

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

(21) **PI0620010-9 A2**



(22) Data de Depósito: 13/12/2006
(43) Data da Publicação: 22/11/2011
(RPI 2133)

(51) *Int.Cl.:*

C07D 233/68
C07D 401/04
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 403/04
C07D 403/12
C07D 403/14
C07D 405/14
C07D 409/12
C07D 409/14
C07D 413/14
C07D 417/12
C07D 417/14
C07D 471/08
C07D 471/18

(54) **Título:** COMPOSTOS ANÁLOGOS DE ARILPROPIONAMIDA, ARILACRILAMIDA, ARILPROPINAMIDA, OU ARILMETILURÉIA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS MESMOS

(30) **Prioridade Unionista:** 14/12/2005 US 60/750,130, 02/08/2006 US 60/821,163, 10/11/2006 US 60/865,211, 14/12/2005 US 60/750,130

(73) **Titular(es):** Bristol-Myers Squibb Company

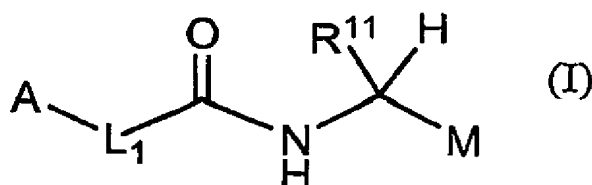
(72) **Inventor(es):** Cullen L. Cavallaro, Donald J.P. Pinto, James R. Corte, Joanne M. Smallheer, Leon M. Smith II, Mimi L. Quan, Paul J. Gilligan, Zilun Hu

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006062005 de 13/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/070826de 21/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS ANÁLOGOS DE ARILPROPIONAMIDA, ARILACRILAMIDA, ARILPROPINAMIDA, OU ARILMETILURÉIA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS MESMOS. A presente invenção fornece compostos de acordo com a Fórmula (I): ou um estereoisômero, tautômero, sal farmacêuticamente aceitável ou forma de solvato dos mesmos, em que as variáveis A, L₁, M e R¹¹ são como definido aqui. Os compostos de acordo com a Fórmula (I) são inibidores seletivos de enzimas serina protease da cascata de coagulação e/ou sistema de ativação de contato; por exemplo trombina, fator Xa, fator XIa, fator IXa, fator VIIa e/ou calicreína de plasma. Em particular, ela refere-se a compostos que são inibidores de fator XIa seletivos ou inibidores duais de fXIa e calicreína de plasma. Esta invenção também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e métodos de tratar distúrbios tromboembólicos e/ou inflamatórios usando as mesmas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ANÁLOGOS DE ARILPROPIONAMIDA, ARILACRILAMIDA, ARILPROPINAMIDA, OU ARILMETILURÉIA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS MESMOS**".

5 Referência Cruzada a Pedidos Relacionados

O presente pedido reivindica o benefício de prioridade dos pedidos provisórios dos Estados Unidos nº de série 60/750.130, depositado em 14 de dezembro de 2005; nº de série 60/821.163, depositado em 2 de agosto de 2006; e nº de série 60/865.211, depositado em 10 de novembro de 2006, cada dos quais é incorporado aqui por referência.

10 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se geralmente a novos compostos de arilpropionamida, arilacrilamida, arilpropinamida, ou arilmetiluréia, e análogos dos mesmos, que são úteis como inibidores seletivos de enzimas serina protease da cascata de coagulação e/ou sistema de ativação de contato; por exemplo trombina, fator Xla, fator Xa, fator IXa e/ou fator VIIa, e/ou calicreína de plasma. Em particular, ela refere-se a compostos que são inibidores de fator Xla seletivos ou inibidores duais de fXla e calicreína de plasma. Esta invenção também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e métodos de uso dos mesmos.

20 Antecedentes da Invenção

Fator Xla é uma serina protease de plasma envolvida na regulação de coagulação de sangue. Ao mesmo tempo que a coagulação de sangue é essencial para a regulação de uma hemostase de organismo, está também envolvida em muitas condições patológicas. Em trombose, um coágulo de sangue, ou trombo, pode formar-se e obstruir a circulação localmente, causando isquemia e dano de órgão. Alternativamente, em um processo conhecido como embolismo, o coágulo pode desalojar-se e subsequente-mente tornar-se capturado em um vaso distal, onde ele novamente causa isquemia e dano de órgão. Doenças que surgem de formação de trombo patológica são coletivamente referidas como distúrbios trombóticos ou tromboembólicos e incluem síndrome coronariana aguda, angina instável, infarto

do miocárdio, trombose na cavidade do coração, acidente vascular cerebral isquêmico, trombose de veia profunda, doença arterial oclusiva periférica, ataque isquêmico transitório, e embolismo pulmonar. Além disso, a trombose ocorre sobre superfícies artificiais em contato com sangue, incluindo catete-
 5 res e válvulas de coração artificiais. Portanto, fármacos que inibem a coagulação de sangue, ou anticoagulantes, são "agentes fundamentais para prevenção e tratamento de distúrbios tromboembólicos" (Hirsh, J. e outro, *Sangue* 2005, 105, 453-463).

10 Distúrbios tromboembólicos são a maior causa de mortalidade e incapacidade no mundo industrializado.

A coagulação do sangue é iniciada *in vivo* pela ligação de fator de tecido (TF) ao Fator VII (FVII) para gerar o Fator VIIa (FVIIa). O complexo de TF:FVIIa resultante ativa o Fator IX (FIX) e Fator X (FX) que induz à produção de Fator Xa (FXa). O FXa que é gerado catalisa a transformação de
 15 protrombina em pequenas quantidades de trombina antes desta série de reação ser paralisada pelo inibidor da série de reação de fator de tecido (TFPI). O processo de coagulação é então também propagado por meio da ativação de regeneração dos Fatores V, VIII e XI por quantidades catalíticas de trombina. (Walsh, P. N. *Thromb. Haemostasis*. 1999, 82, 234-242). A ex-
 20 plosão resultante de trombina abriga fibrinogênio em fibrina, que polimeriza-se para formar a estrutura estrutural de um coágulo de sangue, e ativa as plaquetas, que são um componente celular fundamental de coagulação (Hoffman, M. *Sangue Reviews* 2003, 17, S1-S5). Fator XIa desempenha um papel fundamental na propagação desta alça de amplificação e é desse mo-
 25 do um alvo atrativo para a terapia anti-trombótica.

Um modo alternativo de iniciação de coagulação é operativo quando o sangue é exposto a superfícies artificiais (por exemplo, durante hemodiálise, cirurgia cardiovascular 'em-bomba', enxertos de vaso, sepse bacteriana), em superfícies celulares, receptores celulares, e matrizes extra-
 30 celulares. Este processo é também denominado ativação de contato. A absorção de superfície de fator XII induz a uma mudança conformacional na molécula de fator XII, desse modo facilitando a ativação para moléculas de

fator XII ativo proteolítico (fator XIIa e fator XIIf). Fator XIIa (ou XIIf) tem um número de proteínas alvo, incluindo precalicreína de plasma e fator XI. Ativa calicreína de plasma também ativa o fator XII, induzindo a uma amplificação de ativação de contato. Alternativamente, a serina protease proilcarboxilpeptidase pode ativar a calicreína de plasma complexada com cininogênio de alto peso molecular em um complexo de multiproteína formado sobre a superfície de células matrizes (Shariat-Madar e outro, *Sangue* **2006**, *108*, 192-199). A ativação de contato é um processo mediado pela superfície responsável em parte pela regulação de trombose e inflamação, e é mediada, pelo menos em parte, por séries de reação fibrinolíticas, de complemento, cininogênio/cinina, e outras humorais e celulares (para revisão, Coleman, R. *Contact Activation Pathway*, páginas 103-122 em *Hemostasis e Trombose*, Lippincott Williams & Wilkins **2001**; Schmaier A.H. *Contact Activation*, páginas 105-128 in *Trombose e Hemorrhage*, **1998**). A relevância biológica do sistema de ativação de contato para doenças tromboembólicas é sustentada pelo fenótipo de camundongos deficientes do fator XII. Mais especificamente, os camundongos deficientes de fator XII foram protegidos de oclusão vascular trombótica em diversos modelos de trombose bem como modelos de acidente vascular cerebral e o fenótipo dos camundongos deficientes de XII foi idêntico aos camundongos deficientes de XI (Renne e outro, *J. Exp. Medicine* **2005**, *202*, 271-281; Kleinschmitz e outro, *J. Exp. Medicine*, **2006**, *203*, 513-518). O fato de que o fator XI é a zima do fator XIIa, combinado com o fenótipo idêntico dos camundongos deficientes de XII e XI sugere que o sistema de ativação de contato pode desempenhar um papel principal na ativação do fator XI *in vivo*.

O Fator XI é um zimogênio de uma serina protease semelhante à tripsina e está presente em plasma em uma concentração relativamente baixa. A ativação proteolítica em uma ligação de R369-I370 interna produz uma cadeia pesada (369 aminoácidos) e uma cadeia leve (238 aminoácidos). A última contém uma tríade catalítica semelhante à tripsina típica (H413, D464, e S557). A ativação do fator XI pela trombina é acreditada ocorrer em superfícies negativamente carregadas, mais provavelmente sobre

a superfície de plaquetas ativadas. As plaquetas contêm sítios específicos de alta afinidade (0,8 nM) (130-500/plaqueta) para o fator XI ativado. Após ativação, o fator XIa permanece ligado à superfície e reconhece o IX como seu substrato macromolecular normal. (Galiani, D. *Trends Cardiovasc. Med.* 2000, 10, 198-204).

Além dos mecanismos de ativação de regeneração descritos acima, a trombina ativa o inibidor de ibrinólise ativada por trombina (TAFI), uma carboxipeptidase de plasma que cliva os resíduos de lisina e arginina de terminal C na fibrina, reduzindo a capacidade da fibrina realçar a ativação de plasminogênio dependente e ativador de plasminogênio tipo tecido (tPA). Na presença de anticorpos para FXIa, lise de coágulo pode ocorrer mais rapidamente independente de concentração de TAFI plasma. (Bouma, B. N. e outro, *Thromb. Res.* 2001, 101, 329-354). Desse modo, inibidores de fator XIa são esperados serem anticoagulantes e profibrinolíticos.

Outra evidência para os efeitos antitromboembólicos de fator XI de alvejamento é derivado de camundongos deficientes em fator XI. Foi demonstrado que camundongos protegidos contra a deficiência de fXI completa de trombose de artéria carótida induzida por cloreto férrico (FeCl_3) (Rosen e outro, *Thromb Haemost* 2002, 87, 774-77; Wang e outro, *J Thromb Haemost* 2005, 3, 695-702). Além disso, a deficiência de fator XI salva o fenótipo letal perinatal de deficiência de proteína C completa (Chan e outro, , *Amer. J. Pathology* 2001, 158, 469-479). Além disso, os anticorpos de bloqueio de função de reação cruzada de babuíno para fator XI humano protegem contra trombose de desvio venoso – arterial de babuíno (Gruber e outro, *Sangue* 2003, 102, 953-955). Evidência para um efeito antitrombótico de inibidores de molécula pequena de fator XIa é também descrita no Pedido de Patente dos Estados Unidos publicado US20040180855A1. Considerados juntos, estes estudos sugerem que o alvejamento do fator XI reduzirá a propensão para doenças trombóticas e tromboembólicas.

Evidência genética indica que o fator XI não é requerido para homeostase normal, implicando um perfil de segurança superior do mecanismo de fator XI em comparação com os mecanismos antitrombóticos de

competição. Ao contrário da hemofilia A (deficiência do fator VIII) ou hemofilia B (deficiência de fator IX), mutações do gene de fator XI que causam a deficiência de fator XI (hemofilia C) resultam em apenas uma diatese de sangramento brando a moderado caracterizado primariamente por hemorragia pós-operatória ou pós-traumática, porém raramente espontânea. O sangramento pós-operatório ocorre principalmente em tecido com concentrações elevadas de atividade fibrinolítica endógena (por exemplo, cavidade oral, sistema urogenital). A maioria das causas são fortuitamente identificadas por prolongamento pré-operatório de APTT (sistema intrínseco) sem qualquer história de sangramento anterior.

A segurança aumentada de inibição de XIa como uma terapia anticoagulação é também sustentada pelo fato de que os camundongos de nocaute de Fator XI, que não têm nenhuma proteína de fator XI detectável, passam por desenvolvimento normal, e têm um ciclo de vida normal. Nenhuma evidência de sangramento espontâneo tem sido observada. O APTT (sistema intrínseco) é prolongado de um modo dependente da dose de gene. Interessantemente, mesmo após severa estimulação do sistema de coagulação (transecção de calda), o tempo de sangramento não é significativamente prolongado em comparação com filhotes tipo selvagem e heterozigoto. (Gailani, D. *Frontiers in Bioscience* **2001**, 6, 201-207; Gailani, D. e outro, coagulação de sangue e *Fibrinolysis* **1997**, 8, 134-144). Considerados juntas, estas observações sugerem que os níveis elevados de inibição de fator XIa devem ser bem tolerados. Isto está em contraste com os experimentos de alvejamento de gene com outros fatores de coagulação.

A ativação *in vivo* de fator XI pode ser determinada pela formação de complexo com ou o inibidor antitripsina alfa 1 ou C1. Em um estudo de 50 pacientes com infarto do miocárdio agudo (AMI), aproximadamente 25% dos pacientes tiveram valores acima da faixa normal superior do ELISA complexo. Este estudo pode ser revisto como a evidência de que pelo menos em uma subpopulação de pacientes com AMI, a ativação do fator XI contribui para a formação de trombina (Minnema, M.C. e outro, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2000**, 20, 2489-2493). Um segundo estudo estabelece

uma correlação positiva entre a extensão de arteriosclerose coronariana e fator XIa em complexo com a antitripsina alfa 1 (Murakami, T. e outro, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1995**, 15, 1107-1113). Em outro estudo, os níveis de Fator XI acima do 90º percentual em pacientes foram associados com um
 5 risco aumentado de 2,2 vezes para trombose venosa (Meijers, J. C. M. e outro, *N. Engl. J. Med.* **2000**, 342, 696-701).

A calicreína de plasma é um zimogênio de serina protease semelhante à tripsina e está presente em plasma a 35 a 50 µg/mL. A estrutura de gene é similar àquela de fator XI. De modo geral, a seqüência de amino-
 10 ácido de calicreína de plasma tem 58% de homologia ao fator XI. A ativação proteolítica pelo fator XIIa em uma ligação de I 389- R390 interna produz uma cadeia pesada (371 aminoácidos) e uma cadeia leve (248 aminoácidos). O sítio ativo de calicreína de plasma está contido na cadeia leve. A cadeia leve de calicreína de plasma reage com inibidores de protease, inclu-
 15 indo inibidor de macroglobulina alfa 2 e C1. De modo interessante, a heparina significativamente acelera a inibição de calicreína de plasma por antitrombina III na presença de cininogênio de alto peso molecular (HMWK). Em sangue, a maioria das calicreínas de plasma circula em complexo com HMWK. Calicreína de plasma cliva HMWK para liberar bradicinina. A libera-
 20 ção de bradicinina resulta em aumento de permeabilidade e vasodilatação vascular (para revisão, Coleman, R. *Contact Activation Pathway*, páginas 103-122 em *Hemostasis e Trombose*, Lippincott Williams & Wilkins **2001**; Schmaier A.H. *Contact Activation*, páginas 105-128 em *Trombose e Hemorrhage*, **1998**).

25 As proteínas ou peptídeos que declaradamente inibem o Fator XIa são descritas no WO 01/27079. Existem vantagens no uso de pequenos compostos orgânicos, entretanto, na preparação de produtos farmacêuticos, por exemplo, pequenos compostos geralmente têm melhor biodisponibilidade oral e compatibilidade na preparação de formulações para ajudar na libe-
 30 ração do fármaco, quando comparado com proteínas ou peptídeos grandes. Inibidores de molécula pequena de Fator XIa estão descritos nas Publicações de Pedido de Patente dos Estados Unidos, por exemplo, n^{os}

US20040235847A1, US20040220206A1, US20050228000A1, US20060009455A1, e US20050282805A1.

Além disso, é também desejável encontrar novos compostos com características farmacológicas melhoradas em comparação com inibidores de serina protease conhecidos. Por exemplo, prefere-se encontrar novos compostos com atividade inibidora melhorada de fator Xla e seletividade para fator Xla versus outras serina proteases. Além disso, prefere-se encontrar novos compostos com atividade inibidora melhorada de caliceína de plasma e seletividade para caliceína de plasma versus outras serina proteases. É também desejável e preferível encontrar compostos com características vantajosas e melhoradas em uma ou mais das seguintes categorias, que são fornecidas como exemplos e não se destinam a ser limitantes: (a) propriedades farmacocinéticas, incluindo biodisponibilidade oral; (b) propriedades farmacêuticas; (c) requisitos de dosagem; (d) fatores que diminuem as características *peak-to-trough* de concentração de sangue; (e) fatores que aumentam a concentração de fármaco ativo no receptor; (f) fatores que diminuem o risco de interações fármaco-fármaco clínicas; (g) fatores que diminuem o potencial de efeitos colaterais adversos; e (h) fatores que melhoram os custos de fabricação ou viabilidade.

20 Sumário da Invenção

A presente invenção fornece novos compostos de arilpropionamida, arilacrilamida, arilpropinamida, ou arilmetiluréia, e análogos dos mesmos, que são úteis como inibidores seletivos de enzimas serina protease, especialmente fator Xla e/ou caliceína de plasma, ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos. A presente invenção também fornece processos e intermediários para preparar os compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos.

30 A presente invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros,

sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos.

A presente invenção também fornece um método para modulação da cascata de coagulação e/ou do sistema de ativação de contato compreendendo administrar a um hospedeiro em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos.

A presente invenção também fornece um método para tratar distúrbios tromboembólicos compreendendo administrar a um hospedeiro em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos.

A presente invenção também fornece um método para tratar distúrbios de doenças inflamatórias compreendendo administrar a um hospedeiro em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos.

A presente invenção também fornece os compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, para uso em terapia.

A presente invenção também fornece o uso dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio trombóticos ou tromboembólicos.

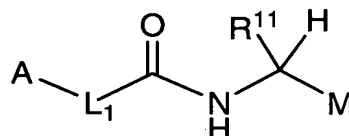
A presente invenção também fornece o uso dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio inflamatório.

Estes e outros aspectos da invenção serão mencionados na

forma expandida quando a descrição continua.

