H, m), 2,27-2,24 (1H, m), 1,43-1,41 (9H, m)

Massa (m/e) 516 (M+1-BOC)

EXEMPLO 32: SÍNTESE DE

1-{ (2S)-2-Amino-4-[2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)il]-4-oxobutil}-5,5-difluoropiperidin-2-ona



18,5 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 76% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 27 mg (0,044 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 74.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,31-8,28 (1H, m), 8,16-8,12 (1H, m), 7,57-7,51 (1H, m), 7,31-7,26 (1H, m) 5,00-4,88 (2H, m), 3,99-3,88 (2H, m), 3,85-3,77 (2H, m), 3,58-3,53 (1H, m),

3,51-3,46 (2H, m), 3,16 (1H, brs), 3,06 (1H, brs), 2,75-2,70 (1H, m), 2,63-2,52 (3H, m), 2,40-2,32 (2H, m)

Massa (m/e) 516 (M+1)

PREPARAÇÃO 75: SÍNTESE DE

[(1S)-3-(2-(3-Fluorofenil)-4-(trifluoro)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-1-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil)-3-oxopropil]carbamato de t-butilo

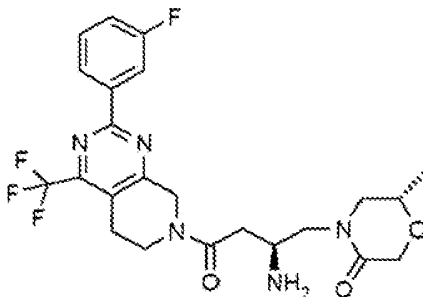
27 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 68% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 21,2 mg (0,067 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]butanóico obtido na Preparação 55 e 20 mg (0,067 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 60.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,33-8,29 (1H, m), 8,22-8,19 (1H, m), 7,54-7,48 (1H, m), 7,28-7,23 (1H, m) 5,86-5,81 (1H, m), 5,03-4,92 (1H, m), 4,90-4,79 (1H, m), 4,29-4,23 (2H, m), 4,19-4,15 (1H, m), 4,00-3,90 (2H, m), 3,85 (1H, brs), 3,75-3,68 (1H, m), 3,59-3,52 (1H, m), 3,45-3,35 (2H, m), 3,15-3,10 (2H, m), 2,96-2,90 (1H, m), 2,64-2,60 (1H, m), 1,47-1,46 (9H, m), 1,32-1,28 (3H, m)

Massa (m/e) 496 (M+1-BOC)

EXEMPLO 33: SÍNTESE DE

(6S)-4-{(2S)-2-Amino-4-(2-r3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-4-oxobutil}-6-metilmorfolin-3-ona



16,5 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 68% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 27 mg (0,045 mmol) de [(1S)-3-[2-(3-fluorofenil)-4-(trifluoro)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 75.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,30-8,28 (1H, m), 8,16-8,12 (1H, m), 7,57-7,51 (1H, m), 7,31-7,26 (1H, m) 5,01-4,88 (2H, m), 4,21-4,09 (2H, m), 4,00-3,84 (3H, m), 3,64-3,54 (2H, m), 3,46-3,35 (3H, m), 3,16 (1H, brs), 3,06 (1H, brs), 2,78-2,72 (1H, m), 2,64-2,57 (1H, m), 1,27-1,24 (3H, m)

Massa (m/e) 496 (M+1)

PREPARAÇÃO 76: SÍNTESE DE

[(1S)-3(2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo

29 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 52% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 28 mg

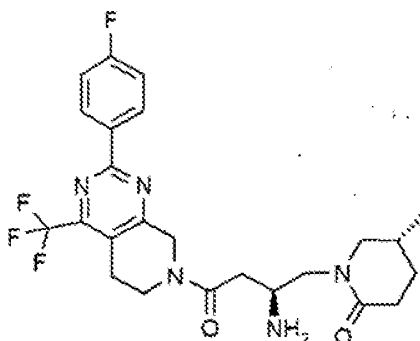
(0,094 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-
-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na
Preparação 51 e 30 mg (0,094 mmol) de sal hidrocloreto de
2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-
pirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 58.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,50-8,46 (2H, m), 7,26-7,00 (2H, m)
5,88-5,87 (1H, m), 4,92 (1H, s), 4,86-4,74 (1H, m), 4,21
(1H, brs), 3,92 (1H, brs), 3,82-3,79 (1H, m), 3,64-3,52
(2H, m), 3,38-3,35 (1H, m), 3,10-3,04 (3H, m), 2,87-2,85
(1H, m), 2,55-2,45 (1H, m), 2,41-2,21 (2H, m), 1,95-1,88
(1H, m), 1,82-1,80 (1H, m), 1,43-1,41 (10H, m), 1,01-0,99
(3H, m)

Massa (m/e) 494 (M+1-BOC)

EXEMPLO 34: SÍNTESE DE

(5R)-1-{(2S)-2-amino-4-(2-(4-fluorofenil)-4-(trifluoro-
metil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-4-
-oxobutil}-5-metilpiperidin-2-ona



20 mg do composto mencionado em título foram
obtidos com um rendimento de 77% da mesma maneira que no

Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 29 mg (0,049 mmol) de [(1S)-3-[2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1- -{[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxopropil]-carbamato de t-butilo obtido na Preparação 76.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,51-8,48 (2H, m), 7,25-7,20 (2H, m) 4,93-4,86 (2H, m), 3,95-3,92 (1H, m), 3,87-3,84 (1H, m), 3,77-3,76 (1H, m), 3,68-3,61 (1H, m), 3,54-3,50 (1H, m), 3,35-3,32 (1H, m), 3,30-3,29 (1H, m), 3,13-3,02 (2H, m), 2,90-2,83 (1H, m), 2,75-2,70 (1H, m), 2,44-2,32 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 1,82 (1H, brs), 1,52-1,46 (1H, m), 1,03-1,01 (3H, m)

Massa (m/e) 494 (M+1)

PREPARAÇÃO 77: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-(2-[3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

6,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 47% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 7,0 mg (0,020 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4- -(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 7,0 mg (0,020 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra- -hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 59.

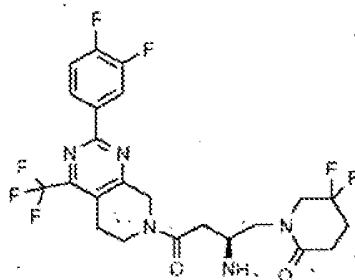
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,33-8,28 (2H, m), 7,31-7,25 (1H, m)

5,79-5,78 (1H, m), 4,98-4,87 (1H, m), 4,84-4,73 (1H, m),
 4,22-4,21 (1H, m), 3,93-3,91 (1H, m), 3,79-3,64 (3H, m),
 3,62-3,56 (2H, m), 3,12-3,05 (2H, m), 2,88-2,84 (1H, m),
 2,62-2,54 (3H, m), 2,27-2,24 (2H, m), 1,43-1,41 (9H, m)

Massa (m/e) 534 (M+1-BOC)

EXEMPLO 35: SÍNTESE DE

1-{ (2S)-2-Amino-4-[2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5,5-difluoropiperidin-2-ona



4,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 74% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 6,0 mg (0,009 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil]-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 77.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,31-8,28 (2H, m), 7,41-7,39 (1H, m), 4,96-4,85 (2H, m), 3,93-3,84 (2H, m), 3,80-3,74 (2H, m), 3,53-3,49 (1H, m), 3,47-3,44 (2H, m), 3,12 (1H, brs), 3,03

(1H, brs), 2,70-2,66 (1H, m), 2,58-2,52 (3H, m), 2,34-2,32 (2H, m)

Massa (m/e) 534 (M+1)

PREPARAÇÃO 77: SÍNTESE DE

[(1S)-3(2-[3,4-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-{[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil}-3-oxopropilcarbamato de t-butilo

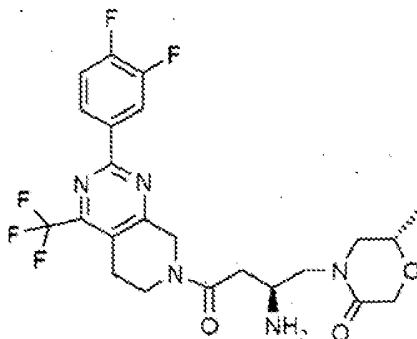
6,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 49% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 6,3 mg (0,020 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]butanóico obtido na Preparação 55 e 7,0 mg (0,020 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 59.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,32-8,24 (2H, m), 7,30-7,23 (1H, m), 5,84-5,79 (1H, m), 4,98-4,74 (2H, m), 4,24-4,19 (2H, m), 4,15-4,09 (1H, m), 3,94-3,84 (2H, m), 3,81 (1H, brs), 3,74-3,67 (1H, m), 3,66-3,46 (1H, m), 3,40-3,31 (2H, m), 3,12-3,00 (2H, m), 2,91-2,86 (1H, m), 2,63-2,57 (1H, m), 1,43-1,42 (9H, m), 1,28-1,24 (3H, m)

Massa (m/e) 514 (M+1-BOC)

EXEMPLO 36: SÍNTESE DE

(6S)-4-((2S)-2-Amino-4-(2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona



3,6 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 56% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 6,0 mg (0,012 mmol) de [(1S)-3-[2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluoro)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-{[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil}-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 78.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,33-8,26 (2H, m), 7,45-7,38 (1H, m), 5,00-4,87 (2H, m), 4,18-4,11 (2H, m), 3,99-3,89 (3H, m), 3,66-3,55 (2H, m), 3,51-3,48 (1H, m), 3,38-3,29 (2H, m), 3,16 (1H, brs), 3,06 (1H, brs), 2,81-2,76 (1H, m), 2,69-2,61 (1H, m), 1,27-1,23 (3H, m)

Massa (m/e) 514 (M+1)

PREPARAÇÃO 79: SÍNTESE DE

[(1S)-3(2-[3,4-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-{[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo

82 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 96% da mesma maneira que na

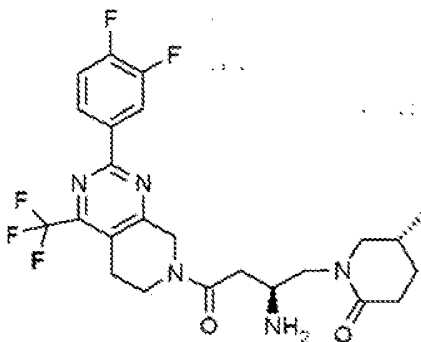
Preparação 45, com a exceção de que foram usados 44 mg (0,139 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 49 mg (0,139 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 59.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,33-8,26 (2H, m), 7,32-7,25 (1H, m), 5,93-5,92 (1H, m), 5,00-4,90 (1H, m), 4,89-4,77 (1H, m), 4,22 (1H, brs), 3,96-3,93 (1H, m), 3,85-3,82 (1H, m), 3,76-3,55 (2H, m), 3,52-3,48 (2H, m), 3,42-3,38 (1H, m), 3,19-3,07 (4H, m), 2,92-2,87 (1H, m), 2,60-2,54 (1H, m), 2,47-2,29 (2H, m), 1,99-1,96 (1H, m), 1,90-1,83 (1H, m), 1,45-1,43 (9H, m), 1,02 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$)

Massa (m/e) 512 ($M+1$ -BOC)

EXEMPLO 37: SÍNTESE DE

(5R)-1-((2S)-2-Amino-4-(2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-4-oxobutill-5-metilpiperidin-2-ona



58,3 mg do composto mencionado em título foram

obtidos com um rendimento de 79% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 82 mg (0,134 mmol) de [(1S)-3-[2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil]-carbamato de t-butilo obtido na Preparação 79.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,32-8,24 (2H, m), 7,45-7,37 (1H, m), 5,00-4,88 (2H, m), 3,98-3,95 (1H, m), 3,92-3,89 (1H, m), 3,79-3,76 (1H, m), 3,65-3,56 (2H, m), 3,42-3,37 (1H, m), 3,17-3,07 (3H, m), 2,93-2,87 (1H, m), 2,80-2,76 (1H, m), 2,44-2,36 (2H, m), 2,05-2,02 (1H, m), 1,88-1,85 (1H, m), 1,60-1,49 (1H, m), 1,06-1,04 (3H, m)

Massa (m/e) 512 (M+1)

PREPARAÇÃO 80: SÍNTESE DE

((1S)-3-[2-Ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

65 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 84% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 112 mg (0,357 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 100 mg (0,325 mmol) de sal hidrocloreto de 2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 62.

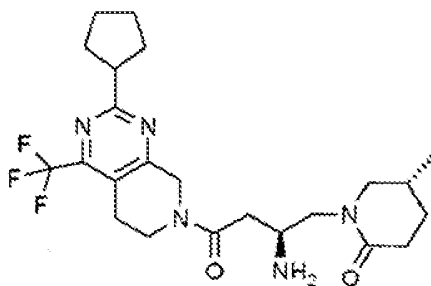
¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,88 (1H, brs), 4,88 (1H, s), 4,76-4,64 (1H, m), 4,18 (1H, brs), 3,88 (1H, brs), 3,77 (1H,

brs), 3,63-3,47 (2H, m), 3,39-3,35 (2H, m), 3,01-2,97 (3H, m), 2,88-2,81 (1H, m), 2,55-2,30 (3H, m), 2,17-2,04 (3H, m), 1,93-1,85 (6H, m), 1,70 (2H, brs), 1,42-1,40 (9H, m), 1,00 (3H, d, J=5,6Hz)

Massa (m/e) 468 (M+1-BOC)

EXEMPLO 38: SÍNTESE DE

(5R)-1-[(2S)-2-Amino-4-(2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-4-oxobutil]-5-metilpiperidin-2-ona



120 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 83% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 176 mg (0,310 mmol) de ((1S)-1-[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 80.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,91-4,80 (2H, m), 4,15-4,11 (1H, m), 3,94-3,80 (2H, m), 3,75-3,67 (1H, m), 3,58-3,53 (1H, m), 3,44-3,37 (2H, m), 3,15-3,10 (2H, m), 3,01 (1H, s), 2,96-2,89 (1H, m), 2,81-2,72 (1H, m), 2,46-2,34 (2H, m), 2,12-

2,03 (3H, m), 1,98-1,82 (5H, m), 1,79-1,73 (2H, m), 1,59-1,49 (1H, m), 1,05 (3H, d, J=6,4Hz)

Massa (m/e) 468 (M+1)

PREPARAÇÃO 81: SÍNTESE DE

[(1S)-3-(2-Ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxopropil]carbamato de t-butilo

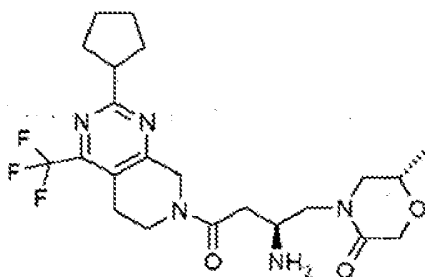
180 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 97% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 113 mg (0,357 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]butanóico obtido na Preparação 55 e 100 mg (0,325 mmol) de sal hidrocloreto de 2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 62.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,82-5,77 (1H, m), 4,89-4,78 (1H, m), 4,75-4,63 (1H, m), 4,31-4,19 (2H, m), 4,15-4,09 (1H, m), 3,94-3,84 (2H, m), 3,69 (1H, brs), 3,68-3,62 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,41-3,30 (2H, m), 3,09-2,98 (2H, m), 2,87-2,82 (1H, m), 2,60-2,51 (1H, m), 2,10-2,07 (2H, m), 1,97-1,85 (5H, m), 1,72-1,68 (2H, brs), 1,43-1,42 (9H, m), 1,28-1,24 (3H, m)

Massa (m/e) 470 (M+1)

EXEMPLO 39: SÍNTESE DE

(6S)-4-((2S)-2-Amino-4-(2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona



117 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 79% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 180 mg (0,316 mmol) de [(1S)-3-[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 81.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,83-4,78 (2H, m), 4,22-4,10 (2H, m), 4,00-3,81 (3H, m), 3,69-3,66 (1H, m), 3,59-3,47 (2H, m), 3,45-3,36 (4H, m), 3,10 (1H, brs), 3,00 (1H, brs), 2,82-2,76 (1H, m), 2,68-2,59 (1H, m), 2,12-2,10 (2H, m), 1,97-1,82 (4H, m), 1,79-1,73 (1H, m), 1,26 (3H, d, J=6,0Hz)

Massa (m/e) 470 (M+1)

PREPARAÇÃO 82: SÍNTESE DE

{ (1S)-3-(2-Ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

182 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 95% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 120 mg

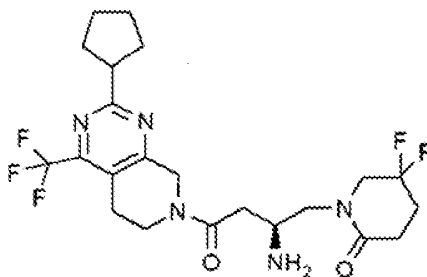
(0,357 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 100 mg (0,325 mmol) de sal hidrocloreto de 2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 62.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,78 (1H, brs), 4,87 (1H, s), 4,77-4,63 (1H, m), 4,20 (1H, brs), 3,89-3,86 (1H, m), 3,75-3,63 (3H, m), 3,60-3,53 (2H, m), 3,41-3,33 (1H, m), 3,05-2,98 (2H, m), 2,82-2,80 (1H, m), 2,60-2,51 (3H, m), 2,31-2,21 (2H, m), 2,10-2,07 (2H, m), 1,95-1,85 (4H, m), 1,75-1,70 (2H, m), 1,42-1,41 (9H, m)

Massa (m/e) 490 (M+1-BOC)

EXEMPLO 40: SÍNTESE DE

1-{ (2S)-2-Amino-4-[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5,5-difluoropiperidin-2-ona



105 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 70% da mesma maneira que em, com a exceção de que foram usados 182 mg (0,309 mmol) de {(1S)-3-[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidro-

pirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 82.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,90-4,79 (2H, m), 3,93-3,77 (4H, m), 3,64-3,56 (2H, m), 3,49-3,37 (2H, m), 3,15 (1H, brs), 3,00 (1H, brs), 2,79-2,73 (1H, m), 2,66-2,52 (3H, m), 2,42-2,31 (2H, m), 2,12-2,08 (2H, m), 1,97-1,83 (4H, m), 1,79-1,73 (2H, m)

Massa (m/e) 490 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 83: SÍNTESE DE

3-Amino-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo

(1) Síntese de 3,6-di-hidroxi-piridin-1(2H)-carboxilato de *t*-butilo

1 g (12 mmol) de 1,2,3,6-tetra-hidroxi-piridina e 2,76 g (12,6 mmol) de dicarbonato de *t*-butilo foram dissolvidos em 40 mL de tetra-hidrofurano/água (1:1), e após agitação durante 5 horas, 100 mL de acetato de etilo foram adicionados à mistura. Depois de lavagem com água, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 2,1 g (11,5 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 91%.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,81 (1H, m), 5,66 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,13 (2H, brs), 1,47 (9H, s)

(2) Síntese de 7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de *t*-butilo

2,1 g (11,5 mmol) de 3,6-di-hidroxipiridin-1(2H)-carboxilato de *t*-butilo (produto do Passo 1) e 3,1 g (12,6 mmol) de ácido *m*-clorobenzóico foram dissolvidos em 30 mL de cloreto de metileno, e após agitação durante 5 horas, 100 mL de acetato de etilo foram adicionados à mistura. Depois de lavagem com água, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 2,1 g (10,5 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 87%.

Massa (*m/e*) 200 (*M*+1)

(3) Síntese de 3-amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *t*-butilo

2,9 g (10,0 mmol) de 7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]-heptano-3-carboxilato de *t*-butilo (produto do Passo 2) e 1,2 g (10,0 mmol) de (*S*)-1-feniletilamina foram dissolvidos em 30 mL de água, e agitados sob refluxo durante 12 horas, em seguida 100 mL de acetoacetato de etilo foram adicionados à mistura. A mistura reaccional foi lavada com água, em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por filtração sob pressão reduzida e a solução resultante foi dissolvida em metanol. A reacção foi conduzida com 120 mg de paládio 20%/carbono sob atmosfera de hidrogénio durante 9 horas, e

o solvente foi separado por filtração por Celite. A solução filtrada foi separada por destilação sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 0,50 g (2,3 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 23%.

Massa (m/e) 217 (M+1)

PREPARAÇÃO 84: SÍNTESE DE

Hidrocloreto de 2-(4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetra- -hidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina

(1) Síntese de 4-hidroxi-3-{[4-(trifluorometil)- benzoil]amino}piperidin-1-carboxilato de t-butilo

0,50 g (2,3 mmol) de 3-amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de t-butilo (produto da Preparação 83) e 0,32 mL (2,3 mmol) de trietilamina foram dissolvidos em 30 mL de cloreto de metileno, e 0,34 mL (2,3 mmol) de cloreto de 4-trifluorometilbenzoílo foram adicionados gota a gota à mistura enquanto houve agitação a 0 °C durante 1 hora, seguido pela adição de 100 mL de acetoacetato de etilo e em seguida lavagem com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. A solução reaccional foi separada por filtração e separada por destilação sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 0,48 g (1,2 mmol) do composto mencionado em título num rendimento total de 54%.

Massa (m/e) 335 (M+1)

(2) Síntese de 4-oxo-3-([4-(trifluorometil)benzoil]amino)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo

0,48 g (1,2 mmol) de 4-hidroxi-3-([4-(trifluorometil)benzoil]amino)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo (produto do Passo 1) foram dissolvidos em 10 mL de cloreto de metileno, e 5,24 g (1,9 mmol) de periodinano de Dess-Martin foi adicionado gota a gota à mistura. Após agitação durante 5 horas, 50 mL de acetoacetato de etilo foram adicionados gota a gota a isso, e a solução resultante foi lavada com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. A solução reaccional foi separada por filtração e separada por destilação sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 0,30 g (0,78 mmol) do composto mencionado em título num rendimento total de 65%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,94 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,73 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,16 (1H, brs), 5,05-5,00 (1H, m), 4,70-4,60 (1H, m), 4,55-4,45 (1H, m), 3,12-3,00 (1H, m), 2,77-2,66 (2H, m), 2,61-2,57 (2H, m), 1,55 (9H, s)

Massa (m/e) 387 ($M+1$)

(3) Síntese de 2-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro[1.3]tiazolo[4,5-*c*]piridin-5(4H)-carboxilato de *t*-butilo

0,40 g (1,0 mmol) de 4-oxo-3-([4-(trifluorometil)benzoil]amino)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo (produto do Passo 2) foram dissolvidos em 0,47 g (1,2 mmol) de reagente de Lawesson, e a solução resultante foi agitada

sob refluxo de 30 mL de tolueno durante 4 horas e separado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 0,30 g (0,91 mmol) do composto mencionado em título num rendimento total de 91%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,00 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,68 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,70 (2H, s), 3,79 (2H, s), 2,93 (2H, m), 1,50 (9H, s)

Massa (m/e) 331 ($M+1$)

(4) Síntese de hidrocloreto de 2-(4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo-[4,5-c]piridina

0,30 g (0,91 mmol) de 2-[4-(trifluorometil)-fenil]-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *t*-butilo (produto do Passo 3) foram dissolvidos em 15 mL de solução de HCl 4,0 M/dioxano, seguido por agitação durante 2 horas. O solvente foi separado por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 0,15 g (0,53 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 58%.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 8,08 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,77 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,03 (2H, s), 3,16 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,96 (2H, m)

Massa (m/e) 285 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 88: SÍNTESE DE

[(1S)-1-{[(5R)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-{2-(4-(trifluorometil)fenil]-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo-[4,5,c]piridin-5(4H)-il}propil]carbamato de *t*-butilo

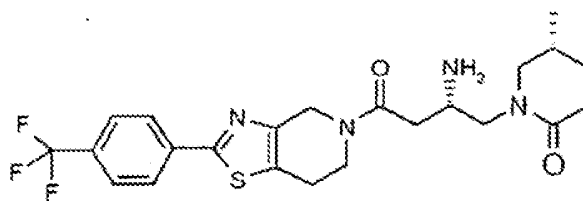
30,0 mg (0,095 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxi-carbonil)amino]-4-[(5R)-metil-2-oxopiperidin-1-il]-butanóico obtido na Preparação 51 e 30,0 mg (0,095 mmol) de 2-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo-[4,5-c]piridina obtido na Preparação 68 reagiram da mesma maneira que na Preparação 45 para dar 30 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 13%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,00 (2H, m), 7,69 (2H, m), 5,84 (1H, m), 4,84 (1H, s), 4,70 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,03~3,89 (1H, m), 3,81 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,65 (1H, m), 3,52 (2H, m), 3,36 (1H, m), 3,10~2,80 (4H, m), 2,55~2,35 (3H, m), 1,95 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,00 (3H, m)

Massa (m/e) 581 (M+1)

EXEMPLO 41: SÍNTESE DE

(5R)-1-[(2S)-2-Amino-4-oxo-4-{2-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il}butil]-5-metilpiperidin-2-ona



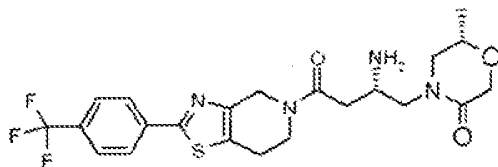
1,2 mg do composto mencionado em título foram obtidos num rendimento total de 29% da mesma maneira que no Exemplo 3, usando 5 mg (0,0086 mmol) de [(1S)-1-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxo-3-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il}propil]carbamato de t-butilo obtido na Preparação 85.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 8,12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,80 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,85 (1H, s), 4,79 (1H, s), 4,03 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,89 (2H, m), 3,79 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,36 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,98 (2H, m), 2,81 (1H, m), 2,42 (2H, m), 2,03 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,53 (9H, s), 1,05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$)

Massa (m/e) 481 ($M+1$)

EXEMPLO 42: SÍNTESE DE

(6S)-4-[(2S)-2-Amino-4-oxo-4-(2-(4-(trifluorometil)fenil]-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il)butil]-6-metilmorfolin-3-ona



29 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 43% da mesma maneira que na Preparação 45 e Exemplo 3 em sequência, com a exceção de que foram usados 45 mg (0,14 mmol) de 2-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina obtido na Preparação 84 e 45 mg (0,14 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]butanóico obtido na Preparação 55.