Descrição Detalhada da Invenção

Em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece, entre outras coisas, compostos de acordo com a Fórmula (I):



(I)

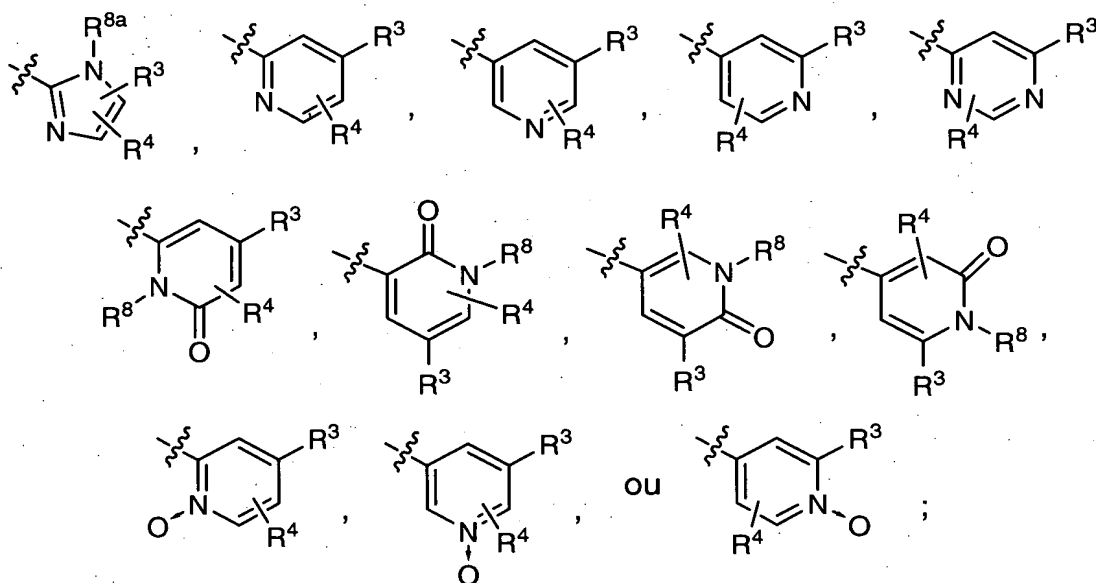
5 ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solva-
tos, ou pró-fármacos dos mesmos, em que:

A é um C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 1 R¹ e 0 a 3 R², ou um heterociclo de 5 a 12 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 1 R¹ e 0 a 3 R²; contanto que quando A for um heterociclo contendo um ou mais átomos de nitrogênio, A não seja ligado a L₁ por meio de qualquer dos átomos de nitrogênio no anel A;

L_1 é $-\text{CH}(\text{R}^5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NR}^7\text{R}^8)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CR}^5\text{R}^6\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}-$, ou $-\text{NHNH}-$;

15 contanto que, quando L₁ é -CH₂O-, então A é diferente de uma
fenila não-substituída;

M é



R^1 é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-(CH_2)_rSR^a$, CN, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-C(=NR^8)NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_pNR^8R^9$, ou C_{1-6} alquila substituída com 0 a 1 R^{1a} ;

- 5 R^{1a} é F, OCF_3 , CF_3 , OR^a , SR^a , CN, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^c$, ou $-(CF_2)_rCF_3$;

R^2 é, independentemente em cada ocorrência, $=O$, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-(CH_2)_rSR^a$, $-(CH_2)_rC(O)R^a$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$,

- 10 $-(CH_2)_rOC(O)R^a$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)OR^c$, $-NR^8C(O)NR^8R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 1 R^{2a} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com 0 a 2 R^{2b} , ou

- 15 $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 7 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{2b} ;

alternadamente, quando grupos R^1 e R^2 são substituintes nos átomos adjacentes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um carbociclo ou heterociclo de 5 a 7 membros compreendendo átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$ e substituído com 0 a 2 R^9 ;

- 20 R^{2a} é F, OCF_3 , CF_3 , OR^a , SR^a , CN, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-NR^8C(O)OR^c$, $-NR^8C(O)NR^8R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^c$, ou $-(CF_2)_rCF_3$;

R^{2b} é, independentemente em cada ocorrência, $=O$, F, Br, Cl, OCF_3 , CF_3 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-(CH_2)_rSR^a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-(CH_2)_rOC(O)R^a$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)OR^c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR^8R^9$, $-(CH_2)_rNR^8SO_2R^c$, C_{1-4} alquila ou $-(CF_2)_rCF_3$;

30 R^3 é, independentemente em cada ocorrência, $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclo substituído com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , ou $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a

12 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d};

R^{3a} é, independentemente em cada ocorrência, =O, =NR⁸, F, Cl,

5 Br, I, OCF₃, CF₃,

-(CH₂)_rCN, NO₂, -(CH₂)_rOR^{3b}, -(CH₂)_rSR^{3b}, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -NHC(O)NR⁸R⁹,
 -(CH₂)_rC(O)OR^{3b}, -C(O)C₁₋₄ alquila, -SO₂NHR^{3b}, -SO₂NHCOR^{3c},
 -SO₂NHCO₂R^{3c}, -CONHSO₂R^{3c}, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^{3b}, -(CH₂)_rNR⁸CO₂R^{3c},
 -(CH₂)_rNR⁸SO₂R^c,

10 -(CH₂)_rNR⁸S(O)_pR^{3c}, -NH₂SO₂CF₃, -S(O)R^{3c}, -S(O)₂R^{3c}, -(CH₂)_rOC(O)R^{3b},
 -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rOC(O)NR⁸R⁹, -NHCOCF₃, -NH₂SO₂R^{3c}, -
 CONHOR^{3b}, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₄ haloalquilóxi-, C₁₋₆ alquila substituída por
 R^{3e}, C₂₋₆ alquenila substituída por R^{3e}, C₁₋₆ alquinila substituída por R^{3e}, C₃₋₆
 cicloalquila substituída por 0 a 1 R^{3d}, -(CH₂)_r-C₆₋₁₀ carbociclo substituído por
 15 0 a 3 R^{3d} ou -(CH₂)_r- heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: áto-
 mos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o
 referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3d};

alternadamente, quando dois grupos R^{3a} são substituídos nos átomos adja-
 centes, eles são tomados juntamente com os átomos aos quais eles são li-
 20 gados para formar um C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 2 R^{3d}, ou a hete-
 rociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 he-
 teroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é
 substituído com 0 a 2 R^{3d};

R^{3b} é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila
 25 substituída com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ alquenila substituído com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ al-
 quinila substituída com 0 a 2 R^{3d},

-(CH₂)_r-C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 3 R^{3d}, ou -(CH₂)_r-
 heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4
 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é
 30 substituído com 0 a 3 R^{3d};

R^{3c} é, independentemente em cada ocorrência, C₁₋₆ alquila subs-
 tituída com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ alquenila substituído com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ alquinila

substituída com 0 a 2 R^{3d} ,

$-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^{3d} , ou $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3d} ;

R^{3d} é, independentemente em cada ocorrência, H, =O, F, Cl, Br, CN, NO_2 ,

$-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-(CH_2)_rOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^8C(O)R^c$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^7R^8$, $-NR^8S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^c$, $-S(O)_pR^c$,

$-(CF_2)_rCF_3$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2 R^e , C_{2-6} alquenila substituído com 0 a 2 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0 a 2 R^e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^d ;

R^{3e} é, independentemente em cada ocorrência, H, $-(CH_2)_rOR^a$, F, =O, CN, NO_2 ,

$-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^8C(O)R^c$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^c$, $-S(O)_pR^c$, $-(CF_2)_rCF_3$,

$-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^d ;

R^4 é, independentemente em cada ocorrência, H, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-(CH_2)_rSR^a$, $-(CH_2)_rC(O)R^a$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$,

$-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-NR^8(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)_2R^b$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, ou C_{1-4} alquila substituída com 0 a 2 R^{4a} ;

R^{4a} é, independentemente em cada ocorrência, H, F, =O, C_{1-6} alquila, OR^a , SR^a , CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$,

$-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$;

R^5 é, independentemente em cada ocorrência, H, F, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $=\text{O}$,

$-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CONR}^8\text{R}^9$, ou C_{1-4} alquila;

5 R^6 é, independentemente em cada ocorrência, H, F, ou C_{1-4} alquila;

R^7 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclo, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(heteroarila de 5 a 10 membros)}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$,

10 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{CONR}^8\text{R}^c$, $-\text{OCONHR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})\text{OC}(\text{O})-(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})$, ou $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})\text{OC}(\text{O})-(\text{C}_{6-10} \text{ aril})$; onde a referida alquila, carbociclo, heteroarila, e arila são substituídos com 0 a 2 R^f ; onde a referida heteroarila compreende: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$;

15 R^8 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenila}$, ou

$-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo de 5 a 10 membros}$ compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$; onde a referida alquila, fenila e heterociclo são opcionalmente substituído com 0 a 2 R^f ;

20 alternativamente, R^7 e R^8 , quando ligados ao mesmo nitrogênio, combinam-se para formar um heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 0 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^f ;

R^{8a} é H ou C_{1-4} alquila;

25 R^9 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenila}$; onde as referidas alquila e fenila são opcionalmente substituídas com 0 a 2 R^f ;

alternativamente, R^8 e R^9 , quando ligados ao mesmo nitrogênio, combinam-se para formar um heterociclo de 5 a 12 membros compreendendo: átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos adicionais selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$,
30 onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^d ;

R^{10} é, independentemente em cada ocorrência, H ou C_{1-6} alquila

substituída com 0 a 3 R^{10a} ;

R^{10a} é, independentemente em cada ocorrência, H, =O, C_{1-4} alquila, OR^a , SR^a , F, CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, ou $-S(O)_pR^c$;

5 R^{11} é C_{1-4} haloalquila, $-C(O)NR^8R^9$, $-CH_2C(O)NR^8R^9$, $-CH_2CH_2C(O)NR^8R^9$, $-C(O)R^a$, $-CH_2C(O)R^a$, $-CH_2CH_2C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-CH_2C(O)OR^a$,

$-CH_2CH_2C(O)OR^a$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 3 R^{11c} , C_{2-6} alquenila substituído com 0 a 3 R^{11a} , C_{2-6} alquinila substituída com 0 a 3 R^{11a} , $-(CH_2)_r$ -

10 C_{3-10} carbociclo substituído com 0 a 3 R^{11b} , ou $-(CH_2)_r$ - heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{11b} ;

R^{11a} é, independentemente em cada ocorrência H, =O, OR^a , $S-$
15 R^a , F, CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-NR^8C(O)OR^c$, $-NR^8CHO$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-4} alquila, C_{3-6} cicloalquila,

C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalquilóxi-, $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ - heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 3 R^d ;

R^{11b} é, independentemente em cada ocorrência, H, =O, $=NR^8$, OR^a , $-CH_2OR^a$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $-C(CH_3)_2OR^a$, $-$
25 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(O)R^b$, $-NR^8C(O)_2R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-4} haloalquila,

C_{1-4} haloalquilóxi-, $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclo substituído com 0 a 3
30 R^d , ou $-(CH_2)_r$ - heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 3 R^d ;

alternadamente, quando dois grupos R^{11b} são substituintes nos átomos adjacentes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um heterociclo de 5 a 7 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$ e substituído com 0 a 2 R^g ;

- R^{11c} é, independentemente em cada ocorrência H, $=O$, OR^a , S , R^a , F, CF_3 , CN, NO_2 , $-NR^7R^8$, $-NR^8C(O)R^c$, $-NR^8C(O)OR^c$, $-NR^8CHO$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-4} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalquilóxi-,
- 10 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 3 R^d ;

- R^a é, independentemente em cada ocorrência, H, CF_3 , C_{1-6} alquila, $-(CH_2)_r-C_{3-7}$ cicloalquila, $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ arila, ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10
- 15 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde os referidos grupos cicloalquila, arila ou heterociclo são opcionalmente substituído com 0 a 2 R^f ;

- R^b é, independentemente em cada ocorrência, CF_3 , OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-6} alquila,
- 20 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 2 R^d , ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$ e substituído com 0 a 3 R^d ;

- R^c é, independentemente em cada ocorrência, CF_3 , C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2 R^f , C_{3-6} cicloalquila substituída com 0 a 2 R^f , C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, $(C_{6-10} \text{ aril})-C_{1-4}$ alquila, ou (heteroarila de 5 a 10 membros)- C_{1-4} alquila, onde a referida arila é substituída com 0 a 3 R^f e as referidas heteroarilas compreende: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$ e substituído com 0 a 3 R^f ;
- 25

- R^d é, independentemente em cada ocorrência, H, $=O$, $=NR^8$, OR^a , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-NR^7R^8$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^8C(O)R^c$, $-C(O)NR^8R^9$,
- 30 $-SO_2NR^8R^9$, $-NR^8SO_2NR^8R^9$, $-NR^8SO_2-C_{1-4}$ alquila, $-NR^8SO_2CF_3$, $-NR^8SO_2-$

fenila, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p-C_{1-4}$ alquila, $-S(O)_p$ -fenila, $-(CF_2)_rCF_3$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2 R^e , C_{2-6} alquenila substituído com 0 a 2 R^e , ou C_{2-6} alquinila substituída com 0 a 2 R^e ;

R^e é, independentemente em cada ocorrência, $=O$, OR^a , F , Cl ,

5 Br , I , CN , NO_2 ,

$-NR^7R^8$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^8C(O)R^c$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2NR^8R^9$,
 $-NR^8SO_2NR^8R^9$, $-NR^8SO_2-C_{1-4}$ alquila, $-NR^8SO_2CF_3$, $-NR^8SO_2$ -fenila, $-S(O)_2CF_3$,
 $-S(O)_p-C_{1-4}$ alquila, $-S(O)_p$ -fenila, ou $-(CF_2)_rCF_3$;

10 R^f é, independentemente em cada ocorrência, H , $=O$, $-(CH_2)_rOR^g$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , $-NR^9R^9$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-NR^9C(O)R^g$, $-C(O)NR^9R^g$, $-SO_2NR^9R^g$,

$-NR^9SO_2NR^9R^g$, $-NR^9SO_2-C_{1-4}$ alquila, $-NR^9SO_2CF_3$, $-NR^9SO_2$ -fenila, $-S(O)_2CF_3$,

15 $-S(O)_p-C_{1-4}$ alquila, $-S(O)_p$ -fenila, $-(CF_2)_rCF_3$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, $-(CH_2)_n$ -fenila, ou $-(CH_2)_n$ - heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N , O , e $S(O)_p$;

R^g é, independentemente em cada ocorrência, H , C_{1-6} alquila, ou

20 $-(CH_2)_n$ -fenila;

n , em cada ocorrência, é selecionado de 0, 1, 2, 3, e 4;

p , em cada ocorrência, é selecionado de 0, 1, e 2; e

r , em cada ocorrência, é selecionado de 0, 1, 2, 3, e 4;

contanto que:

25 quando M é um anel de imidazol, L_1 é $-C(R^5R^6)NH-$ ou $-CH_2O-$, e R^3 é fenila não-substituída, então R^{11} é diferente de $-CH_2-(3-indolila)$;

M é um anel de imidazol, L_1 é $-CH=CH-$, A é fenila substituída por halogênio, e R^{11} é $-CH_2$ -(piridila), então R^{3a} é diferente de morfolila que é opcionalmente substituída.

30 Em um segundo aspecto, a presente invenção inclui compostos de acordo com a Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, dentro do

escopo do primeiro aspecto em que:

R^3 é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , naftila substituída com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , 1,2,3,4-tetraidronaftila substituída com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , ou $-(CH_2)_r$ -
 5 heterociclo de 5 a 12 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} ;

R^4 é, independentemente em cada ocorrência, H, Me, Et, Pr, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$, OR^a , SR^a , -
 10 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-(CH_2)_rNH_2$, $-NR^8(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-NR^8C(O)OR^c$, $-NR^8C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, ou $-S(O)_2R^c$; e

R^{11} é C₁₋₄ haloalquila, $-CH_2C(O)NR^8R^9$, $-CH_2CH_2C(O)NR^8R^9$, -
 15 $CH_2C(O)R^a$, $-CH_2CH_2C(O)R^a$, $-CH_2C(O)OR^a$, $-CH_2CH_2C(O)OR^a$, C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 2 R^{11c} , C₂₋₆ alquenila substituído com 0 a 2 R^{11a} , C₂₋₆ alquinila substituída com 0 a 2 R^{11a} ,

$-(CH_2)_r$ -C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 3 R^{11b} , ou $-(CH_2)_r$ - heterociclo de
 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com
 20 0 a 3 R^{11b} .

Em um terceiro aspecto, a presente invenção inclui compostos de acordo com a Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, dentro do escopo do primeiro aspecto em que:

25 R^1 é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OCH₃, CH₃, Et, NH₂, $-C(=NH)NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$ ou $-SO_2NH_2$;

R^2 é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, $-(CH_2)_rOR^a$,
 $-(CH_2)_rSR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-NR^8C(O)OR^c$,
 30 $-NR^8C(O)NR^8R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^c$, $-NR^7R^8$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 1 R^{2a} , ou a heterociclo de 5 a 7 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de

N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{2b};
alternadamente, quando grupos R¹ e R² são substituintes nos átomos adja-
centes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles
são ligados para formar um carbociclo ou heterociclo de 5 a 7 membros
compreendendo átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos selecionados de
5 N, O, e S(O)_p e substituído com 0 a 2 R⁹;

R³ é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída
com 0 a 2 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d}, naftila substituída com 0 a 2 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d},
1,2,3,4-tetraidronaftila substituída com 0 a 2 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d}, ou um heteroci-
clo de 5 a 12 membros substituído com 0 a 2 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d}, onde o referido
10 heterociclo é selecionado de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, pirido-
na, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolina, indazol, 7-azaindol,
benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzisoxazol, benzoxazol, quina-
zolina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, diidroftalazina, diidroi-
soquinolina, diidroquinolina, diidroquinolinona, diidroindol, diidrobenzimida-
zol, diidrobenzoxazina, diidroquinazolina, diidroquinoxalina, benzotiazina,
15 benzoxazina, tetraidrobenzazepina, diidroazabenzocicloepeno, e tetraidro-
quinolina;

R^{3a} é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br,
20 Me, CN, OH, OMe,
-OC(O)(t-Bu), -CH₂OMe, CF₃, COMe, CO₂ H, CO₂Me, -CH₂CO₂ H,
-(CH₂)₂CO₂ H, -CH₂CO₂Me, -CH₂CO₂Et, -CH₂CH₂CO₂Et, -CH₂CN, NH₂,
-CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, -NHCOMe, -NHCO₂Me, -NHCO₂Et, -NHCH₂
CH₂CO₂ H,
25 -NHCO₂(i-Pr), -NHCO₂(i-Bu), -NHCO₂(t-Bu), -NHCO₂Bn, -NHCO₂
CH₂CH₂OMe,
-NHCO₂CH₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CO₂ H, -NHCO₂CH₂CH₂CO₂ H,
-NHCO₂CH₂CH₂OH, -NHCO₂CH₂CH₂NH₂, -NHCO₂CH₂-tetraidrofuran-2-ila,
-NHCO₂CH₂CH₂CH(Me)OMe, -NHCO₂CH₂CH₂C(O)NH₂,
30 -NHC(O)NHCH₂CH₂-morfolino, -NHC(O)NHCH₂-pirid-4-ila,
-NHCO₂CH₂-pirid-4-ila, -NHCO₂CH₂-pirid-3-ila, -NHCO₂CH₂-pirid-2-ila,
-NHCO₂CH₂-(piperidin-4-ila), -NHC(O)NHCH₂CH₂-pirid-4-ila,

-NHCO₂CH₂CH₂-pirid-4-ila, -NHCO₂CH₂CH₂-morfolino,
 -CH₂NHCO₂Me, -NHC(O)NHMe, -NHC(O)N(Me)₂, -NHC(O)NHCH₂
 CH₂OMe,
 4-[(1-carbamoil-ciclopropanocarbonil)-amino]-, -NHCO₂Me, -SO₂NH₂,
 5 -SO₂NHMe, -SO₂NHCH₂CH₂OH, -SO₂NHCH₂CH₂OMe, -CONH₂,
 -CONHMe,
 -CON(Me)₂, -C(O)NHCH₂CH₂OMe, -CH₂CONH₂, -CO(N-morfolino),
 -NHCH₂CH₂(N-morfolino), -NR⁷R⁸, -NH(1 H-imidazol-2-ila), 1 H-tetrazol-5-
 10 ila, tetrazol-1-ila, pirimidin-5-ila, N-morfolino, ou -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 6
 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos sele-
 çionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a
 1 R^{3d};

R⁴ é, independentemente em cada ocorrência, H, F, Cl, Br, OH,
 OMe, NH₂, Me, Et, CF₃, -CH₂OH, -C(O)₂H, CO₂Me, CO₂Et, -C(O)NH₂, -
 15 C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, ou -CH₂CO₂H; e

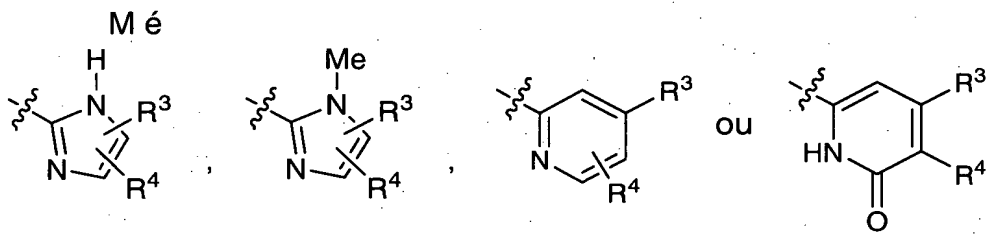
R¹¹ é C₁₋₄ haloalquila, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -
 CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, C₁₋₆ alqui-
 la substituída com 0 a 2 R^{11c}, -(CH₂)_r-C₃₋₇ cicloalquila substituída com 0 a 2
 R^{11b}, -(CH₂)_r-indanila substituída com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indenila substituída
 20 com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-fenila substituída com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-naftila subs-
 tituída com 0 a 2 R^{11b}, ou -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 membros compreen-
 dendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e
 S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{11b}.

Em um quarto aspecto, a presente invenção inclui compostos de
 25 acordo com a Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuti-
 camente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, em que:

A é substituído com 0 a 1 R¹ e 0 a 3 R² e selecionado de: C₃₋₇
 cicloalquila, fenila, naftila, 1,2,3,4-tetraidronaftila, pirrolidinila, piridila, indazo-
 lila, indolila, imidazolila, furanila, tienila, benzimidazolila, benzisoxazolila,
 30 benzotiazolila, benzotiofenila, 3,4-metilenodióxi-fenila, oxazolila, isoxazolila,
 tiazolila, isotiazolila, e pirazolila;

L₁ é -CH₂CH₂-, -CH(NH₂)CH₂-, -CH(NHCOMe)CH₂-, -

CH(NHCOEt)CH₂-, -CH(NHCO₂(*t*-Bu))CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-,
 -CH₂NH-,
 -CH(CH₂CO₂ H)NH-, -CH₂O-, -NHNH-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- ou -OCH₂-;



- 5 R¹ é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, CF₃, NH₂, -CH₂NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, SR^a, OR^a, ou C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 1 R^{1a};

- 10 R² é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br, CF₃, Me, Et, OR^a, CN, NO₂, NR⁷R⁸, -CH₂OMe, -SR^a, -CH₂SMe, -C(O)OR^a, -CH₂NR⁷R⁸, -SO₂NH₂, -SO₂Me, -NHSO₂R^c, -CH₂NHSO₂R^c, -C(O)NR⁸R⁹, -NHC(O)R^c, -CH₂NHC(O)R^c, -NHC(O)OR^c, -CH₂NHC(O)OR^c, -NHC(O)NHR^c, -CH₂NHC(O)NHR^c, ou a
- 15 heterociclo de 5 a 7 membros substituído com 0 a 2 R^{2b} e selecionado de: pirrolidinila,

2-oxo-1-pirrolidinila, piperidinila, pirazolila, triazolila, e tetrazolila;

- alternadamente, quando grupos R¹ e R² são substituintes nos átomos adjacentes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles
- 20 são ligados para formar a heterociclo de 5 a 6 membros compreendendo átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p;

- 25 R³ é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída com 0 a 2 R^{3a}, naftila substituída com 0 a 2 R^{3a}, 1,2,3,4-tetraidro-naftila substituída com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d}, ou um heterociclo de 5 a 12 membros compreendendo: átomos de carbono e 1-2 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{3a};

R^{3a} é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br, Me, CN, OH, OMe,

- OC(O)(t-Bu), CH₂OMe, CF₃, COMe, CO₂ H, CO₂Me, -CH₂CO₂ H, -
(CH₂)₂CO₂ H,
-CH₂CO₂Me, -CH₂CO₂Et, -CH₂CH₂CO₂Et, -CH₂CN, NH₂, -CH₂NH₂, -
CH₂NMe₂,
- 5 -NHCOMe, -NHCO₂Me, -NHCO₂Et, -NHCH₂CH₂CO₂ H, -NHCO₂(i-Pr),
-NHCO₂(i-Bu), -NHCO₂(t-Bu), -NHCO₂Bn, -NHCO₂CH₂CH₂OMe,
-NHCO₂CH₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CO₂ H, -NHCO₂CH₂CH₂CO₂ H,
-NHCO₂CH₂CH₂OH, -NHCO₂CH₂CH₂NH₂, -NHCO₂CH₂-tetraidrofurano-2-ila,
-NHCO₂CH₂CH₂CH(Me)OMe, -NHCO₂CH₂CH₂C(O)NH₂,
- 10 -NHC(O)NHCH₂CH₂-morfolino, -NHC(O)NHCH₂-pirid-4-ila,
-NHCO₂CH₂-pirid-4-ila, -NHCO₂CH₂-pirid-3-ila, -NHCO₂CH₂-pirid-2-ila,
-NHCO₂CH₂-(piperidin-4-ila), -NHC(O)NHCH₂CH₂-pirid-4-ila,
-NHCO₂CH₂CH₂-pirid-4-ila, -NHCO₂CH₂CH₂-morfolino, -CH₂NHCO₂Me,
-NHC(O)NHMe, -NHC(O)N(Me)₂, -NHC(O)NHCH₂CH₂OMe,
- 15 4-[(1-carbamoil-ciclopropanocarbonil)-amino]-, -NHSO₂Me, -SO₂NH₂,
-SO₂NHMe, -SO₂NHCH₂CH₂OH, -SO₂NHCH₂CH₂OMe, -CONH₂, -
CONHMe,
-CON(Me)₂, -C(O)NHCH₂CH₂OMe, -CH₂CONH₂, -CO(N-morfolino),
-NHCH₂CH₂(N-morfolino), -NR⁷R⁸, -NH(1 H-imidazol-2-ila), 1 H-tetrazol-5-
ila, tetrazol-1-ila, pirimidin-5-ila, ou N-morfolino, ou -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a
6 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos sele-
cionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a
1 R^{3d};
- alternativamente, dois dos grupos R^{3a} localizados nos átomos adjacentes,
eles são tomados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados pa-
ra formar um heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de
carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referi-
do heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{3d};
- 25
- R⁴ é, independentemente em cada ocorrência, H, F, Cl, Br, OMe,
30 NH₂, CF₃, Me, Et, CO₂ H, CO₂Me, ou CO₂Et;
- R^{8a} é H, Me ou Et;
- R¹¹ é C₁₋₄ haloalquila, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2 R^{11c} , $-\text{CH}_2\text{OBn}$, $-\text{CH}_2\text{SBn}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-7}$ cicloalquila substituída com 0 a 2 R^{11b} ,

5 $-(\text{CH}_2)_r$ -fenila substituída com 0 a 2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r$ -indanila substituída com 0 a 2 R^{11b} ,

$-(\text{CH}_2)_r$ -indenila substituída com 0 a 2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r$ -naftila substituída com 0 a 2 R^{11b} , ou $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarila de 5 a 10 membros substituído com 0 a 2 R^{11b} e selecionados de tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, isoxazolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, quinolinila, isoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, e

2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofenila;

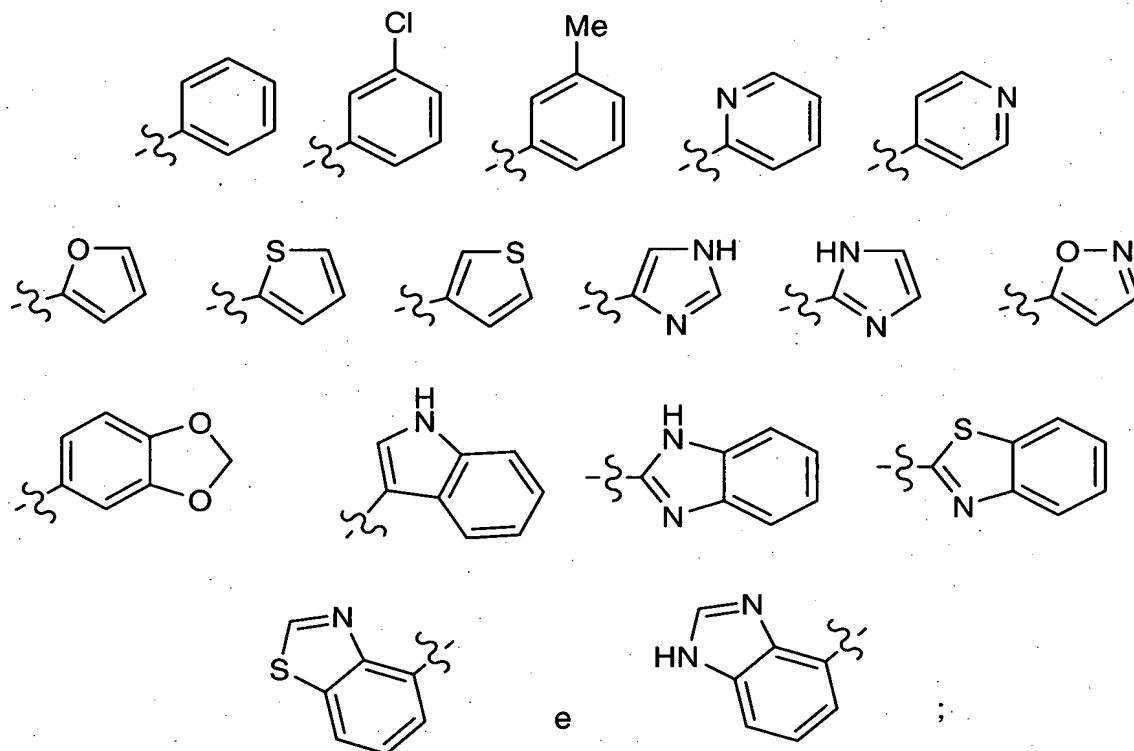
15 R^{11b} é, independentemente em cada ocorrência, H, =O, F, Cl, Br, CF_3 , OH, OMe, OEt, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{O}(\text{i-Pr})$, OCF_3 , O-CHF_2 , CN, OPh, OBn, NO_2 , NH_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$,

$-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, ou $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d ; e

20 alternadamente, quando dois grupos R^{11b} são substituintes nos átomos adjacentes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um heterociclo de 5 a 7 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$ e substituído com 0 a 2 R^g .

25 Em um quinto aspecto, a presente invenção inclui compostos de acordo com a Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmacêticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, em que:

A é substituído com 0 a 2 R^2 e selecionado de:



- R^2 é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br, Me, CF_3 , OMe, OEt, OPh, OBn, SMe, SEt, S(n-Pr), SBn, $-CH_2SMe$, SO_2Me , NH_2 , $-CH_2NH_2$, NO_2 , CO_2H , CO_2Me , $CONH_2$, $-CH_2NHCOPh$, $-NHCO_2Me$, $-CH_2NHCO_2Et$,
- 5 $-CH_2NHCO_2(i-Pr)$, $-CH_2NHCO_2(t-Bu)$, $-CH_2NHCO_2Bn$, $-CH_2NHCO_2(CH_2)_2CO_2H$, $-CONHPh$, $-NHCONHMe$, $-CH_2NHCONHPh$, $-CH_2NHCONH(4-Cl-Ph)$, $-CH_2NHCONHBn$, $-NHSO_2Me$, $-CH_2NHSO_2Me$, $-CH_2NHSO_2Et$, $-CH_2NHSO_2(n-Pr)$, $-CH_2NHSO_2(i-Pr)$,
- 10 $-CH_2NHSO_2(n-pentil)$, $-CH_2NHSO_2Ph$, $-CH_2NHSO_2(4-NHCOMe-Ph)$, $-CH_2NHSO_2(4-Cl-Bn)$, $-CH_2NHSO_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2NHSO_2CH_2CH_2(2-Cl-Ph)$, $-CH_2NHSO_2CH_2CH_2(3-Cl-Ph)$, $-CH_2NHSO_2CH_2CH_2(4-Cl-Ph)$, $-CH_2NHSO_2(3,4-dimetil-isoxazol-4-ila)$, 1-pirrolidinila, 2-oxo-1-pirrolidinila,
- 15 3-carbóxi-N-piperidinila, pirazol-1-ila, 4-carbóxi-pirazol-1-ila, 1,2,3-triazol-1-ila, 1,2,4-triazol-1-ila, 1,2,3-triazol-2-ila, 4-carbóxi-1,2,3-triazol-1-ila, 4-(etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-ila, tetrazol-1-ila, tetrazol-5-ila, 5-Me-tetrazol-

1-ila, 5- CF₃-tetrazol-1-ila, ou -OCH₂(2-tetraidrofurânila);

R³ é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída com 0 a 2 R^{3a}, naftila substituída com 0 a 2 R^{3a}, 1,2,3,4-tetraidro-naftila substituída com 0 a 2 R^{3a}, ou um heterociclo de 5 a 12 membros substituído com 0 a 2 R^{3a} e selecionado de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridina-
 5 0 a 2 R^{3a} e selecionado de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridina, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolin-1-ona, indazol, 1 H-indazole-3-ona, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, 3H-quinazolin-4-ona, ftalazina, 2 H-ftalazin-1-ona, 2 H-3,4-diidroftalazin-1-ona, 1 H-quinolin-4-
 10 ona, 1 H-quinolin-2-ona, 2 H-3,4-diidroisoquinolin-1-ona, 3,4-diidro-1H-quinolin-2-ona, 1,3-diidroindol-2-ona, 3H-benzoxazol-2-ona, 1,3-diidrobenzimidazol-2-ona, 1,4-diidro-3,1-benzoxazin-2-ona, 3,4-diidro-1H-quinazolin-2-ona, 1,3-diidro-quinazolina-2,4-diona, 1,4-diidro-quinoxalina-2,3-diona, 4H-benzo[1,4]tiazina-3-ona,
 15 2 H-benzo[1,4]tiazin-3(4H)-ona, 4H-1,4-benzoxazin-3-ona, 1,3,4,5-tetraidro-1-benzazepin-2-ona, 1,3,4,5-tetraidro-1,3-benzodiazepin-2-ona,
 8,9-diidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona, benzimidazol-2-ona, 1,3-diidrobenzimidazol-2-ona, 3H-benzoxazol-2-ona, 3H-quinazolin-4-ona, e
 20 1,2,3,4-tetraidroquinolina; e

R⁴ é, independentemente em cada ocorrência, H, Me, F, Br, Cl, CF₃, CO₂ H, CO₂Me, ou CO₂Et.

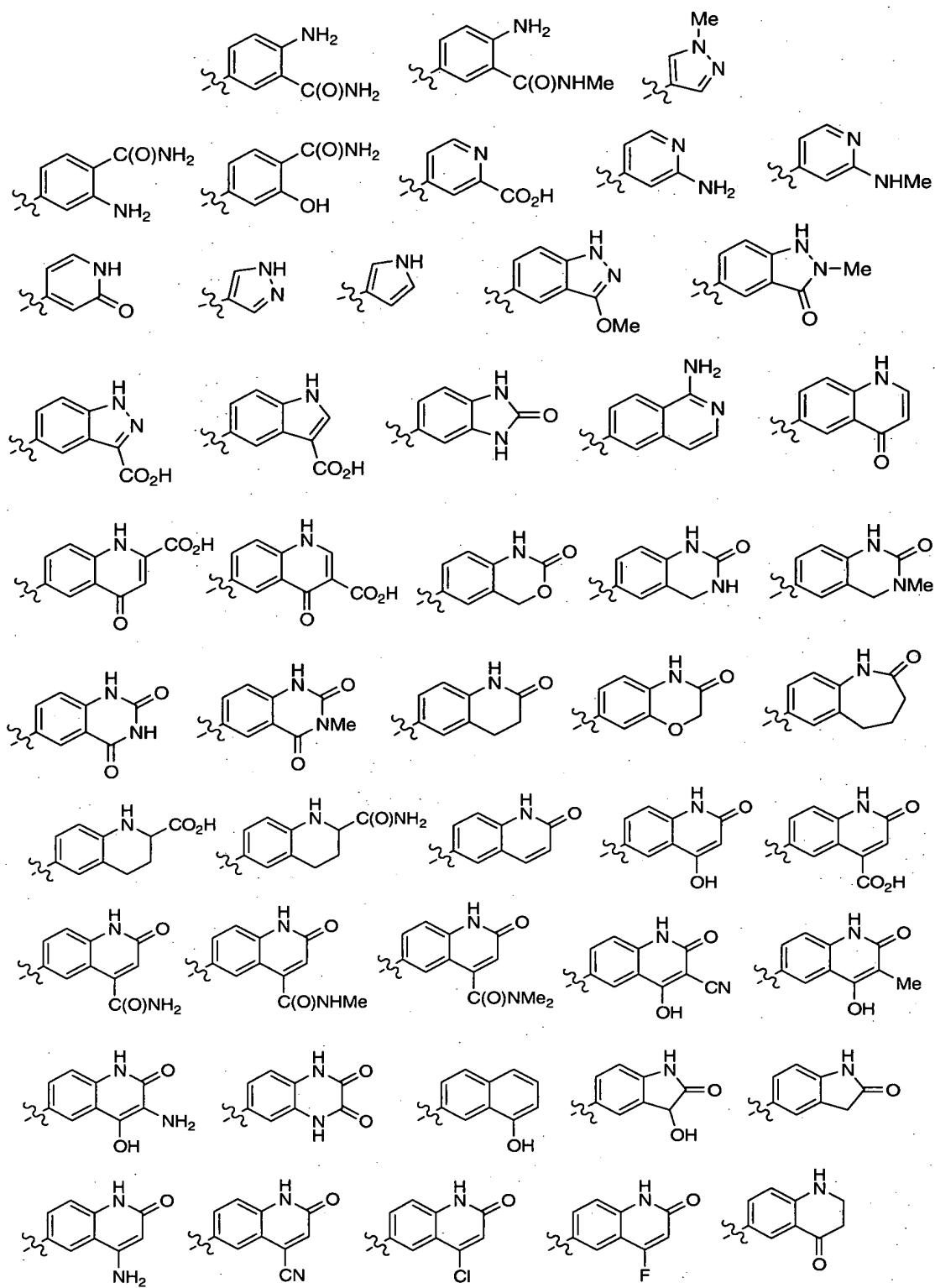
Em um sexto aspecto, a presente invenção inclui compostos de acordo com a Fórmula (I) ou seus estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, dentro do
 25 escopo do primeiro aspecto em que:

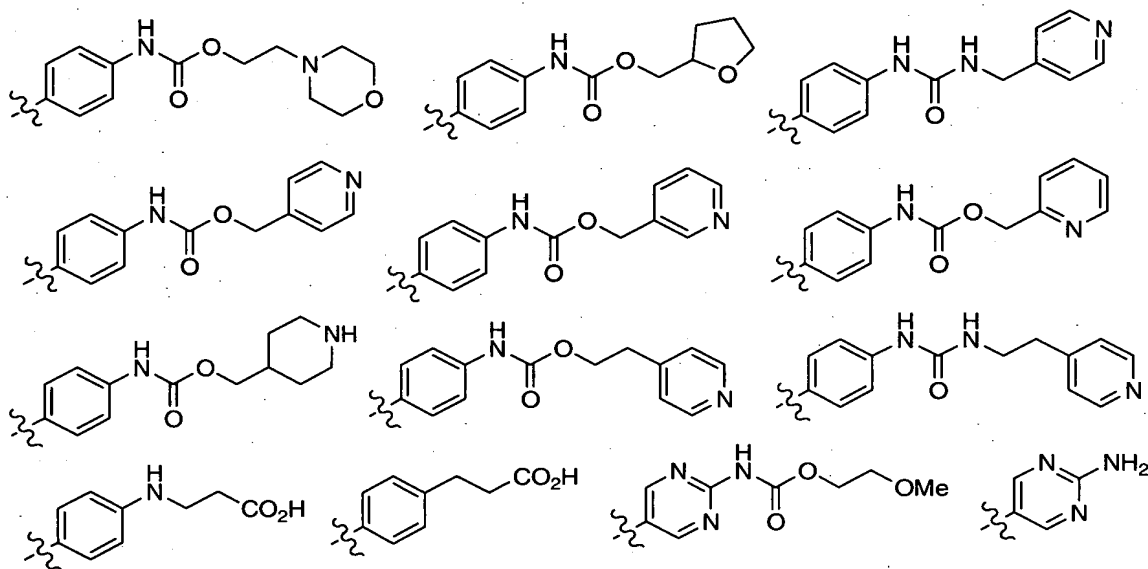
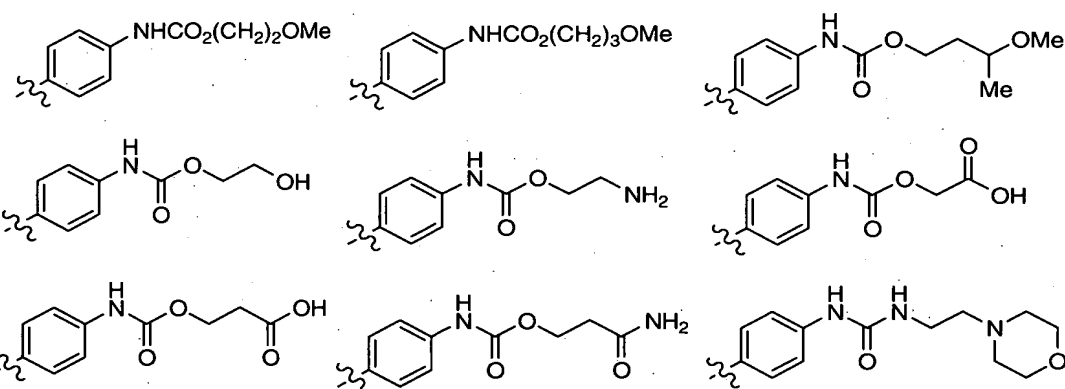
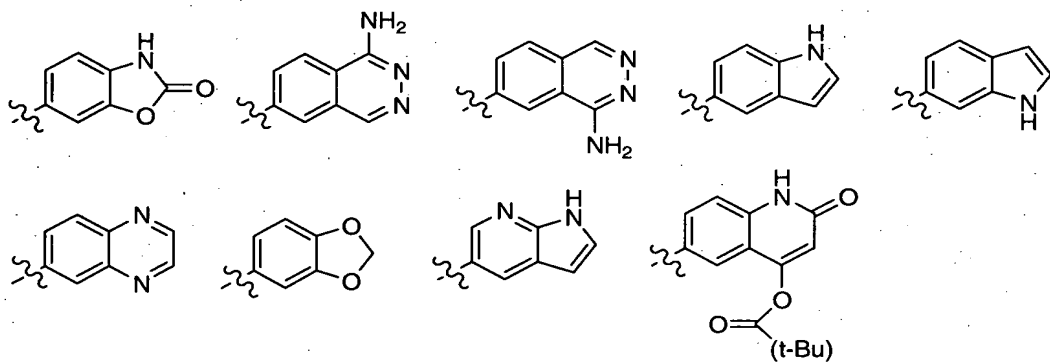
A é fenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 2-clorofenila, 3-clorofenila, 2-bromofenila, 3-bromofenila, 3-metilfenila, 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 3-aminometilfenila, 4-aminometilfenila,
 30 2-carbóxi-5-clorofenila, 2-metoxicarbonil-5-clorofenila, 2-(N-(metoxicarbonil)-amino)-5-clorofenila, 2-(N-(etoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenila,