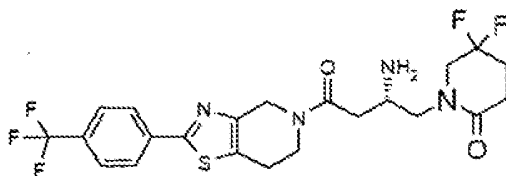
NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 8,12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,79 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,85 (1H, s), 4,79 (1H, s), 4,20 (2H, m), 4,02 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,98 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,88 (1H, m),

3,72 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,38 (2H, m), 3,09 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,96 (1H, m), 2,77 (1H, m), 1,26 (3H, d, J=6Hz)

Massa (m/e) 483 (M+1)

EXEMPLO 43: SÍNTESE DE

1-[(2S)-2-Amino-4-oxo-4-(2-(4-(trifluorometil) fenil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il)butil]-5,5-difluoropiperidin-2-ona



45 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 64% da mesma maneira que na Preparação 45 e Exemplo 3 em sequência, com a exceção de que foram usados 45 mg (0,14 mmol) de ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo-[4,5-c]piridina obtido na Preparação 84 e 47 mg (0,14 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 3,12 (2H, d, J=8Hz), 7,79 (2H, d, J=8Hz), 4,85 (1H, s), 4,79 (1H, s), 4,02 (1H, t, J=6Hz), 3,90 (2H, m), 3,81 (3H, m), 3,50 (1H, m), 3,09 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,91 (1H, m), 2,62 (2H, m), 2,37 (2H, m)

Massa (m/e) 503 (M+1)

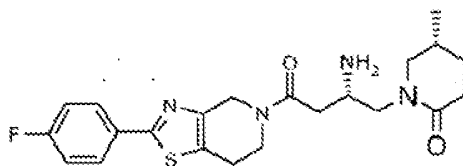
PREPARAÇÃO 89: SÍNTESE DE
Hidrocloreto de 2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]-
tiazolo[4,5,c]piridina

70 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 32% da mesma maneira que na Preparação 84, com a exceção de que foram usados 0,20 g (0,92 mmol) de 3-amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *t*-butilo obtido na Preparação 83 e 0,11 mL (0,92 mmol) de cloreto de 4-fluorobenzoílo.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,90 (2H, m), 7,20 (2H, m), 4,98 (2H, s), 3,13 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,89 (2H, m)

Massa (m/e) 235 ($M+1$)

EXEMPLO 44: SÍNTESE DE
(5R)-1-[(2S)-2-Amino-4-(2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro-
[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]-4-oxobutil)-5-
-metilpiperidin-2-ona



5,8 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 36% da mesma maneira que na Preparação 45 e Exemplo 3 em sequência, com a exceção de que foram usados 10 mg (0,037 mmol) de 2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridina obtida na Preparação 86 e 12,0 mg (0,037 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-

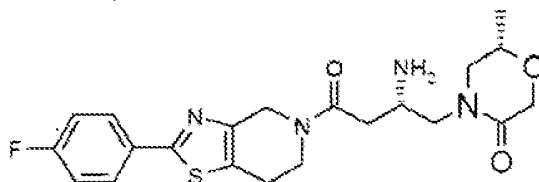
-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-metil-2-oxopiperidin-1-il]-butanóico obtido na Preparação 51.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,92 (2H, m), 7,20 (2H, m), 4,78 (1H, s), 4,71 (1H, s), 3,98 (1H, m), 3,89 (2H, m), 3,71 (1H, m), 3,51 (1H, m), 3,36 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,98 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,38 (2H, m), 1,98 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,50 (9H, s), 1,00 (3H, m)

Massa (m/e) 431 (M+1)

EXEMPLO 45: SÍNTESE DE

(6S)-4-{(2S)-2-Amino-4-oxo-4-(2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona



5,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 31 % da mesma maneira que na Preparação 45 e Exemplo 3 em sequência, com a exceção de que foram usados 10 mg (0,037 mmol) de 2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridina obtido na Preparação 86 e 12,0 mg (0,037 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanóico obtido na Preparação 55.

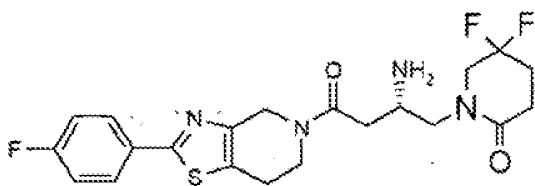
NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,91 (2H, m), 7,18 (2H, m), 4,78 (1H, s), 4,71 (1H, s), 4,15 (2H, m), 4,02 (1H, t, J=6Hz),

3,91 (2H, m), 3,81 (2H, M), 3,70 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,55 (1H, m), 3,00 (2H, m), 2,93 (1H, m), 2,80 (1H, m), 1,22 (3H, m)

Massa (m/e) 433 (M+1)

EXEMPLO 46: SÍNTESE DE

**1-{ (2S)-2-Amino-4-(2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro[1,3]-
tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il)-4-oxobutil}-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona**



8,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 48% da mesma maneira que na Preparação 45 e Exemplo 3 em sequência, com a exceção de que foram usados 10 mg (0,037 mmol) de 2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridina obtido na Preparação 86 e 14,0 mg (0,037 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57.

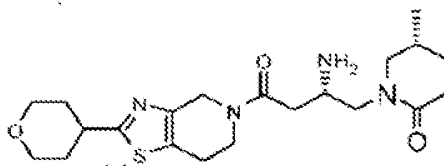
NMR: ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,91 (2H, dm), 7,20 (2H, m), 4,79 (1H, s), 4,71 (1H, s), 3,95 (1H, m), 3,90 (3H, m), 3,82 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,00 (2H, m), 2,92 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,59 (2H, m), 2,34 (2H, m)

Massa (m/e) 453 (M+1)

PREPARAÇÃO 87: SÍNTESE DE**2-(Tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-[1,3]tiazolo[4,5,c]piridina**

45 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 17% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 0,22 g (1,0 mmol) de 3-amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *t*-butilo obtido na Preparação 83 e (1,0 mmol) de cloreto de tetra-hidro-2H-piran-4-carbonilo 0,15 mg.

Massa (*m/e*) 225 (*M*+1)

EXEMPLO 47: SÍNTESE DE**(5R)-1-[(2S)-2-Amino-4-oxo-4-(2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il)-butil]-5-metilpiperidin-2-ona**

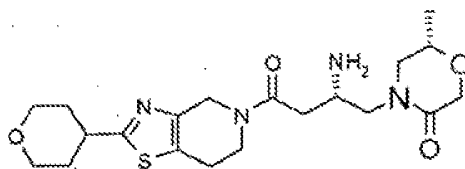
3,2 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 25% da mesma maneira que na Preparação 45 e Exemplo 42 em sequência, com a exceção de que foram usados 8,0 mg (0,031 mmol) de 2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridina obtida na Preparação 87 e 9,6 mg (0,031 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-metil-2-oxopiperidin-1-il]-butanóico obtido na Preparação 51.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,73 (1H, s), 4,65 (1H, s), 4,03 (2H, m), 3,96 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,83 (2H, m), 3,76 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,60 (3H, m), 3,52 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,11 (1H, m), 2,97 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,43 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,55 (1H, m), 1,05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$)

Massa (m/e) 421 ($M+1$)

EXEMPLO 48: SÍNTESE DE

(6S)-4-{(2R)-2-Amino-4-oxo-4-[2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil}-6-metilmorfolin-3-ona



2,5 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 19% da mesma maneira que na Preparação 45 e Exemplo 42 em sequência, com a exceção de que foram usados 8,0 mg (0,031 mmol) de 2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridina obtido na Preparação 87 e 10 mg (0,031 mmol) do ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]butanóico obtido na Preparação 55.

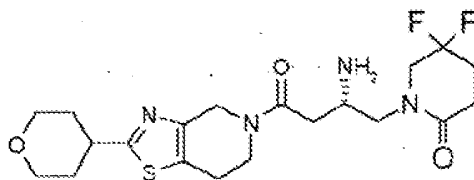
NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,88 (1H, s), 4,66 (1H, s), 4,21 (2H, m), 4,05 (2H, m), 3,95 (2H, m), 3,83 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,58 (4H, m), 3,36 (2H, m), 3,25 (1H, m), 2,97

(1H, m), 2,86 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,00 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,26 (3H, d, J=7Hz)

Massa (m/e) 423 (M+1)

EXEMPLO 49: SÍNTESE DE

1-{ (2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil}-5,5-difluoropiperidin-2-ona



3,6 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 26% da mesma maneira que na Preparação 45 e Exemplo 3 em sequência, com a exceção de que foram usados 8,0 mg (0,031 mmol) de 2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridina obtido na Preparação 87 e 10 mg (0,031 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,88 (1H, s), 4,73 (1H, s), 4,03 (2H, m), 3,95 (1H, t, J=6Hz), 3,83 (2H, m), 3,77 (3H, m), 3,58 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,97 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,70 (1H, m), 2,61 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,85 (2H, m)

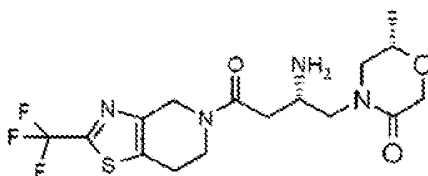
Massa (m/e) 443 (M+1)

PREPARAÇÃO 88: SÍNTESE DE**2-(Trifluorometil)-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo-
[4,5,c]piridina**

20 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 9,3% da mesma maneira que na Preparação 84, com a exceção de que foram usados 0,30 g (1,4 mmol) de 3-amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de t-butilo obtido na Preparação 83 e 0,19 mL (1,4 mmol) de anidrido trifluoroacético foram usados.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,52 (2H, brs), 3,64 (2H, brs), 3,41 (2H, brs)

Massa (m/e) 209 (M+1)

EXEMPLO 50: SÍNTESE DE**(6S)-4-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-(trifluorometil)-6,7-di-
-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil)-6-
-metilmorfolin-3-ona**

2,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 15% da mesma maneira que na Preparação 45 e Exemplo 3 em sequência, com a exceção de que foram usados 5,0 mg (0,032 mmol) de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridina obtida na Preparação 88 e 11 mg (0,032 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-

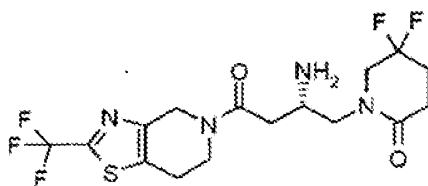
-butoxicarbonil)amino]-4-[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanóico obtido na Preparação 55.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,80 (1H, s), 4,75 (1H, s), 4,11 (3H, m), 3,95 (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,80 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,56 (2H, m), 3,08 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,89 (1H, m), 2,72 (1H, m)

Massa (m/e) 407 (M+1)

EXEMPLO 51: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil-5,5-difluoropiperidin-2-ona



3,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 22% da mesma maneira que na Preparação 45 e Exemplo 3 em sequência, com a exceção de que foram usados 5,0 mg (0,032 mmol) de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridina obtida na Preparação 88 e 11 mg (0,032 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,82 (1H, s), 4,75 (1H, s), 3,96 (1H, t, J=6Hz), 3,85 (2H, m), 3,80 (1H, m), 3,72 (2H, m),

3,45 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,85 (1H, m),
2,72 (1H, m), 2,57 (2H, m), 2,33 (2H, m)

Massa (m/e) 427 (M+1)

PREPARAÇÃO 89: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)- -5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 3-metoxipropanoimidamida

11,7 mL de trimetilalumínio (23,4 mmol, 2,0M em tolueno) foram adicionados gota a gota à temperatura ambiente a 20 mL (23,4 mmol) de tolueno contendo 1,26 g de cloreto de amônio. Após agitação durante 1,5 horas, 2 g (23,4 mmol) de 3-metoxipropanonitrilo foi adicionado a isso, seguido por aquecimento a 85 °C durante 9 horas. Depois da reação, a solução foi arrefecida, em seguida 100 mL de clorofórmio contendo 200 g de gel de sílica foi adicionado a isso, seguido por filtração. Depois de lavagem com 100 mL de metanol e em seguida destilação, 2,35 g (23 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 98%.

NMR: ¹H-NMR (CD₃OD) δ 3,70 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,39 (3H, s), 2,73 (2H, t, J = 7,0 Hz)

(2) Síntese de 2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)- 5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)- -carboxilato de t-butilo

500 mg (1,69 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)-piperidin-1-carboxilato de t-butilo obtido na Preparação 47

e 173 mg (1,69 mmol) de 3-metoxipropanoimidamida obtida no Passo (1) acima foram adicionados a 20 mL de piridina e em seguida aqueceu-se a 90 °C, seguido por agitação durante cerca de 1,5 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a piridina foi separada por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 10:1) para dar 220 mg do composto mencionado em título num rendimento total de 36%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,69 (2H, s), 3,90 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,70 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 3,35 (3H, s), 3,23 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,97 (2H, br s), 1,47 (9H, s)

Massa (m/e) 362 ($M+1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

120 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 75% da mesma maneira que a da Preparação 58 (3), usando 220 mg (0,609 mmol) de 2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,51 (2H, s), 3,93 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,63 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,2-3,4 (7H, m)

Massa (m/e) 262 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 90: SÍNTESE DE**Sal hidrocloreto de 2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina****(1) Síntese de ciclopropiletanoimidamida**

1,61 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 66% da mesma maneira que na Preparação 89 (1) usando 2,0 g (25 mmol) de ciclopropil-acetonitrilo.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 2,39 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,09 (1H, m), 0,66 (2H, m), 0,35 (2H, m)

(2) Síntese de 2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo

155 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 26% da mesma maneira que na Preparação 89 (2) usando 500 mg (1,69 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (produto da Preparação 47) e 166 mg (1,69 mmol) de ciclopropiletanoimidamida obtido no Passo (1) acima.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,70 (2H, s), 3,71 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 2,98 (2H, br s), 2,84 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 1,49 (9H, s), 1,25 (1H, m), 0,51 (2H, m), 0,29 (2H, m)

Massa (m/e) 358 ($M+1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

85 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 76% da mesma maneira que na Preparação 58 (3) usando 155 mg (0,43 mmol) de 2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]-pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,33 (2H, s), 3,37 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 2,63 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,0 (1H, m), 0,30 (2H, m), 0,1 (2H, m)

Massa (m/e) 258 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 91: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)- -5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-*d*]pirimidina

(1) Síntese de piridin-4-carboximidamida

1,06 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 45% da mesma maneira que na Preparação 89 (1) usando 2,0 g (19,2 mmol) de isonicotino-nitrilo.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,86 (2H, m), 7,79 (2H, m)

(2) Síntese de 2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,8- di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo

240 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 37% da mesma maneira que na Preparação 89 (2) usando 500 mg (1,69 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo

(produto da Preparação 47) e 210 mg (1,69 mmol) de piridin-4-carboximidamida obtido no Passo (1) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,78 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 8,30 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,81 (2H, s), 3,76 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 3,07 (2H, br s), 1,51 (9H, s)

Massa (m/e) 381 ($M+1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina

160 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 90% da mesma maneira que na Preparação 58 (3) usando 240 mg (0,63 mmol) de 2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 9,07 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 9,02 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,71 (2H, s), 3,70 (2H, br t, $J=6,0$ Hz), 3,43 (2H, br s)

Massa (m/e) 281 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 92: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 2-(4-fluorofenil)etanoimidamida

2,0 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 89% da mesma maneira que na Preparação 89 (1) usando 2,0 g (14,8 mmol) de (4-fluorofenil)acetonitrilo.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,50 (2H, m), 7,15 (2H, m), 3,90 (2H, s)

(2) Síntese de 2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo

250 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 36% da mesma maneira que na Preparação 89 (2) usando 500 mg (1,69 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (produto da Preparação 47) e 258 mg (1,69 mmol) de 2-(4-fluorofenil)etanoimidamida obtida no Passo (1) acima.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,37 (2H, m), 6,95 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 4,67 (2H, s), 4,24 (2H, s), 3,69 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 2,96 (2H, br s), 1,49 (9H, s)

Massa (m/e) 412 ($M+1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

77 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 41% da mesma maneira que na Preparação 58 (3) usando 250 mg (0,61 mmol) de 2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo obtido no Passo (2) acima.

^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,35 (2H, m), 6,99 (2H, t, $J = 9,0$

Hz), 4,45 (2H, s), 4,27 (2H, s), 3,57 (2H, t, J=6,5 Hz),
3,23 (2H, t, J=6,5 Hz)

Massa (m/e) 312 (M+1)

PREPARAÇÃO 93: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)- 5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de tiofen-3-carboximidamida

1,81 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 95% da mesma maneira que na Preparação 89 (1) usando 1,64g (15 mmol) de tiofen-3-carbonitrilo.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 8,41 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,59 (1H, m)

(2) Síntese de 2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo

228 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 35% da mesma maneira que na Preparação 89 (2) usando 500 mg (1,69 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (produto da Preparação 47) e 214 mg (1,69 mmol) de tiofen-3-carboximidamida obtido no Passo (1) acima.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,34 (1H, m), 7,90 (1H, m), 7,38 (1H, m), 4,74 (2H, s), 3,74 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,00 (2H, br s), 1,51 (9H, s)

Massa (m/e) 386 (M+1)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

168 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 61% da mesma maneira que na Preparação 58 (3) usando 228 mg (0,59 mmol) de 2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo e obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,42 (1H, m), 7,86 (1H, m), 7,53 (1H, m), 4,53 (2H, s), 3,62 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,30 (2H, m)

Massa (m/e) 286 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 94: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de tiofen-2-carboximidamida

1,8 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 95 % da mesma maneira que na Preparação 89 (1) usando 1,64 g (15 mmol) de tiofen-2-carbonitrilo.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,94 (1H, m), 7,89 (1H, m), 7,24 (1H, m)

(2) Síntese de 2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo

144 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 25% da mesma maneira que na Preparação 89 (2) usando 500 mg (1,69 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo (produto da Preparação 47) e 146 mg (1,69 mmol) de tiofen-2-carboximidamida obtido no Passo (1) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,04 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,14 (1H, m), 4,72 (2H, s), 3,72 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 2,99 (2H, br s), 1,54 (9H, s)

Massa (m/e) 386 ($M+1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

72 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 61% da mesma maneira que na Preparação 58 (3) usando 144 mg (0,42 mmol) de 2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo e obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,09 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,23 (1H, m), 4,55 (2H, s), 3,64 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,30 (2H, m)

Massa (m/e) 286 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 95: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-(2-furil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-*d*]pirimidina

(1) Síntese de furan-2-carboximidamida

2,1 g do composto mencionado em título foram

obtidos com um rendimento de 64% da mesma maneira que na Preparação 89 (1) usando 2,77 g (30 mmol) de 2-furonitrilo.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,94 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 6,78 (1H, m)

(2) Síntese de 2-(2-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo

2,55 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 68% da mesma maneira que na Preparação 89 (2) usando 3 g (10,2 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (produto da Preparação 47) e 1,12 g (10,2 mmol) de furan-2-carboximidamida obtido no Passo (1) acima.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,65 (1H, s), 7,39 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 6,58 (1H, m), 4,78 (2H, s), 3,73 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 3,0 (2H, br s), 1,49 (9H, s)

Massa (m/e) 370 ($M+1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(2-furil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

1,42 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 67% da mesma maneira que na Preparação 58 (3) usando 2,55 g (6,9 mmol) de 2-(2-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo obtido no Passo (2) acima.

^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,58 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J = 3,7$

Hz), 6,67 (1H, m), 4,51 (2H, s), 3,61 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,26 (2H, t, J = 6,5 Hz)

Massa (m/e) 270 (M+1)

PREPARAÇÃO 96: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de furan-3-carboximidamida

1,56 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 94% da mesma maneira que na Preparação 89 (1) usando 1,4 g (15 mmol) de 3-furonitrilo.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 8,4 (1H, s), 7,76 (1H, m), 6,96 (1H, m)

(2) Síntese de 2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo

170 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 27% da mesma maneira que na Preparação 89 (2) usando 500 mg (1,69 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (produto da Preparação 47) e 186 mg (1,69 mmol) de furan-3-carboximidarnide obtido no Passo (1) acima.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,26 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,06 (1H, s), 4,70 (2H, s), 3,72 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,0 (2H, br s), 1,54 (9H, s)

Massa (m/e) 370 (M+1)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina

86 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 69% da mesma maneira que na Preparação 58 (3) usando 170 mg (0,46 mmol) de 2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (2) acima.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,39 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,09 (1H, m), 4,54 (2H, s), 3,65 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,29 (2H, t, J = 6,0 Hz)

Massa (*m/e*) 270 (M+1)

PREPARAÇÃO 97: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo

640 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 71% da mesma maneira que na Preparação 89 (2) usando 700 mg (2,37 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo (produto da Preparação 47) e 370 mg (2,37 mmol) de piridin-3-carboximidamida obtido no Passo (1) acima.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,65 (1H, s), 8,73 (2H, m), 7,43 (1H, m), 4,80 (2H, s), 3,76 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,05 (2H, br s), 1,51 (9H, s)

Massa (*m/e*) 381 (M+1)

(2) Síntese de sal hidrocloreto de 2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

500 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 94% da mesma maneira que na Preparação 58 (3) usando 640 mg (1,68 mmol) de 2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 9,72 (1H, s), 9,49 (1H, m), 9,00 (1H, br s), 8,23 (1H, m), 4,67 (2H, s), 3,66 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 3,39 (2H, br s)

Massa (m/e) 281 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 98: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 1H-pirrol-2-carboximidamida

1,09 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 67% da mesma maneira que na Preparação 89-(1) usando 1,38 g (15 mmol) de 1H-pirrol-2-carbonitrilo.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,12 (2H, m), 6,31 (1H, t, $J = 3,3$ Hz)

(2) Síntese de 2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo

185 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 19% da mesma maneira que na Preparação 89 (2) usando 800 mg (2,7 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo (produto da Preparação 47) e 300 mg (2,7 mmol) de 1H-pirrol-2-carboximidamida obtido no Passo (1) acima.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,14 (1H, m), 6,98 (1H, m), 6,34 (1H, m), 7,18 (1H, m), 4,67 (2H, s), 3,71 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,95 (2H, br s), 1,49 (9H, s)

Massa (m/e) 369 (M+1)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

48 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 36% da mesma maneira que na Preparação 58-(3) usando 185 mg (0,50 mmol) de 2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (2) acima.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 11,25 (1H, m), 7,08 (1H, m), 7,00 (1H, m), 6,26 (1H, m), 4,45 (2H, s), 3,59 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,20 (2H, t, J = 5,5 Hz)

Massa (m/e) 269 (M+1)

PREPARAÇÃO 99: SÍNTESE DE

[(1S)-3-[2-(2-Metoxietil)-4-trifluorometil]-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo

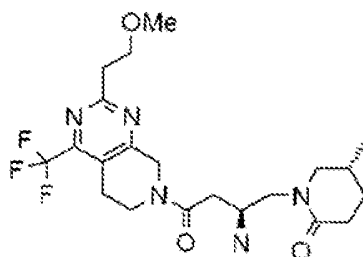
61 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 79% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 44,0 mg (0,139 mmol) de ácido (3S)-3-*t*-butoxicarbonilamino-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 37,5 mg (0,126 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-pirido[3,4-*d*]pirimidina obtido na Preparação 89.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,89-5,87 (1H, m), 4,90-4,79 (1H, m), 4,78-4,67 (1H, m), 4,20-4,15 (1H, m), 3,92-3,82 (2H, m), 3,78-3,75 (1H, m), 3,64-3,47 (4H, m), 3,39-3,36 (4H, m), 3,26-3,23 (2H, m), 3,11-2,99 (3H, m), 2,87-2,80 (1H, m), 2,55-2,27 (3H, m), 1,97-1,93 (1H, m), 1,84-1,81 (1H, m), 1,42-1,41 (9H, m), 1,00 (3H, d, J=5,6Hz)

Massa (m/e) 558 (M+1)

EXEMPLO 52: SÍNTESE DE

(5R)-1-[(2S)-2-Amino-4-(2-[2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutill-5-metilpiperidin-2-ona



51,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 96% da mesma maneira que no

Exemplo 22, usando 61 mg (0,109 mmol) de [(1S)-3-[2-(2-metoxietil)-4-trifluorometil]-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]-metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 99.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,92-4,80 (2H, m), 3,94-3,83 (4H, m), 3,67 (1H, brs), 3,54-3,53 (2H, m), 3,42-3,34 (4H, m), 3,24-3,21 (2H, m), 3,12-3,01 (3H, m), 2,82-2,77 (1H, m), 2,70 - 2,60 (1H, m), 2,47-2,32 (2H, m), 2,05-2,00 (1H, m), 1,88-1,85 (1H, m), 1,59-1,48 (1H, m), 1,04 (3H, d, J=6,4Hz)

Massa (m/e) 458 (M+1)

PREPARAÇÃO 100: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

47 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 58% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 47,0 mg (0,139 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 37,5 mg (0,126 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 89.