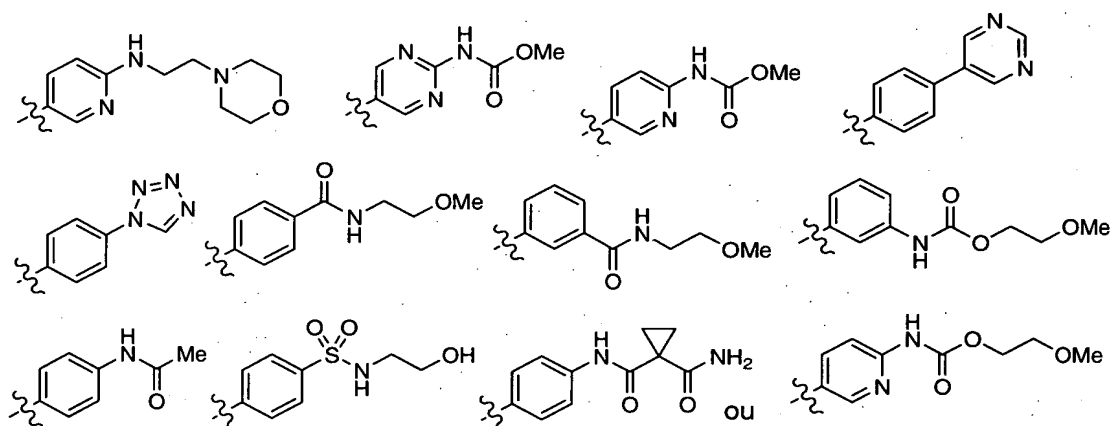
- 2-(N-(isopropoxycarbonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(*terc*-butoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(fenilcarbonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(benzoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 5 2-((N-(ácido 3-propanóico)carbonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(3-metilureído)-5-clorofenila, 2-(3-etilureidometil)-5-clorofenila,
 2-[3-(2-etoxicarbonil-etil)-ureidometil]-5-clorofenila,
 2-(3-fenilureído)metil)-5-clorofenila,
 2-(3-(4-clorofenil)ureído)metil)-5-clorofenila,
 10 2-(3-benzilureído)metil)-5-clorofenila,
 2-(N-(metilsulfonil)-amino)-5-clorofenila,
 2-(N-(metilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(etilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(n-propilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 15 2-(N-(isopropilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(n-pentilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(fenilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-((N-(4-metilcarbonilaminofenil)sulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(4-clorobenzilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 20 2-(N-(fenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(2-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(3-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(4-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(3,4-dimetil-isoxazol-4-il)-aminometil)-5-clorofenila,
 25 2-(N-(3,4-dimetil-isoxazol-4-ilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 3-carbamoil-fenila, 2,4-difluorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,5-diclorofenila,
 3,5-diclorofenila, 5-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-2-fluorofenila,
 3-cloro-4-metilfenila, 2-metil-5-clorofenila, 2-metóxi-5-clorofenila,
 2-etóxi-5-clorofenila, 2-benzilóxi-5-clorofenila, 2-metiltio-5-clorofenila, 2-
 30 etiltio-5-clorofenila, 2-propiltio-5-clorofenila,
 2-benziltio-5-clorofenila, 2-metiltiometil-5-clorofenila,
 2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-clorofenila, 3-trifluorometil-2-fluorofenila,

- 2-trifluorometil-5-clorofenila, 5-bromo-2-fluorofenila, 2-amino-5-clorofenila, 2-aminometil-5-clorofenila, 2-metilsulfonil-5-clorofenila,
 2-metilsulfonamida-5-clorofenila, 2-fenilcarbamoil-5-clorofenila,
 2-(3-carbóxi-N-piperidinil)-5-clorofenila, 2,6-difluoro-3-metilfenila,
 5 2-cloro-6-flúor-3-metilfenila, 2-flúor-6-cloro-3-metilfenila,
 2,6-difluoro-3-clorofenila, 2,3-dicloro-6-aminofenila, 2,3-dicloro-6-nitrofenila,
 2-fenoxifenila, 2-fenóxi-5-clorofenila, 2-(N-pirrolidinil)-5-clorofenila,
 2-(pirazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(4-carbóxi-pirazol-1-il)-5-clorofenila,
 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenila,
 10 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenila, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenila,
 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenila,
 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila,
 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila,
 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenila, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenila,
 15 2-(tetrazol-5-il)-5-clorofenila, 2-(5-metil-tetrazol-1-il)-5-clorofenila,
 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-metilfenila,
 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-5-clorofenila,
 2-(2-tetraidrofuranyl-metóxi)-5-clorofenila, 3,4-metilenodióxi-fenila, ciclopentil,
 20 2-oxo-1-pirrolidinila, 2-furanila, 2-tienila, 3-tienila, 5-cloro-2-tienila, 5-cloro-3-tienila, 2,5-dicloro-3-tienila, 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 3-cloro-5-isoxazolila, 4-piridila, 3-flúor-2-piridila, 2(1 *H*)-oxo-5-cloropiridin-1-ila, 1-indolila, 3-indolila, 2-benzimidazolila, 6-clorobenzimidazol-4-ila, 2-metil-6-clorobenzotiazol-4-il ou 2,6-diclorobenzotiazol-4-ila;
 25 L_1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHNH}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{OCH}_2-$;
 R^3 é, independentemente em cada ocorrência, fenila, 3-bifenila, 4-bifenila,
 3-aminofenila, 4-aminofenila, 3-N,N-dimetilaminofenila, 4-fenoxifenila,
 30 4-benziloxifenila, 4-(*t*-butoximetil)-fenila, 4-metilsulfonilfenila,
 3-cianofenila, 4-cianofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 3-bromofenila, 4-bromofenila, 3-hidroxifenila,

- 4-hidroxifenila, 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 4-metoxifenila,
 3-trifluorometilfenila, 4-trifluorometilfenila, 3-carboxifenila,
 4-carboxifenila, 3-metoxycarbonilfenila, 4-metoxycarbonilfenila,
 3-carboximetilfenila, 4-carboximetilfenila, 4-metoxycarbonilmetilfenila, 3-
 5 etoxycarbonilmetilfenila, 4-etoxycarbonilmetilfenila,
 4-etoxycarboniletilfenila, 3-carbamoilfenila, 4-carbamoilfenila,
 3-aminocarbonilmetilfenila, 4-aminocarbonilmetilfenila,
 4-metilaminocarbonilfenila, 4-dimetilaminocarbonilmetilfenila,
 4-amidinofenila, 3-metilcarbonilaminofenila, 4-metilcarbonilaminofenila,
 10 4-metoxycarbonilaminofenila, 4-aminossulfonilfenila,
 3-metilsulfonilaminofenila, 4- metilsulfonilamino, 2,4-difluorofenila,
 3-flúor-4-cianofenila, 4-amino-3-carboxifenila,
 4-amino-3-metoxycarbonilfenila, 2,4-diclorofenila, 3-ciano-5-fluorofenila,
 3-flúor-4-carbamoilfenila, 3-carbóxi-4-cianofenila,
 15 3-fenil-4-carbamoilfenila, 4-(2-oxo-1-piperidino)-fenila,
 tiazol-2-ila, thien-2-ila, 4-metoxycarbonil-tiazol-2-ila, 4-carbamoil-tiazol-2-ila,
 1-benzil-pirazol-4-ila, 5-fenil-oxazol-2-ila, 5-carbamoil-thien-2-ila,
 5-carbóxi-thien-2-ila, pirid-2-ila, pirid-3-ila, pirid-4-ila, 6-amino-pirid-3-ila, ben-
 zimidazol-2-ila, 6-metóxi-pirid-3-ila, 1-metil-benzimidazol-2-ila,
 20 benzoxazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, 3-amino-benzisoxazol-6-ila,
 3-amino-benzisoxazol-5-ila, indazol-5-ila, indazol-6-ila, 3-amino-indazol-5-ila,
 3-hidróxi-indazol-5-ila, 3-amino-indazol-6-ila, 3-amino-1-metil-indazol-6-ila,
 3-amino-4-flúor-indazol-6-ila, 3-amino-5-flúor-indazol-6-ila,
 3-amino-7-flúor-indazol-6-ila, 4-imino-3,4-diidro-2 H-ftalazin-1-on-7-ila,
 25 3-(5-tetrazolil)-fenila, 2,3-diidro-isoindol-1-on-6-ila, quinolin-5-ila, quinolin-6-
 ila, quinolin-8-ila, isoquinolin-5-ila, 2 H-isoquinolin-1-on-6-ila,
 2,4-diaminoquinazolin-7-ila, 4-NH₂-quinazolin-7-ila,







R^4 é, independentemente em cada ocorrência, H, Me, F, Br, Cl, CF_3 , CO_2H , CO_2Me , ou CO_2Et ; e

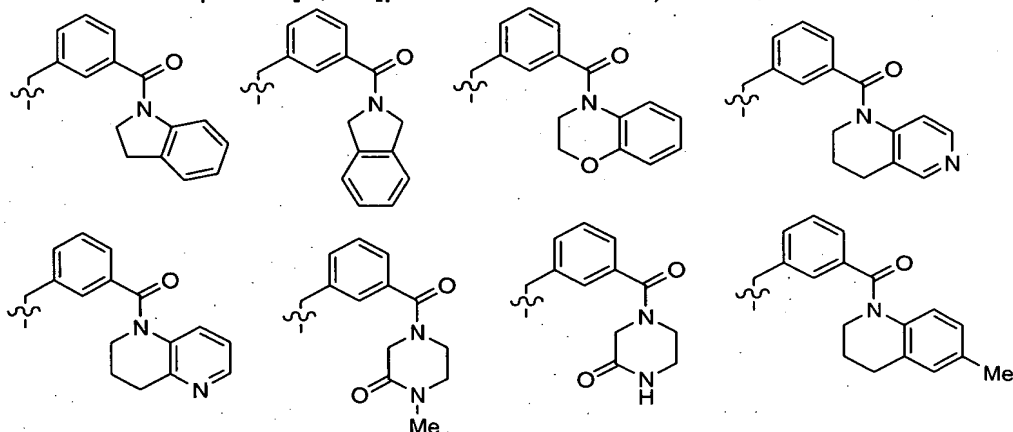
R^{11} é metila, n-propil, n-butila, neopentila, cicloexilmetila, carboximetila, benzilaminocarboniletila, N-fenetilaminocarboniletila,

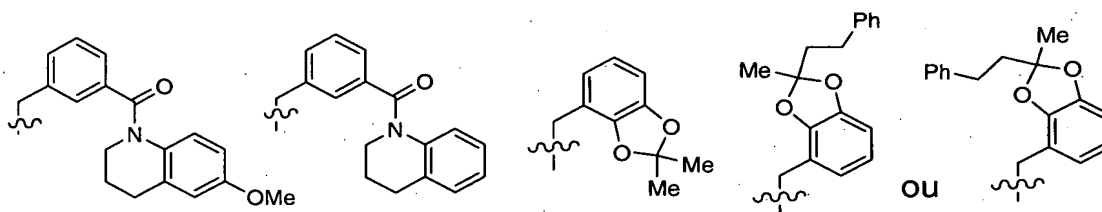
- 5 N-benzil-N-metilaminocarboniletila,
- N-[(piridin-2-il)metil]aminocarboniletila,
- N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]aminoetila,
- N-(tiazol-2-ilmetil)aminocarboniletila,
- N-(ciclopropilmetil)aminocarbonilmetila, benzila, fenetila, 2-fluorobenzila,
- 10 3-fluorobenzila, 4-fluorobenzila, 2-clorobenzila, 3-clorobenzila, 4-clorobenzila,
- 2-bromobenzila, 3-bromobenzila, 4-bromobenzila, 3-carboxibenzila,
- 3-carbamoilbenzila, 3-(N-metilcarbamoil)-benzila, 3-(N-etilcarbamoil)-benzila,
- 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-benzila, 3-tetrazolil-benzila, 2-metilbenzila,
- 15 3-metilbenzila, 4-metilbenzila, 3-trifluorometilbenzila, 4-trifluorometilbenzila,
- 2-aminobenzila, 3-aminobenzila, 2-nitrobenzila, 3-nitrobenzila, 4-nitrobenzila,
- 3-metoxibenzila, 4-metoxibenzila, 3-difluorometoxibenzila,
- 2-trifluorometoxibenzila, 3-trifluorometoxibenzila, 2-fenoxibenzila,
- 3-fenoxibenzila, 2-benziloxibenzila, 3-benziloxibenzila, 4-benziloxibenzila,
- 20 4-fenilcarbonilbenzila, 3-metoxicarbonilbenzila, 3-metilcarbonilamino-benzila,
- 2-fenilcarbonilamino-benzila, 2-benzilcarbonilamino-benzila,
- 3-benzilcarbonilamino-benzila, 3-(benzoil-metil-amino)-benzila,
- 3-(2-feniletil)carbonilamino-benzila, 2-fenilsulfonilamino-benzila,
- 3-fenilsulfonilamino-benzila, 3-[N-metil-N-fenilaminossulfonil]-benzila,

- 3-[benzenossulfonil-metil-amino]-benzila, 3-isobutilaminocarbonil-benzila,
 3-t-butilcarbonilamino-benzila, 3-isopentilaminocarbamoil-benzila,
 3-(2-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-(3-metilfenil)carbamoil-benzila,
 3-(4-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-(4-fluorofenil)carbamoil-benzila,
 5 3-(1-naftil)carbamoil-benzila, 3-benzilcarbamoil-benzila,
 3-(4-clorofenil)metilcarbamoil-benzila,
 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-benzila, 3-(2-feniletil)carbamoil-benzila,
 3-[2-(4-metoxifenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
 10 3-[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[2-(4-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[metil-(piridin-2-iletil)]carbamoil-benzil
 3-(3-fenilpropil)carbamoil-benzila, 3-(etil-metil-carbamoil)-benzila,
 3-(isopropil-metil-carbamoil)-benzila, 3-(isobutil-metil-carbamoil)-benzila,
 15 3-(metil-fenil-carbamoil)-benzila,
 3-[(metil-(3-metilfenil)-carbamoil)-benzila,
 3-[metil-(4-metilfenil)-carbamoil]-benzila,
 3-(benzil-metil-carbamoil)-benzila, 3-[(3-clorobenzil)-metil-carbamoil]-benzila,
 3-[(4-clorobenzil)-metil-carbamoil]-benzila,
 20 3-[metil-fenetil-carbamoil]-benzila, 3-(etil-fenil-carbamoil)-benzila,
 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(4-fenil-piperidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(3,4-diidro-2 H-quinolin-1-ilcarbonil)- benzila,
 3-[(2-metoxietil)-metil-carbamoil]-benzila,
 3-(4-metóxi-piperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-benzila,
 25 3-(morfolin-4-ilsulfonil)-benzila,
 3-[(N-(2-metoxietil), N-metilamino)sulfonil]-benzila,
 3-(N,N-dimetilaminossulfonil)-benzila, 3-(azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(3-metóxi-azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(3-hidróxi-pirrolidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 30 3-[(4-tetraidropirani)metilcarbonil]-benzila,
 3-[(2-hidroxietil)-metil-carbamoil]-benzila,
 3-(3-hidróxi-azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,

- 3-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-[4-(N,N-dimetilamino)-piperidin-1-ilcarbonil]-benzila,
 3-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-[3-(N,N-dimetilamino)-pirrolidin-1-ilcarbonil]-benzila, 2-fenil-benzila,
 5 3-fenil-benzila, 4-fenil-benzila, 3-fenetil-benzila, benziloximetila, benziltiometila, 1-naftilmetila, 2-naftilmetila, tiazol-4-ilmetila,
 pirid-2-ilmetila, pirid-3-ilmetila, pirid-4-ilmetila, 1-benzil-imidazol-4-ilmetila, benzotiazol-2-ilmetila, 3-[(2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonil)-benzila, (benziloxi-carbonil)metila, (1-metilpirazol-3-il)metila, (1-metilpirazol-4-il)metila, (1-
 10 metilpirazol-5-il)metila,
 (3-metilpirazol-5-il)metila, (1-etilpirazol-4-il)metila, (1-n-propilpirazol-4-il)metila, (1-isopropilpirazol-4-il)metila, 1-etilpirazol-3-ilmetila, 3-pirazolilmetila,
 (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metila, (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metila,
 15 (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metila, (4-cloro-1-metil-3-pirazolil)metila,
 [1-(4-metoxibenzil)-pirazol-3-il]metila, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metila, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metila, [1-(4-metoxibenzil)-5-metil-pirazol-3-il]metila, (3-trifluorometilpirazol-5-il)metila,
 [1-(4-metoxibenzil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metila, [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metila, [(1-metil-5-carbóxi)-pirazol-3-il]metila, [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metila,
 20 [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metila, tiazol-2-ilmetila, tiazol-4-metila,
 (2-metoxipiridin-3-il)metila, (6-metoxipiridin-3-il)metila,
 (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metila, morfolin-4-ilcarbonilmetila,
 25 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonilmetila, N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-amino-carbonilmetila,
 2-hidróxi-indan-5-ilmetila, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetila,
 piperazin-1-ilcarbonilmetila, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetila, pirrolidin-1-ilcarbonilmetila, 2-metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetila,
 30 aziridin-1-ilcarbonilmetila, [3-(4-metoxifenóxi)-azetidín-1-il]carbonilmetila, 2-hidroxietilaminocarbonilmetila, 2-metoxietilaminocarbonilmetila,
 2-etoxietilaminocarbonilmetila, bis(2-metoxietil)aminocarbonilmetila,

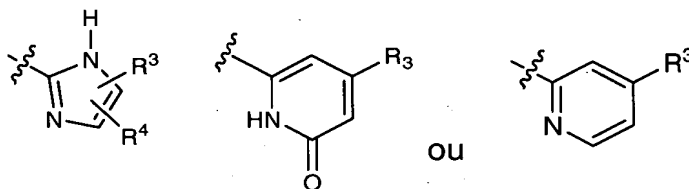
- 4-dimetilaminopirrolidin-1-ilcarbonilmetila, (3-fenil-pirrolidin-1-il)carbonilmetila,
- (3,3-dimetil-piperidin-1-il)carbonilmetila, [2-(4-piridila)-pirrolidin-1-il]carbonilmetila, 4-clorofenilaminocarbonilmetila, 3-clorofenilcarbonilmetila,
- 5 *N*-metil-*N*-benzilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, ciclopropilmetilaminocarbonilmetila, ciclopentilaminocarbonilmetila, (*trans*-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetila, *N,N*-dimetilaminoetilaminocarbonilmetila, *N*-((piridin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila, *N*-((piridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila,
- 10 *N*-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetila, *N*-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonilmetila, *N*-((6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila, (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)carbonilmetila, (tiomorfolin-4-il)carbonilmetila, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-indol-3-ilmetila, 1 H-indol-3-ilmetila, 2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2 λ^6 -benzo[c]tiofen-5-ilmetila, 4,4,4-trifluorobutila, ciclopropilmetila,
- 15 (4-hidr3xi)cicloexilmetila, 4-oxo-cicloexilmetila, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)etila, 2-aminoetila, (1,3-diidro-isoindol-2-il)carbonilmetila, (4-acetil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)carbonilmetila,
- 20 (4-(2-*N,N*-dietilaminoetil)-perhidro-1,4-diazepin-1-il)carbonilmetila, (6-oxo-7,10-diaza-triciclo[7,2,1,0^{2,7}]dodeca-2,4-dien-10-ilcarbonil)metila, (1,4-diaza-biciclo[3,2,2]nonano-4-carbonil)metila, (5-*t*-butoxicarbonil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)metila, (1-metil-hexaidro-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-ilcarbonil)metila,





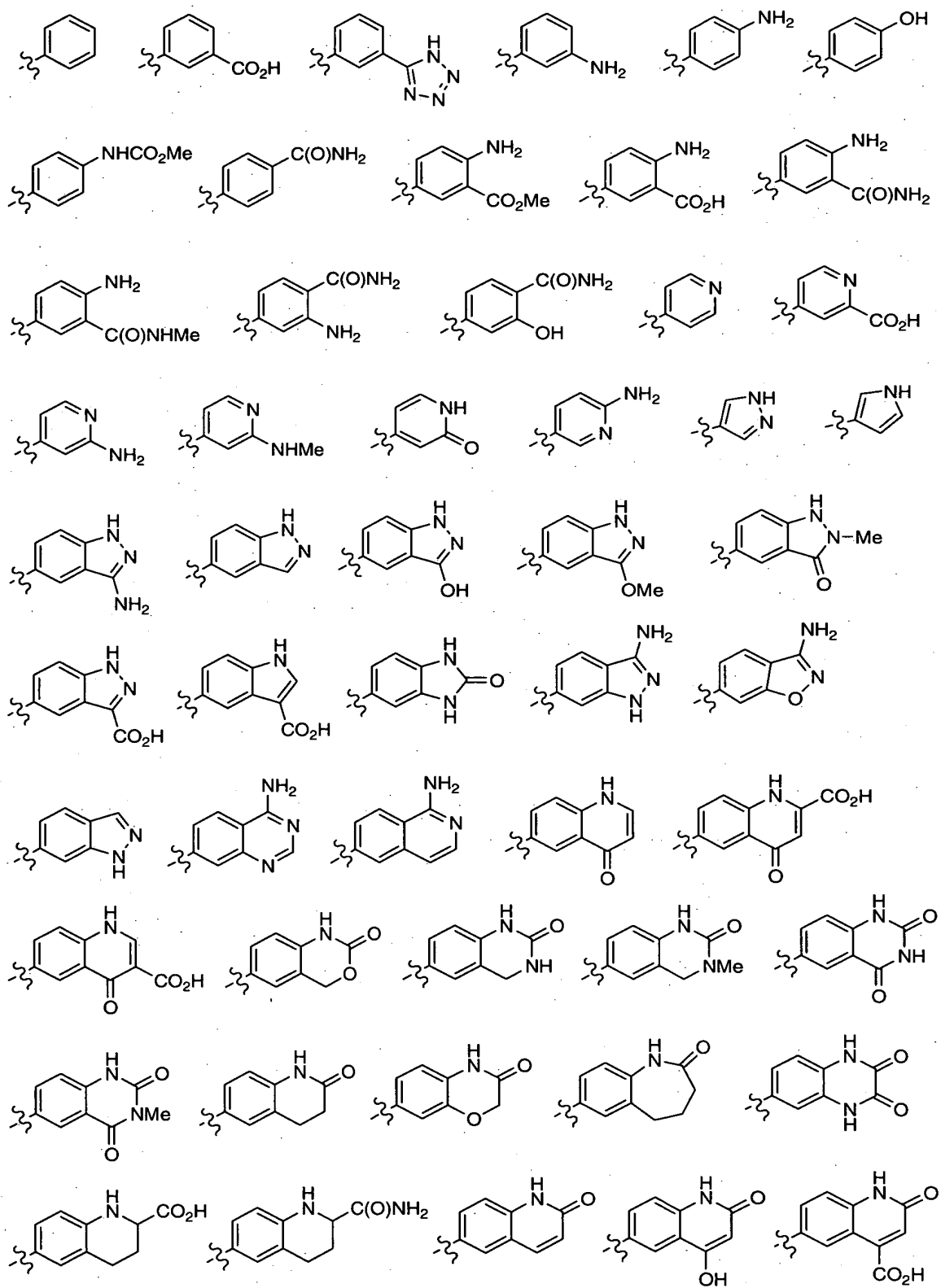
Em um sétimo aspecto, a presente invenção inclui compostos de acordo com a Fórmula (I) ou seus estereoisômeros, tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, dentro do escopo do primeiro aspecto em que:

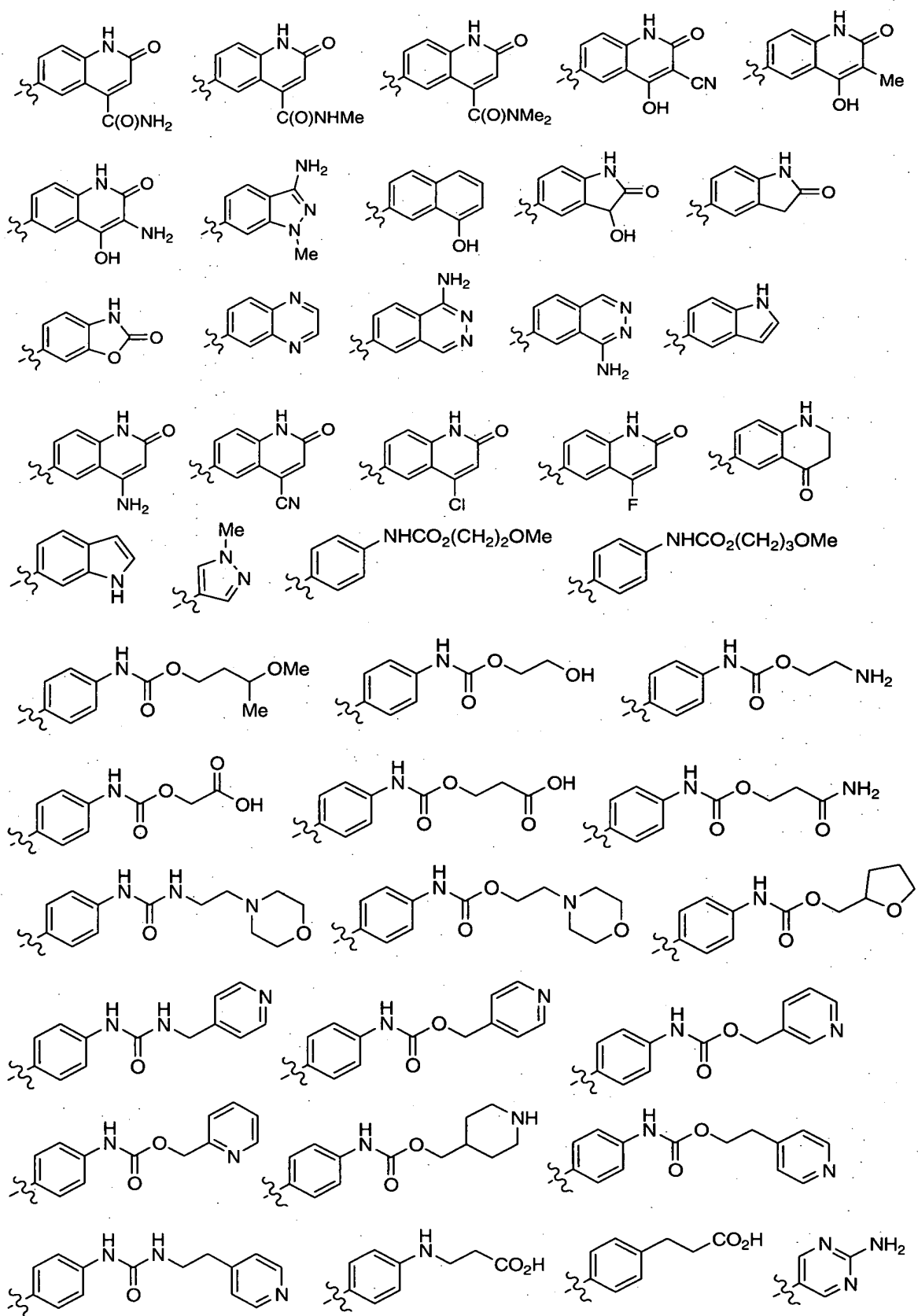
- 5 A é 3-clorofenila, 3-bromofenila, 3-metilfenila, 3-metoxifenila, 2,5-diclorofenila, 5-cloro-2-fluorofenila, 5-bromo-2-fluorofenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 2-metil-5-clorofenila, 2-metóxi-5-clorofenila, 2-metiltio-5-clorofenila, 2-etiltio-5-clorofenila, 2-propiltio-5-clorofenila, 2-benziltio-5-clorofenila, 2-amino-5-clorofenila, 10 2-aminometil-5-clorofenila, 2,6-difluoro-3-metilfenila, 2-cloro-6-flúor-3-metilfenila, 2-flúor-6-cloro-3-metilfenila, 2,6-difluoro-3-clorofenila, 2,3-dicloro-6-nitrofenila, 5-cloro-2-tienila, 3,4-metilenodioxifenila, 2-metoxycarbonil-5-clorofenila, 6-clorobenzimidazol-4-ila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenila, 15 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenila, 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila, 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenila, 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila, 20 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenila, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-metilfenila, ou 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenila;
L₁ é -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, ou -CH₂NH-;

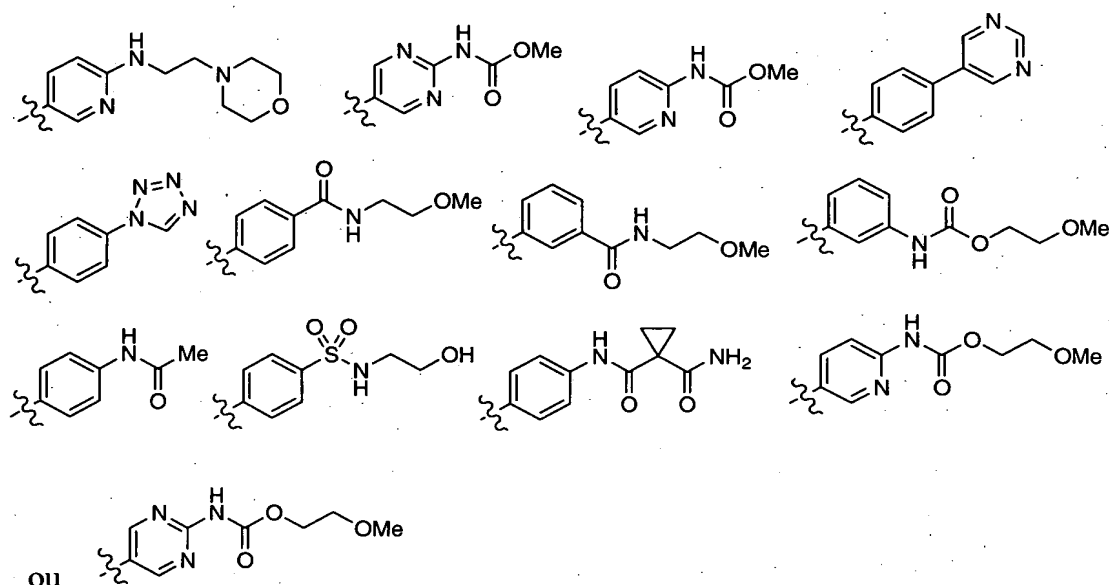


M é

25 R³ é, independentemente em cada ocorrência,







R^4 é H, Me ou Cl; e

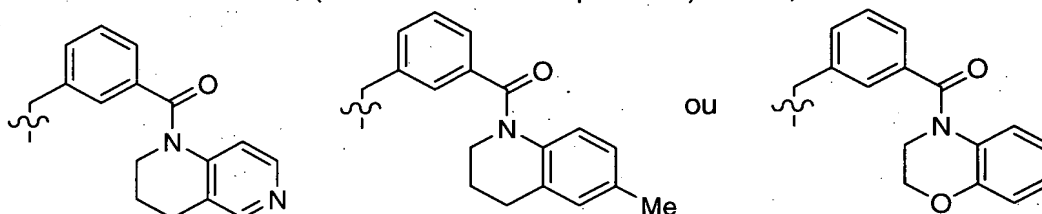
R^{11} é metila, n-butila, carboximetila, ciclopropilmetila, benzila, 4-flúor-benzila, (benziloxycarbonil)metila, 3-carbóxi-benzila, 3-carbamoil-benzila,

- 5 3-(N-metilcarbamoil)-benzila, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-benzila, (1-metilpirazol-3-il)metila, (1-metilpirazol-4-il)metila, (1-etilpirazol-4-il)metila, (1-n-propilpirazol-4-il)metila, (1-isopropilpirazol-4-il)metila, 1-etilpirazol-3-ilmetila, 3-pirazolilmetila, 1-(4-metoxibenzil)-pirazol-3-il]metila, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metila,
- 10 (1,3-dimetilpirazol-5-il)metila, [1-(4-metoxibenzil)-5-metil-pirazol-3-il]metila, (3-trifluorometilpirazol-5-il)metila, [1-(4-metoxibenzil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metila, (3-metilpirazol-5-il)metila, (1-metilpirazol-5-il)metila,
- 15 (2-metoxipiridin-3-il)metila, (6-metoxipiridin-3-il)metila, (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metila, morfolin-4-ilcarbonilmetila, N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila, N-((piridin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila, N-((piridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila,
- 20 N-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetila, N-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonilmetila,

- 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetila,
 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetila, pirrolidin-1-ilcarbonilmetila,
 2-metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetila, aziridin-1-ilcarbonilmetila,
 2-hidroxietilaminocarbonilmetila, 2-metoxietilaminocarbonilmetila,
 5 bis(2-metoxietil)aminocarbonilmetila,
 4-dimetilaminopirrolidin-1-ilcarbonilmetila,
 4-clorofenilaminocarbonilmetila, 3-clorofenilcarbonilmetila,
N-metil-*N*-benzilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, ciclo-
 propilmetilaminocarbonilmetila, ciclopentilaminocarbonilmetila,
 10 (*trans*-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetila,
N,N-dimetilaminoetilaminocarbonilmetila,
 1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)carbonilmetila,
N-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-3-ilmetila, 1 *H*-indol-3-ilmetila,
 2,2-dioxo-2,3-diidro-1*H*-2 λ^6 -benzo[*c*]tiofen-5-ilmetila,
 15 (4-hidróxi)cicloexilmetila ou 4-oxo-cicloexilmetila, cicloexilmetila, fenetila, 2-
 fluorobenzila, 3-fluorobenzila, 2-clorobenzila,
 3-(*N*-etilcarbamoil)-benzila, 3-metilbenzila, 4-metilbenzila, 3-metoxibenzila,
 3-difluorometoxibenzila, 3-trifluorometóxi-benzila, 3-metoxicarbonilbenzila,
 3-metilcarbonilamino-benzila, 3-benzilcarbonilamino-benzila,
 20 3-(benzoil-metil-amino)-benzila, 3-(2-feniletíl)carbonilamino-benzila,
 2-fenilsulfonilamino-benzila, 3-fenilsulfonilamino-benzila,
 3-[*N*-metila, *N*-fenilaminossulfonil]-benzila,
 3-(benzenossulfonil-metil-amino)-benzila, 3-(2-metilfenil)carbamoil-benzila,
 3-(3-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-(4-metilfenil)carbamoil-benzila,
 25 3-(4-fluorofenil)carbamoil-benzila, 3-(1-naftil)carbamoil-benzila,
 3-benzilcarbamoil-benzila, 3-(4-clorofenil)metilcarbamoil-benzila,
 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-benzila, 3-(2-feniletíl)carbamoil-benzila,
 3-[2-(4-metoxifenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
 30 3-[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[2-(4-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[metil-(piridin-2-iletíl)]carbamoil-benzil

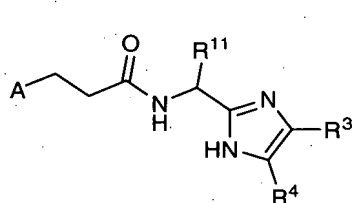
- 3-(3-fenilpropil)carbamoil-benzila, 3-(etil-metil-carbamoil)-benzila,
 3-(isopropil-metil-carbamoil)-benzila, 3-(isobutil-metil-carbamoil)-benzila,
 3-(metil-fenil-carbamoil)-benzila,
 3-[(metil-(3-metilfenil)-carbamoil)-benzila,
 5 3-[metil-(4-metilfenil)-carbamoil]-benzila,
 3-(benzil-metil-carbamoil)-benzila, 3-[(3-clorobenzil)-metil-carbamoil]-benzila,
 3-[(4-clorobenzil)-metil-carbamoil]-benzila,
 3-[metil-fenetil-carbamoil]-benzila, 3-(etil-fenil-carbamoil)-benzila,
 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(3,4-diidro-2 H-quinolin-1-ilcarbonil)-
 10 benzila,
 3-[(2-metoxietil)-metil-carbamoil]-benzila,
 3-(4-metóxi-piperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-benzila,
 3-(morfolin-4-ilsulfonil)-benzila,
 3-[(N-(2-metoxietil), N-metilamino)sulfonil]-benzila,
 15 3-(N,N-dimetilaminossulfonil)-benzila, 3-(azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(3-metóxi-azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(3-hidróxi-pirrolidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-[(4-tetraidropirani)metilcarbonil]-benzila,
 3-[(2-hidroxietil)-metil-carbamoil]-benzila,
 20 3-(3-hidróxi-azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-[4-(N,N-dimetilamino)-piperidin-1-ilcarbonil]-benzila,
 3-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-[3-(N,N-dimetilamino)-pirrolidin-1-ilcarbonil]-benzila, 1-naftilmetila,
 25 2-naftilmetila, tiazol-4-ilmetila, pirid-2-ilmetila,
 pirid-3-ilmetila, pirid-4-ilmetila, 1-benzil-imidazol-4-ilmetila,
 benzotiazol-2-ilmetila, 3-[(2,6-dimetilmorfolin-1-ilcarbonil)-benzila, (benziloxi-
 carbonil)metila, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metila,
 (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metila,
 30 (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metila,
 [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metila,
 [(1-metil-5-carbóxi)-pirazol-3-il]metila,

- 5 [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metila,
 [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metila, tiazol-2-ilmetila, tiazol-4-metila,
 2-hidróxi-indan-5-ilmetila, 2-etoxietilaminocarbonilmetila,
 4,4,4-trifluorobutila, N-((6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila,
 (tiomorfolin-4-il)carbonilmetila, (2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonilmetila, piperazin-1-ilcarbonilmetila, (4-cloro-1-metil-3-pirazolil)metila,

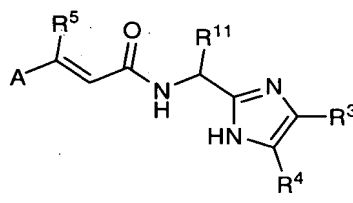


- 10 Em um oitavo aspecto, a presente invenção fornece um composto selecionado dos exemplos exemplificados ou um estereoisômero, tautômero, sal farmacologicamente aceitável, solvato, ou pró-fármaco dos mesmos.

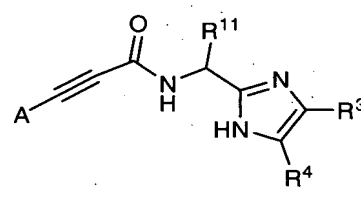
Em um nono aspecto, a presente invenção fornece Processo para preparar compostos de acordo com as fórmulas (VIII), (IX) ou (X):



(VIII)



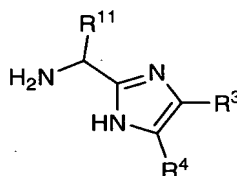
(IX)



(X)

ou um estereoisômero, tautômero, sal farmacologicamente aceitável, solvato, ou pró-fármaco dos mesmos, em que A, R³, R⁴, e R¹¹ são cada qual iguais ao definido no primeiro aspecto; que compreende:

contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IV)

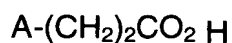


(IV)

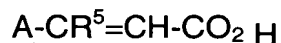
- 15 ou sais de HCl ou TFA dos mesmos, em que R³, R⁴, e R¹¹ são cada qual

iguais ao definido no primeiro aspecto;

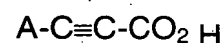
com ácidos carboxílicos de acordo com as fórmulas (V), (VI) ou (VII)



(V)



(VI)

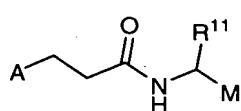


(VII)

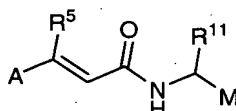
5 em que A e R⁵ são iguais ao definido no primeiro aspecto;

alternadamente, contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IV) com os correspondentes haletos de carbonila, preferivelmente cloretos de carbonila, ou com os correspondentes anidridos carboxílicos mistos dos ácidos carboxílicos de acordo com a Fórmula (V), (VI) ou (VII) em solventes inertes, se apropriado, na presença de um agente de ativação ou acoplamento e/ou uma base para fornecer compostos de acordo com as fórmulas gerais (VIII), (IX) ou (X), respectivamente.

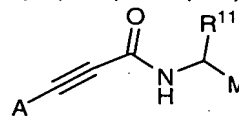
Em outro aspecto, a presente invenção fornece Processo para preparar compostos de acordo com as fórmulas (VIIIa), (IXa) ou (Xa):



(VIIIa)



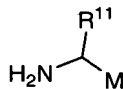
(IXa)



(Xa)

15 ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-fármaco dos mesmos, em que A, M e R¹¹ são cada qual iguais ao definido no primeiro aspecto; que compreende:

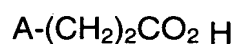
contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IVa)



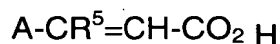
(IVa)

20 ou sais de HCl ou TFA dos mesmos, em que M e R¹¹ são cada qual iguais ao definido no primeiro aspecto;

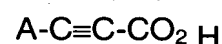
com ácidos carboxílicos de acordo com as fórmulas (V), (VI) ou (VII)



(V)



(VI)



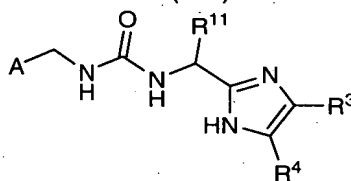
(VII)

em que A e R⁵ são iguais ao definido no primeiro aspecto;

25 alternadamente, contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IVa) com os correspondentes haletos de carbonila, preferivelmente cloretos de carbo-

- nila, ou com os correspondentes anidridos carboxílicos mistos dos ácidos carboxílicos de acordo com a Fórmula (V), (VI) ou (VII) em solventes inertes, se apropriado, na presença de um agente de ativação ou acoplamento e/ou uma base para fornecer compostos de acordo com as fórmulas gerais (VIII-a), (IXa) ou (Xa), respectivamente.