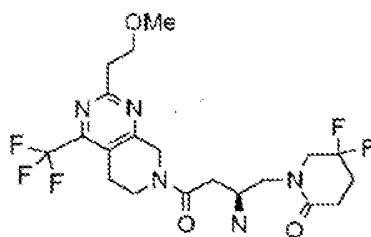
¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,79-5,78 (1H, m), 4,90-4,79 (1H, m), 4,76-4,65 (1H, m), 4,25-4,20 (1H, m), 3,92-3,86 (3H, m), 3,80-3,68 (3H, m), 3,63-3,53 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,26-

3,23 (2H, m), 3,01-2,99 (2H, m), 2,85-2,78 (1H, m), 2,61-2,50 (3H, m), 2,32-2,20 (2H, m), 1,42-1,41 (9H, m)

Massa (m/e) 580 (M+1)

EXEMPLO 53: SÍNTESE DE

1-{ (2S)-2-Amino-4-(2-[2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutill-5,5-difluoropiperidin-2-ona



25,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 61 % da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 47 mg (0,081 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo obtido na Preparação 100.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,86-4,80 (2H, m), 3,94-3,90 (3H, m), 3,89-3,75 (3H, m), 3,57-3,45 (3H, m), 3,34-3,32 (3H, m), 3,24-3,21 (2H, m), 3,11-3,01 (2H, m), 2,73-2,51 (4H, m), 2,41-2,30 (2H, m)

Massa (m/e) 480 (M+1)

PREPARAÇÃO 101: SÍNTESE DE

((1S)-3-[2-(Ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

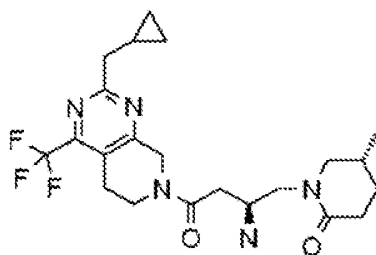
66 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 75% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 50,0 mg (0,159 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 43,0 mg (0,145 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 90.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,88 (1H, brs), 4,90-4,80 (1H, m), 4,78-4,66 (1H, m), 4,20-4,18 (1H, m), 3,93-3,85 (1H, m), 3,79-3,76 (1H, m), 3,65-3,47 (2H, m), 3,43-3,33 (1H, m), 3,11-2,99 (3H, m), 2,86-2,81 (3H, m), 2,56-2,27 (3H, m), 2,02-1,93 (1H, m), 1,84-1,81 (1H, m), 1,42-1,41 (9H, m), 1,30-1,17 (2H, m), 1,00 (3H, d, J=6,4Hz), 0,55-0,49 (2H, m), 0,34-0,28 (2H, m)

Massa 554 (*m/e*) (M+1)

EXEMPLO 54: SÍNTESE DE

(5R)-1-((2S)-2-Amino-4-[2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutill-5-metilpiperidin-2-ona



47,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 82% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 66 mg (0,119 mmol) de {(1S)-3-[2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 101.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,68-4,56 (2H, m), 3,70-3,58 (2H, m), 3,40-3,37 (1H, m), 3,31-3,21 (2H, m), 3,17-3,12 (1H, m), 2,87-2,77 (3H, m), 2,62-2,60 (2H, m), 2,53-2,48 (1H, m), 2,41-2,35 (1H, m), 2,20-2,11 (2H, m), 1,79-1,76 (1H, m), 1,63-1,59 (1H, m), 1,34-1,23 (1H, m), 1,06-0,97 (1H, m), 0,80 (3H, d, J=6,4Hz), 0,31-0,23 (2H, m), 0,11-0,04 (2H, m)

Massa (*m/e*) 454 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 102: SÍNTESE DE

{(1S)-3-[2-(Ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

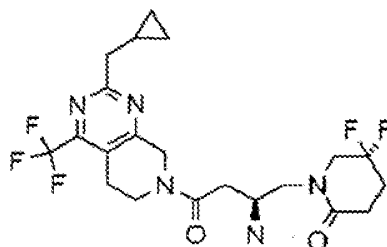
66 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 75% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 53,5 mg (0,159 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 43,0 mg (0,145 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 90.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,77 (1H, brs), 4,87-4,80 (1H, m), 4,73-4,62 (1H, m), 4,19 (1H, brs), 3,89-3,86 (1H, m), 3,78-3,68 (3H, m), 3,61-3,55 (2H, m), 3,05-2,92 (2H, m), 2,84-2,79 (3H, m), 2,59-2,47 (3H, m), 2,29-2,15 (2H, m), 1,40-1,39 (9H, m), 1,24-1,23 (1H, m), 0,53-0,49 (2H, m), 0,28-0,27 (2H, m)

Massa (m/e) 576 ($M+1$)

EXEMPLO 55: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-[2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutill-5,5-difluoropiperidin-2-ona



35,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 66% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 61 mg (0,106 mmol) de ((1S)-3-[2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil)carbamato de t-butilo obtido na Preparação 102.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,67-4,55 (2H, m), 3,62-3,54 (4H, m), 3,30-3,23 (3H, m), 2,87-2,77 (2H, m), 2,62-2,60 (2H, m),

2,48-2,27 (4H, m), 2,17-2,06 (2H, m), 1,03-0,98 (1H, m),
0,31-0,26 (2H, m), 0,07-0,04 (2H, m)

Massa (m/e) 476 (M+1)

PREPARAÇÃO 103: SÍNTESE DE

**{ (1S)-1-[((5R)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxo-3-
-(2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-
-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo**

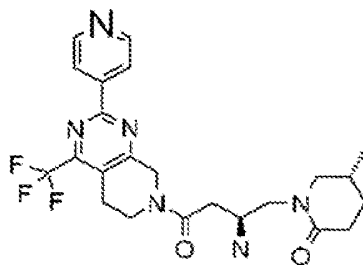
50 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 62% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 44,0 mg (0,140 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 45,0 mg (0,127 mmol) de sal hidrocloreto de 2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 91.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,80-8,79 (2H, m), 8,31 (2H, m), 5,89 (1H, brs), 5,03-4,79 (2H, m), 4,20 (1H, brs), 3,94 (1H, brs), 3,70 (1H, brs), 3,60-3,46 (2H, m), 3,39-3,36 (1H, m), 3,17-3,04 (3H, m), 2,87 (1H, brs), 2,56-2,51 (1H, m), 2,44-2,31 (2H, m), 1,96 (1H, brs), 1,82 (2H, brs), 1,43-1,41 (9H, m), 1,00 (3H, d, J=6,4Hz)

Massa 577 (m/e) (M+1)

EXEMPLO 56: SÍNTESE DE

**(5R)-1-{ (2S)-2-Amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-4-
-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-
-il]butil}-5-metilpiperidin-2-ona**



33,6 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 81% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 50 mg (0,087 mmol) de {(1S)-1-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-[2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 103.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,77-8,75 (2H, m), 8,44-8,42 (2H, m), 5,05-4,93 (2H, m), 3,98-3,91 (2H, m), 3,57-3,39 (4H, m), 3,22-3,20 (1H, m), 3,12-3,05 (2H, m), 2,78-2,73 (1H, m), 2,66-2,58 (1H, m), 2,47-2,32 (2H, m), 2,05-2,03 (1H, m), 1,88-1,84 (1H, m), 1,60-1,48 (1H, m), 1,06-1,03 (3H, m)

Massa (*m/e*) 477 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 104: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-(2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo

65 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 78% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 47,0 mg (0,140 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-

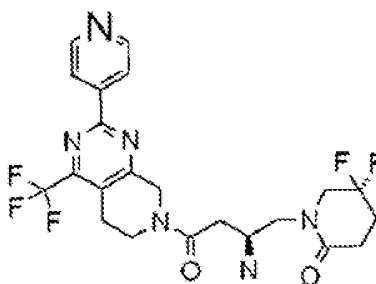
il)butanóico obtido na Preparação 57 e 45,0 mg (0,127 mmol) de sal hidrocloreto de 2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 91.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,81 (2H, brs), 8,32-8,31 (2H, m), 5,81 (1H, brs), 4,98-4,96 (1H, m), 4,85-4,83 (1H, m), 4,23 (1H, brs), 3,95 (1H, brs), 3,81-3,73 (3H, m), 3,62-3,49 (2H, m), 3,16-3,10 (2H, m), 2,89-2,85 (1H, m), 2,62-2,55 (3H, m), 2,28 (2H, m), 1,42 (9H, s)

Massa (m/e) 599 (M+1)

EXEMPLO 57: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona



34,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 64% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 65 mg (0,109 mmol) de ((1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-

-7(6H)-il]propil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 104.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,77-8,75 (2H, m), 8,45-8,43 (2H, m), 5,06-4,86 (2H, m), 4,00-3,88 (2H, m), 3,85-3,78 (2H, m), 3,58-3,49 (3H, m), 3,21-3,11 (2H, m), 2,75-2,70 (1H, m), 2,64-2,54 (3H, m), 2,37-2,33 (2H, m)

Massa (m/e) 499 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 105: SÍNTESE DE

[(1S)-3-[2-(4-Fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-{[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo

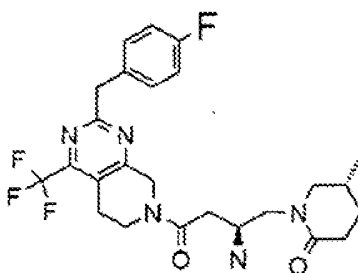
70 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 96% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 38,0 mg (0,120 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 38,0 mg (0,109 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 92.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,34-7,32 (2H, m), 7,00-6,96 (2H, m), 5,86-5,85 (1H, m), 4,85-4,80 (1H, m), 4,73-4,61 (1H, m), 4,23-4,15 (2H, m), 3,86-3,83 (1H, m), 3,74-3,68 (1H, m), 3,56-3,47 (2H, m), 3,36-3,33 (1H, m), 3,06-2,95 (3H, m), 2,85-2,77 (1H, m), 2,50-2,83 (4H, m), 1,92 (1H, brs), 1,79 (2H, brs), 1,40-1,38 (9H, m), 0,99 (3H, d, $J=6,7\text{Hz}$)

Massa (m/e) 608 ($M+1$)

EXEMPLO 58: SÍNTESE DE

(5R)-1-{(2S)-2-Amino-4-(2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutill-5-metilpiperidin-2-ona



49,7 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 85% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 77 mg (0,115 mmol) de [(1S)-3-[2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 105.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,39-7,36 (2H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 4,86-4,77 (2H, m), 4,28-4,27 (2H, m), 3,86-3,83 (2H, m), 3,50-3,37 (4H, m), 3,09-2,99 (3H, m), 2,73-2,66 (1H, m), 2,61-2,53 (1H, m), 2,43-2,29 (2H, m), 2,02-1,98 (1H, m), 1,85-1,82 (1H, m), 1,56-1,46 (1H, m), 1,03 (3H, d, J=6,4Hz)

Massa (*m/e*) 508 (M+1)

PREPARAÇÃO 106: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

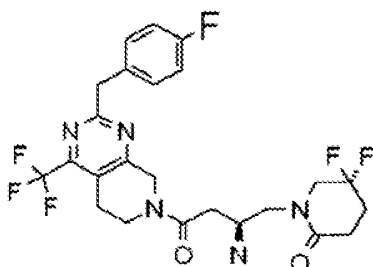
66 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 87% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 40,3 mg (0,120 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 38,0 mg (0,109 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 92.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,35-7,26 (2H, m), 7,00-6,97 (2H, m), 5,77-5,75 (1H, m), 4,85-4,80 (1H, m), 4,70-4,61 (1H, m), 4,24-4,18 (3H, m), 3,86-3,84 (1H, m), 3,76-3,67 (2H, m), 3,59-3,48 (3H, m), 3,07-2,97 (2H, m), 2,83-2,76 (1H, m), 2,57-2,49 (3H, m), 2,28-2,19 (2H, m) 1,40 (9H, s)

Massa (m/e) 630 ($M+1$ -Boc)

EXEMPLO 59: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-(2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona



44,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 80% da mesma maneira que no

Exemplo 22, usando 66,0 mg (0,105 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo obtido na Preparação 106.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,39-7,36 (2H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 4,89-4,81 (2H, m), 4,28-4,27 (2H, m), 3,88-3,77 (4H, m), 3,53-3,47 (3H, m), 3,09-2,99 (2H, m), 2,66-2,61 (1H, m), 2,58-2,49 (3H, m), 2,40-2,29 (2H, m)

Massa (m/e) 530 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 107: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[(5R)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-[2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo

75,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 94% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 43,0 mg (0,137 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico Preparação 51 e 40,0 mg (0,124 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 95.

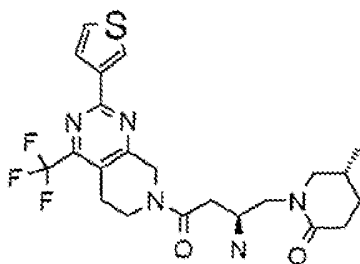
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,38-8,37 (1H, m), 7,93-7,91 (1H, m), 7,43-7,40 (1H, m), 5,90-5,88 (1H, m), 5,33 (1H, s), 4,92-4,74 (1H, m), 4,23-4,13 (1H, m), 3,98-3,92 (1H, m), 3,84-3,81 (1H, m), 3,73-3,51 (2H, m), 3,42-3,28 (1H, m), 3,13-3,04 (3H, m), 2,93-2,87 (1H, m), 2,59-2,54 (1H, m), 2,48-

2,32 (2H, m), 2,00-1,84 (3H, m), 1,46-1,44 (9H, m) 1,04-1,03 (3H, m)

Massa (m/e) 582 (M+1)

EXEMPLO 60: SÍNTESE DE

(5R)-1-{(2S)-2-Amino-4-oxo-4-(2-r3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil}-5-metilpiperidin-2-ona



54,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 88% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 75,0 mg (0,129 mmol) de {(1S)-1-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-[2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 107.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,41-8,40 (1H, m), 7,90-7,88 (1H, m), 7,54-7,52 (1H, m), 4,97-4,86 (2H, m), 3,96-3,86 (2H, m), 3,67-3,63 (1H, m), 3,57-3,45 (2H, m), 3,42-3,37 (1H, m), 3,13-3,03 (3H, m), 2,80-2,76 (1H, m), 2,68-2,59 (1H, m), 2,46-2,32 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 1,84-1,82 (1H, m), 1,58-1,51 (1H, m), 1,06-1,03 (3H, m)

Massa (m/e) 482 (M+1)

PREPARAÇÃO 108: SÍNTESE DE

((1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo

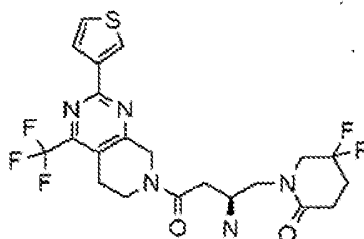
66,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 80% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 43 mg (0,137 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 40,0 mg (0,124 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 93.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,35-8,34 (1H, m), 7,89-7,87 (1H, m), 7,40-7,37 (1H, m), 5,79-5,77 (1H, m), 4,88 (1H, s), 4,80-4,69 (1H, m), 4,23 (1H, brs), 3,92-3,89 (1H, m), 3,78-3,66 (3H, m), 3,60-3,55 (2H, m), 3,08-3,01 (2H, m), 2,87-2,83 (1H, m), 2,62-2,53 (3H, m), 2,35-2,23 (2H, m), 1,42-1,41 (9H, m)

Massa (m/e) 604 (M+1)

EXEMPLO 61: SÍNTESE DE

1-{(2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil}-5,5-difluoropiperidin-2-ona



44,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 80% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 66 mg (0,109 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo obtido na Preparação 108.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,41-8,40 (1H, m), 7,90-7,88 (1H, m), 7,55-7,52 (1H, m), 4,95-4,89 (2H, m), 3,88-3,79 (4H, m), 3,58-3,53 (1H, m), 3,50-3,45 (2H, m), 3,12-3,02 (2H, m), 2,74-2,68 (1H, m), 2,62-2,51 (3H, m), 2,40-2,33 (2H, m)

Massa (m/e) 504 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 109: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[(5R)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxo-3-[2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo

80,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 100% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 43,0 mg (0,137 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 40,0 mg (0,124 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 94.

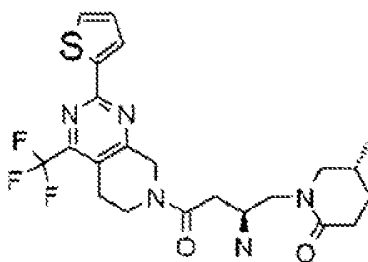
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,05-8,04 (1H, m), 7,52-7,51 (1H, m), 7,16-7,13 (1H, m), 5,89 (1H, brs), 4,87 (1H, s), 4,76-4,69

(1H, m), 4,25-4,18 (1H, m), 3,91-3,88 (1H, m), 3,80-3,77 (1H, m), 3,67-3,51 (3H, m), 3,38-3,27 (1H, m), 3,11-2,99 (3H, m), 2,89-2,83 (1H, m), 2,56-2,28 (3H, m), 2,01-1,91 (1H, m), 1,85-1,81 (1H, m), 1,42-1,41 (9H, m), 1,00 (3H, d, J=6,8Hz)

Massa (m/e) 582 (M+1)

EXEMPLO 62: SÍNTESE DE

(5R)-1-{(2S)-2-Amino-4-oxo-4-(2-[2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil}-5-metilpiperidin-2-ona



58,6 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 89% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 80,0 mg (0,138 mmol) de {(1S)-1-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-[2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil)carbamato de t-butilo obtido na Preparação 109.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,04-8,03 (1H, m), 7,68-7,66 (1H, m), 7,21-7,18 (1H, m), 4,93-4,82 (2H, m), 3,93-3,86 (2H, m), 3,70-3,63 (1H, m), 3,56-3,44 (2H, m), 3,42-3,37 (1H, m),

3,10-3,00 (3H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,66-2,58 (1H, m),
 2,45-2,32 (2H, m), 2,05-2,00 (1H, m), 1,85-1,81 (1H, m),
 1,58-1,50 (1H, m), 1,05-1,03 (3H, m)

Massa (m/e) 482 (M+1)

PREPARAÇÃO 110: SÍNTESE DE

**{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-
 -[2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-
 [3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo**

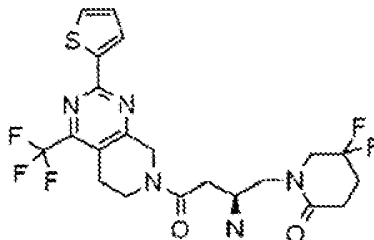
29,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 35% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 43,0 mg (0,137 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 40,0 mg (0,124 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 94.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,10-8,09 (1H, m), 7,57-7,55 (1H, m),
 7,21-7,18 (1H, m), 5,83-5,81 (1H, m), 4,95-4,82 (1H, m),
 4,81-4,72 (1H, m), 4,30-4,20 (1H, m), 3,95-3,93 (1H, m),
 3,82-3,73 (3H, m), 3,63-3,62 (2H, m), 3,11-3,04 (2H, m),
 2,90-2,86 (1H, m), 2,66-2,57 (3H, m), 2,36-2,27 (2H, m),
 1,46-1,45 (9H, m)

Massa (m/e) 604 (M+1)

EXEMPLO 63: SÍNTESE DE

**1-{ (2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-
 -5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil}-5,5-
 -difluoropiperidin-2-ona**



20,3 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 84% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 29 mg (0,048 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo obtido na Preparação 110.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,06-8,05 (1H, m), 7,67-7,66 (1H, m), 7,21-7,19 (1H, m), 4,94-4,82 (2H, m), 3,94-3,78 (4H, m), 3,54-3,48 (3H, m), 3,11-3,02 (2H, m), 2,74-2,69 (1H, m), 2,62-2,56 (3H, m), 2,40-2,35 (2H, m)

Massa (m/e) 504 (M+1)

PREPARAÇÃO 111: SÍNTESE DE

{(1S)-3-(2-[2-Furil]-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

70,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 86% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 45,3 mg (0,144 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 40,0 mg

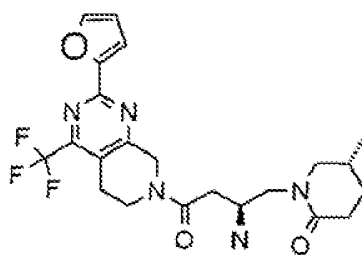
(0,131 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(2-furil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 95.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,68-7,65 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 6,61-6,59 (1H, m), 5,91-5,89 (1H, m), 4,98-4,87 (1H, m), 4,85-4,74 (1H, m), 4,20 (1H, brs), 3,94-3,89 (1H, m), 3,82-3,78 (1H, m), 3,62-3,48 (3H, m), 3,44-3,36 (1H, m), 3,08-3,01 (3H, m), 2,88-2,81 (1H, m), 2,58-2,28 (3H, m), 2,04 (1H, brs), 1,84-1,82 (1H, m), 1,42-1,40 (9H, m), 1,00 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$)

Massa (m/e) 566 ($M+1-\text{Boc}$)

EXEMPLO 64: SÍNTESE DE

(5R)-1-{(2S)-2-Amino-4-(2-[2-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutill-5-metilpiperidin-2-ona



57,7 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 93% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 70,0 mg (0,124 mmol) de ((1S)-3-[2-(2-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[{(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxopropil]carbamato de t-butilo obtido na Preparação 111.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,81 (1H, m), 7,43-7,42 (1H, m), 6,70-6,68 (1H, m), 4,99-4,87 (2H, m), 3,98-3,83 (5H, m), 3,59-3,55 (1H, m), 3,17-3,11 (2H, m), 3,04-2,98 (2H, m), 2,88-2,79 (1H, m), 2,48-2,41 (2H, m), 2,10-2,06 (1H, m), 1,90-1,85 (1H, m), 1,60-1,53 (1H, m), 1,06 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$)
 Massa (m/e) 466 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 112: SÍNTESE DE

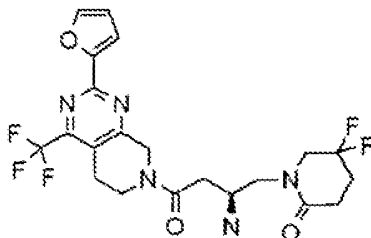
{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-(2-[2-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

75,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 89% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 48 mg (0,144 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico Preparação 57 e 40,0 mg (0,131 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(2-furil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 95.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,64 (1H, m), 7,40-7,38 (1H, m), 6,60-6,56 (1H, m), 5,82-5,79 (1H, m), 4,95-4,88 (1H, m), 4,80-4,71 (1H, m), 4,20 (1H, brs), 3,92-3,85 (1H, m), 3,78-3,68 (3H, m), 3,60-3,50 (1H, m), 3,10-3,00 (2H, m), 2,85-2,78 (1H, m), 2,60-2,50 (3H, m), 2,30-2,20 (2H, m), 1,40 (9H, s)
 Massa (m/e) 588 ($M+1$)

EXEMPLO 65: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-[2-(2-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutill-5,5-difluoropiperidin-2-ona



48,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 73% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 75 mg (0,128 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(2-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 112.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,81-7,80 (1H, m), 7,43-7,42 (1H, m), 6,70-6,68 (1H, m), 4,98-4,88 (2H, m), 3,98-3,75 (6H, m), 3,61-3,50 (1H, m), 3,20-3,10 (1H, m) 3,07-2,99 (2H, m), 2,91-2,83 (1H, m), 2,69-2,62 (2H, m), 2,44-2,34 (2H, m)

Massa (*m/e*) 488 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 113: SÍNTESE DE

[(1S)-3-(2-(3-Furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo

80,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 91% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 49,0 mg (0,155 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 43,0 mg (0,141 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3-furil)-4-(tri-

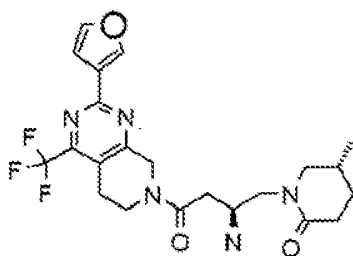
fluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-*d*]pirimidina obtido na Preparação 96.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,25 (1H, s), 7,49-7,48 (1H, m), 7,04-7,03 (1H, m), 5,87-5,83 (1H, m), 4,85 (1H, s), 4,74-4,67 (1H, m), 4,18-4,13 (1H, m), 3,89-3,87 (1H, m), 3,80-3,75 (1H, m), 3,62-3,47 (3H, m), 3,40-3,30 (1H, m), 3,07-2,95 (3H, m), 2,87-2,82 (1H, m), 2,52 -2,31 (3H, m), 1,93 (1H, brs), 1,80 (1H, brs), 1,41-1,39 (9H, m), 0,99 (3H, d, J=6,9Hz)

Massa (m/e) 566 (M+1)

EXEMPLO 66: SÍNTESE DE

(5R)-1-{(2S)-2-Amino-4-(2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5-metilpiperidin-2-ona



68,1 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 95% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 80,0 mg (0,076 mmol) de [(1S)-3-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 113.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,53 (1H, s), 7,65-7,64 (1H, m), 7,08 (1H, s), 4,97-4,86 (2H, m), 3,96-3,83 (4H, m), 3,69-3,59 (1H, m), 3,43-3,37 (1H, m), 3,20-3,15 (4H, m), 2,88-2,75 (1H, m), 2,50-2,40 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 1,88-1,84 (1H, m), 1,60-1,51 (1H, m), 1,07 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$)

Massa (m/e) 466 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 114: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-(2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il)-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

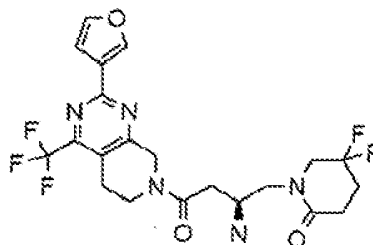
85,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 93% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 52 mg (0,155 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico Preparação 57 e 43,0 mg (0,141 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 96.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,26 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,04-7,03 (1H, m), 5,77 (1H, brs), 4,84 (1H, s), 4,75-4,70 (1H, m), 4,20 (1H, brs), 3,88 (1H, brs), 3,75-3,68 (3H, m), 3,59-3,55 (2H, m), 3,06-2,99 (2H, m), 2,83-2,80 (1H, m), 2,58-2,53 (3H, m), 2,25 (2H, m), 1,41-1,40 (9H, m)

Massa (m/e) 588 ($M+1$)

Exemplo 67: Síntese de

1-{ (2S)-2-Amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5,5-difluoropiperidin-2-ona



68,8 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 91% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 85 mg (0,145 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 114.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,36 (1H, s), 7,65-7,64 (1H, m), 7,09 (1H, s), 4,97-4,80 (2H, m), 3,98-3,79 (6H, m), 3,54-3,51 (1H, m), 3,15-3,01 (3H, m), 2,89-2,83 (1H, m), 2,65-2,61 (2H, m), 2,42-2,36 (2H, m)

Massa (*m/e*) 488 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 115: SÍNTESE DE

**{(1S)-1-[[(5R)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxo-3-
-(2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-
[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo**

43,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 88% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 27,3 mg (0,087 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 24,0 mg (0,079 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(1H-pirrol-2-il)-4-

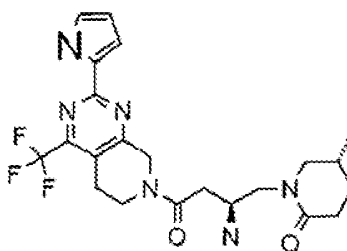
-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]-
pirimidina obtido na Preparação 98.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,55 (1H, brs), 7,20-7,18 (1H, m), 7,04 (1H, s), 6,39 (1H, s), 5,91-5,88 (1H, m), 4,86 (1H, s), 4,80-4,69 (1H, m), 4,23-4,17 (1H, m), 3,92-3,90 (1H, m), 3,81-3,79 (1H, m), 3,66-3,54 (1H, m), 3,66-3,54 (2H, m), 3,41-3,38 (1H, m), 3,14-2,87 (4H, m), 2,57-2,37 (3H, m), 1,98 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,45-1,44 (9H, m), 1,06-1,03 (3H, m)

Massa (m/e) 565 ($M+1$)

EXEMPLO 68: SÍNTESE DE

(5R)-1-[(2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil]-5-metilpiperidin-2-ona



35,2 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 86% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 43,0 mg (0,076 mmol) de {(1S)-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxo-3-[2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 115.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,10-7,09 (1H, m), 7,03-7,00 (1H, m), 6,28-6,26 (1H, m), 4,92-4,83 (2H, m), 3,96-3,93 (2H, m), 3,86-3,83 (2H, m), 3,77-3,66 (1H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 3,23-2,83 (5H, m), 2,45-2,41 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 1,86 (1H, m), 1,57-1,30 (1H, m), 1,05 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$)

Massa (m/e) 465 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 116: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)(metil-3-oxo-3-(2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil)carbamato de *t*-butilo

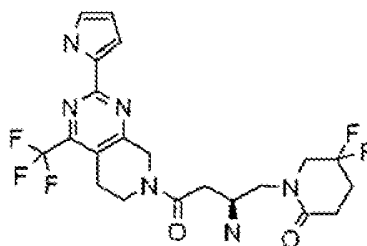
37,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 73% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 20,0 mg (0,087 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 24,0 mg (0,079 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 98.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,55 (1H, brs), 7,20-7,18 (1H, m), 7,04 (1H, s), 6,40-6,38 (1H, m), 5,83-5,81 (1H, m), 4,86 (1H, s), 4,77-4,67 (1H, m), 4,27 (1H, brs), 3,94-3,90 (1H, m), 3,83-3,73 (3H, m), 3,64-3,62 (2H, m), 3,07-3,00 (2H, m), 2,90-2,80 (1H, m), 2,65-2,58 (3H, m), 2,36-2,27 (2H, m), 1,46-1,45 (9H, s)

Massa (m/e) 587 ($M+1$)

EXEMPLO 69: SÍNTESE DE

1-{ (2S)-2-Amino-4-oxo-4-(2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona



34,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 99% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 37 mg (0,063 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 116.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,10-7,08 (1H, m), 7,03-7,02 (1H, m), 6,28-6,26 (1H, m), 4,93-4,82 (2H, m), 3,97-3,74 (6H, m), 3,70-3,54 (1H, m), 3,09-2,87 (4H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,43-2,35 (2H, m)

Massa (*m/e*) 488 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 117: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[((5R)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-(2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo

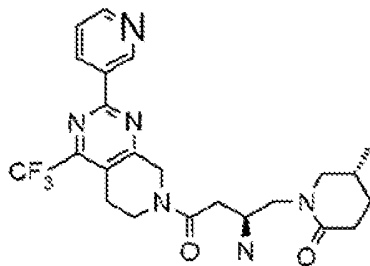
65,6 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 90% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 40,0 mg (0,127 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico Preparação 51 e 40,0 mg (0,126 mmol) de sal hidrocloreto de 2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-*d*]pirimidina Preparação 97.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,68 (1H, s), 8,78-8,76 (2H, m), 7,50-7,44 (1H, m), 5,94-5,92 (1H, m), 5,04-4,81 (2H, m), 4,24 (1H, brs), 3,98-3,95 (1H, m), 3,87-3,84 (1H, m), 3,62-3,52 (2H, m), 3,44-3,39 (1H, m), 3,18-3,11 (3H, m), 2,89 (1H, m), 2,61-2,57 (1H, m), 2,45-2,35 (3H, m), 1,98 (1H, brs), 1,84 (1H, brs), 1,46-1,44 (9H, m), 1,04 (3H, d, J=8,0Hz)

Massa (*m/e*) 577 (M+1)

EXEMPLO 70: SÍNTESE DE

(5R)-1-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona



59,7 mg do composto mencionado em título foram

obtidos com um rendimento de 95% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 65,6 mg (0,114 mmol) de {(1S)-1-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-[2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo obtido na Preparação 117.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 9,78 (1H, s), 9,62 (1H, d, 8,4 Hz), 9,07 (1H, d, 5,2Hz), 8,35-8,32 (1H, m), 5,12-5,01 (2H, m), 4,03-3,95 (3H, m), 3,86-3,75 (1H, m), 3,70-3,59 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 3,28 (1H, brs), 3,19-2,96 (2H, m), 2,95-2,90 (2H, m), 2,45-2,42 (2H, m), 2,17 (1H, brs), 1,89-1,84 (1H, m), 1,59-1,54 (1H, m), 1,07 (3H, d, J=6,4Hz)

Massa (m/e) 477 (M+1)

PREPARAÇÃO 118: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-(2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo

71,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 93% da mesma maneira que na Preparação 45, usando 42,4 mg (0,127 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 40,0 mg (0,126 mmol) de sal hidrocloreto de 2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]-pirimidina obtido na Preparação 97.

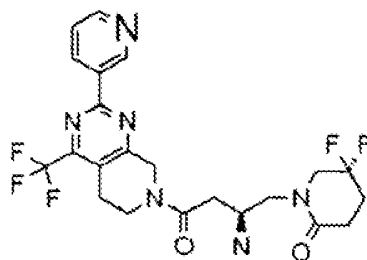
¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,67 (1H, s), 8,78-8,74 (2H, m), 7,50-7,41 (1H, m), 5,85-5,84 (1H, m), 5,03-4,92 (1H, m),

4,91-4,78 (1H, m), 4,27-4,22 (1H, m), 3,98-3,95 (1H, m),
 3,90-3,73 (3H, m), 3,67-3,57 (2H, m), 3,21-3,09 (2H, m),
 2,91-2,87 (1H, m), 2,67-2,56 (3H, m), 2,35-2,30 (2H, m),
 1,45 (9H, s)

Massa (m/e) 599 (M+1)

EXEMPLO 71: SÍNTESE DE

**1-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-
 -5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-
 -difluoropiperidin-2-ona**



34,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 64% da mesma maneira que no Exemplo 22, usando 65 mg (0,109 mmol) de ((1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil)carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 118.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 9,78 (1H, s), 9,62 (1H, d, 8,0 Hz), 9,08 (1H, d, 4,0 Hz), 8,36-8,33 (1H, m), 5,12-5,01 (2H, m), 4,02-3,67 (6H, m), 3,62-3,51 (1H, m), 3,29 (1H, brs), 3,20-3,09 (2H, m), 3,03-2,95 (1H, m), 2,71-2,57 (2H, m), 2,43-2,37 (2H, m)

Massa (m/e) 499 (M+1)

Preparação 119: Síntese de
Sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido (R)-(2-amino-1-
-metil-etoxi)-acético

(1) Síntese de éster de t-butilo do ácido (R)-(2-
-hidroxi-propil)-carbâmico

723 mg (4,1 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 61% da mesma maneira que na Preparação 6-(1), com a exceção de que foram usados 500 mg de (R)-1-amino-propano-2-ol (6,65 mmol).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,91 (1H, brs), 3,95~3,85 (1H, m), 3,30~3,22 (1H, m), 3,05~2,95 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,16 (3H, d, $J=4\text{Hz}$)

Massa (EI) 176 ($M^+ + 1$)

(2) Síntese de éster de etilo do ácido (R)-(2-t-
-butoxicarbonilamino-1-metil-etoxi)-acético

4,5 g (17,1 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 60% da mesma maneira que na Preparação 10-(1), com a exceção de que foram usados 4,93 g (28,1 mmol) de éster de t-butilo do ácido (R)-(2-hidroxi-propil)-carbâmico (produto do Passo 1).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,39 (1H, s), 4,23 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 4,09 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 4,00 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3,60~3,35 (1H, m), 3,35~3,15 (1H, m), 3,10~3,04 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,31 (3H, t, $J=4\text{Hz}$), 1,16 (3H, d, $J=4\text{Hz}$)

Massa (EI) 262 ($M^+ + 1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de éster de etilo do ácido (R)-(2-amino-1-metil-etoxi)-acético

2,8 g (14 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 81% da mesma maneira que na Preparação 10-(2), com a exceção de que foram usados 4,5 g (17,1 mmol) de éster de etilo do ácido (R)-(2-*t*-butoxicarbonilamino-1-metil-etoxi)-acético (produto do Passo 1).

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,55 (2H, s), 4,25 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 4,22 (1H, d, $J=20\text{Hz}$), 4,03 (1H, d, $J=20\text{Hz}$), 3,80~3,70 (1H, m), 3,27~3,23 (1H, m), 3,03~2,97 (1H, m), 1,29 (3H, t, $J=4\text{Hz}$), 1,23 (3H, d, $J=4\text{Hz}$)

Massa (EI) 200 (M^++1)

PREPARAÇÃO 120: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido (S)-5-amino-4-metil-pentanóico

(1) Síntese de éster de metilo do ácido (R)-3-azido-2-metil-propiónico

Éster de metilo do ácido (R)-3-metanossulfonilo-xi-2-metil-propiónico foram obtidos da mesma maneira que na Preparação 1-(4) usando 5 g de éster de metilo do ácido (R)-3-hidroxí-2-metil-propiónico (42,3 mmol), o qual foi usado na reacção seguinte sem qualquer purificação adicional.

Éster de metilo do ácido (R)-3-metanossulfonilo-xi-2-metil-propiónico foi dissolvido em 100 mL de dimetil-formamida, e em seguida 8,2 g (126 mmol) de azoteto de sódio foi adicionado a isso a 60 °C, seguido por agitação

durante 24 horas. Depois da adição de 400 mL de acetoacetato de etilo e lavagem com água, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por destilação sob pressão reduzida, e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 2 g (13,9 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 32%.

2 g (13,9 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 32% da mesma maneira que na Preparação 7-(1), Preparação 7-(2) em sequência, com a exceção de que foram usados éster de metilo do ácido (R)-3-metanossulfoniloxi-2-metil-propiónico e 5 g (42,3 mmol) de éster de metilo do ácido (R)-3-hidroxi-2-metil-propiónico.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3,71 (3H, s), 3,54~3,52 (1H, m), 3,40~3,30 (1H, m), 2,80~2,65 (1H, m), 1,20 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$)

Massa (EI) 144 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Síntese de éster de metilo do ácido (R)-3-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico

1,9 g (8,7 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 63% da mesma maneira que na Preparação 7-(3), usando 2 g (13,7 mmol) de éster de metilo do ácido (R)-3-azido-2-metil-propiónico obtido no Passo (1) acima.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,92 (1H, brs), 3,70 (3H, s), 3,31~3,20 (2H, m), 2,70~2,55 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,15 (3H, d, $J=12\text{Hz}$)

Massa (EI) 218 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido (R)-(3-hidroxi-2-metil-propil)-carbâmico

900 mg (4,7 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 54% da mesma maneira que na Preparação 7-(4), usando 1,9 g (8,7 mmol) de éster de metilo do ácido (R)-3-*t*-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico obtido no Passo (2) acima.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,78 (1H, brs), 3,55~3,50 (1H, m), 3,33~3,20 (2H, m), 3,05~2,98 (1H, m), 1,75~1,65 (1H, m), 1,46 (9H, s), 0,87 (3H, d, $J=12\text{Hz}$)

Massa (EI) 190 (M^++1)

(4) Síntese de éster de *t*-butilo do ácido (R)-(2-metil-3-oxo-propil)-carbâmico

850 mg (4,5 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 95% da mesma maneira que na Preparação 6-(2), com a exceção de que foram usados 900 mg (4,7 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido (R)-(3-hidroxi-2-metil-propil)-carbâmico obtido no Passo (3) acima.

Massa (EI) 188 (M^++1)

(5) Síntese de éster de metilo do ácido (S)-5-*t*-butoxicarbonilamino-4-metil-2-pentenóico

1,19 g (4,4 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 97% da mesma maneira que na Preparação 6-(3), com a exceção de que foram usados

850 mg (4,5 mmol) de éster de *t*-butilo do ácido (R)-(2-metil-3-oxo-propil)-carbâmico obtido no Passo (4) acima.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 6,84 (1H, dd, $J=15\text{Hz}$, 10Hz), 5,84 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4,55 (1H, brs), 3,72 (3H, s), 3,25-3,15 (1H, m), 3,06~3,00 (1H, m), 2,54~2,47 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,03 (3H, d, $J=15\text{Hz}$)

Massa (EI) 244 ($\text{M}^+ + 1$)

(6) Síntese de éster de metilo do ácido (S)-5-*t*-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanóico

790 mg (3,2 mmol) foram obtidos com um rendimento de 72% da mesma maneira que na Preparação 7-(7), com a exceção de que foram usados 1,09 g (4,4 mmol) de éster de metilo do ácido (S)-5-*t*-butoxicarbonilamino-4-metil-2-pentenóico obtido no Passo (5) acima.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,90 (1H, brs), 3,67 (3H, s), 3,06~2,84 (2H, m), 2,43~2,27 (2H, m), 1,75~1,58 (2H, m), 1,48~1,44 (1H, m), 1,44 (9H, s), 0,88 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$)

Massa (EI) 246 ($\text{M}^+ + 1$)

(7) Síntese de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido (S)-5-amino-4-metil-pentanóico

570 mg (3,1 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 96% da mesma maneira que na Preparação 1-(4), com a exceção de que foram usados 790 mg (3,2 mmol) de éster de metilo do ácido (S)-5-*t*-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanóico obtido no Passo (6) acima.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 3,69 (3H, s), 2,94~2,89 (1H, m), 2,79~2,74 (1H, m), 2,52~2,36 (2H, m), 1,86~1,74 (2H, m), 1,54~1,47 (1H, m), 1,04 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$)

Massa (EI) 182 (M^++1)

PREPARAÇÃO 121: SÍNTESE DE

(3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5S)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]-butanoato de *t*-butilo

770 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 54% da mesma maneira que na Preparação 42, com a exceção de que foram usados éster de *t*-butilo do ácido 3S-*t*-butoxicarbonilamino-4-oxo-butírico (produto da Preparação 41) e 700 mg (3,85 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido (S)-5-amino-4-metil-pentanóico (produto da Preparação 120).

^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,37 (1H, d, $J = 7,0\text{ Hz}$), 4,1-4,2 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 2,9 (1H, m), 2,3-2,6 (4H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,0 (3H, d, $J=7,0\text{ Hz}$)

Massa (m/e) 371 ($\text{M}+1$)

Preparação 122: Síntese de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5S)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]-butanóico

528 mg do composto mencionado em título foram obtidos num rendimento total de 81% da mesma maneira que na Preparação 43, com a exceção de que foram usados 770 mg (0,97 mmol) de (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5S)-5-

metil-2-oxopiperidin-1-il]-butanoato *t*-butilo (produto da Preparação 121).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,6 (1H, m), 3,4-3,7 (3H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 2,3-2,6 (4H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,01 (3H, d, $J=6,5\text{Hz}$)

Massa (m/e) 315 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 123: SÍNTESE DE

[(2-Amino-1-metiletil)tio]acetato de metilo

(1) Síntese de 3-[(2-metoxi-2-oxoetil)tio]butanoato de *t*-butilo

Uma mistura de tioglicolato de metilo (0,8 mL, 8,9 mmol), piperidina (0,12 mL, 1,2 mmol) e 2 g (14 mmol) de crotonato de *t*-butilo foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas, seguido por destilação sob pressão reduzida. A solução reaccional foi purificada por cromatografia em coluna para dar 2,05 g (8,2 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 92%.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,74 (3H, s), 3,34~3,25 (2H, m), 2,57 (1H, dd, $J=6,0\text{Hz}$, $15,2\text{Hz}$), 2,37 (1H, dd, $J=8,4\text{Hz}$, $15,6\text{Hz}$), 1,84 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $7,2\text{Hz}$), 1,45 (9H, s), 1,34 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$)

Massa (EI) 249 (M^++1)

(2) Síntese de ácido 3-[(2-metoxi-2-oxoetil)tio]-butanóico

1,5 g (6,0 mmol) de 3-[(2-metoxi-2-oxoetil)tio]butanoato de *t*-butilo (produto do Passo 1) foi agitada à

temperatura ambiente com 10 mL de diclorometano e 5 mL de ácido trifluoroacético durante 6 horas, seguido por destilação sob pressão reduzida. Depois da adição de 40 mL de acetoacetato de etilo e lavagem com água, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi separado por destilação sob pressão reduzida e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 1 g (5,1 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 85%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3,75 (3H, s), 3,39~3,27 (3H, m), 2,73 (1H, dd, $J=6,4\text{Hz}$, 16Hz), 2,55 (1H, dd, $J=7,6\text{Hz}$, 16Hz), 1,39 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$)

Massa (EI) 193 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Síntese de [(2-amino-1-metiletil)tio]acetato de metilo

300 mg (1,56 mmol) de ácido 3-[(2-metoxi-2-oxoetil)tio]butanóico (produto do Passo 2) foram dissolvidos em 12 mL de tetra-hidrofurano, e em seguida 0,55 mL (3,93 mmol) de trietilamina foram adicionados gota a gota àquilo. 0,4 mL (3,08 mmol) de cloroformato de isobutilo foram adicionados gota a gota a 0 °C. Após agitação durante 1 hora, uma solução na qual 1,8 g (27,6 mmol) de azoteto de sódio foram dissolvidos em 6 mL de água foi vertida na mistura resultante, e em seguida a reacção foi conduzida durante 30 minutos. Depois da adição de 50 mL de acetoacetato de etilo e aquecimento com água, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. Depois

do solvado ter sido separado por destilação sob pressão reduzida, a solução resultante foi usada sem qualquer purificação adicional.

A solução foi dissolvida em 5 mL de benzeno, e em seguida trietilamina (0,45 mL, 3,2 mmol) e álcool 4-metoxi-benzílico (0,39 mL, 3,12 mmol) foram adicionados à mistura, seguido por agitação a 80 °C durante 1 hora. O solvente foi separado por destilação sob pressão reduzida, e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para se obter [(2-(4-metoxibenzilamino)-1-metil-etil)tio]acetato de metilo.

O composto acima foi agitado com 4 mL de diclorometano e 2 mL de ácido trifluoroacético à temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi separado por destilação sob pressão reduzida e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 250 mg (1,4 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 89%.

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,05 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,45~3,30 (2H, m), 3,27~3,20 (1H, m), 3,15~3,05 (1H, m), 2,90~2,78 (1H, m), 1,40 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$)

Massa (EI) 164 (M^++1)

PREPARAÇÃO 124: SÍNTESE DE

(3S)-3-[(*t*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2-metil-5-oxotiomorfolin-4-il)-butanoato de *t*-butilo

210 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 75% da mesma maneira que na

Preparação 42, com a exceção de que foram usados éster de *t*-butilo do ácido 3*S*-*t*-butoxicarbonilamino-4-oxo-butírico (produto da Preparação 41) e 200 mg (0,72 mmol) de [(2-amino-1-metiletil)tio]acetato de metilo obtido na Preparação 123.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,21 (1H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 3,7-3,8 (3H, m), 3,2-3,3 (3H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 2,3-2,4 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,2-1,3 (3H, m)

Massa (*m/e*) 389 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 125: SÍNTESE DE

Ácido (3*S*)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(2-metil-5-oxotiomorfolin-4-il)-butanóico

50 mg do composto mencionado em título foram obtidos num rendimento total de 28% da mesma maneira que na Preparação 43, com a exceção de que foram usados 210 mg (0,54 mmol) de (3*S*)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(2-metil-5-oxotiomorfolin-4-il)-butanoato de *t*-butilo obtido na Preparação 124.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,61 (1H, br s), 3,5-3,8 (4H, m), 3,2-3,4 (3H, m), 2,5-2,7 (3H, m), 1,41 (9H, s), 1,29 (3H, d, *J* = 7,0 Hz)

Massa (*m/e*) 233 (*M*-*t*Boc)

PREPARAÇÃO 126: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto da 2-metil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-*d*]pirimidina

**(1) Síntese de 2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de
t-butilo**

1,3 mL de etóxido de sódio (solução 21% *m/m* em etanol) foram adicionados à temperatura ambiente a uma solução na qual 283 mg (3,0 mmol) de sal hidrocloreto da acetamidina foram dissolvidos em 5 mL de etanol absoluto. Após agitação de 15 minutos, à mistura resultante, foram adicionados uma solução na qual 590 mg (2,0 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)-piperidin-1-carboxilato de t-butilo obtido na Preparação 47 foi diluída com 5 mL de etanol absoluto. A mistura resultante foi aquecida a 80 °C e agitada durante 18 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o etanol foi separado por destilação sob pressão reduzida, seguido por lavagem com salina, a qual foi diluída com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi separado por destilação sob pressão reduzida e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 10:1) para dar 98 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 16%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,70 (2H, s), 3,72 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,00 (2H, br s), 1,50 (9H, s)

Massa (m/e) 318 ($M+1$)

**(2) Síntese de sal hidrocloreto de 2-metil-4-
-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-
[3,4-d]pirimidina**

70 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 90% da mesma maneira que na Preparação 49, usando 98 mg (0,306 mmol) de 2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (1) acima.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,45 (2H, s), 3,59 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,29 (2H, m), 2,72 (3H, s)

Massa (m/e) 218 (M+1)

PREPARAÇÃO 127: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2,4-bis(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra- -hidropirido[3,4-*d*]pirimidina

(1) Síntese de 2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidro- pirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*- butilo

800 mg (2,71 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)-piperidín-1-carboxilato de *t*-butilo obtido na Preparação 47 e 455 mg (4,06 mmol) de trifluoroacetamidina foram agitados em 25 mL de etanol durante 15 horas, com aquecimento a 90 °C. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o etanol foi removido, em seguida a solução resultante foi diluída com acetato de etilo, seguido por lavagem com salina. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi separado por destilação sob pressão reduzida e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etilo 10:1) para dar 230 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 23%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,67 (2H, s), 3,72 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,12 (2H, br s), 1,52 (9H, s)

Massa (m/e) 372 ($M+1$)

(2) Síntese de sal hidrocloreto de 2,4-bis(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina

184 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 96% da mesma maneira que na Preparação 49, com a exceção de que foram usados 230 mg (0,62 mmol) de 2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (1) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,66 (2H, s), 3,69 (2H, t, J = 7,5Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,5 Hz)

Massa (m/e) 272 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 128: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-etil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de propanoimidamida

9,07 mL (18,14 mmol) de trimetilalumínio (2,0 M em tolueno) foram adicionados gota a gota a 40 mL de tolueno contendo 971 mg (18,1 mmol) de cloreto de amônio à temperatura ambiente. Após agitação durante 1,5 horas, 1 g (18,1 mmol) de propionitrilo foi adicionado a isso, seguido por aquecimento a 85 °C durante 9 horas. Após completamento da reacção, a solução resultante foi arrefecida e em

seguida vertida em 100 mL de clorofórmio contendo 200 g de gel de sílica, seguido por filtração. O resíduo foi lavado com 100 mL de metanol e em seguida foi conduzida uma destilação para dar 1,01 g (14 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 77%.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 2,46~2,44 (2H, m), 1,28~1,24 (3H, m)

Massa (EI) 73 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Síntese de 2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo

160 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 9% da mesma maneira que na Preparação 48, com a exceção de que foram usados 1,6 g (1,69 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo obtido na Preparação 47 e 508 mg (7,04 mmol) de propanoimidamida obtido no Passo (1) acima.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,70 (2H, s), 3,72 (2H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,0 (2H, m), 3,0 (2H, q, $J = 7,5\text{ Hz}$), 1,50 (9H, s), 1,37 (3H, t, $J = 7,5\text{ Hz}$)

Massa (m/e) 332 ($\text{M} + 1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-etil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina

60 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 54% da mesma maneira que na

Preparação 49, com a exceção de que foram usados 160 mg (0,62 mmol) de 2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,29 (2H, s), 3,42 (2H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,12 (2H, br s), 2,98 (2H, q, $J = 7,5\text{ Hz}$), 1,32 (3H, t, $J = 7,5\text{ Hz}$)

Massa (m/e) 232 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 129: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo

820 mg (2,78 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)-piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo obtido na Preparação 47 e 585 mg (3,61 mmol) de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoimida foram adicionados a 50 mL de isopropanol, em seguida 10 mL de BF_3OEt_2 (3%: quantidade catalisadora) foi adicionado gota a gota, e a mistura resultante foi aquecida a $120\text{ }^\circ\text{C}$ e agitada durante 17 horas. 1-2 gotas de bicarbonato de sódio saturado foram adicionadas à temperatura ambiente, seguido por arrefecimento até à temperatura ambiente. O isopropanol foi separado por destilação sob pressão reduzida e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de

etilo 10:1) para dar 690 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 59%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,84 (2H, s), 3,77 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 3,11 (2H, br s), 1,50 (9H, s)

[1803] Massa (m/e) 422 ($M+1$)

(2) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

506 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 96% da mesma maneira que na Preparação 49, com a exceção de que foram usados 690 mg (0,08 mmol) de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (1) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,65 (2H, s), 3,66 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 3,40 (2H, m)

Massa (m/e) 322 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 130: SÍNTESE DE
Sal hidrocloreto de 2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 2-metilpropanoimidamida

14,5 mL (29 mmol) de trimetilalumínio (solução 2,0 M em tolueno) foram adicionados gota a gota a 20 mL de tolueno contendo 1,55 g (28,9 mmol) de cloreto de amônio à temperatura ambiente. Após agitação durante 1,5 horas, 2 g (28,9 mmol) de isobutironitrilo foi adicionado a isso e a

mistura resultante foi aquecida a 85 °C durante 9 horas. Após completamento da reacção, a solução reaccional foi vertida em 200 mL de clorofórmio contendo 500 g de gel de sílica e filtrada. O resíduo foi lavado com 200 mL de metanol e uma destilação foi conduzida para dar 2,3 g (26,7 mmol) do composto mencionado em título com um rendimento de 92%.