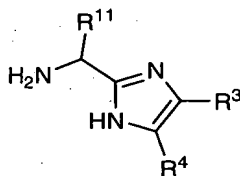
Em um décimo aspecto, a presente invenção fornece Processo para preparar compostos de acordo com a Fórmula (XII):



(XII)

- ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-fármaco dos mesmos, em que A, R³, R⁴, e R¹¹ são cada qual iguais ao definido no primeiro aspecto; que compreende:

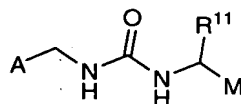
contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IV)



(IV)

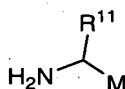
- ou sais de HCl ou TFA dos mesmos, em que R³, R⁴, e R¹¹ são cada qual iguais ao definido no primeiro aspecto;
- em um solvente inerte com p-nitrocloroformiato ou carbonildimidiazol para formar uma espécie de acilamina ativada, que é também reagida, ou in situ ou após o isolamento, em um solvente inerte, se apropriado na presença de uma base, com aminas de acordo com a Fórmula ACH₂NH₂, em que A é igual ao definido no primeiro aspecto.
- alternadamente, contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IV) com reagentes de isocianato de acordo com a Fórmula ACH₂N=C=O, em que A é igual ao definido no primeiro aspecto o, para fornecer compostos de acordo com as fórmulas gerais XII.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece Processo para preparar compostos de acordo com a Fórmula (XIIa):



(XIIa)

- ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-fármaco dos mesmos, em que A, M e R¹¹ são cada qual iguais ao definido no primeiro aspecto; que compreende:
- 5 contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IVa)

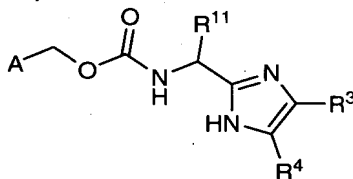


(IVa)

- ou sais de HCl ou TFA dos mesmos, em que M e R¹¹ são cada qual iguais ao definido no primeiro aspecto;
- em um solvente inerte com p-nitrocloroformiato ou carbonildimidiazol para
- 10 formar uma espécie de acilamina ativada, que é também reagida, ou in situ ou após o isolamento, em um solvente inerte, se apropriado na presença de uma base, com aminas de acordo com a Fórmula ACH₂NH₂, em que A é igual ao definido no primeiro aspecto.

- Alternadamente, contatar os compostos de acordo com a Fórmula
- 15 la (IVa) com reagentes de isocianato de acordo com a Fórmula A-CH₂N=C=O, em que A é igual ao definido no primeiro aspecto o, para fornecer compostos de acordo com as fórmulas gerais XII.

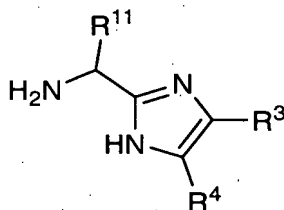
Em um décimo primeiro aspecto, a presente invenção fornece Processo para preparar compostos de acordo com a Fórmula (XI):



(XI)

- 20 ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-fármaco dos mesmos, em que A, R³, R⁴, e R¹¹ são cada qual iguais ao definido no primeiro aspecto; que compreende:

contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IV)

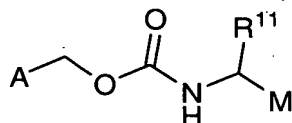


(IV)

ou sais de HCl ou TFA dos mesmos, em que R³, R⁴, e R¹¹ são cada qual iguais ao definido no primeiro aspecto;

com reagentes de cloroformiato de acordo com a Fórmula ACH₂OC(O)Cl em
5 que A é igual ao definido no primeiro aspecto.

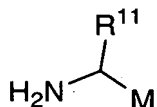
Em outro aspecto, a presente invenção fornece Processo para preparar compostos de acordo com a Fórmula (XIa):



(XIa)

ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato,
ou pró-fármaco dos mesmos, em que A, M e R¹¹ são cada qual iguais ao
10 definido no primeiro aspecto; que compreende:

contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IVa)



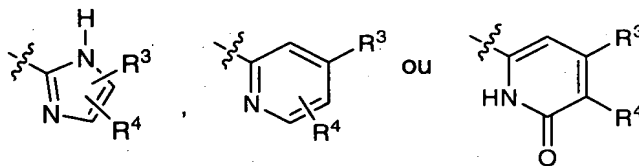
(IVa)

ou sais de HCl ou TFA dos mesmos, em que M e R¹¹ são cada qual iguais
ao definido no primeiro aspecto;

com reagentes de cloroformiato de acordo com a Fórmula ACH₂OC(O)Cl em
15 que A é igual ao definido no primeiro aspecto .

Em outra modalidade, a presente invenção inclui compostos de acordo com a Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, em que:

A é substituído com 0 a 1 R¹ e 0 a 3 R² e selecionado de: fenila e piridila,



M é

R¹ é, independentemente em cada ocorrência, Cl, Br, OMe, ou Me;

R² é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, Me, OMe, ou a heterociclo de 5 a 7 membros substituído com 0 a 2 R^{2b} e selecionado de: pirazolila, triazolila, ou tetrazolila;

alternadamente, quando grupos R¹ e R² são substituintes nos átomos adjacentes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar a heterociclo de 5 a 6 membros compreendendo átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p;

R³ é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída com 0 a 2 R^{3a}, ou um heterociclo de 5 a 12 membros compreendendo: átomos de carbono e 1-2 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{3a};

R^{3a} é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br,

Me, CN, OH, OMe,

-OC(O)(t-Bu), CH₂OMe, CF₃, COMe, CO₂ H, CO₂Me, -CH₂CO₂ H, - (CH₂)₂CO₂ H,

-CH₂CO₂Me, -CH₂CO₂Et, -CH₂CH₂CO₂Et, -CH₂CN, NH₂, -CH₂NH₂, - CH₂NMe₂,

-NHCOMe, -NHCO₂Me, -NHCO₂Et, -NHCH₂CH₂CO₂ H, -NHCO₂(i-Pr),

-NHCO₂(i-Bu), -NHCO₂(t-Bu), -NHCO₂Bn, -NHCO₂CH₂CH₂OMe,

-NHCO₂CH₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CO₂ H, -NHCO₂CH₂CH₂CO₂ H,

-NHCO₂CH₂CH₂OH, -NHCO₂CH₂CH₂NH₂, -NHCO₂CH₂-tetraidrofuran-2-ila,

-NHCO₂CH₂CH₂CH(Me)OMe, -NHCO₂CH₂CH₂C(O)NH₂,

-NHC(O)NHCH₂CH₂-morfolino, -NHC(O)NHCH₂-pirid-4-ila,

-NHCO₂CH₂-pirid-4-ila, -NHCO₂CH₂-pirid-3-ila, -NHCO₂CH₂-pirid-2-ila,

-NHCO₂CH₂-(piperidin-4-ila), -NHC(O)NH CH₂CH₂-pirid-4-ila,

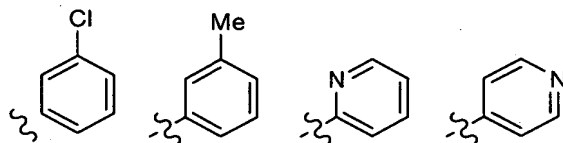
-NHCO₂CH₂CH₂-pirid-4-ila, -NHCO₂CH₂CH₂-morfolino, -CH₂NHCO₂Me,

-NHC(O)NHMe, -NHC(O)N(Me)₂, -NHC(O)NHCH₂CH₂OMe,

- 4-[(1-carbamoil-ciclopropanocarbonil)-amino]-, -NHSO₂Me, -SO₂NH₂,
 -SO₂NHMe, -SO₂NHCH₂CH₂OH, -SO₂NHCH₂CH₂OMe, -CONH₂,
 -CONHMe,
 -CON(Me)₂, -C(O)NHCH₂CH₂OMe, -CH₂CONH₂, -CO(N-morfolino), NH-
 5 CH₂CH₂(N-morfolino), -NR⁷R⁸, -NH(1 H-imidazol-2-ila), 1 H-tetrazol-5-ila,
 tetrazol-1-ila, pirimidin-5-ila, ou N-morfolino, ou -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 6
 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos sele-
 çionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a
 1 R^{3d};
- 10 alternativamente, dois dos grupos R^{3a} localizados nos átomos adjacentes,
 eles são tomados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados pa-
 ra formar um heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de
 carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referi-
 do heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{3d};
- 15 R⁴ é, independentemente em cada ocorrência, H, F, Cl, Br, Me,
 Et, CO₂H, CO₂Me, ou CO₂Et;
- R¹¹ é -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂C(O)OR^a, C₁₋₆ alquila substituída
 com 0 a 2 R^{11c}, -(CH₂)_r-C₃₋₇ cicloalquila substituída com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-
 fenila substituída com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indanila substituída com 0 a 2 R^{11b},
 20 -(CH₂)_r-naftila substituída com 0 a 2 R^{11b}, ou -(CH₂)_r-heteroarila de 5 a 10
 membros substituído com 0 a 2 R^{11b} e selecionados de tiazolila, oxazolila,
 pirazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, isoxazolila, imidazolila, piridila,
 pirimidinila, pirazinila, piridazinila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila,
 isoindolinila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, quinolinila, iso-
 25 quinolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, e 2,2-dioxo-2,3-diidro-
 1H-2λ⁶-benzo[c]tiofenila; e
- R^{11b} é, independentemente em cada ocorrência, H, =O, F, Cl, Br,
 CF₃, OMe, OEt,
 OCF₃, OCHF₂, CN, NH₂, -CH₂OR^a, -C(CH₃)₂OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a,
 30 -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁸C(O)R^c, -NR⁸C(O)₂R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c,
 -S(O)_pR^c, C₁₋₄ alquila, ou -CH₂-fenila onde a referida fenila é substituído com
 0 a 3 R^d.

Em outra modalidade a presente invenção inclui compostos de acordo com a Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, em que:

A é substituído com 0 a 2 R^2 e selecionado de:



5 R^2 é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, Me, CF_3 , OMe, OEt,

pirazol-1-ila, 4-carbóxi-pirazol-1-ila, 1,2,3-triazol-1-ila, 1,2,4-triazol-1-ila, 1,2,3-triazol-2-ila, 4-carbóxi-1,2,3-triazol-1-ila, 4-(etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-ila, tetrazol-1-ila, ou tetrazol-5-ila;

10 R^3 é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída com 0 a 2 R^{3a} , ou um heterociclo de 5 a 12 membros substituído com 0 a 2 R^{3a} e selecionado de: piridina, piridinona, indol, indolin-2-ona, indazol, 7-azaindol, quinazolina, quinolina,

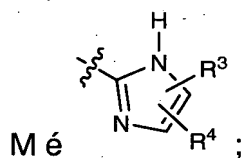
1 *H*-quinolin-2-ona, 3,4-diidro-1*H*-quinolin-2-ona; e

15 R^4 é, independentemente em cada ocorrência, H, Me, F, Br, Cl, CF_3 , CO_2H , CO_2Me , ou CO_2Et .

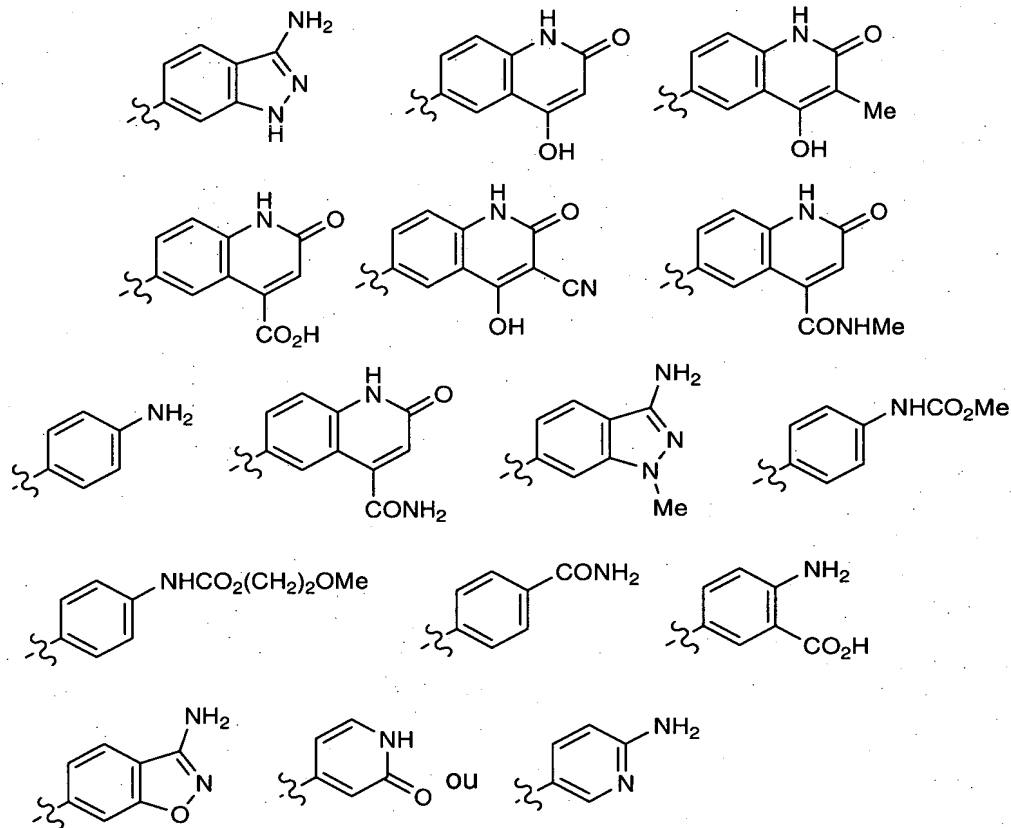
Em outra modalidade a presente invenção inclui compostos de acordo com a Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, em que:

20 A é 2-(pirazol-1-il)-5-clorofenila,
2-(4-carbóxi-pirazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenila,
2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenila,
2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenila,
2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenila,
25 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila,
2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila,
2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenila, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenila,
2-(tetrazol-5-il)-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-clorofenila, ou
2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-metilfenila,

L_1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, ou $-\text{CH}_2\text{NH}-$,



R^3 é, independentemente em cada ocorrência,



R^4 é H ou Cl; e

R^{11} é metila, n-butila, carboximetila, benzila, 4-flúor-benzila,

- 5 3-carbóxi-benzila, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-benzila, (benziloxycarbonil)metila, (1-metilpirazol-3-il)metila, (1-metilpirazol-4-il)metila, (1-metilpirazol-5-il)metila, (3-metilpirazol-5-il)metila, (1-etilpirazol-4-il)metila, (1-n-propilpirazol-4-il)metila, (1-isopropilpirazol-4-il)metila,
- 10 1-etilpirazol-3-ilmetila, 3-pirazolilmetila, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metila, (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metila, (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metila, [1-(4-metoxibenzil)-pirazol-3-il]metila, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metila,

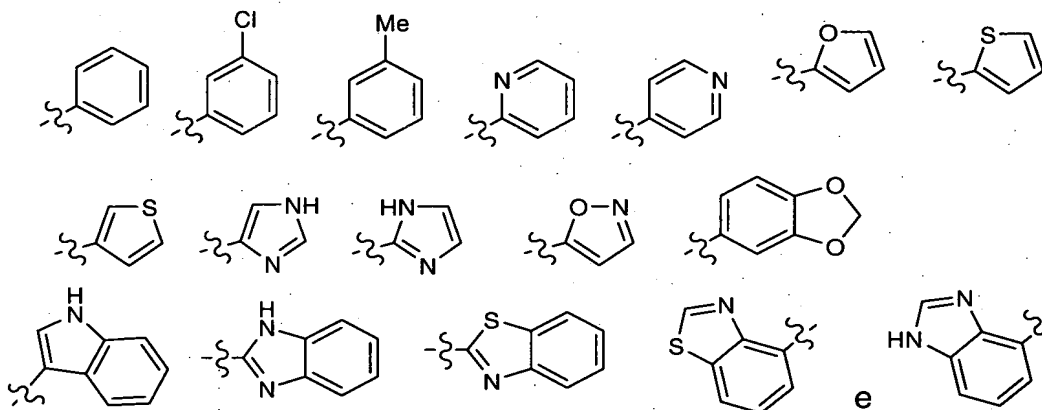
- (1,3-dimetilpirazol-5-il)metila,
 [1-(4-metoxibenzil)-5-metil-pirazol-3-il]metila,
 (3-trifluorometilpirazol-5-il)metila,
 [1-(4-metoxibenzil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metila,
 5 [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metila,
 [(1-metil-5-carbóxi)-pirazol-3-il]metila,
 [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metila,
 [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metila, tiazol-2-ilmetila, tiazol-4-metila,
 (2-metoxipiridin-3-il)metila, (6-metoxipiridin-3-il)metila,
 10 (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metila, morfolin-4-ilcarbonilmetila,
 N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila,
 2-hidróxi-indan-5-ilmetila, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetila,
 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetila, pirrolidin-1-ilcarbonilmetila,
 2-metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetila, aziridin-1-ilcarbonilmetila,
 15 2-hidroxietilaminocarbonilmetila, 2-metoxietilaminocarbonilmetila,
 2-etoxietilaminocarbonilmetila, bis(2-metoxietil)aminocarbonilmetila,
 4-dimetilaminopirrolidin-1-ilcarbonilmetila,
 4-clorofenilaminocarbonilmetila, 3-clorofenilcarbonilmetila,
 N-metil-N-benzilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, ciclo-
 20 propilmetilaminocarbonilmetila, ciclopentilaminocarbonilmetila,
 (*trans*-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetila,
 N,N-dimetilaminoetilaminocarbonilmetila,
 N-((piridin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila,
 N-((piridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila,
 25 N-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetila,
 N-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonilmetila,
 1-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-tiomorfolin-4-il)carbonilmetila,
 N-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-indol-3-ilmetila, 1 H-indol-3-ilmetila,
 2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2 λ ⁶-benzo[c]tiofen-5-ilmetila,
 30 ciclopropilmetila, (4-hidróxi)cicloexilmetila ou 4-oxo-cicloexilmetil.

Em outra modalidade, A é substituído com 0 a 1 R¹ e 0 a 3 R² e selecionado de: C₃₋₇ cicloalquila, fenila, naftila, 1,2,3,4-tetraidronaftila, pirroli-

dinila, piridila, indazolila, indolila, imidazolila, furanila, tienila, benzimidazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzotiofenila, 3,4-metilenodióxi-fenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, e pirazolila.

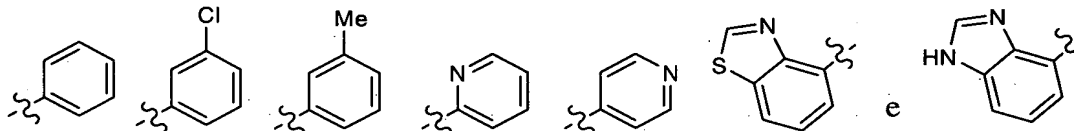
Em outra modalidade, A é substituído com 0 a 2 R² e seleciona-

5 do de:



Em outra modalidade, A é substituído com 0 a 2 R² e seleciona-

do de:



Em outra modalidade, A é fenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 2-

clorofenila, 3-clorofenila, 2-bromofenila, 3-bromofenila, 3-metilfenila,

10 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 3-aminometilfenila, 4-aminometilfenila,

2-carbóxi-5-clorofenila, 2-metoxycarbonil-5-clorofenila,

2-(N-(metoxycarbonil)-amino)-5-clorofenila,

2-(N-(etoxycarbonil)-aminometil)-5-clorofenila,

2-(N-(isopropoxycarbonil)-aminometil)-5-clorofenila,

15 2-(N-(*terc*-butoxycarbonil)-aminometil)-5-clorofenila,

2-(N-(fenilcarbonil)-aminometil)-5-clorofenila,

2-(N-(benzoxycarbonil)-aminometil)-5-clorofenila,

2-((N-(3-propanóico acid)carbonil)-aminometil)-5-clorofenila,

2-(3-metilureído)-5-clorofenila, 2-(3-etilureidometil)-5-clorofenila,

20 2-[3-(2-etoxycarbonil-etil)-ureidometil]-5-clorofenila,

2-(3-fenilureído)metil)-5-clorofenila,

2-(3-(4-clorofenil)ureído)metil)-5-clorofenila,

- 2-(3-benzilureído)metil)-5-clorofenila,
 2-(N-(metilsulfonil)-amino)-5-clorofenila,
 2-(N-(metilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(etilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 5 2-(N-(n-propilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(isopropilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(n-pentilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(fenilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-((N-(4-metilcarbonilaminofenil)sulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 10 2-(N-(4-clorobenzilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(fenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(2-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(3-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(4-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 15 2-(N-(3,4-dimetil-isoxazol-4-il)-aminometil)-5-clorofenila,
 2-(N-(3,4-dimetil-isoxazol-4-ilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
 3-carbamoil-fenila, 2,4-difluorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,5-diclorofenila,
 3,5-diclorofenila, 5-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-2-fluorofenila,
 3-cloro-4-metilfenila, 2-metil-5-clorofenila, 2-metóxi-5-clorofenila,
 20 2-etóxi-5-clorofenila, 2-benzilóxi-5-clorofenila, 2-metiltio-5-clorofenila, 2-
 etiltio-5-clorofenila, 2-propiltio-5-clorofenila,
 2-benziltio-5-clorofenila, 2-metiltiometil-5-clorofenila,
 2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-clorofenila, 3-trifluorometil-2-fluorofenila,
 2-trifluorometil-5-clorofenila, 5-bromo-2-fluorofenila, 2-amino-5-clorofenila, 2-
 25 aminometil-5-clorofenila, 2-metilsulfonil-5-clorofenila,
 2-metilsulfonamida-5-clorofenila, 2-fenilcarbamoil-5-clorofenila,
 2-(3-carbóxi-N-piperidinil)-5-clorofenila, 2,6-difluoro-3-metilfenila,
 2-cloro-6-flúor-3-metilfenila, 2-flúor-6-cloro-3-metilfenila,
 2,6-difluoro-3-clorofenila, 2,3-dicloro-6-aminofenila, 2,3-dicloro-6-nitrofenila,
 30 2-fenoxifenila, 2-fenóxi-5-clorofenila, 2-(N-pirrolidinil)-5-clorofenila,
 2-(pirazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(4-carbóxi-pirazol-1-il)-5-clorofenila,
 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenila,

- 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenila, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenila,
 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenila,
 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila,
 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila,
 5 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenila, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenila,
 2-(tetrazol-5-il)-5-clorofenila, 2-(5-metil-tetrazol-1-il)-5-clorofenila,
 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-metilfenila,
 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenila
 2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-5-clorofenila,
 10 2-(2-tetraidrofuranyl-metóxi)-5-clorofenila, 3,4-metilenodióxi-fenila, ciclopentil,
 2-oxo-1-pirrolidinila, 2-furanila, 2-tienila, 3-tienila, 5-cloro-2-tienila, 5-cloro-3-
 tienila, 2,5-dicloro-3-tienila, 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 3-cloro-
 5-isoxazolila, 4-piridila, 3-flúor-2-piridila, 2(1 *H*)-oxo-5-cloropiridin-1-ila, 1-
 indolila, 3-indolila, 2-benzimidazolila, 6-clorobenzimidazol-4-ila,
 15 2-metil-6-clorobenzotiazol-4-il ou 2,6-diclorobenzotiazol-4-il.
- Em outra modalidade, A é 3-clorofenila, 3-bromofenila,
 3-metilfenila, 3-metoxifenila, 2,5-diclorofenila, 5-cloro-2-fluorofenila,
 5-bromo-2-fluorofenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 2-metil-5-clorofenila,
 2-metóxi-5-clorofenila, 2-metiltio-5-clorofenila, 2-etiltio-5-clorofenila,
 20 2-propiltio-5-clorofenila, 2-benziltio-5-clorofenila, 2-amino-5-clorofenila,
 2-aminometil-5-clorofenila, 2,6-difluoro-3-metilfenila,
 2-cloro-6-flúor-3-metilfenila, 2-flúor-6-cloro-3-metilfenila,
 2,6-difluoro-3-clorofenila, 2,3-dicloro-6-nitrofenila, 5-cloro-2-tienila,
 3,4-metilenodioxifenila, 2-metoxicarbonil-5-clorofenila,
 25 6-clorobenzimidazol-4-ila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenila,
 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenila,
 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenila,
 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila,
 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenila,
 30 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila,
 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenila, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenila,
 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-metilfenila, ou 2-

(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenil.