Massa (EI) 87 ($M^+ + 1$)

(2) Síntese de 2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de t-butilo

174 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 17% da mesma maneira que na Preparação 61, com a excepção de que foram usados 900 mg (3,05 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo obtido na Preparação 47 e 394 mg (4,58 mmol) de 2-metilpropanoimidamida obtida no Passo (1) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,68 (2H, s), 3,70 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 3,21 (1H, m), 2,96 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,33 (6H, d, $J = 7,0$ Hz)

Massa (m/e) 346 ($M+1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina

80 mg do composto mencionado em título foram

obtidos com um rendimento de 56% da mesma maneira que na Preparação 49, com a exceção de que foram usados 174 mg (0,5 mmol) de 2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,71 (2H, s), 3,59 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 3,22 (3H, m), 1,33 (6H, d, $J = 7,0\text{ Hz}$)

Massa (m/e) 246 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 131: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-*t*-butil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 2-*t*-butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo

29 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 3,4% da mesma maneira que na Preparação 48, com a exceção de que foram usados 700 mg (2,37 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo obtido na Preparação 47 e 356 mg (3,56 mmol) de 2,2-dimetilpropanoimidamida.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,67 (2H, s), 3,71 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 2,96 (2H, m), 1,51 (9H, s), 1,39 (9H, s)

Massa (m/e) 360 ($M+1$)

(2) Síntese de sal hidrocloreto de 2-*t*-butil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina

18 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 90% da mesma maneira que na Preparação 49, com a exceção de que foram usados 29 mg (0,08 mmol) de 2-*t*-butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (1) acima.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,45 (2H, s), 3,56 (2H, t, J = 6,0Hz), 3,22 (2H, br t, J = 6,0 Hz), 1,39 (9H, s)

Massa (m/e) 260 (M+1)

PREPARAÇÃO 132: SÍNTESE DE

**{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-
-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]-
pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo**

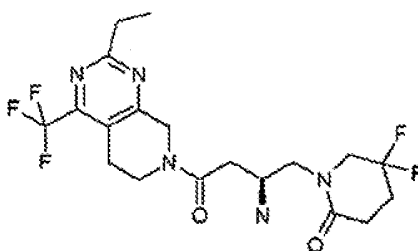
21 mg (0,038 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 82% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 16 mg (0,047 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarboxil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 12 mg (0,046 mmol) de sal hidrocloreto de 2-etil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-*d*]pirimidina obtido na Preparação 128.

NMR: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,79~5,77 (1H, brs), 4,89~4,78 (1H, m), 4,73~4,64 (1H, m), 4,25~4,15 (1H, m), 3,90~3,80 (1H, m), 3,74~3,71 (3H, m), 3,60~3,52 (2H, m), 3,05~2,97 (4H, m), 2,85~2,79 (1H, m), 2,60~2,50 (3H, m), 2,32~2,20 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,38-1,34 (3H, m)

Massa (EI) 550 (M⁺+1)

EXEMPLO 72: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 1-[(2S)-2-amino-4-(2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5,5-difluoropiperidin-2-ona



13 mg (0,026 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 68% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 21 mg (0,038 mmol) de [(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil]-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 132.

NMR: ¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,73~4,68 (2H, m), 3,80~3,67 (4H, m), 3,56~3,53 (2H, m), 3,38~3,36 (1H, m), 3,00~2,97 (1H, m), 2,91~2,85 (3H, m), 2,69~2,45 (4H, m), 2,27~2,22 (2H, m), 1,27~1,13 (3H, m)

Massa (EI) 450 (M⁺+1)

Preparação 133: Síntese de

(1S)-(3-[2-Etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxopropil)carbamato de *t*-butilo

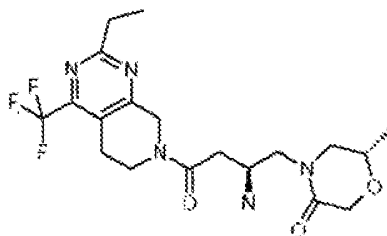
13 mg (0,024 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 51% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 15 mg (0,047mmol) de ácido 3S-3-[(t-butoxicarbonil)-amino]-4-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]butanóico obtido na Preparação 55 e 12 mg (0,046 mmol) de sal hidrocloreto de 2-etil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 128).

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,82~5,77 (1H, brs), 4,90~4,78 (1H, m), 4,75~4,64 (1H, m), 4,24~4,09 (3H, m), 3,93~3,83 (2H, m), 3,76~3,74 (1H, m), 3,69~3,62 (1H, m), 3,53~3,47 (1H, m), 3,37~3,30 (2H, m), 3,03~2,97 (4H, m), 2,88~2,81 (1H, m), 2,59~2,49 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,38~1,34 (3H, m), 1,27~1,24 (3H, m)

Massa (EI) 530 ($\text{M}^+ + 1$)

EXEMPLO 73: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de (6S)-4-[(2S)-2-amino-4-(2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-6-metilmorfolin-3-ona



9 mg (0,019 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 79% da mesma

maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 13 mg (0,024 mmol) de (1S)-(3-[2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxopropil)-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 133.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,92~4,79 (2H, m), 4,21~ 4,14 (2H, m), 3,97~3,92 (2H, m), 3,87~3,83 (1H, m), 3,71~ 3,68 (1H, m), 3,56~3,53 (2H, m), 3,37~3,33 (2H, m), 3,10~ 2,97 (4H, m), 2,83~2,70 (1H, m), 2,69~2,61 (1H, m), 1,39~ 1,35 (3H, m), 1,26 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$)

Massa (EI) 430 (M^++1)

Preparação 134: Síntese de

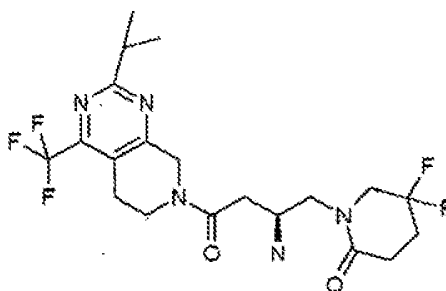
{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

26 mg (0,046 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 50% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 34 mg (0,10 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarboxil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57 e 26 mg (0,092 mmol) de sal hidrocloreto de 2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 130).

Massa (EI) 564 (M^++1)

EXEMPLO 74: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto da 1-{(2S)-2-amino-4-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutill-5,5-difluoropiperidin-2-ona



20 mg (0,040 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 86% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 26 mg (0,046 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 134.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,79~4,68 (2H, m), 3,83~3,66 (4H, m), 3,55~3,48 (2H, m), 3,38~3,36 (1H, m), 3,15~3,07 (1H, m), 3,01~2,85 (2H, m), 2,69~2,64 (1H, m), 2,58~2,40 (3H, m), 2,29~2,19 (2H, m), 1,24~1,14 (6H, m)

Massa (EI) 464 ($\text{M}^+ + 1$)

PREPARAÇÃO 135: SÍNTESE DE

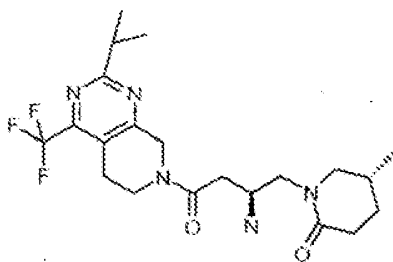
(1S)-1-[[(5R)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-(2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

24 mg (0,044 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 47% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 32,0 mg (0,10 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarboxil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 26 mg (0,092 mmol) de sal hidrocloreto de 2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 130).

Massa (EI) 542 ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 75: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 1-[(2S)-2-amino-4-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-5-metilpiperidin-2-ona



18 mg (0,037 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 84% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 24 mg (0,044 mmol) de (1S)-1-[[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil]-carbamato de t-butilo obtido na Preparação 135.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,86~4,78 (2H, m), 3,92~3,83 (2H, m), 3,67~3,62 (1H, m), 3,52~3,48 (2H, m), 3,41~3,37 (1H, m), 3,25~3,20 (1H, m), 3,25~3,20 (2H, m), 3,10~3,00 (1H, m), 2,78~2,72 (1H, m), 2,65~2,58 (1H, m), 2,46~2,32 (2H, m), 2,05~2,00 (1H, m), 1,87~1,80 (1H, m), 1,58~1,47 (1H, m), 1,36~1,36 (6H, m), 1,04 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$)

Massa (EI) 442 (M^++1)

PREPARAÇÃO 136: SÍNTESE DE

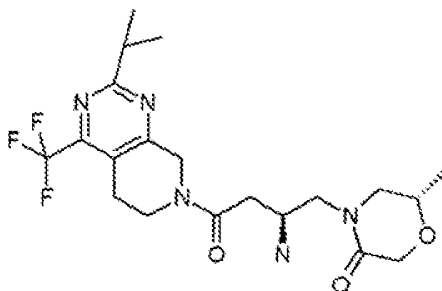
(1S)-{[(2R)-2-Metil-5-oxomorfolin-4-il]metil}-3-(2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

24 mg (0,044 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 47% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 32,0 mg (0,10 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]butanóico obtido na Preparação 55 e 26 mg (0,092 mmol) de sal hidrocloreto 2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 130).

Massa (EI) 544 (M^++1)

EXEMPLO 76: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de (6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona



21 mg (0,043 mmol) do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 97% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 24 mg (0,044 mmol) de (1S)-1-[[(2R)-2-metil-5-oxo-morfolin-4-il]metil]-3-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil]-carbamato de t-butilo obtido na Preparação 136.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 4,80~4,78 (2H, m), 4,20~ 4,08 (2H, m), 3,98~3,79 (3H, m), 3,59~3,52 (2H, m), 3,45~ 3,32 (3H, m), 3,25~3,20 (1H, m), 3,09~2,94 (2H, m), 2,74~ 2,69 (1H, m), 2,61~2,53 (1H, m), 1,36~1,34 (6H, m), 1,25 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$)

Massa (EI) 444 (M^++1)

PREPARAÇÃO 137: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[[(2R)-2-Metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxo-3-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pirazin-7(8H)-il]propil}carbamato de t-butilo

300 mg (0,77 mmol) de éster de t-butilo do ácido [1-formil-3-oxo-3-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,-4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-1S-carbâmico obtido na Preparação 24 e 152 mg (0,77 mmol) de sal hidrocloreto

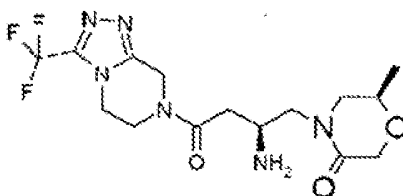
do éster de etilo do ácido (R)-(2-amino-1-metil-etoxi)-acético (produto da Preparação 119) e 325 mg (1,54 mmol) de triacetoxi-hidretoborato de sódio reagiram da mesma maneira que na Preparação 24 para dar 150 mg do composto mencionado em título com um rendimento de 40%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,8-6,0 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 3,8-4,3 (9H, m), 3,6 (1H, m), 3,2-3,4 (2H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 2,4-2,6 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,20 (3H, br d, $J = 6,0$ Hz)

Massa (m/e) 491 ($M+1$)

EXEMPLO 77: SÍNTESE DE

(6R)-4-[(2S)-2-Amino-4-oxo-4-(3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona



80 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 67% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 150 mg de {(1S)-1-[[(2R)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxo-3-[[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]propil]carbamato de t-butilo acetato de etilo/ácido clorídrico obtido na Preparação 137.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,1-4,4 (4H, m), 3,8-4,1 (4H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 2,7-3,0 (2H, m), 1,22 (3H, m)

Massa (m/e) 391 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 138: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[[(2S)-2-Metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxo-3-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pirazin-7(8H)-il]propil}carbamato de t-butilo

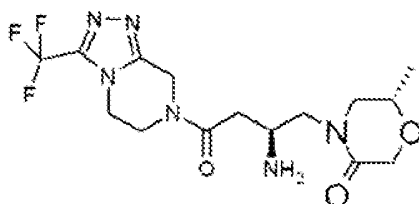
100 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 56% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 115 mg (0,36 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanóico obtido na Preparação 55 e 70 mg (0,36 mmol) de 3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, a qual foi sintetizada com referência a WO 03/004498.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,87 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 3,9-4,3 (7H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 3,2-3,4 (3H, m), 2,6-2,9 (2H, m), 1,39 (9H, s), 0,9 (3H, br d, $J = 7,0$ Hz)

Massa (m/e) 491 ($M+1$)

EXEMPLO 78: SÍNTESE DE

(6S)-4-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-(3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona



37 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 47% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que 100 mg de {(1S)-1-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil}-3-oxo-3-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-propil}carbamato de t-butilo obtido na Preparação 138 reagiram com acetato de etilo/ácido clorídrico.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,0-4,4 (7H, m), 3,8-4,0 (2H, m), 3,6-3,7 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 1,3 (3H, d, J = 6,5 Hz)

Massa (m/e) 391 (M+1)

PREPARAÇÃO 139: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[(5S)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pirazin-7(8H)-il]propil}carbamato de t-butilo

30 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 38% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 50 mg (0,16 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5S)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]-butanóico obtido na Preparação 122 e 31 mg (0,16 mmol) de 3-(trifluorometil)-

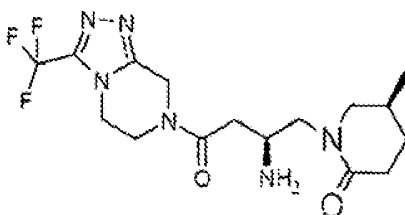
-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina sintetizada com referência a WO 03/004498.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,97 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 3,9-4,3 (6H, m), 3,3-3,7 (3H, m), 2,7-3,0 (2H, m), 2,2-2,5 (3H, m), 1,7-2,0 (2H, m), 1,39 (9H, s), 0,99 (3H, br d, J = 6,5 Hz)

Massa (m/e) 489 (M+1)

EXEMPLO 79: SÍNTESE DE

(5S)-1-[(2S)-2-Amino-4-oxo-4-(3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona



11,6 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 49% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 30 mg de {(1S)-1-[(5S)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 139.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, m), 4,0-4,4 (4H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 2,7-3,1 (3H, m), 2,37 (2H, br), 1,9-2,1 (1H, br s), 1,8-1,9 (1H, m), 1,4-1,6 (1H, m), 1,03 (3H, m)

Massa (m/e) 389 (M+1)

PREPARAÇÃO 140: SÍNTESE DE

**[(1S)-3-[2,4-Bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-
pirimidin-7(6H)-il]-1-{[(5S)-5-metil-2-oxopiperidin-1-
-il]metil}-3-oxopropil]carbamato de t-butilo**

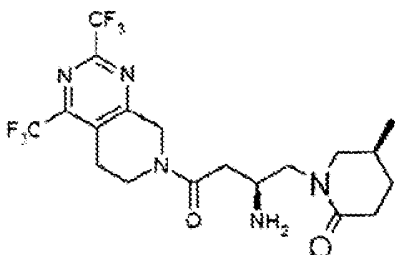
3 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 6,4% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 26 mg (0,08 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5S)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]-butanóico obtido na Preparação 122 e 25 mg (0,08 mmol) de sal hidrocloreto de 2,4-bis(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]-pirimidina (produto da Preparação 127).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,94 (1H, m), 4,8-5,1 (2H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 3,7-3,8 (2H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 3,1-3,3 (2H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 2,3-2,5 (3H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 1,6-1,7 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,01 (3H, d, J = 7 Hz)

Massa (m/e) 568 (M+1)

EXEMPLO 80: SÍNTESE DE

**(5S)-1-{(2S)-2-Amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5-
-metilpiperidin-2-ona**



2,3 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 93% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 3,0 mg de [(1S)-3-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-1-{[(5S)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]-metil}-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 140.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,8-5,0 (2H, m), 3,8-4,0 (1H, m), 3,3-3,7 (5H, m), 3,0-3,2 (3H, m), 2,5-2,7 (2H, m), 2,3-2,4 (2H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 1,4-1,5 (1H, m), 1,02 (3H, m)

Massa (m/e) 468 (M+1)

PREPARAÇÃO 141: SÍNTESE DE

{(1S)-1-{[(5R)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-(2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il)-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

137 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 64% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 131 mg (0,418 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 106 mg (0,418 mmol) de sal hidrocloreto de 2-metil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 126.

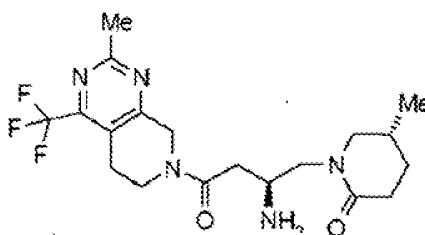
¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,88 (1H, brs), 4,89-4,78 (1H, m), 4,76-4,64 (1H, m), 4,17-4,10 (1H, m), 3,78-3,73 (1H, m), 3,62-3,48 (2H, m), 3,39-3,33 (1H, m), 3,11-2,96 (3H, m),

2,84-2,79 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,60-2,20 (3H, m), 1,96-1,93 (1H, m), 1,84-1,81 (1H, m), 1,49-1,42 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,00 (3H, d, J=6,8Hz)

Massa (m/e) 414 (M+1-Boc)

EXEMPLO 81: SÍNTESE DE

(5R)-1-((2S)-2-Amino-4-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona



99 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 83% da mesma maneira que no Exemplo 1, com a exceção de que foram usados 137 mg (0,267 mmol) de ((1S)-1-([(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil)-3-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil)carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 141.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,89-4,79 (2H, m), 3,94-3,91 (1H, m), 3,89-3,81 (1H, m), 3,77-3,73 (1H, m), 3,67-3,61 (1H, m), 3,56-3,52 (1H, m), 3,41-3,52 (1H, m), 3,14-3,08 (2H, m), 3,02-2,98 (1H, m), 2,90-2,66 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,50-2,33 (2H, m), 2,05-2,00 (1H, m), 1,89-1,84 (1H, m), 1,59-1,49 (1H, m), 1,07 (3H, d, J=6,8Hz)

Massa (m/e) 414 (M+1)

PREPARAÇÃO 142: SÍNTESE DE

{ (1S)-3-[2,4-Bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-
 pirimidin-7(6H)-il]-1-{ [(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-
 -il]metil}-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

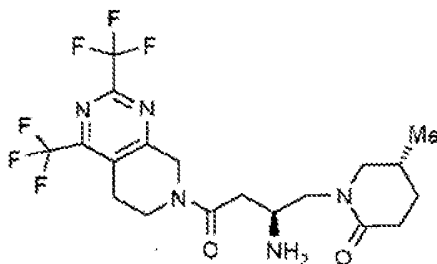
28 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 24% da mesma maneira que na Preparação 42, com a exceção de que 64 mg (0,205 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 reagiram com 63 mg (0,205 mmol) de sal hidrocloreto de 2,4-bis(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]-pirimidina (produto da Preparação 127).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,96-5,91 (1H, m), 5,08-4,88 (1H, m), 4,90-4,67 (1H, m), 4,15-4,10 (1H, m), 4,03-3,80 (2H, m), 3,62-3,57 (1H, m), 3,53-3,44 (1H, m), 3,40-3,31 (1H, m), 3,27-3,01 (3H, m), 2,90-2,79 (1H, m), 2,57-2,17 (4H, m), 1,94 (1H, brs), 1,81 (1H, brs), 1,42-1,40 (9H, m), 1,01 (3H, d, J=6,4Hz)

Massa (m/e) 468 (M+1-Boc)

Exemplo 82: Síntese de

(5R)-1-{ (2S)-2-Amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-
 -hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5-
 -metilpiperidin-2-ona



33 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 80% da mesma maneira que no Exemplo 1, com a exceção de que foram usados 47 mg (0,083 mmol) de {(1S)-3-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 142.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 5,05-4,89 (2H, m), 3,98-3,90 (2H, m), 3,73-3,70 (1H, m), 3,64-3,49 (2H, m), 3,42-3,30 (3H, m), 3,24 (1H, brs), 3,13-3,05 (2H, m), 2,88-2,81 (1H, m), 2,75-2,62 (1H, m), 2,49-2,36 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 1,86 (1H, brs), 1,60-1,48 (1H, m), 1,06 (3H, d, J=6,4Hz)

Massa (*m/e*) 468 (M+1)

PREPARAÇÃO 143: SÍNTESE DE

{(1S)-3-[2,4-Bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

42 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 51% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 46,4 mg (0,138 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-

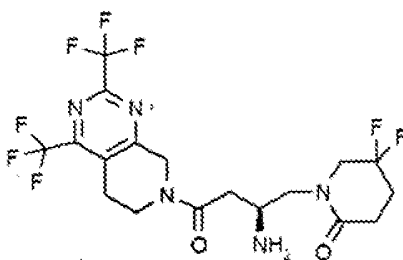
-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-butanóico obtido na Preparação 57 e 42,5mg (0,138 mmol) de sal hidrocloreto de 2,4-bis(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]-pirimidina (produto da Preparação 127).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,83-5,79 (1H, m), 5,05-4,91 (1H, m), 4,89-4,78 (1H, m), 4,17 (1H, brs), 4,00-3,58 (5H, m), 3,52-3,48 (1H, m), 3,20-3,12 (2H, m), 2,85-2,78 (1H, m), 2,59-2,48 (3H, m), 2,29-2,25 (2H, m), 1,48-1,40 (9H, m)

Massa (m/e) 490 ($M+1$ -Boc)

EXEMPLO 83: SÍNTESE DE

1-{ (2S)-2-Amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5,5-difluoropiperidin-2-ona



21 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 56% da mesma maneira que no Exemplo 1, com a exceção de que foram usados 42 mg (0,071 mmol) de {(1S)-3-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 143.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,05-4,92 (2H, m), 3,98-3,91 (2H, m),

3,85-3,79 (2H, m), 3,70-3,59 (2H, m), 3,54-3,48 (1H, m),
3,36-3,33 (2H, m), 3,24 (1H, brs), 3,14 (1H, brs), 2,83-
2,76 (1H, m), 2,72-2,53 (3H, m), 2,43-2,34 (2H, m)

Massa (m/e) 490 (M+1)

PREPARAÇÃO 144: SÍNTESE DE

**{ (1S)-3-[2,4-Bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-
pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-
-il]metil]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo**

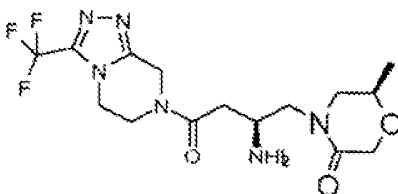
14 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 17% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 43,7 mg (0,138 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanóico obtido na Preparação 55 e 42,5 mg (0,138 mmol) de sal hidrocloreto de 2,4-bis(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]-pirimidina (produto da Preparação 127).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,85-5,83 (1H, m), 5,09-4,92 (1H, m),
4,95-4,78 (1H, m), 4,23-4,08 (3H, m), 4,04-3,76 (3H, m),
3,73-3,66 (1H, m), 3,46-3,38 (1H, m), 3,36-3,21 (2H, m),
3,18-3,10 (2H, m), 2,96-2,81 (1H, m), 2,61-2,50 (1H, m),
1,43-1,41 (9H, m), 1,28-1,24 (3H, m)

Massa (m/e) 470 (M+1-Boc)

EXEMPLO 84: SÍNTESE DE

**(6S)-4-{ (2S)-2-Amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-6-
-metilmorfolin-3-ona**



6,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 59% da mesma maneira que no Exemplo 1, com a exceção de que foram usados 14 mg (0,023 mmol) de {(1S)-3-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo obtido na Preparação 144.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,89-4,80 (2H, m), 4,16-4,06 (3H, m), 3,92-3,85 (4H, m), 3,55-3,50 (2H, m), 3,34-3,30 (1H, m), 3,19 (1H, brs), 3,09 (1H, brs), 2,70-2,61 (1H, m), 2,59-2,53 (1H, m), 1,23-1,20 (3H, m)

Massa (m/e) 470 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 145: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-(2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il)-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

51,6 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 59% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 55,3 mg (0,164 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-butanóico obtido na Preparação 57 e 41,7 mg (0,164 mmol) de sal hidrocloreto de

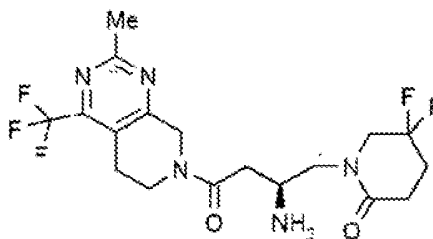
2-metil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 126.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,79-5,76 (1H, m), 4,84-4,78 (1H, m), 4,69-4,61 (1H, m), 4,18 (1H, brs), 3,88-3,80 (1H, m), 3,76-3,65 (3H, m), 3,60-3,52 (2H, m), 3,02-2,95 (3H, m), 2,82-2,73 (4H, m), 2,57-2,49 (3H, m), 2,27-2,20 (1H, m), 1,38-1,37 (9H, m)

Massa (m/e) 436 ($M+1$ -Boc)

EXEMPLO 85: SÍNTESE DE

1-{(2S)-2-Amino-4-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5,5-difluoropiperidin-2-ona



43 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 78% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 51,6 mg (0,119 mmol) de {(1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 145.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,83-4,77 (2H, m), 3,89-3,74 (4H, m), 3,68-3,60 (3H, m), 3,47-3,43 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,06

(1H, brs), 2,97 (1H, brs), 2,67-2,54 (2H, m), 2,37-2,30 (3H, m)

Massa (m/e) 436 (M+1)

PREPARAÇÃO 146: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[[(2S)-2-Metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-(2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

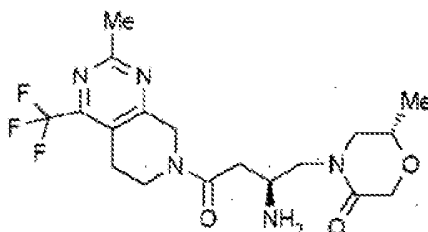
39,8 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 39% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 62,4 mg (0,197 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanóico obtido na Preparação 55 reagiram com 50 mg (0,197 mmol) de sal hidrocloreto de 2-metil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 128).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,82-5,77 (1H, m), 4,90-4,78 (1H, m), 4,75-4,63 (1H, m), 4,29-4,09 (2H, m), 3,95-3,82 (2H, m), 3,80 (1H, brs), 3,76-3,62 (1H, m), 3,53-3,45 (1H, m), 3,41-3,29 (2H, m), 3,10-2,96 (2H, m), 2,89-2,80 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,60-2,49 (1H, m), 1,43-1,42 (9H, m), 1,28-1,24 (3H, m)

Massa (m/e) 470 (M+1-Boc)

EXEMPLO 86: SÍNTESE DE

(6S)-4-{ (2S)-2-Amino-4-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-6-metilmorfolin-3-ona



26,5 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 76% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 39,8 mg (0,077 mmol) de {(1S)-1-[[{(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-metil}-3-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil]carbamato de t-butilo obtido na Preparação 146.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,83-4,77 (2H, m), 4,18-4,07 (3H, m), 3,95-3,88 (2H, m), 3,83-3,81 (1H, m), 3,58-3,52 (2H, m), 3,38-3,29 (1H, m), 3,07 (1H, brs), 2,97 (1H, brs), 2,81-2,76 (1H, m), 2,70-2,69 (3H, m), 2,67-2,60 (1H, m), 1,23 (3H, d, $J=6,1\text{Hz}$)

Massa (m/e) 416 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 147: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo

16,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 47% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 16 mg (0,067 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-

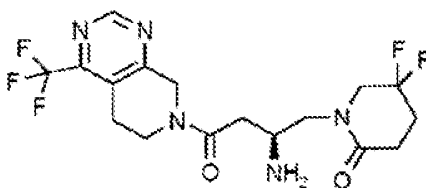
-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-butanóico obtido na Preparação 57 reagiram com 22,5 mg (0,067 mmol) de sal hidrocloreto de 4-trifluorometil-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 49).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,16-9,15 (1H, m), 5,81-5,79 (1H, m), 4,95-4,84 (1H, m), 4,81-4,70 (1H, m), 4,22-4,13 (1H, m), 3,92-3,89 (1H, m), 3,79-3,69 (3H, m), 3,65-3,52 (2H, m), 3,15-3,10 (1H, m), 3,06 (1H, brs), 2,86-2,79 (1H, m), 2,62-2,52 (3H, m), 2,36-2,22 (2H, m), 1,42-1,41 (9H, m)

Massa (m/e) 422 (M+1-BOC)

EXEMPLO 87: SÍNTESE DE

**1-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-[4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil]-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona**



9,7 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 67% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 16,4 mg (0,032 mmol) de ((1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil)carbamato de t-butilo obtido na Preparação 147.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 9,03-9,02 (1H, m), 4,84-4,73 (2H, m),

3,84-3,66 (3H, m), 3,62-3,48 (3H, m), 3,43-3,35 (1H, m),
3,06-3,03 (1H, m), 2,95 (1H, brs), 2,75-2,57 (2H, m), 2,55-
2,42 (2H, m), 2,31-2,20 (2H, m)

Massa (m/e) 422 (M+1)

PREPARAÇÃO 148: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[(2S)-2-Metil-5-oxomorfolin-4-il]metil}-3-oxo-3-
-[4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-
-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo

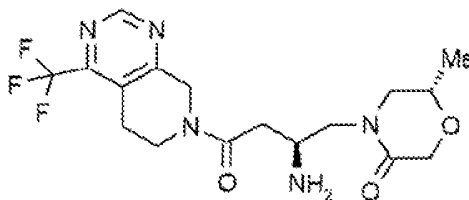
16,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 47% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 21 mg (0,067 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino-4-[[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanóico obtido na Preparação 55 reagiram com 16 mg (0,067 mmol) de sal hidrocloreto de 4-trifluorometil-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 49).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,15-9,14 (1H, m), 5,83-5,78 (1H, m), 4,96-4,84 (1H, m), 4,82-4,70 (1H, m), 4,29-4,08 (3H, m), 3,93-3,83 (2H, m), 3,77 (1H, brs), 3,70-3,63 (1H, m), 3,40-3,31 (1H, m), 3,51-3,45 (1H, m), 3,40-3,31 (2H, m), 3,20-3,00 (2H, m), 2,61-2,50 (1H, m), 1,42-1,42 (9H, m), 1,28-1,26 (3H, m)

Massa (m/e) 402 (M+1-BOC)

EXEMPLO 88: SÍNTESE DE

(6S)-4-{(2S)-2-Amino-4-oxo-4-[4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil}-6-
-metilmorfolin-3-ona



6,7 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 73% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 10,5 mg (0,021 mmol) de {(1S)-1-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-metil}-3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 148.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,11-9,10 (1H, m), 4,88-4,81 (2H, m), 4,17-4,08 (3H, m), 3,95-3,86 (2H, m), 3,85-3,81 (1H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,53-3,50 (2H, m), 3,32-3,29 (1H, m), 3,12 (1H, brs), 3,02 (1H, brs), 2,80-2,75 (1H, m), 2,66-2,58 (1H, m), 1,23 (3H, d, J=6,1Hz)

Massa (*m/e*) 402 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 149: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pirazin-7(8H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo

63 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 63% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que 43 mg (0,178 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 57

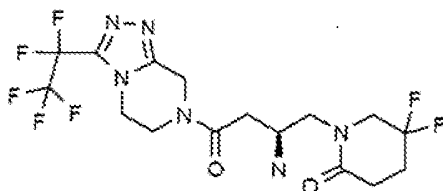
reagiram com 43 mg (0,178 mmol) de 3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina sintetizada com referência a *J.M.C.*, **48** (2005) 141-151.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,90-5,88 (1H, m), 5,13-4,77 (2H, m), 4,31-4,27 (2H, m), 4,20-4,09 (2H, m), 4,00-3,86 (1H, m), 3,73-3,63 (3H, m), 3,48-3,31 (1H, m), 2,88-2,72 (1H, m), 2,62-2,49 (2H, m), 2,43-2,39 (1H, m), 2,24-2,17 (2H, m), 1,42 (9H, s).

Massa (m/e) 461 ($M+1$ -BOC)

EXEMPLO 89: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-[3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona



24,7 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 44% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 63 mg (0,112 mmol) de ((1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]propil)carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 149.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,12-5,00 (2H, m), 4,42-4,39 (1H, m),

4,30 (1H, brs), 4,21-4,02 (2H, m), 3,89-3,75 (4H, m), 3,62-3,54 (1H, m), 3,02-2,82 (2H, m), 2,65-2,56 (2H, m), 2,43-2,35 (2H, m)

Massa (m/e) 461 (M+1)

PREPARAÇÃO 150: SÍNTESE DE

((1S)-1-[[(2S)-2-Metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxo-3-[3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pirazin-7(8H)-il]propil]carbamato de t-butilo

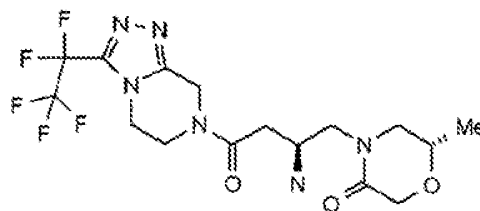
68 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 71% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que 56 mg (0,178 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanóico obtido na Preparação 55 reagiram com 43 mg (0,178 mmol) de 3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina sintetizada com referência a *JMC*, **48** (2005) 141-151.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,90-5,88 (1H, m), 5,13-4,77 (2H, m), 4,29-4,09 (5H, m), 4,05-3,95 (2H, m), 3,86-3,69 (2H, m), 3,40-3,23 (3H, m), 2,91-2,72 (1H, m), 2,60-2,50 (1H, m), 1,42 (9H, brs), 1,27-1,25 (3H, m)

Massa (m/e) 441 (M+1-BOC)

EXEMPLO 90: SÍNTESE DE

(6S)-4-{ (2S)-2-Amino-4-oxo-4-(3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona



20,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 30% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 68 mg (0,126 mmol) de {(1S)-1-[[{(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-metil}-3-oxo-3-[3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 150.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 5,11-5,00 (2H, m), 4,38 (1H, brs), 4,30 (1H, brs), 4,21-4,13 (3H, m), 4,10-4,05 (2H, m), 4,00-3,95 (1H, m), 3,80-3,75 (1H, m), 3,64-3,62 (2H, m), 3,36-3,33 (1H, m), 2,95-2,86 (1H, m), 2,82-2,76 (1H, m), 1,26 (3H, d, J = 6,0 Hz)

Massa (*m/e*) 441 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 151: SÍNTESE DE

{(1S)-3-[2,4-Bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]-pirimidin-7(6H)-il]-1-[(2-metil-5-oxotiomorfolin-4-il)-metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

24,5 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 56% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que 25 mg (0,075 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(2-metil-5-oxotio-

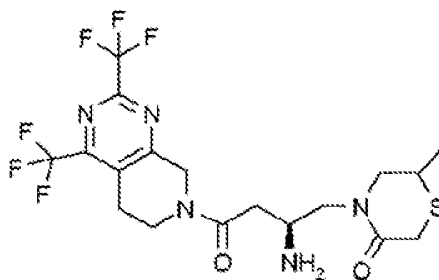
morfolin-4-il)-butanóico obtido na Preparação 125 reagiram com 23 mg (0,075 mmol) de sal hidrocloreto de 2,4-bis-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 127).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,91-5,81 (1H, m), 5,08-4,78 (2H, m), 4,13-3,98 (1H, m), 3,85-3,77 (2H, m), 3,70-3,66 (2H, m), 3,50-3,38 (2H, m), 3,27-3,22 (3H, m), 3,15-3,07 (2H, m), 2,88-2,81 (1H, m), 2,55-2,47 (1H, m), 1,42-1,40 (9H, m), 1,31-1,23 (3H, m)

Massa (m/e) 486 ($M+1$ -BOC)

EXEMPLO 91: SÍNTESE DE

**4-((2S)-2-Amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-
-metiltiomorfolin-3-ona**



14,6 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 67% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 24,5 mg (0,042 mmol) de ((1S)-3-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[2-metil-5-oxo-

tiomorfolin-4-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 151.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,00-4,85 (2H, m), 3,96-3,86 (3H, m), 3,71-3,59 (2H, m), 3,50-3,30 (5H, m), 3,22-3,19 (1H, m), 3,09 (1H, brs), 2,66-2,62 (1H, m), 2,60-2,50 (1H, m), 1,28-1,27 (3H, m)

Massa (m/e) 486 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 152: SÍNTESE DE

{(1S)-3-[2-*t*-Butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

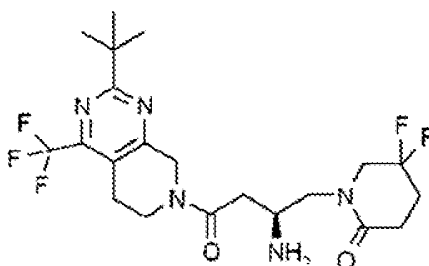
19 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 66% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 16,9 mg (0,050 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-butanóico Preparação 57 para reagiram com 13,0 mg (0,050 mmol) de sal hidrocloreto de 2-*t*-butil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-*d*]pirimidina (produto da Preparação 31).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,76 (1H, brs), 4,82 (1H, brs), 4,72-4,63 (1H, m), 4,20 (1H, brs), 3,87-3,85 (1H, m), 3,78-3,68 (3H, m), 3,62-3,53 (2H, m), 3,03-2,97 (1H, m), 2,84-2,80 (1H, m), 2,58-2,53 (4H, m), 2,29-2,20 (2H, m), 1,41-1,38 (18H, m)

Massa (m/e) 475 ($M+1\text{-BOC}$)

EXEMPLO 92: SÍNTESE DE

1-[(2S)-2-Amino-4-(2-*t*-butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutill-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona



11,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 92% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 19 mg (0,023 mmol) de [(1S)-3-[2-*t*-butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]1-1-[(5,5-di-fluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 152.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,86-4,79 (2H, m), 3,90-3,74 (4H, m), 3,50-3,43 (1H, m), 3,29 (2H, brs), 3,06 (1H, brs), 2,96 (1H, brs), 2,67-2,51 (4H, m), 2,35-2,30 (2H, m), 1,38-1,37 (9H, m)

Massa (*m/e*) 478 (M+1)

PREPARAÇÃO 153: SÍNTESE DE

[(1S)-3-[2-*t*-Butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-
[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-
-4-il]metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo

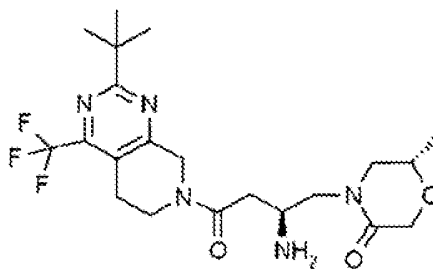
18 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 65% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 16 mg (0,050 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanóico obtido na Preparação 55 para reagir com 13 mg (0,050 mmol) de sal hidrocloreto de 2-t-butil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 131).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,75-5,74 (1H, m), 4,90-4,79 (1H, m), 4,65-4,60 (1H, m), 4,24-4,10 (3H, m), 3,92-3,87 (2H, m), 3,77-3,74 (1H, m), 3,67-3,62 (1H, m), 3,55-3,49 (1H, m), 3,40-3,31 (2H, m), 3,04-2,98 (2H, m), 2,86-2,83 (1H, m), 2,58-2,55 (1H, m), 1,43-1,42 (9H, m), 1,39-1,38 (9H, s), 1,28-1,24 (3H, m)

Massa (m/e) 458 ($M+1$ -BOC)

EXEMPLO 93: SÍNTESE DE

(6S)-4-{(2S)-2-Amino-4-[2-t-butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-6-metilmorfolin-3-ona



10,2 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 94% da mesma maneira que no

Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 18 mg (0,022 mmol) de [(1S)-3-[2-*t*-butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 153.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,86-4,75 (2H, m), 4,16-4,05 (2H, m), 3,94-3,89 (1H, m), 3,86-3,81 (1H, m), 3,55-3,50 (2H, m), 3,40-3,28 (4H, m), 3,07-3,05 (1H, m), 2,96 (1H, brs), 2,70-2,65 (1H, m), 2,57-2,52 (1H, m), 1,38-1,37 (9H, m), 1,22 (3H, d, J=6,2Hz)

Massa (*m/e*) 458 (M+1)

PREPARAÇÃO 154: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[(2-Metil-5-oxotiomorfolin-4-il)metil]-3-oxo-3-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pirazin-7(8H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo

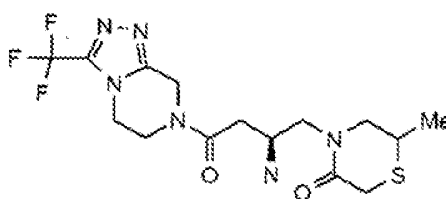
21 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 55% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 25 mg (0,075 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(2-metil-5-oxotiomorfolin-4-il)-butanóico obtido na Preparação 125 para reagir com 14,4 mg (0,075 mmol) de 3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro-8H-1,2,4-triazolo[4,3-a]-pirazina sintetizada com referência a WO 03/004498.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,95-5,86 (1H, m), 5,12-4,80 (3H, m), 4,30-4,06 (3H, m), 3,99-3,90 (2H, m), 3,67-3,53 (2H, m), 3,42-3,35 (1H, m), 3,30-3,06 (3H, m), 2,90-2,74 (1H, m), 2,52-2,47 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,29-1,28 (3H, m)

Massa (*m/e*) 407 (M+1-BOC)

EXEMPLO 94: SÍNTESE DE

**4-{ (2S)-2-Amino-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-di-
-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil}-6-
-metiltiomorfolin-3-ona**



5,8 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 34% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 21 mg (0,042 mmol) de {(1S)-1-[(2-metil-5-oxotiomorfolin-4-il)-metil]-3-oxo-3-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 154.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 5,08-4,98 (2H, m), 4,34 (1H, brs), 4,26 (1H, brs), 4,20-4,06 (2H, m), 3,74-3,69 (2H, m), 3,62 (1H, brs), 3,50-3,37 (4H, m), 3,32-3,23 (1H, m), 2,08-2,75 (1H, m), 2,68-2,62 (1H, m), 0,33-1,31 (3H, m)

Massa (*m/e*) 407 (M+1)

PREPARAÇÃO 155: SÍNTESE DE

**{ (1S)-3-(2-Etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-
-d]pirimidin-7(6H)-il)-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-
-il]metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo**

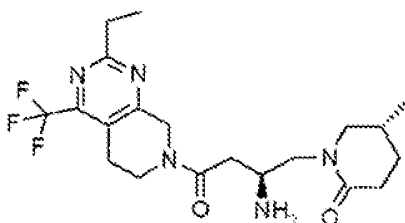
63 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 62% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 66,3 mg (0,211 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 para reagir com 41 mg (0,192 mmol) de sal hidrocloreto de 2-etil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 128).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,87 (1H, brs), 4,89-4,79 (1H, m), 4,76-4,65 (1H, m), 4,17 (1H, brs), 3,91-3,86 (1H, m), 3,78-3,75 (1H, m), 3,67-3,50 (2H, m), 3,89-3,35 (1H, m), 3,10-2,97 (6H, m), 2,88-2,81 (1H, m), 2,55-2,28 (3H, m), 1,95-1,88 (1H, m), 1,84-1,80 (1H, m), 1,42-1,40 (9H, m), 1,38-1,34 (3H, m), 1,01-0,99 (3H, m)

Massa (m/e) 438 (M+1-BOC)

EXEMPLO 95: SÍNTESE DE

(5R)-1-[(2S)-2-Amino-4-(2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-4-oxobutil]-5-metilpiperidin-2-ona



38,3 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 69% da mesma maneira que no

Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 63 mg (0,119 mmol) de {(1S)-3-[2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 155.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,92-4,80 (2H, m), 3,94-3,91 (1H, m), 3,88-3,85 (1H, m), 3,78-3,76 (1H, m), 3,69-3,62 (1H, m), 3,58-3,53 (1H, m), 3,42-3,34 (2H, m), 3,15-3,09 (2H, m), 3,03-2,97 (2H, m), 2,92-2,85 (1H, m), 2,79-2,73 (1H, m), 2,48-2,34 (2H, m), 2,06-2,02 (1H, m), 1,89-1,84 (1H, m), 1,60-1,49 (1H, m), 1,41-1,35 (3H, m), 1,05 (3H, d, J=6,4Hz)

Massa (m/e) 428 (M+1)

PREPARAÇÃO 156: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[[(5R)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxo-3-(2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo

65 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 84% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que 43 mg (0,137 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butírico obtido na Preparação 51 reagiram com 40 mg (0,125 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 129).

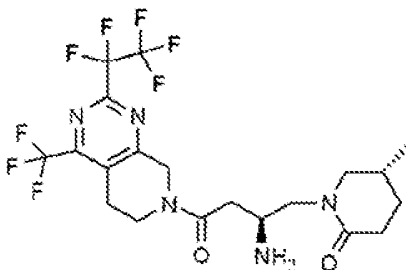
¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,98-5,91 (1H, m), 5,30-4,79 (2H, m), 4,14-4,02 (2H, m), 3,89-3,81 (2H, m), 3,69-3,47 (2H, m), 3,40-3,34 (1H, m), 3,24-3,01 (3H, m), 2,89-2,79 (1H, m),

2,57-2,43 (1H, m), 2,40-2,19 (2H, m), 1,94 (1H, brs), 1,84 (1H, brs), 1,42-1,40 (9H, m), 1,00 (3H, d, J=6,4Hz)

Massa (m/e) 518 (M+1-BOC)

EXEMPLO 96: SÍNTESE DE

(5R)-1-{(2S)-2-Amino-4-oxo-4-(2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil}-5-metilpiperidin-2-ona



43,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 82% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 65 mg (0,104 mmol) de {(1S)-1-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 156.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,99-4,95 (1H, m), 3,99-3,87 (3H, m), 3,69-3,68 (1H, m), 3,56-3,53 (2H, m), 3,41-3,38 (1H, m), 3,25 (1H, brs), 3,15-3,06 (2H, m), 2,84-2,77 (1H, m), 2,72-2,62 (1H, m), 2,45-2,34 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 1,85 (1H, brs), 1,58-1,48 (1H, m), 1,05 (3H, d, J=6,4Hz)

Massa (m/e) 518 (M+1)

PREPARAÇÃO 157: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[[(2S)-2-Metil-5-oxomorfolin-4-il]metil]-3-oxo-3-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo

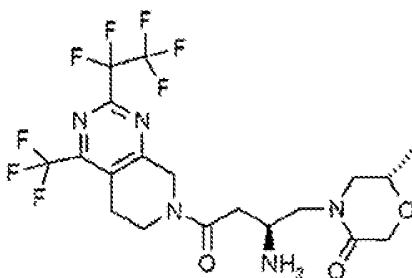
58 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 75% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que 43,3 mg (0,137 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[2(S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-butanóico obtido na Preparação 55 reagiram com 40 mg (0,125 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-*d*]pirimidina (produto da Preparação 129).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,87-5,84 (1H, m), 5,09-4,79 (2H, m), 4,23-3,98 (3H, m), 3,89-3,80 (2H, m), 3,72-3,65 (1H, m), 3,46-3,33 (4H, m), 3,22-3,13 (2H, m), 2,90-2,81 (1H, m), 2,61-2,50 (1H, m), 1,43-1,41 (9H, m), 1,26 (3H, d, J=6,0Hz)

Massa (m/e) 520 (M+1-BOC)

EXEMPLO 97: SÍNTESE DE

(6S)-4-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil]-6-metilmorfolin-3-ona



43,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 90% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 58 mg (0,094 mmol) de {(1S)-1-[[{(2S)-2-metil-5-oxomorfolin-4-il]-metil]-3-oxo-3-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluoro)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil]carbamato de t-butilo obtido na Preparação 157.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,99-4,95 (1H, m), 4,21-4,10 (2H, m), 4,05-3,90 (3H, m), 3,64-3,54 (2H, m), 3,50-3,39 (2H, m), 3,62-3,35 (2H, m), 3,24 (1H, brs), 3,14 (1H, brs), 2,79-2,73 (1H, m), 2,67-2,58 (1H, m), 1,26 (3H, d, $J=6,0\text{Hz}$)

Massa (m/e) 520 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 158: SÍNTESE DE

{(1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil]carbamato de t-butilo

16,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 47% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que 46 mg (0,137 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-butanóico obtido na Preparação 57 reagiram com 40 mg (0,125 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina (produto da Preparação 129).

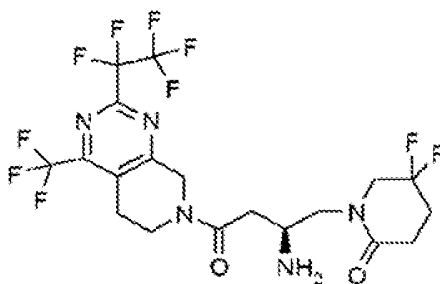
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,85-5,78 (1H, m), 5,07-4,79 (2H, m), 4,17 (1H, brs), 4,04-3,61 (5H, m), 3,53-3,49 (1H, m), 3,19-

3,13 (2H, m), 2,87-2,79 (1H, m), 2,62-2,48 (3H, m), 2,32-2,24 (2H, m), 1,42-1,41 (9H, m)

Massa (m/e) 540 (M+1-BOC)

EXEMPLO 98: SÍNTESE DE

1-{(2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil}-5,5-difluoropiperidin-2-ona



42,8 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 83% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 64 mg (0,095 mmol) de ((1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil)-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 158.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,98-4,95 (1H, m), 4,03-3,89 (2H, m), 3,85-3,77 (2H, m), 3,64-3,54 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,26-3,24 (1H, m), 3,14 (1H, brs), 2,80-2,72 (1H, m), 2,68-2,56 (4H, m), 2,04-2,03 (2H, m)

Massa (m/e) 540 (M+1)

PREPARAÇÃO 159: SÍNTESE DE**Sal hidrocloreto de 2-propil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-
-tetra-hidropirido[3,4-*d*]pirimidina****(1) Síntese de butanoimidamida**

1,95 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 79% da mesma maneira que na Preparação 58-(1), com a exceção de que foram usados 2,0 g (1,85 mmol) de butironitrilo.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 2,45 (2H, *t*, $J = 6,5$ Hz), 1,75 (2H, *m*), 1,05 (3H, *t*, $J = 7,2$ Hz)

**(2) Síntese de 2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-carboxilato de
t-butilo**

144 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 25% da mesma maneira que na Preparação 58-(2), com a exceção de que foram usados 500 mg (1,69 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidín-1-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (1) acima e 146 mg (1,69 mmol) de butanoimidamida.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,73 (2H, *s*), 3,76 (2H, *t*, $J=8,0\text{Hz}$), 3,00 (4H, *m*), 1,89 (2H, *m*), 1,54 (9H, *s*), 1,06 (3H, *t*, $J = 8\text{Hz}$)

Massa (m/e) 346 ($M+1$)

**(3) Sal hidrocloreto de 2-propil-4-(trifluorometil)-
5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina**

72 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 61% da mesma maneira que na Preparação 58-(3), com a exceção de que foram usados 144 mg (0,42 mmol) de 2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (2) acima.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,46 (2H, s), 3,59 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,25 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,84 (2H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,2 Hz)

Massa (m/e) 246 (M+1)

PREPARAÇÃO 160: SÍNTESE DE

**{(1S)-1-[(5R)-5-Metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-
-(2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-
pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo**

70 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 91% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 44,0 mg (0,141 mmol) de ácido (3S)-*t*-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 36,0 mg (0,128 mmol) de sal hidrocloreto de 2-propil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 159 foram usados.