Em outra modalidade, L_1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}(\text{NHCOMe})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NHCOEt})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NHCO}_2(t\text{-Bu}))\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 5 $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHNH}-$,
 $-\text{SCH}_2-$,
 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{OCH}_2-$.

Em outra modalidade, L_1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$,
 10 $-\text{CH}_2\text{NH}-$, ou $-\text{NHNH}-$.

Em outra modalidade, L_1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHNH}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{OCH}_2-$.

Em outra modalidade, L_1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHNH}-$, ou $-\text{SCH}_2-$.

15 Em outra modalidade, L_1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, ou $-\text{CH}_2\text{NH}-$.

Em outra modalidade, L_1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{NH}-$.

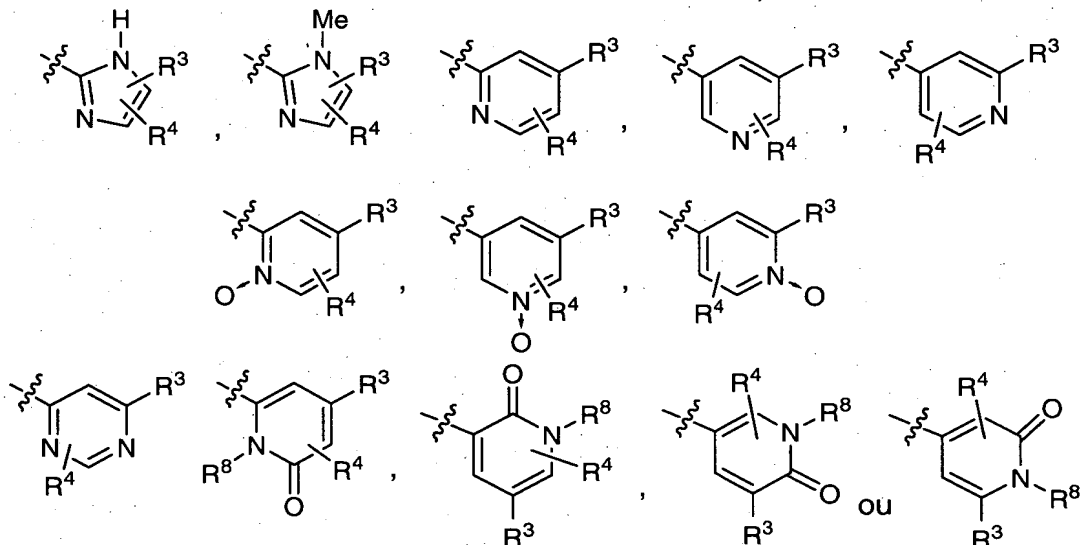
Em outra modalidade, L_1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Em outra modalidade, L_1 é $-\text{CH}_2\text{NH}-$.

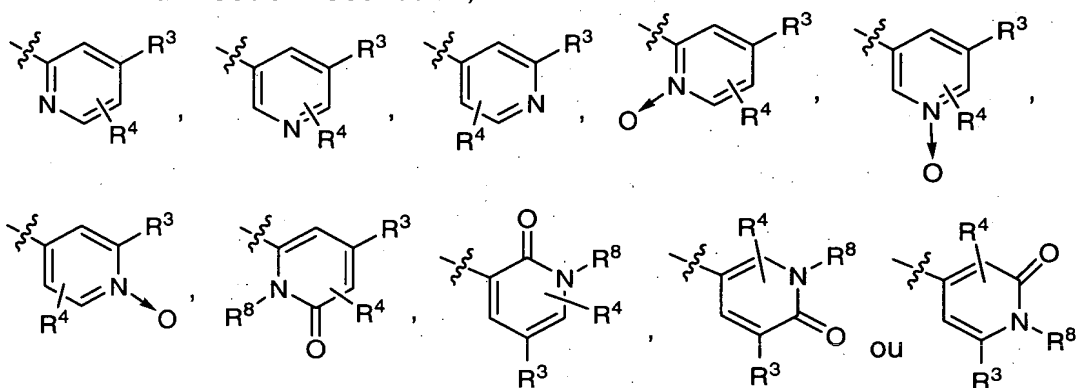
20 Em outra modalidade, L_1 é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$.

Em outra modalidade, L_1 é $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

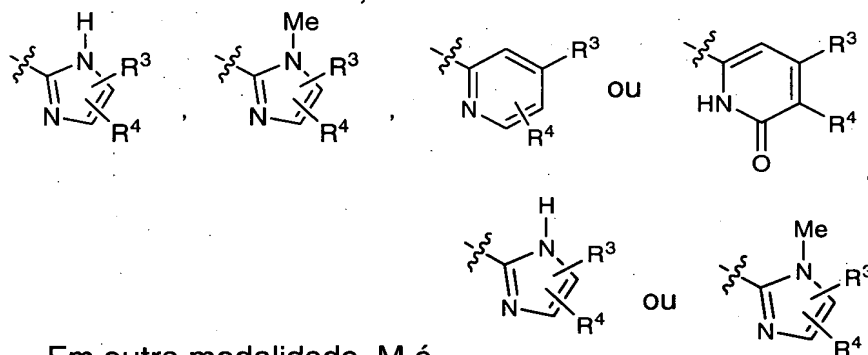
Em outra modalidade, M é



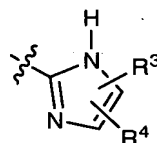
Em outra modalidade, M é



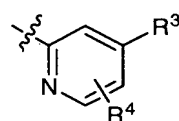
Em outra modalidade, M é



Em outra modalidade, M é

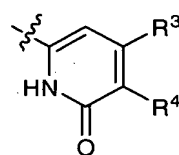


Em outra modalidade, M é



5

Em outra modalidade, M é



Em outra modalidade, M é

Em outra modalidade, R² é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R^c,

10 -NR⁸C(O)OR^c, -NR⁸C(O)NR⁸R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, -NR⁷R⁸, -S(O)R^c,

-S(O)₂R^c, C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 1 R^{2a}, ou a heterociclo de 5 a 7 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecio-

nados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{2b}.

Em outra modalidade, R² é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br, CF₃, Me, Et, OR^a, CN, NO₂, NR⁷R⁸, -CH₂OMe, -SR^a, -CH₂SMe,
 5 -C(O)OR^a, -CH₂NR⁷R⁸, -SO₂NH₂, -SO₂Me, -NHSO₂R^c, -CH₂NHSO₂R^c,
 -C(O)NR⁸R⁹, -NHC(O)R^c, -CH₂NHC(O)R^c, -NHC(O)OR^c, -CH₂NHC(O)OR^c,
 -NHC(O)NHR^c, -CH₂NHC(O)NHR^c, ou a heterociclo de 5 a 7 membros
 10 substituído com 0 a 2 R^{2b} e selecionado de: pirrolidinila, 2-oxo-1-pirrolidinila, piperidinila, pirazolila, triazolila e tetrazolila.

Em outra modalidade, R² é substituído com 0 a 2 R^{2b} e selecionado de: pirazolila, triazolila e tetrazolila.

Em outra modalidade, R² é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br, Me, CF₃, OMe, OEt, OPh, OBn, SMe, SEt, S(n-Pr), SBn, -CH₂SMe, SO₂Me, NH₂, -CH₂NH₂, NO₂, CO₂ H, CO₂Me, CONH₂,
 15 -CH₂NHCOPh,
 -NHCO₂Me, -CH₂NHCO₂Et, -CH₂NHCO₂(*i*-Pr), -CH₂NHCO₂(*t*-Bu),
 -CH₂NHCO₂Bn, -CH₂NHCO(CH₂)₂CO₂ H, -CONHPh, -NHCONHMe,
 20 -CH₂NHCONHEt, -CH₂NHCONH(CH₂)₂CO₂Et, -CH₂NHCONHPh,
 -CH₂NHCONH(4-Cl-Ph), -CH₂NHCONHBn, -NHSO₂Me, -CH₂NHSO₂Me,
 -CH₂NHSO₂Et, -CH₂NHSO₂(n-Pr), -CH₂NHSO₂(*i*-Pr), -CH₂NHSO₂(n-pentila),
 -CH₂NHSO₂Ph, -CH₂NHSO₂(4-NHCOMe-Ph), -CH₂NHSO₂(4-Cl-Bn),
 25 -CH₂NHSO₂CH₂CH₂Ph, -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(2-Cl-Ph),
 -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(3-Cl-Ph), -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(4-Cl-Ph),
 -CH₂NHSO₂(3,4-dimetil-isoxazol-4-ila), 1-pirrolidinila, 2-oxo-1-pirrolidinila,
 3-carbóxi-N-piperidinila, pirazol-1-ila, 4-carbóxi-pirazol-1-ila, 1,2,3-triazol-1-ila,
 30 1,2,4-triazol-1-ila, 1,2,3-triazol-2-ila, 4-carbóxi-1,2,3-triazol-1-ila,
 4-(etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-ila, tetrazol-1-ila, tetrazol-5-ila, 5-Me-tetrazol-1-ila, 5- CF₃-tetrazol-1-ila, ou -OCH₂(2-tetraidrofurana).

Em outra modalidade, R^3 é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , naftila substituída com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , 1,2,3,4-tetraidronaftila substituída com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , ou

- 5 $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 12 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} .

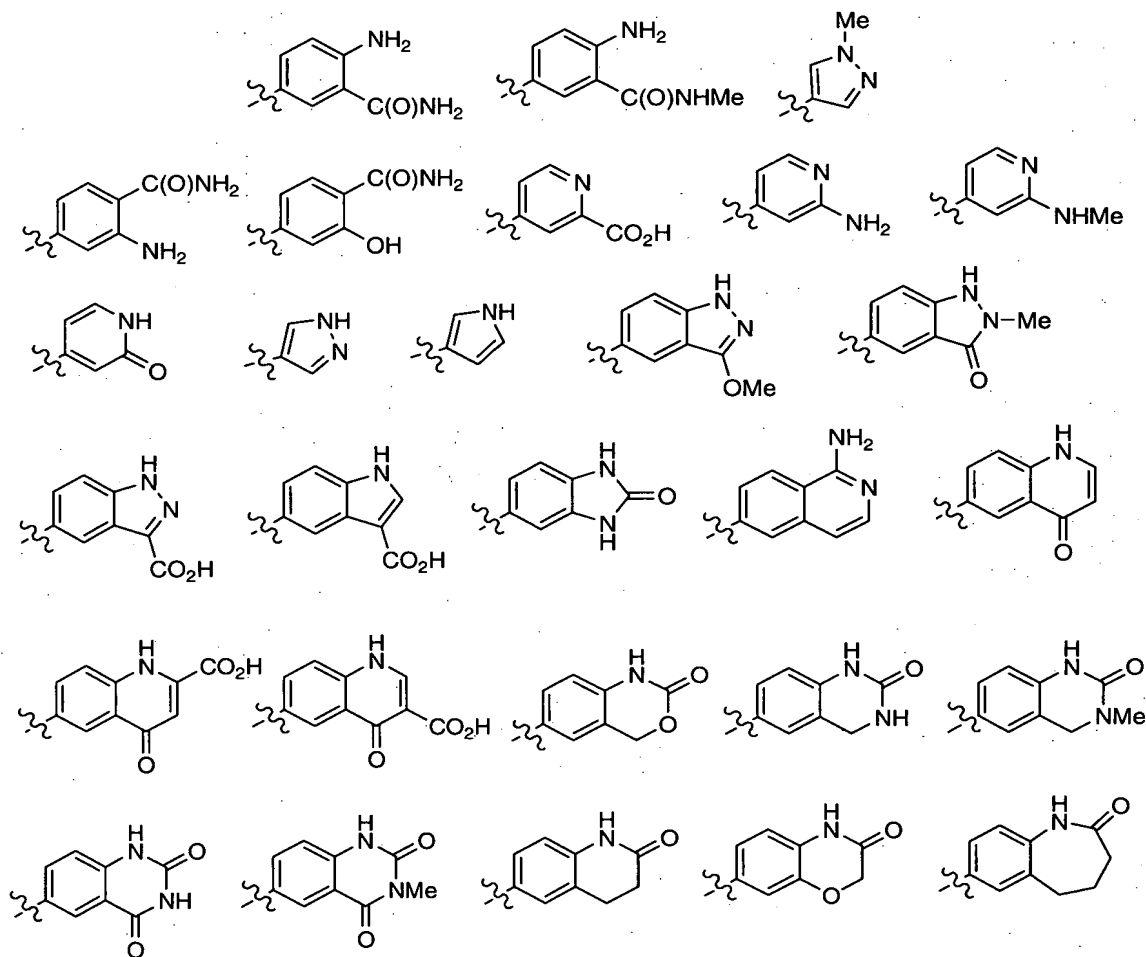
Em outra modalidade, R^3 é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída com 0 a 2 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , naftila substituída com 0 a 2 R^{3a} e 0-1 R^{3d} , 1,2,3,4-tetraidronaftila substituída com 0 a 2 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , ou um heterociclo de 5 a 12 membros substituído com 0 a 2 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , onde o referido heterociclo é selecionado de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolina, indazol, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, diidroftalazina, diidroisoquinolina, diidroquinolina, diidroquinolinona, diidroindol, diidrobenzimidazol, diidrobenzoxazina, diidroquinazolina, diidro-quinoxalina, benzotiazina, benzoxazina, tetraidrobenzazepina, diidroazabenzociclohepteno, e tetraidroquinolina.

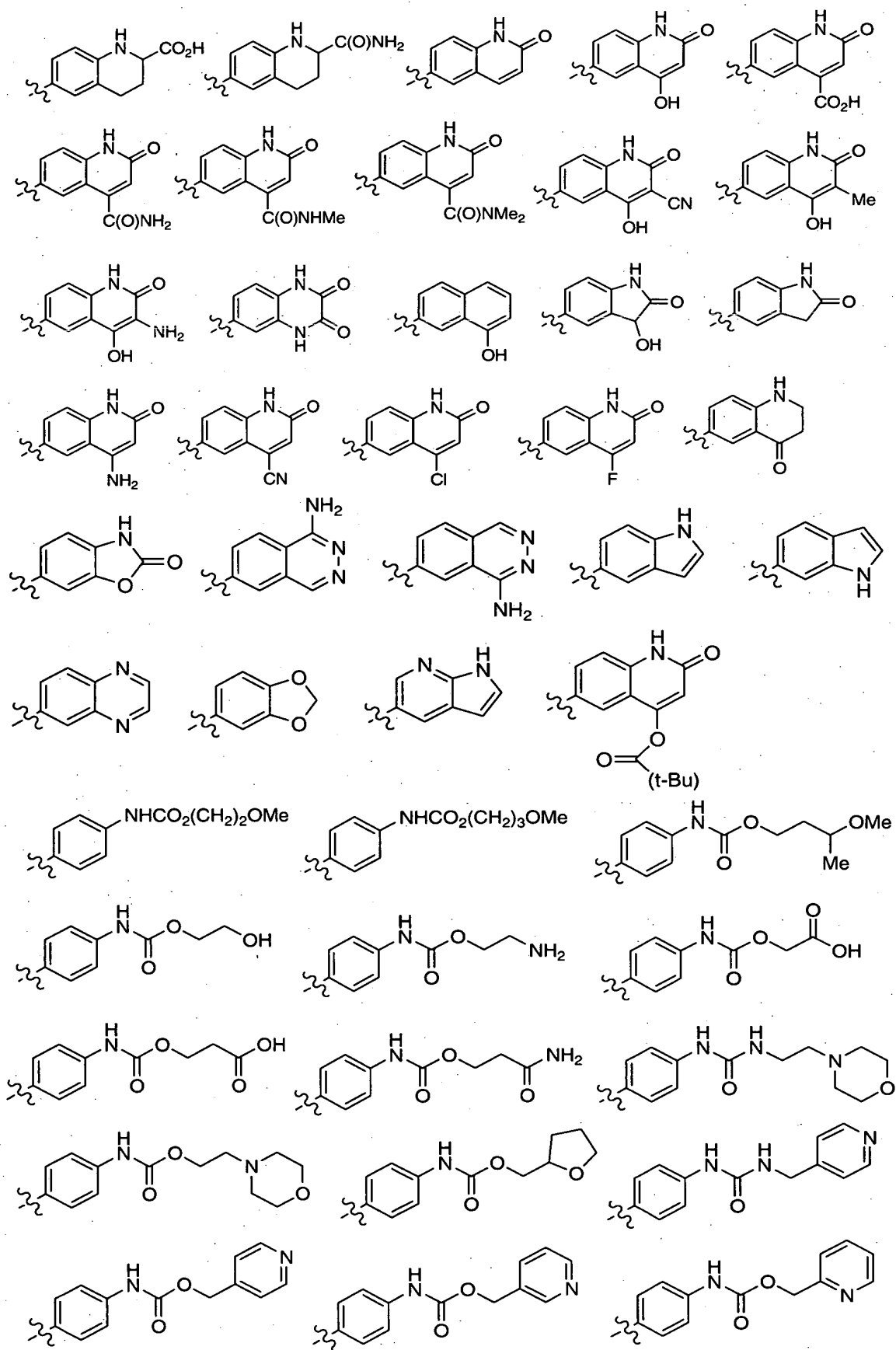
Em outra modalidade, R^3 é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída com 0 a 2 R^{3a} , naftila substituída com 0 a 2 R^{3a} , 1,2,3,4-tetraidro-naftila substituída com 0 a 2 R^{3a} , ou um heterociclo de 5 a 12 membros substituído com 0 a 2 R^{3a} e selecionado de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridinona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolin-1-ona, indazol, 1 *H*-indazol-3-ona, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, 3*H*-quinazolin-4-ona, ftalazina, 2 *H*-ftalazin-1-ona, 2 *H*-3,4-diidroftalazin-1-ona, 1 *H*-quinolin-4-ona, 1 *H*-quinolin-2-ona, 2 *H*-3,4-diidroisoquinolin-1-ona, 3,4-diidro-1*H*-quinolin-2-ona, 1,3-diidroindol-2-ona, 3*H*-benzoxazol-2-ona, 1,3-diidrobenzimidazol-2-ona, 1,4-diidro-3,1-benzoxazin-2-ona, 3,4-diidro-1*H*-quinazolin-2-ona,

- 1,3-diidro-quinazolina-2,4-diona, 1,4-diidro-quinoxalina-2,3-diona,
 4*H*-benzo[1,4]tiazina-3-ona, 2 *H*-benzo[1,4]tiazin-3(4*H*)-ona,
 4*H*-1,4-benzoxazin-3-ona, 1,3,4,5-tetraidro-1-benzazepin-2-ona,
 1,3,4,5-tetraidro-1,3-benzodiazepin-2-ona,
 5 8,9-diidro-5*H*-7-oxa-5-aza-benzocicloepiten-6-ona, benzimidazol-2-ona,
 1,3-diidrobenzimidazol-2-ona, 3*H*-benzoxazol-2-ona, 3*H*-quinazolin-4-ona, e
 1,2,3,4-tetraidroquinolina.