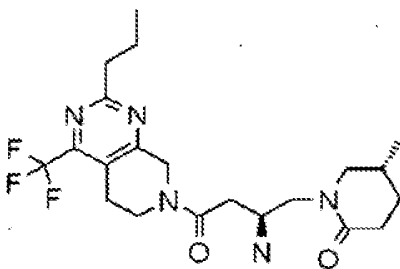
¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,88 (1H, brs), 4,89-4,65 (2H, m), 4,18 (1H, brs), 3,89-3,86 (1H, m), 3,78-3,76 (1H, m), 3,62-51 (2H, m), 3,38-3,35 (1H, m), 3,11-2,80 (7H, m), 2,56-2,28

(3H, m), 1,94-1,82 (4H, m), 1,42-1,40 (9H, m), 1,01-0,98 (6H, m)

Massa (m/e) 542 (M+1)

EXEMPLO 99: SÍNTESE DE

(5R)-1-[(2S)-2-Amino-4-oxo-4-(2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona



41,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 68% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 70 mg (0,129 mmol) de {(1S)-1-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxo-3-[2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de t-butilo obtido na Preparação 160.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,86-4,79 (2H, m), 3,95-3,82 (2H, m), 3,67-3,64 (1H, m), 3,59-3,47 (2H, m), 3,41-3,37 (1H, m), 3,34-3,32 (1H, m), 3,11-3,10 (2H, m), 3,01-2,93 (2H, m), 2,79-2,73 (1H, m), 2,67-2,57 (1H, m), 2,47-2,31 (2H, m), 2,04-2,00 (1H, m), 1,92-1,82 (3H, m), 1,58-1,48 (1H, m), 1,06 (3H, d, J=6,4Hz), 1,03-0,99 (3H, m)

Massa (m/e) 442 (M+1)

PREPARAÇÃO 161: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo

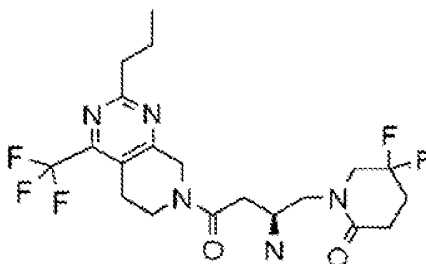
61 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 77% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 47,0 mg (0,141 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico Preparação 57 e 36,0 mg (0,128 mmol) de sal hidrocloreto de 2-propil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-*d*]pirimidina obtido na Preparação 159 foram usados.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,78 (1H, brs), 4,83-4,68 (2H, m), 4,20 (1H, brs), 3,88-3,68 (4H, m), 3,60-3,56 (2H, m), 3,04-2,78 (5H, m), 2,61-2,55 (3H, m), 2,31-2,23 (2H, m), 1,87-1,82 (2H, m), 1,42-1,41 (9H, m), 1,02-0,98 (3H, m)

Massa (*m/e*) 564 (M+1)

EXEMPLO 100: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-oxo-4-[2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona



34,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 64% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 47 mg (0,081 mmol) de ((1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxo-3-[2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]propil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 161.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,90-4,79 (2H, m), 3,86-3,78 (4H, m), 3,57-3,46 (3H, m), 3,12-3,10 (1H, m), 3,00-2,93 (3H, m), 2,76-2,51 (4H, m), 2,41-2,31 (2H, m), 1,92-1,82 (2H, m), 1,03-0,95 (3H, m)

Massa (m/e) 464 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 162: SÍNTESE DE

Sal hidrocloreto de 2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)- -5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

(1) Síntese de 2-fluoroetanoimidamida

1,77 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 93% da mesma maneira que na Preparação 58-(1), com a exceção de que foram usados 1,5 g (0,025 mmol) de fluoroacetonitrilo.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,32 (2H, d, $J = 45,2$ Hz)

(2) Síntese de 2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo

220 mg do composto mencionado em título foram

obtidos com um rendimento de 19% da mesma maneira que na Preparação 58-(2), com a exceção de que foram usados 1,0 g (3,39 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo e 335 mg (4,40 mmol) de 2-fluoroetanoimidamida obtido no Passo (1) acima foram usados.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,55 (2H, d, $J = 46,8\text{Hz}$), 4,78 (2H, s), 3,75 (2H, t, $J=6,0\text{ Hz}$), 3,00 (2H, brs), 1,50 (9H, s)

Massa (m/e) 336 ($M+1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

170 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 96% da mesma maneira que na Preparação 58-(3), com a exceção de que foram usados 220 mg (0,66 mmol) de 2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,57 (2H, d, $J = 29,6\text{ Hz}$), 4,76 (2H, s), 4,47 (2H, s), 3,26-3,20 (2H, m)

Massa (m/e) 236 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 163: SÍNTESE DE

[(1S)-3-[2-(Fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo

115 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 60% da mesma maneira que na

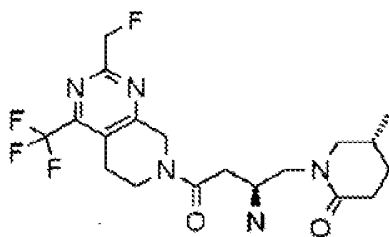
Preparação 45, com a exceção de que foram usados 125 mg (0,398 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 85 mg (0,361 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 162 foram usados.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,90-5,88 (1H, m), 5,54 (2H, dd, J=46,5, 2,75 Hz), 4,97-4,72 (2H, m), 4,14 (1H, brs), 3,90 (1H, brs), 3,80-3,70 (1H, m), 3,55-3,52 (2H, m), 3,37-3,33 (1H, m), 3,10-2,98 (3H, m), 2,43-2,28 (4H, m), 1,45-1,38 (9H, m), 0,99 (3H, d, J=6,8Hz)

Massa (m/e) 532 (M+1)

EXEMPLO 101: SÍNTESE DE

(5R)-1-{(2S)-2-Amino-4-[2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5-metilpiperidin-2-ona



41,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 68% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 70 mg (0,129 mmol) de {(1S)-1-[[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil]-3-oxo-3-[2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-

-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]propil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 163.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,86-4,79 (2H, m), 3,95-3,82 (2H, m), 3,67-3,64 (1H, m), 3,59-3,47 (2H, m), 3,41-3,37 (1H, m), 3,34-3,32 (1H, m), 3,11-3,10 (2H, m), 3,01-2,93 (2H, m), 2,79-2,73 (1H, m), 2,67-2,57 (1H, m), 2,47-2,31 (2H, m), 2,04-2,00 (1H, m), 1,92-1,82 (3H, m), 1,58-1,48 (1H, m), 1,06 (3H, d, J=6,4Hz), 1,03-0,99 (3H, m)

Massa (*m/e*) 432 (M+1)

PREPARAÇÃO 164: SÍNTESE DE

{ (1S)-1-[(5,5-Difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-*d*]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

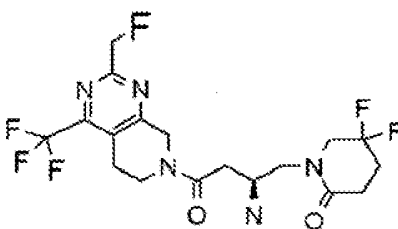
85 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 43% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 134 mg (0,398 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico Preparação 57 e 85,0 mg (0,361 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-*d*]pirimidina obtido na Preparação 162 foram usados.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,80-5,78 (1H, brs), 5,47 (2H, d, J=24,4 Hz), 4,96-4,72 (2H, m), 4,18 (1H, brs), 3,91-3,89 (1H, m), 3,80-3,49 (5H, m), 3,11-3,00 (2H, m), 2,84-2,77 (1H, m), 2,59-2,48 (3H, m), 2,29-2,21 (2H, m), 1,42-1,40 (9H, m)

Massa (*m/e*) 554 (M+1)

EXEMPLO 102: SÍNTESE DE

1-[(2S)-2-Amino-4-[2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutill-5,5-difluoropiperidin-2-ona



34,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 64% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 47 mg (0,081 mmol) de ((1S)-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-[2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxopropil)-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 164.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,90-4,79 (2H, m), 3,86-3,78 (4H, m), 3,57-3,46 (3H, m), 3,12-3,10 (1H, m), 3,00-2,93 (3H, m), 2,76-2,51 (4H, m), 2,41-2,31 (2H, m), 1,92-1,82 (2H, m), 1,03-0,95 (3H, m)

Massa (m/e) 464 (M+1)

PREPARAÇÃO 165: SÍNTESE DE

(3S)-3-[(*t*-Butoxicarbonil)amino]-4-(4-metil-2-oxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)butanoato de *t*-butilo

410 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 34% da mesma maneira que na Preparação 42, com a exceção de que foram usados éster de *t*-butilo do ácido 3*S*-*t*-butoxicarbonilamino-4-oxo-butírico (produto da Preparação 41) e 590 mg (3,56 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-amino-3-metil-2-butenóico obtido na Preparação 6.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,03 (1H, s), 5,34-5,31 (1H, m), 4,15-3,84 (3H, m), 3,71-3,62 (1H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 2,54-2,38 (2H, m), 2,07-2,04 (3H, m), 1,45 (9H, s), 1,39 (9H, s)

Massa (*m/e*) 355 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 166: SÍNTESE DE

Ácido (3*S*)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(4-metil-2-oxo-2,5-di-hidro-1*H*-pirrol-1-il)butanóico

310 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 90% da mesma maneira que na Preparação 43, com a exceção de que foram usados 410 mg (1,16 mmol) de (3*S*)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(4-metil-2-oxo-2,5-di-hidro-1*H*-pirrol-1-il)butanoato de *t*-butilo obtido na Preparação 165.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,03 (1H, brs), 6,12 (1H, s), 5,73 (1H, d, *J*=8,8Hz), 4,16-4,11 (2H, m), 3,94-3,90 (1H, m), 3,78-3,72 (1H, m), 3,50-3,45 (1H, m), 2,66-2,54 (2H, m), 2,07 (3H, s), 1,39 (9H, s)

Massa (*m/e*) 299 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 167: SÍNTESE DE**(3S)-3-[(t-Butoxicarbonil)amino]-4-(4-metil-2-oxipirrolidin-1-il)butanoato de t-butilo**

1,03 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 64% da mesma maneira que na Preparação 42, com a exceção de que foram usados 790 mg (4,71 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-amino-3-metil-butírico obtido na Preparação 2.

Massa (m/e) 357 (M+1)

PREPARAÇÃO 168: SÍNTESE DE**Ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)butanóico**

670 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 77% da mesma maneira que na Preparação 43, com a exceção de que foram usados 1,03 g (2,89 mmol) de (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(4-metil-2-oxipirrolidin-1-il)butanoato de t-butilo obtido na Preparação 167.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,96 (1H, brs), 5,97-5,55 (1H, m), 4,16 (1H, brs), 3,78-3,40 (2H, m), 3,27-2,99 (1H, m), 2,66-2,47 (4H, m), 2,14-2,05 (1H, m), 1,44-1,42 (9H, s), 1,12 (3H, d, J=8,0Hz)

Massa (m/e) 301 (M+1)

PREPARAÇÃO 169: SÍNTESE DE**(3S)-3-[(t-Butoxicarbonil)amino]-4-[2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-1-il]butanoato de t-butilo**

49 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 22% da mesma maneira que na Preparação 42, com a exceção de que foram usados 132 mg (0,558 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 4-aminometil-5,5,5-trifluoro-pentanóico obtido na Preparação 11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,56-5,25 (1H, m), 4,40 (1H, br s), 3,85-3,46 (1H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 3,32-2,27 (1H, m), 2,62-2,36 (4H, m), 2,13-2,05 (2H, m), 1,92-1,79 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,42-1,41 (9H, m)

Massa (m/e) 425 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 170: SÍNTESE DE**Ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-(2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-1-il)-butanóico**

14 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 13% da mesma maneira que na Preparação 43, com a exceção de que foram usados 49 mg (0,115 mmol) de (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-1-il]butanoato de t-butilo Preparação 169.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,25 (1H, br s), 3,68-3,48 (4H, m), 2,83 (2H, brs), 2,56-2,36 (2H, m), 2,16-2,10 (2H, m), 1,96-1,84 (2H, m), 1,47-1,44 (9H, s)

Massa (m/e) 369 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 171: SÍNTESE DE**(3S)-3-[(*t*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)butanoato de *t*-butilo**

134 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 21% da mesma maneira que na Preparação 42, com a exceção de que foram usados 390 mg (1,65 mmol) de sal hidrocloreto do éster de etilo do ácido 3-aminometil-4,4,4-trifluoro-butanóico obtido na Preparação 1.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,10-5,09 (1H, brs), 4,12 (1H, br s), 3,67-3,50 (3H, m), 3,28-3,25 (1H, m), 3,10-3,04 (1H, m), 2,64-2,50 (2H, m), 2,44-2,40 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,40 (9H, s)

Massa (*m/e*) 411 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 172: SÍNTESE DE**Ácido (3S)-3-[(*t*-Butoxicarbonil)amino]-4-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-butanóico**

89 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 78% da mesma maneira que na Preparação 43, com a exceção de que foram usados 134 mg (0,326 mmol) de (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]butanoato de *t*-butilo Preparação 171.

Massa (*m/e*) 355 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 173: SÍNTESE DE**(3S)-3-[(*t*-Butoxicarbonil)amino]-4-(4-metil-2-oxoxopiperidin-1-il)butanoato de *t*-butilo**

750 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 62% da mesma maneira que na Preparação 42, com a exceção de que foram usados 620 mg (3,43 mmol) de sal hidrocloreto do éster de metilo do ácido 5-amino-3-metil-pentanóico obtido na Preparação 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,35-5,30 (1H, m), 4,17 (1H, brs), 3,95-3,86 (1H, m), 3,78-3,64 (1H, m), 3,51-3,46 (1H, m), 3,30-3,26 (1H, m), 3,16-3,02 (1H, m), 2,54-2,46 (2H, m), 2,41-2,34 (1H, m), 2,01-1,84 (3H, m), 1,45 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,01 (3H, d, $J=6,0\text{Hz}$)

Massa (m/e) 371 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 174: SÍNTESE DE

Ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(4-metil-2-oxopiperidin-1-il)-butanóico

579 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 92% da mesma maneira que na Preparação 43, com a exceção de que foram usados 750 mg (2,02 mmol) de (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-(4-metil-2-oxopiperidin-1-il)butanoato de *t*-butilo obtido na Preparação 173.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,93 (1H, brs), 5,05-5,57 (1H, m), 4,20-4,19 (1H, m), 3,90-3,74 (1H, m), 3,57-3,51 (1H, m), 3,41-3,23 (2H, m), 2,66-2,52 (3H, m), 2,07-1,86 (3H, m), 1,33 (9H, s), 1,01 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$)

Massa (m/e) 315 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 175: SÍNTESE DE

**{ (1S)-3-[2,4-Bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-
pirimidin-7(6H)-il]-1-[(4-metil-2-oxo-2,5-di-hidro-1H-
-pirrol-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo**

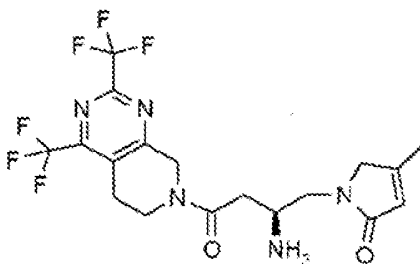
45,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 98% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 25,0 mg (0,084 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(4-metil-2-oxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)butanóico Preparação 166 e 25,8 mg (0,084 mmol) de sal hidrocloreto de 2,4-bis(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 127.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,12-5,99 (1H, m), 5,79 (1H, d, J=16,0Hz), 5,09-4,84 (2H, m), 4,18-4,13 (1H, m), 4,07-3,91 (3H, m), 3,74-3,66 (1H, m), 3,58-3,53 (1H, m), 3,30-3,13 (3H, m), 2,95-2,83 (1H, m), 2,60-2,55 (1H, m), 2,09 (3H, d, J=1,2Hz), 1,45-1,43 (9H, m)

Massa (m/e) 552 (M+1)

EXEMPLO 103: SÍNTESE DE

**1-{ (2S)-2-Amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-4-metil-
-1,5-di-hidro-2H-pirrol-2-ona**



25,7 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 65% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 45,0 mg (0,0816 mmol) de {(1S)-3-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(4-metil-2-oxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo obtido na Preparação 175.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 5,86-5,84 (1H, m), 4,99-4,97 (2H, m), 4,14-4,13 (2H, m), 4,10-3,91 (3H, m), 3,78-3,70 (2H, m), 3,25 (1H, brs), 3,14 (1H, brs), 3,10-3,00 (1H, m), 2,88-2,82 (1H, m), 2,14 (3H, s)

Massa (m/e) 452 (M+1)

PREPARAÇÃO 176: SÍNTESE DE

{(1S)-3-(2-(3-Furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-1-[(4-metil-2-oxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo

44,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 97% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 25 mg (0,084 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(4-metil-2-oxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)butanóico obtido na Preparação 166 e 25,6 mg (0,084 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 96.

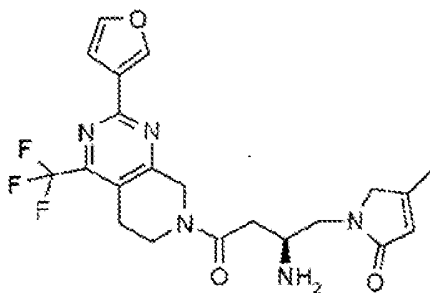
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,27 (1H, s), 7,50-7,49 (1H, m), 7,06-7,05 (1H, m), 6,04-5,90 (1H, m), 5,80-5,79 (1H, m), 4,85 (1H, s), 4,83-4,70 (1H, m), 4,15-4,07 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,92-3,87 (1H, m), 3,84-3,81 (1H, m), 3,69-

3,55 (2H, m), 3,08-3,06 (1H, m), 2,99 (1H, brs), 2,91-2,83 (1H, m), 2,57-2,52 (1H, m), 2,05-2,04 (3H, m), 1,41-1,40 (9H, m)

Massa (m/e) 550 (M+1)

EXEMPLO 104: SÍNTESE DE

1-{ (2S)-2-Amino-4-(2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-4-oxobutil}-4-metil-1,5-di-hidro-2H-pirrol-2-ona



32,7 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 82% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 44,9 mg (0,0817 mmol) de ((1S)-3-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(4-metil-2-oxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)metil]-3-oxopropil]-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 176.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,35 (1H, s), 7,69-7,64 (1H, m), 7,08 (1H, s), 6,10 (1H, brs), 4,90-4,88 (2H, m), 4,23 (1H, brs), 3,95-3,81 (5H, m), 3,77-3,65 (1H, m), 3,19-3,03 (3H, m), 2,94-2,87 (1H, m), 2,15 (3H, m)

Massa (m/e) 450 (M+1)

PREPARAÇÃO 177: SÍNTESE DE

**{ (1S)-3-[2,4-Bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-
pirimidin-7(6H)-il]-1-[(4-metil-2-oxopirrolidin-1-
-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de t-butilo**

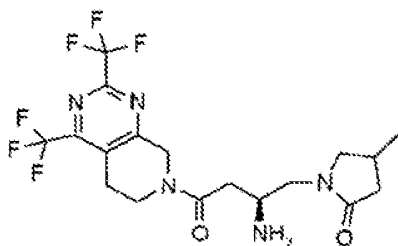
13,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 20% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 35,0 mg (0,117 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(4-metil-2-oxpirrolidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 168 e 33,0 mg (0,106 mmol) de sal hidrocloreto de 2,4-bis(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]-pirimidina obtido na Preparação 127.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,78-5,75 (1H, m), 5,06-4,80 (2H, m), 4,15-4,09 (1H, m), 3,98-3,85 (2H, m), 3,65-3,55 (1H, m), 3,46-3,44 (2H, m), 3,19-3,06 (3H, m), 2,87-2,76 (1H, m), 2,59-2,45 (3H, m), 2,04-1,94 (1H, m), 1,42-1,40 (9H, m), 1,12-1,11 (3H, m)

Massa (m/e) 552 (M+1)

EXEMPLO 105: SÍNTESE DE

**1-{ (2S)-2-Amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-4-
-metiloxopirrolidin-2-ona**



10,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 87% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 13,0 mg (0,0235 mmol) de {(1S)-3-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 177.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 5,05-4,97 (2H, m), 3,99 (1H, brs), 3,91-3,88 (2H, m), 3,77-3,73 (1H, m), 3,61-3,59 (1H, m), 3,48-3,45 (1H, m), 3,25 (1H, brs), 3,15 (2H, brs), 3,05-2,98 (1H, m), 2,89-2,79 (1H, m), 2,58-2,53 (2H, m), 2,12-2,07 (1H, m), 1,17-1,63 (3H, m)

Massa (*m/e*) 452 (*M*+1)

PREPARAÇÃO 178: SÍNTESE DE

{(1S)-3-(2-(3-Furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-1-[(4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

26,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 44% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 35,0 mg (0,117 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 168 e 32,4 mg (0,117 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 96 foram usados.

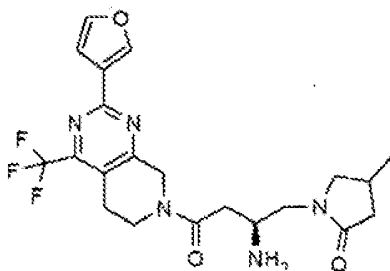
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,27 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,06 (1H,

s), 5,76-5,70 (1H, m), 4,86 (1H, s), 4,80-4,69 (1H, m), 4,15-4,09 (1H, m), 3,91-3,88 (1H, m), 3,80-3,79 (1H, m), 3,67-3,42 (3H, m), 3,09-3,00 (3H, m), 2,87-2,79 (1H, m), 2,58-2,35 (3H, m), 2,02-1,97 (1H, m), 1,42-1,41 (9H, m), 1,11 (3H, d, J=6,0 Hz)

Massa (m/e) 550 (M+1)

EXEMPLO 106: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-
-metilpirrolidin-2-ona



12,5 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 54% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 26,0 mg (0,0471 mmol) de ((1S)-3-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(4-metil-2-oxipirrolidin-1-il)metil]-3-oxopropil)carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 178.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,36 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,09 (1H, s), 4,91-4,84 (2H, m), 3,97 (1H, brs), 3,87 (2H, brs), 3,71-3,58 (3H, m), 3,14 (2H, brs), 3,04-2,99 (2H, m), 2,86-

2,79 (1H, m), 2,60-2,51 (1H, m), 2,10-2,05 (2H, m), 1,22-1,16 (3H, m)

Massa (m/e) 450 (M+1)

PREPARAÇÃO 179: SÍNTESE DE

[(1S)-3-[2,4-Bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-3-oxo-1-{[2-oxo-5-(trifluorometil)-piperidin-1-il]metil }propil]carbamato de t-butilo

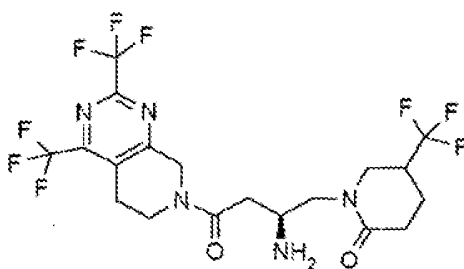
18,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 76% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 14,0 mg (0,038 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-1-il]butanóico Preparação 170 e 12,3 mg (0,038 mmol) de sal hidrocloreto de 2,4-bis(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]-pirimidina obtido na Preparação 127.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,86-5,76 (1H, m), 5,04-4,91 (2H, m), 4,17 (1H, brs), 4,15-3,78 (2H, m), 3,68-3,44 (4H, m), 3,22-3,10 (2H, m), 2,87-2,80 (1H, m), 2,60-2,45 (3H, m), 2,36-2,30 (1H, m), 2,07 (1H, brs), 1,88-1,84 (1H, m), 1,40-1,39 (9H, m)

Massa (m/e) 622 (M+1)

EXEMPLO 107: SÍNTESE DE

1-{(2S)-2-Amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona



13,3 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 83% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 18,0 mg (0,0289 mmol) de [(1S)-3-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxo-1-([2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-1-il]metil}propil}carbamato *t*-butilo de obtido na Preparação 178.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,94-4,79 (2H, m), 3,89-3,86 (1H, m), 3,82-3,72 (2H, m), 3,66-3,52 (5H, m), 3,16-3,11 (1H, m), 3,04 (1H, brs), 2,94-2,73 (2H, m), 2,43-2,41 (2H, m), 2,08-2,02 (1H, m), 1,89-1,82 (1H, m)

Massa (m/e) 522 (M+1)

PREPARAÇÃO 180: SÍNTESE DE

{(1S)-3-[2,4-Bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-3-oxo-1-([2-oxo-4-(trifluorometil)-pirrolidin-1-il]metil}propil}carbamato de *t*-butilo

21,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 41% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 25,0 mg (0,061 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]butanóico obtido

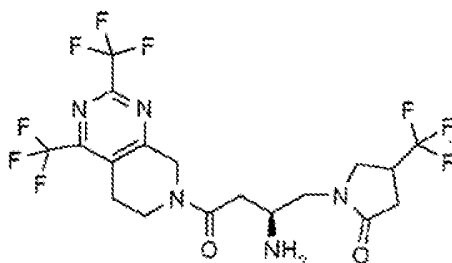
na Preparação 172 e 31,5 mg (0,061 mmol) de sal hidrocloreto de 2,4-bis(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 127.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,59 (1H, brs), 5,04-4,80 (2H, m), 4,17-4,11 (1H, m), 4,02-3,82 (2H, m), 3,75-3,66 (2H, m), 3,63-3,58 (2H, m), 3,20-3,04 (3H, m), 2,86-2,75 (1H, m), 2,64-2,39 (3H, m), 1,42-1,40 (9H, m)

Massa (m/e) 608 ($M+1$)

EXEMPLO 108: SÍNTESE DE

1-((2S)-2-Amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-
-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona



18,2 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 96% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 21,0 mg (0,0346 mmol) de ((1S)-3-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxo-1-([2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil)propil)carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 180.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,01-4,91 (2H, m), 3,98-3,76 (4H, m), 3,72-3,52 (4H, m), 3,22 (1H, brs), 3,11 (1H, m), 3,03-2,94

(1H, m), 2,89-2,80 (1H, m), 2,73-2,65 (1H, m), 2,57-2,52 (1H, m)

Massa (m/e) 508 (M+1)

PREPARAÇÃO 181: SÍNTESE DE

[(1S)-3-[2-(3-Furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxo-1-{[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil}propil]carbamato de t-butilo

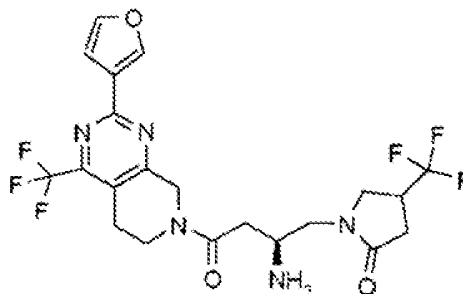
30,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 82% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 25,0 mg (0,061 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 172 e 22,0 mg (0,061 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 96 foram usados.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,26 (1H, s), 7,49 (1H, d, J=1.2 Hz), 7,04 (1H, d, J=6,1 Hz), 5,61-5,55 (1H, m), 4,84 (2H, s), 4,76-4,68 (2H, m), 4,18 (1H, brs), 3,98 (1H, brs), 3,74-3,46 (4H, m), 3,10-2,98 (3H, m), 2,83-2,77 (1H, m), 2,63-2,50 (3H, m), 1,41-1,39 (9H, m)

Massa (m/e) 606 (M+1)

EXEMPLO 109: SÍNTESE DE

1-{(2S)-2-Amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona



24,7 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 92% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 30,0 mg (0,050 mmol) de [(1S)-3-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-3-oxo-1-([2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil)propil]-carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 181.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,36 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,09 (1H, s), 4,92-4,90 (2H, m), 3,97-3,80 (4H, m), 3,70-3,55 (4H, m), 3,15-3,10 (1H, m), 3,05-3,95 (2H, m), 2,85-2,72 (2H, m), 2,65-2,55 (1H, m)

Massa (m/e) 506 (M+1)

PREPARAÇÃO 182: SÍNTESE DE

{(1S)-3-[2,4-Bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]-pirimidin-7(6H)-il]-1-[(4-metil-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

25 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 46% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 30,0 mg (0,096 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-

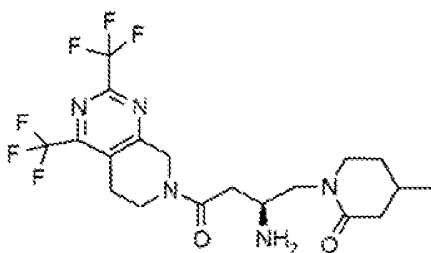
-(4-metil-2-oxopiperidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 174 e 29,4 mg (0,096 mmol) de sal hidrocloreto de 2,4-bis(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 127 foram usados.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,00-5,94 (1H, m), 5,12-4,81 (2H, m), 4,19-4,05 (2H, m), 3,88 (2H, brs), 3,74-3,66 (1H, m), 3,50-3,40 (3H, m), 3,30-3,15 (2H, m), 2,93-2,82 (1H, m), 2,58-2,37 (2H, m), 2,00-1,88 (3H, m), 1,46-1,44 (9H, m), 1,04-1,03 (3H, m)

Massa (m/e) 568 (M+1)

EXEMPLO 110: SÍNTESE DE

1-[(2S)-2-Amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-4-metiloxopiperidin-2-ona



21 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 95% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 25 mg (0,044 mmol) de [(1S)-3-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(4-metil-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil]carbamato de t-butilo obtido na Preparação 182.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,06-4,94 (2H, m), 4,00-3,86 (3H, m), 3,82-3,74 (1H, m), 3,61-3,59 (1H, m), 3,50-3,45 (2H, m), 3,26 (1H, brs), 3,15 (1H, brs), 3,05-2,98 (1H, m), 2,92-2,85 (1H, m), 2,47-2,44 (1H, m), 2,07-1,92 (3H, m), 1,57 (1H, brs), 1,05 (3H, d, $J=4,8\text{Hz}$)

Massa (m/e) 468 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 183: SÍNTESE DE

{(1S)-3-(2-(3-Furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-1-[(4-metil-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

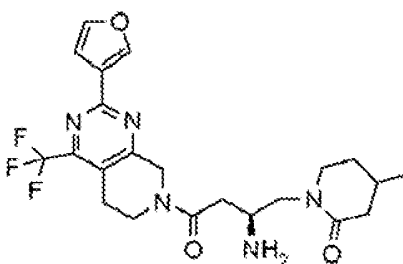
43 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 80% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 30,0 mg (0,096 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)butanóico obtido na Preparação 174 e 29,2 mg (0,096 mmol) de sal hidrocloreto de 2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 96 foram usados.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,30 (1H, s), 7,54-7,53 (1H, m), 7,09 (1H, s), 5,92-5,90 (1H, m), 4,89 (1H, s), 4,80-4,76 (1H, m), 4,23 (1H, brs), 3,94-3,79 (3H, m), 3,68-3,39 (4H, m), 3,11-3,03 (2H, m), 2,97-2,87 (1H, m), 2,57-2,47 (2H, m), 2,03-1,87 (3H, m), 1,46-1,44 (9H, m), 1,03 (3H, d, $J=5,6\text{ Hz}$)

Massa (m/e) 566 ($M+1$)

EXEMPLO 111: SÍNTESE DE

**1-[(2S)-2-Amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutilol-4-
-metilpiperidin-2-ona**



37 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 97% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 43 mg (0,076 mmol) de [(1S)-3-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(4-metil-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 183.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,24 (1H, d, J=0,8Hz), 7,57-7,52 (1H, m), 6,96 (1H, d, J=1,2 Hz), 4,79-4,73 (2H, m), 3,90-3,82 (4H, m), 3,77-3,71 (1H, m), 3,51-3,47 (1H, m), 3,43-3,31 (2H, m), 3,03 (1H, brs), 2,97-2,90 (1H, m), 2,84-2,75 (1H, m), 2,40-2,34 (1H, m), 2,01-1,80 (3H, m), 1,46 (1H, brs), 0,93 (3H, d, J=4,0 Hz)

Massa (m/e) 466 (M+1)

PREPARAÇÃO 184: SÍNTESE DE

**Sal hidrocloreto de 2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-
-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina**

(1) Síntese de ciclobutanocarboximidamida

1,28 g do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 87% da mesma maneira que na Preparação 58-(1), com a exceção de que foram usados 1,22 g (15 mmol) de ciclobutanocarbonitrilo.

NMR: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 3,50 (1H, m), 2,35 (4H, m), 2,1 (1H, m), 1,9 (1H, m)

(2) Síntese de 2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato t-butilo

200 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 33% da mesma maneira que na Preparação 58-(2), com a exceção de que foram usados 500 mg (1,69 mmol) de 3-oxo-4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo e 166 mg (1,69 mmol) de ciclobutanocarboximidamida obtido no Passo (1) acima.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,69 (2H, s), 3,80 (1H, m), 3,70 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 2,97 (2H, br s), 2,45 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,08 (1H, m), 1,96 (1H, m), 1,49 (9H, s)

Massa (m/e) 358 ($M+1$)

(3) Síntese de sal hidrocloreto de 2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]pirimidina

100 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 69% da mesma maneira que na Preparação 58-(3), com a exceção de que foram usados

200 mg (0,56 mmol) de 2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de *t*-butilo obtido no Passo (2) acima.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,47 (2H, s), 3,85 (1H, m), 3,59 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,29 (2H, br s), 2,4 (4H, m), 2,14 (1H, m), 1,95 (1H, m)

Massa (m/e) 258 ($M+1$)

PREPARAÇÃO 185: SÍNTESE DE

{ (1S)-3-(2-Ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il)-1-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

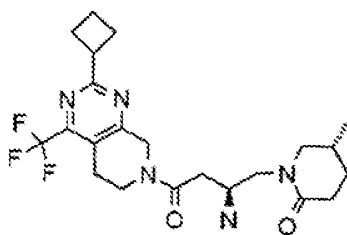
65,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 65% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 57 mg (0,181 mmol) de ácido (3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]butanóico obtido na Preparação 51 e 40,0 mg (0,164 mmol) de sal hidrocloreto de 2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido-[3,4-d]pirimidina obtido na Preparação 184.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,87-5,83 (1H, m), 4,88-4,80 (1H, m), 4,75-4,64 (1H, m), 4,18-4,15 (1H, m), 3,90-3,74 (3H, m), 3,58-3,47 (2H, m), 3,36-3,33 (1H, m), 3,08-2,96 (3H, m), 2,86-2,80 (1H, m), 2,50-2,30 (8H, m), 2,10-2,03 (1H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,81-1,78 (1H, m), 1,43-1,39 (9H, m), 0,99-0,98 (3H, m)

Massa (m/e) 554 ($M+1$)

EXEMPLO 112: SÍNTESE DE

(5R)-1-{(2S)-2-Amino-4-(2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutilo}-5-metilpiperidin-2-ona



42,4 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 80% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 65,0 mg (0,117 mmol) de {(1S)-3-[2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[[{(5R)-5-metil-2-oxopiperidin-1-il]metil}-3-oxopropil]carbamato de *t*-butilo obtido na Preparação 185.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,92-4,80 (2H, m), 3,91-3,83 (3H, m), 3,64-3,62 (1H, m), 3,55-3,41 (3H, m), 3,11-3,00 (3H, m), 2,78-2,73 (1H, m), 2,65-2,56 (1H, m), 2,52-2,31 (6H, m), 2,19-2,100 (1H, m), 2,03-1,94 (2H, m), 1,87-1,84 (1H, m), 1,58-1,47 (1H, m), 1,04 (3H, d, J=6,8Hz)

Massa (m/e) 454 (M+1)

PREPARAÇÃO 186: SÍNTESE DE

{(1S)-3-[2-Ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil}carbamato de *t*-butilo

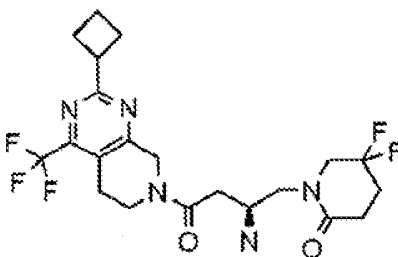
67,0 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 64% da mesma maneira que na Preparação 45, com a exceção de que foram usados 61 mg (0,181 mmol) de ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)butanóico Preparação 57 e 40,0 mg (0,164 mmol) de sal hidrocloreto de 2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidropirido[3,4-d]-pirimidina obtido na Preparação 194.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,77 (1H, brs), 4,88-4,80 (1H, m), 4,73-4,65 (1H, m), 4,22-4,18 (1H, m), 3,88-3,68 (5H, m), 3,59-3,48 (2H, m), 3,04-2,98 (2H, m), 2,84-2,79 (1H, m), 2,58-2,50 (3H, m), 2,48-2,34 (4H, m), 2,30-2,20 (2H, m), 2,10-2,03 (1H, m), 1,98-1,92 (1H, m), 1,41-1,40 (9H, m)

Massa (m/e) 576 ($M+1$ -Boc)

EXEMPLO 113: SÍNTESE DE

1-[(2S)-2-Amino-4-[2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona



43,9 mg do composto mencionado em título foram obtidos com um rendimento de 79% da mesma maneira que no Exemplo 22, com a exceção de que foram usados 67 mg

(0,116 mmol) de ((1S)-3-[2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-1-[(5,5-di-fluoro-2-oxopiperidin-1-il)metil]-3-oxopropil]carbamato de t-butilo obtido na Preparação 186.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 4,91-4,79 (2H, m), 3,87-3,80 (5H, m), 3,53-3,48 (3H, m), 3,10-3,00 (2H, m), 2,73-2,32 (9H, m), 2,14-2,11 (1H, m), 1,99-1,96 (2H, m)

Massa (m/e) 476 (M+1)

EXPERIÊNCIA: Medição da capacidade inibitória da actividade de DPP-IV

Dipeptidil-peptidase-IV(DPP-IV), conhecida como serina-protease, foi obtida por uma modificação do método conhecido (T. Tanaka et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91** (1994) 3082-3086), que compreende os passos de clonagem, purificação pelo uso de baculovírus e activação. DPP-IV foi usada para testar a eficácia farmacêutica de inibidores candidatos como segue. A DPP-IV clonada foi expressa em baculovírus, que foi purificado por coluna de níquel e em seguida sujeito a diálise. Os inibidores sintetizados nos Exemplos foram testados para determinar a actividade de ligação aí usando um substrato fluorescente, Ac-Gly-Pro-AFC. As reacção de enzima foram conduzidas para várias concentrações de inibidores, usando Ac-Gly-Pro-AFC 100 M a 25 °C numa solução tampão contendo HEPES 50 mmol (pH 7,4), com a concentração de DPP-IV sendo 7,1 nM. O valor CI dos inibidores foi determinado medindo a quantidade de fluorescência emitida num espectrómetro de fluorescência

depois de se deixar a reacção enzimática durante 1 hora, e em seguida calculando a concentração de inibidores exibindo 50% de inibição do total da reacção enzimática. Como espectrómetro de fluorescência, foi usado espectrómetro de fluorescência Spectra MAX GeminiXS de Molecular Device Co. e a frequência de excitação e frequência de emissão foram reguladas para 400 nm e 505 nm, respectivamente. O resultado está sumariado no Quadro 1 abaixo.

[QUADRO 1]

Exemplo N°	CI ₅₀ (nM)	Exemplo N°	CI ₅₀ (nM)
Ex. 1	> 10 000	Ex. 58	14
Ex. 2	950	Ex. 59	36
Ex. 3	122	Ex. 60	61
Ex. 4	127	Ex. 61	55
Ex. 5	> 10 000	Ex. 62	32
Ex. 6	989	Ex. 63	35
Ex. 7	>10 000	Ex. 64	5
Ex. 8	4150	Ex. 65	12
Ex. 9	201	Ex. 66	16
Ex. 10	141	Ex. 67	10
Ex. 11	75	Ex. 68	72
Ex. 12	35	Ex. 69	55
Ex. 13	378	Ex. 70	8
Ex. 14	217	Ex. 71	5

(continuação)

Exemplo N°	CI ₅₀ (nM)	Exemplo N°	CI ₅₀ (nM)
Ex. 15	2497	Ex. 72	23
Ex. 16	66	Ex. 73	27
Ex. 17	2017	Ex. 74	26
Ex. 18	816	Ex. 75	16
Ex. 19	712	Ex. 76	30
Ex. 20	268	Ex. 77	94
Ex. 21	24	Ex. 78	163
Ex. 22	49	Ex. 79	385
Ex. 23	130	Ex. 80	8850
Ex. 24	66	Ex. 81	10
Ex. 25	9	Ex. 82	16
Ex. 26	5	Ex. 83	18
Ex. 27	28	Ex. 84	38
Ex. 28	1162	Ex. 85	16
Ex. 29	175	Ex. 86	30
Ex. 30	21	Ex. 87	29
Ex. 31	25	Ex. 88	48
Ex. 32	199	Ex. 89	214
Ex. 33	170	Ex. 90	356
Ex. 34	34	Ex. 91	85
Ex. 35	51	Ex. 92	48
Ex. 36	33	Ex. 93	55
Ex. 37	36	Ex. 94	238

(continuação)

Exemplo N°	CI ₅₀ (nM)	Exemplo N°	CI ₅₀ (nM)
Ex. 38	20	Ex. 95	13
Ex. 39	51	Ex. 96	7
Ex. 40	30	Ex. 97	57
Ex. 41	14	Ex. 98	68
Ex. 42	14	Ex. 99	19
Ex. 43	9	Ex. 100	18
Ex. 44	13	Ex. 101	21
Ex. 45	22	Ex. 102	29
Ex. 46	22	Ex. 103	74
Ex. 47	279	Ex. 104	110
Ex. 48	357	Ex. 105	59
Ex. 49	236	Ex. 106	45
Ex. 50	422	Ex. 107	636
Ex. 51	114	Ex. 108	54
Ex. 52	18	Ex. 109	55
Ex. 53	26	Ex. 110	56
Ex. 54	30	Ex. 111	70
Ex. 55	20	Ex. 112	10
Ex. 56	11	Ex. 113	13
Ex. 57	48	-	-

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Conforme acima descrito, os novos compostos de acordo com a presente invenção inibem a actividade da DPP-IV,

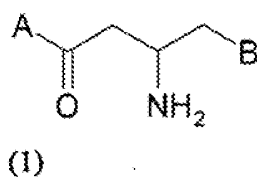
resultando em níveis altos de insulina e níveis diminuídos de glucose no sangue. De acordo com isto, estes compostos podem ser usados na forma de formulações para tratar ou prevenir doenças relacionadas com DPP-IV, por exemplo, diabetes *mellitus* (particularmente, tipo II), obesidade e semelhantes.

Pretende-se que a descrição e exemplos sejam considerados apenas como exemplares, com o âmbito e alcance de formas de realização particulares da invenção indicada pelas reivindicações seguintes.

Lisboa, 29 de Julho de 2010

REIVINDICAÇÕES

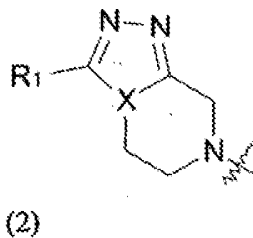
1. Um composto da seguinte fórmula (1) ou seu sal farmacêuticamente aceitável:



em que

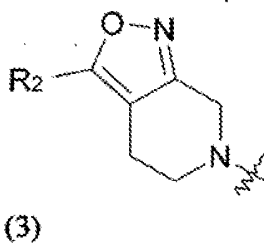
(A) é seleccionado do grupo constituído pelos substituintes de Fórmulas (2) a (7):

(II)



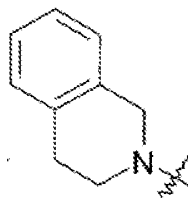
em que R_1 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído; e X é carbono ou azoto;

(III)



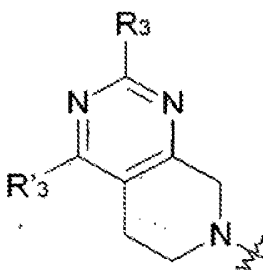
em que R_2 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído;

(I)



(4)

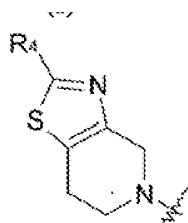
(II)



(5)

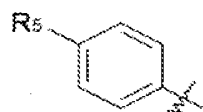
em que R_3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo, arilo ou heteroarilo substituído ou não substituído; e R'_3 é hidrogénio ou CF_3 ;

(III)



(6)

em que R_4 é hidrogénio, halogénio ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, ou é seleccionado de entre os substituintes das seguintes Fórmulas (6a) e (6b):



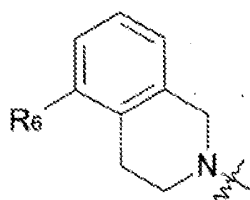
(6a)



(6b)

em que R_5 é hidrogénio, halogéneo ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído; e X é oxigénio, enxofre ou sulfona;

(II)

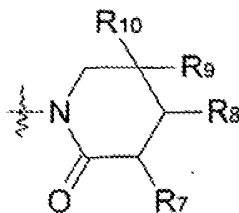


(7)

em que R_6 é halogéneo ou alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído;

(B) é seleccionado do grupo constituído pelos substituintes das seguintes Fórmulas (8) a (11):

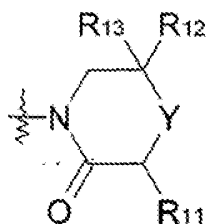
(II)



(8)

em que R_7 , R_8 , R_9 e R_{10} são cada um independentemente hidrogénio, halogéneo ou alquilo C_1 - C_4 substituído ou não substituído;

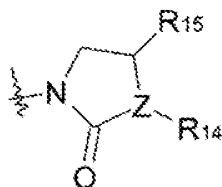
(II)



(9)

em que R_{11} , R_{12} e R_{13} são cada um independentemente hidrogénio, halogéneo ou alquilo C_1 - C_4 substituído ou não substituído; e Y é oxigénio, enxofre ou SO_2 ;

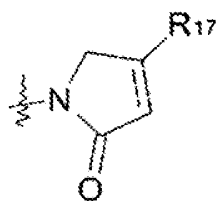
(III)



(10)

em que R_{14} e R_{15} são cada um independentemente hidrogénio, halogéneo ou alquilo C_1 - C_4 substituído ou não substituído; e Z é $-CH-$ ou oxigénio, onde Z é oxigénio, R_{14} é nada;

(IV)



(11)

em que R_{17} é alquilo C_1 - C_4 substituído ou não substituído.

2. O composto de acordo com a reivindicação 1, ou seu sal farmacologicamente aceitável, em que o alquilo C₁-C₄ é o alquilo substituído com halogéneo.

3. O composto de acordo com a reivindicação 2, ou seu sal farmacologicamente aceitável, em que o halogéneo é fluoreto.

4. O composto de acordo com a reivindicação 1, ou seu sal farmacologicamente aceitável, em que A é substituinte de fórmula (5), e R₃ é seleccionado do grupo constituído pelos seguintes substituintes:

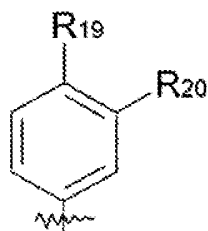
(I) hidrogénio;

(II) alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído;

(III) fórmula -CH₂-R₁₈, em que R₁₈ é alcoxialquilo C₁-C₄ ou cicloalquilo C₃-C₇ não substituído ou substituído com halogéneo ou hidroxil, ou fenilo não substituído ou substituído com halogéneo ou hidroxil, ou heteroarilo;

(IV) cicloalquilo C₃-C₇ substituído ou não substituído;

(V) fórmula



em que R₁₉ e R₂₀ são cada um independentemente hidrogénio, halogéneo ou alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído;

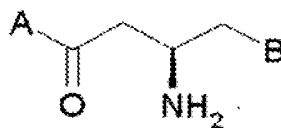
e

(II) heteroarilo de 5 membros ou 6 membros não substituído ou substituído com halogéneo ou hidroxil.

5. O composto de acordo com a reivindicação 4, ou seu sal farmacologicamente aceitável, em que o cicloalquilo C_3-C_7 e alquilo C_1-C_4 substituídos são o cicloalquilo e alquilo substituídos com halogéneo ou hidroxil.

6. O composto de acordo com a reivindicação 1, ou seu sal farmacologicamente aceitável, em que o heteroarilo é 2-furano, 3-furano, 2-tiofeno, 3-tiofeno, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, 2-pirrole ou 3-pirrole.

7. O composto de acordo com a reivindicação 1, ou seu sal farmacologicamente aceitável, em que o composto é um estereoisómero conforme representado na seguinte fórmula (1a):



(1a)

em que A e B são o mesmo que na Fórmula (1).

8. O composto de acordo com a reivindicação 1, ou seu sal farmacologicamente aceitável, em que o composto é selecionado do grupo constituído pelos seguintes compostos:

3-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-oxazolidin-2-ona;

3-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-5-metil-oxazolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-metil-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-3-fluoro-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-3-fluoro-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-3-metil-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-metil-1,5-di-hidro-pirrol-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-metil-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-5R-metil-piperidin-2-ona;

3-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-3-aza-biciclo-[3.1.0]hexano-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-trifluorometil-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-4-trifluorometil-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-5-trifluorometil-piperidin-2-ona;

4-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butil]-6-metil-morfolin-3-ona;

1-[2S-amino-4-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-
-butil]-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-
-butil]-4-metil-pirrolidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-4,5-di-hidro-7H-
-isooxazolo[3,4-c]piridin-6-il)butil]-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(3-trifluorometil-1,4,5,7-tetra-hidro-
-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-butil]-piperidin-2-ona;

1-[2S-amino-4-oxo-4-(4-trifluorometil-5,8-di-hidro-6H-
-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5R-metil-1-piperidin-
-2-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-fenil-4-(trifluorometil)-
-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil]-5-
-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-fenil-4-(trifluorometil)-
-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil]-6-
-metilmorfolin-3-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-fenil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil]-5,5-difluoro-
piperidin-2-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-5-metil-
piperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[5-(trifluorometil)-3,4-di-hidro-isoquinolin-2(1H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[5-(trifluorometil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-(3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2S)-2-amino-4-[2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-6-metilmorfolin-3-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-[2-(3,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-5-metilpiperidin-2-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2S)-2-amino-4-[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-6-metilmorfolin-3-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]}butil]-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]}butil]-6-metilmorfolin-3-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]}butil]-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]-4-oxobutil]-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil]-6-metil-morfolin-3-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro[1,3]-tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]-4-oxobutil]-5,5-difluoro-piperidin-2-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]-butil]-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2R)-2-amino-4-oxo-4-[2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]-butil]-6-metilmorfolin-3-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil]-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(trifluorometil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil]-6-metil-morfolin-3-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(trifluorometil)-6,7-di-hidro[1,3]tiazolo[4,5,c]piridin-5(4H)-il]butil]-5,5-difluoro-piperidin-2-ona;

(5R)-1-[(2S)-2-amino-4-[2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-5-metilpiperidin-2-ona;

1-[(2S)-2-amino-4-[2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil]-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-piridin-4-il-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(4-fluorobenzil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(3-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(2-tienil)-4-(trifluorometil)]-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(2-furil)-4-(trifluorometil)]-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(2-furil)-4-(trifluorometil)]-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)]-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)]-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(1H-pirrol-2-il)]-4-(trifluorometil)]-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(1H-pirrol-2-il)-4-(trifluorometil)]-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)]-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)]-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-
-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-
-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-isopropil-4-(trifluorometil)-5,8-
-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-
-metilmorfolin-3-ona;

(6R)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-di-
-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-6-
-metilmorfolin-3-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-di-
-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-6-
-metilmorfolin-3-ona;

(5S)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-di-
-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-5-
-metilpiperidin-2-ona;

(5S)-1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-
-metilpiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-
-metilpiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-
-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-4-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-
-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-metil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-
-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[4-(trifluorometil)-5,8-di-hidro-
pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoro-
piperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-6-metil-
morfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-5,5-difluoro-
piperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(pentafluoroetil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona;

4-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metiltio-morfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-t-butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-[2-t-butil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-6-metilmorfolin-3-ona;

4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]butil)-6-metiltio-morfolin-3-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-etil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

(6S)-4-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-6-metilmorfolin-3-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-oxo-4-[2-propil-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]butil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

(5R)-1-((2S)-2-amino-4-[2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-metilpiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(fluorometil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-metil-1,5-di-hidro-2H-pirrol-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-metil-1,5-di-hidro-2H-pirrol-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-metiloxopirrolidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-4-metilpirrolidin-2-ona;

1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona;

1-{ (2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidro-
pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-4-(trifluoro-
metil)pirrolidin-2-ona;

1-{ (2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-4-
-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona;

1-{ (2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-di-hidro-
pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-4-metiloxo-
piperidin-2-ona;

1-{ (2S)-2-amino-4-[2-(3-furil)-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-4-
-metilpiperidin-2-ona;

(5R)-1-{ (2S)-2-amino-4-[2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-
-5,8-di-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-
-5-metilpiperidin-2-ona;

1-{ (2S)-2-amino-4-[2-ciclobutil-4-(trifluorometil)-5,8-di-
-hidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5,5-
-difluoropiperidin-2-ona.

9. Uma composição farmacêutica para inibição de dipeptidil-peptidase-IV (DPP-IV) compreendendo o composto de Fórmula 1 de acordo com o definido na reivindicação 1 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um agente de suporte farmaceuticamente aceitável.

10. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que a composição é usada para tratamento ou prevenção de diabetes *mellitus* ou obesidade.

Lisboa, 29 de Julho de 2010

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 0034341 A
- WO 04064778 A
- WO 03004458 A
- WO 03082817 A
- WO 04069162 A
- WO 04007468 A
- WO 03093231 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Paul Zimmer et al. *Nature*, 2001, vol. 414, 762
- David E. Moller. *Nature*, 2001, vol. 414, 821
- Marguet D. et al. *Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, vol. 97, 8874-8879
- Pospislik J. A. et al. *Diabetes*, 2002, vol. 51, 943-950
- *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42 (18), 3557-3571
- *J. Fluorine Chem.*, 2003, vol. 123(2), 267-272
- *Synthesis*, 2000, vol. 12, 1738-1748
- *Tetrahedron*, 1983, vol. 39 (18), 3197-3199
- *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, 3557-3571
- *J.M.C.*, 2005, vol. 48, 141-151
- *JMC*, 2005, vol. 48, 141-151
- Tanaka T. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, vol. 91, 3082-3086