- Em outra modalidade, R^3 é, independentemente em cada ocorrência, fenila, 3-bifenila, 4-bifenila, 3-aminofenila, 4-aminofenila,
 10 3-*N,N*-dimetilaminofenila, 4-fenoxifenila, 4-benziloxifenila,
 4-(*t*-butoximetil)-fenila, 4-metilsulfonilfenila, 3-cianofenila, 4-cianofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 3-bromofenila,
 4-bromofenila, 3-hidroxifenila, 4-hidroxifenila, 2-metoxifenila,
 3-metoxifenila, 4-metoxifenila, 3-trifluorometilfenila,
 15 4-trifluorometilfenila, 3-carboxifenila, 4-carboxifenila,
 3-metoxicarbonilfenila, 4-metoxicarbonilfenila, 3-carboximetilfenila,
 4-carboximetilfenila, 4-metoxicarbonilmetilfenila,
 3-etoxicarbonilmetilfenila, 4-etoxicarbonilmetilfenila,
 4-etoxicarboniletilfenila, 3-carbamoilfenila, 4-carbamoilfenila,
 20 3-aminocarbonilmetilfenila, 4-aminocarbonilmetilfenila,
 4-metilaminocarbonilfenila, 4-dimetilaminocarbonilmetilfenila,
 4-amidinofenila, 3-metilcarbonilaminofenila, 4-metilcarbonilaminofenila,
 4-metoxicarbonilaminofenila, 4-aminossulfonilfenila,
 3-metilsulfonilaminofenila, 4-metilsulfonilamino, 2,4-difluorofenila,
 25 3-flúor-4-cianofenila, 4-amino-3-carboxifenila,
 4-amino-3-metoxicarbonilfenila, 2,4-diclorofenila, 3-ciano-5-fluorofenila,
 3-flúor-4-carbamoilfenila, 3-carbóxi-4-cianofenila,
 3-fenil-4-carbamoilfenila, 4-(2-oxo-1-piperidino)-fenila,
 tiazol-2-ila, tien-2-ila, 4-metoxicarbonil-tiazol-2-ila, 4-carbamoil-tiazol-2-ila,
 30 1-benzil-pirazol-4-ila, 5-fenil-oxazol-2-ila, 5-carbamoil-tien-2-ila,
 5-carbóxi-thien-2-ila, pirid-2-ila, pirid-3-ila, pirid-4-ila, 6-amino-pirid-3-ila, benzimidazol-2-ila, 6-metóxi-pirid-3-ila, 1-metil-benzimidazol-2-ila,

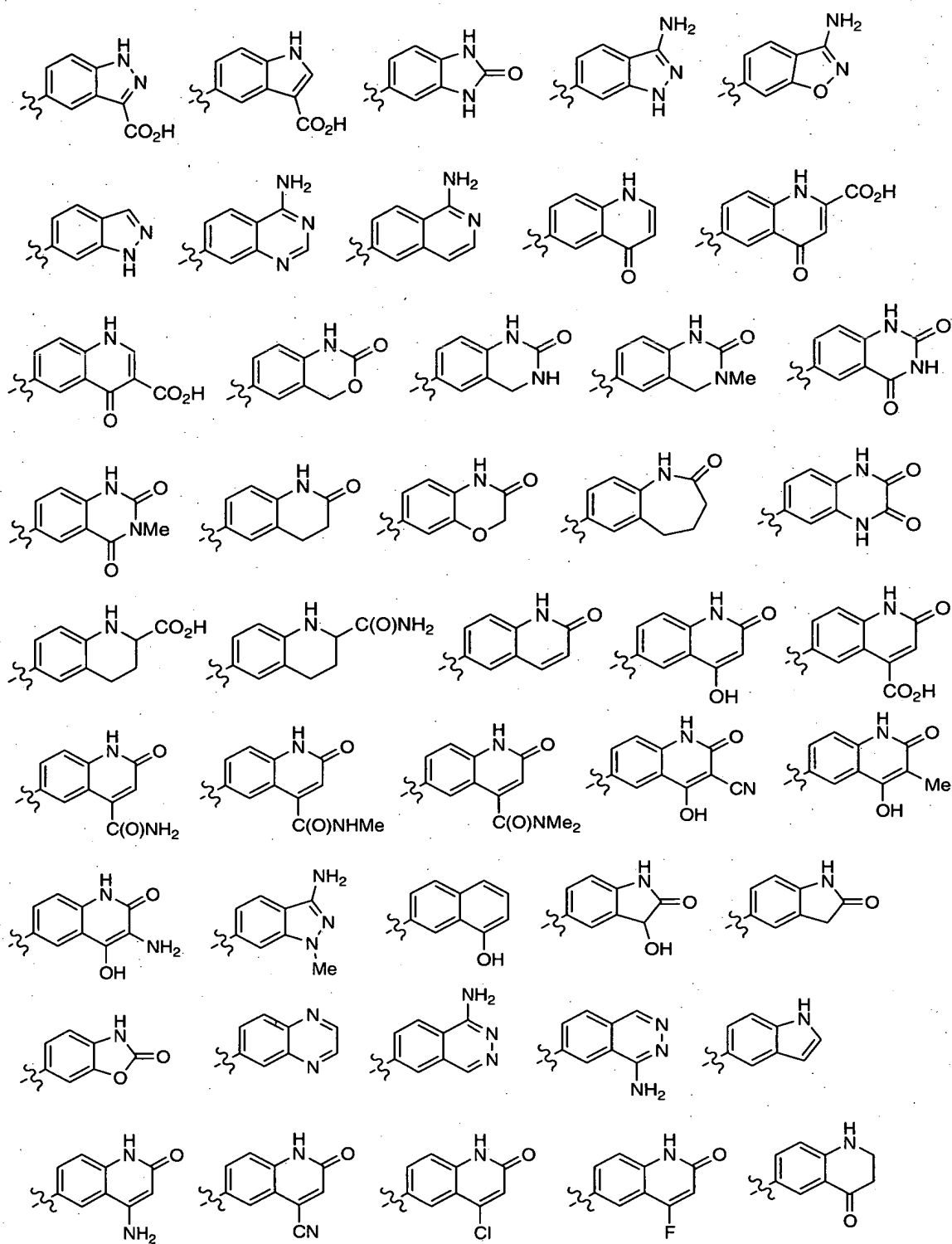
- benzoxazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, 3-amino-benzisoxazol-6-ila,
 3-amino-benzisoxazol-5-ila, indazol-5-ila, indazol-6-ila, 3-amino-indazol-5-ila,
 3-hidróxi-indazol-5-ila, 3-amino-indazol-6-ila, 3-amino-1-metil-indazol-6-ila,
 3-amino-4-flúor-indazol-6-ila, 3-amino-5-flúor-indazol-6-ila,
 5 3-amino-7-flúor-indazol-6-ila, 4-imino-3,4-diidro-2 H-ftalazin-1-on-7-ila,
 3-(5-tetrazolil)-fenila, 2,3-diidro-isoindol-1-on-6-ila, quinolin-5-ila, quinolin-6-
 ila, quinolin-8-ila, isoquinolin-5-ila, 2 H-isoquinolin-1-on-6-ila,
 2,4-diaminoquinazolin-7-ila, 4-NH₂-quinazolin-7-ila,



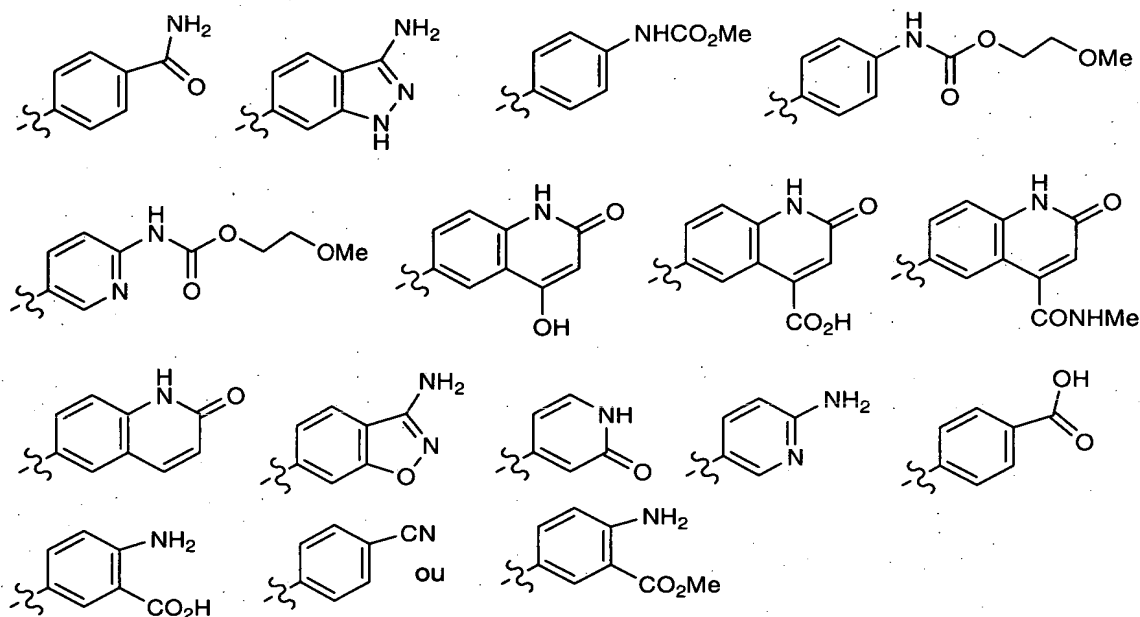


The figure displays 20 chemical structures of aromatic compounds, each with a substituent at the 4-position. The structures are arranged in four rows of five:

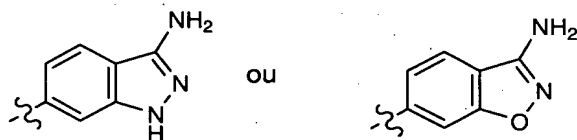
- Row 1:
 - 4-substituted phenyl: c1ccc(cc1)R
 - 4-substituted benzoic acid: c1ccc(cc1)C(=O)O
 - 4-substituted benzotriazole: c1ccc(cc1)C2=NN=N2
 - 4-substituted aniline: Nc1ccc(cc1)R
 - 4-substituted phenol: Oc1ccc(cc1)R
- Row 2:
 - 4-substituted methyl carbamate: CN(C(=O)O)Cc1ccc(cc1)R
 - 4-substituted benzamide: NC(=O)c1ccc(cc1)R
 - 4-substituted methyl 2-aminobenzoate: COC(=O)c1cccc(N)c1
 - 4-substituted 2-aminobenzoic acid: OC(=O)c1cccc(N)c1
 - 4-substituted 2-aminobenzamide: NC(=O)c1cccc(N)c1
- Row 3:
 - 4-substituted 2-aminobenzamide: CNC(=O)c1cccc(N)c1
 - 4-substituted 2-aminobenzamide: NC(=O)c1cccc(N)c1
 - 4-substituted 2-aminophenol: Oc1cccc(N)c1
 - 4-substituted pyridine: c1ccncc1R
 - 4-substituted 2-pyridylcarboxylic acid: OC(=O)c1ccncc1
- Row 4:
 - 4-substituted 2-aminopyridine: Nc1ccncc1R
 - 4-substituted 2-aminopyridine: CNc1ccncc1
 - 4-substituted 2-aminopyridine: O=C1C=CC(=N)C=C1
 - 4-substituted 2-aminopyridine: Nc1ccncc1R
 - 4-substituted 2-aminopyridine: Nc1cc[nH]c1



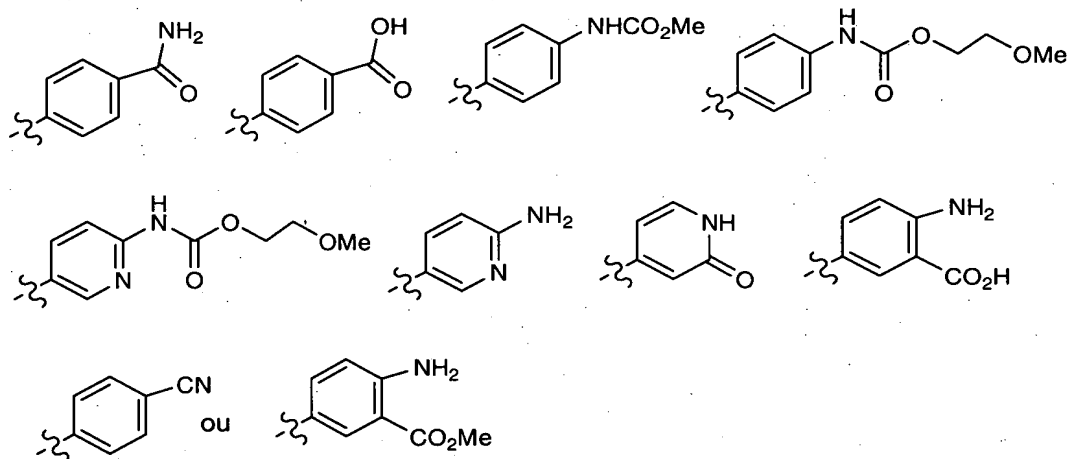




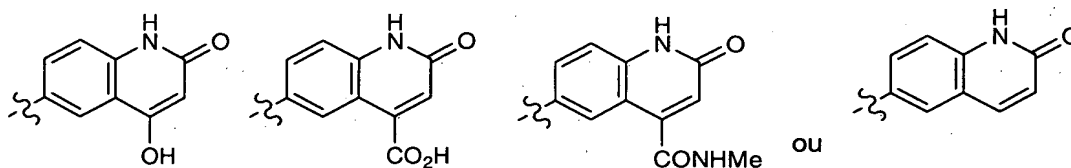
Em outra modalidade, R^3 é, independentemente em cada ocorrência,



Em outra modalidade, R^3 é, independentemente em cada ocorrência,



5 Em outra modalidade, R^3 é, independentemente em cada ocorrência,



Em outra modalidade, R^4 é H, F, Cl, Br, OH, OMe, NH_2 , Me, Et, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{H}$, CO_2Me , CO_2Et , $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Me})_2$, ou $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

Em outra modalidade, R^4 é H, F, Cl, Br, OMe, NH_2 , CF_3 , Me, Et, CO_2H , CO_2Me , ou CO_2Et .

Em outra modalidade, R^4 é H, Me, F, Br, Cl, CF_3 , CO_2H , CO_2Me , ou CO_2Et .

Em outra modalidade, R^4 é H, Me ou Cl.

Em outra modalidade, R^4 é H ou Cl.

Em outra modalidade, R^4 é Cl.

Em outra modalidade, R^{11} é C_{1-4} haloalquila, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,

C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2 R^{11c} , $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-7}$ cicloalquila substituída com 0 a 2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r\text{-fenila}$ substituída com 0 a 2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r\text{-indanila}$ substituída com 0 a 2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r\text{-indenila}$ substituída com 0 a 2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r\text{-naftila}$ substituída com

0-2 R^{11b} , ou $-(\text{CH}_2)_r\text{-heterociclo}$ de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{11b} .

Em outra modalidade, R^{11} é C_{1-4} haloalquila, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2 R^{11c} , $-\text{CH}_2\text{OBn}$, $-\text{CH}_2\text{SBn}$,

$-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-7}$ cicloalquila substituída com 0 a 2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r\text{-fenila}$ substituída com

0-2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r\text{-indanila}$ substituída com 0 a 2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r\text{-indenila}$ substituída com 0 a 2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r\text{-naftila}$ substituída com 0 a 2 R^{11b} , ou $-(\text{CH}_2)_r\text{-heteroarila}$ de 5 a 10 membros substituído com 0 a 2 R^{11b} e selecionados de

tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, isoxazolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, quinolinila, isoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, e

5 2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofenila.

Em outra modalidade, R¹¹ é metila, n-propila, n-butila, neopentila, cicloexilmetila, carboximetila, benzilaminocarboniletila, N-fenetilaminocarboniletila, N-benzil-N-metilaminocarboniletila, N-[(piridin-2-il)metil]aminocarboniletila,

10 N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]aminoetila, N-(tiazol-2-ilmetil)aminocarboniletila, N-(ciclopropilmetil)aminocarbonilmetila, benzila, fenetila, 2-fluorobenzila, 3-fluorobenzila, 4-fluorobenzila, 2-clorobenzila, 3-clorobenzila, 4-clorobenzila,

15 2-bromobenzila, 3-bromobenzila, 4-bromobenzila, 3-carboxibenzila, 3-carbamoiibenzila, 3-(N-metilcarbamoiil)-benzila, 3-(N-etilcarbamoiil)-benzila, 3-(N,N-dimetilcarbamoiil)-benzila, 3-tetrazolil-benzila, 2-metilbenzila, 3-metilbenzila, 4-metilbenzila, 3-trifluorometilbenzila, 4-trifluorometilbenzila, 2-aminobenzila, 3-aminobenzila, 2-nitrobenzila, 3-nitrobenzila, 4-nitrobenzila,

20 3-metoxibenzila, 4-metoxibenzila, 3-difluorometoxibenzila, 2-trifluorometoxibenzila, 3-trifluorometoxibenzila, 2-fenoxibenzila, 3-fenoxibenzila, 2-benziloxibenzila, 3-benziloxibenzila, 4-benziloxibenzila, 4-fenilcarbonilbenzila, 3-metoxicarbonilbenzila, 3-metilcarbonilamino-benzila, 2-fenilcarbonilamino-benzila, 2-benzilcarbonilamino-benzila,

25 3-benzilcarbonilamino-benzila, 3-(benzoiil-metil-amino)-benzila, 3-(2-feniletil)carbonilamino-benzila, 2-fenilsulfonilamino-benzila, 3-fenilsulfonilamino-benzila, 3-[N-metil-N-fenilaminossulfonil]-benzila, 3-[benzenossulfonil-metil-amino]-benzila, 3-isobutilaminocarbonil-benzila, 3-t-butilcarbonilamino-benzila, 3-isopentilaminocarbamoil-benzila,

30 3-(2-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-(3-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-(4-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-(4-fluorofenil)carbamoil-benzila, 3-(1-naftil)carbamoil-benzila, 3-benzilcarbamoil-benzila,

- 3-(4-clorofenil)metilcarbamoil-benzila,
 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-benzila, 3-(2-feniletil)carbamoil-benzila,
 3-[2-(4-metoxifenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
 5 3-[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[2-(4-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[metil-(piridin-2-iletil)]carbamoil-benzil
 3-(3-fenilpropil)carbamoil-benzila, 3-(etil-metil-carbamoil)-benzila,
 3-(isopropil-metil-carbamoil)-benzila, 3-(isobutil-metil-carbamoil)-benzila,
 10 3-(metil-fenil-carbamoil)-benzila,
 3-[(metil-(3-metilfenil)-carbamoil]-benzila,
 3-[metil-(4-metilfenil)-carbamoil]-benzila,
 3-(benzil-metil-carbamoil)-benzila, 3-[(3-clorobenzil)-metil-carbamoil]-benzila,
 3-[(4-clorobenzil)-metil-carbamoil]-benzila,
 15 3-[metil-fenetil-carbamoil]-benzila, 3-(etil-fenil-carbamoil)-benzila,
 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(4-fenil-piperidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(3,4-diidro-2 H-quinolin-1-ilcarbonil)- benzila,
 3-[(2-metoxietil)-metil-carbamoil]-benzila,
 3-(4-metóxi-piperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-benzila,
 20 3-(morfolin-4-ilsulfonil)-benzila,
 3-[(N-(2-metoxietil), N-metilamino)sulfonil]-benzila,
 3-(N,N-dimetilaminossulfonil)-benzila, 3-(azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(3-metóxi-azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(3-hidróxi-pirrolidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 25 3-[(4-tetraidropirani)metilcarbonil]-benzila,
 3-[(2-hidroxietil)-metil-carbamoil]-benzila,
 3-(3-hidróxi-azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-[4-(N,N-dimetilamino)-piperidin-1-ilcarbonil]-benzila,
 30 3-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-[3-(N,N-dimetilamino)-pirrolidin-1-ilcarbonil]-benzila, 2-fenil-benzila,
 3-fenil-benzila, 4-fenil-benzila, 3-fenetil-benzila, benziloximetila, benziltiometi-

- la, 1-naftilmetila, 2-naftilmetila, tiazol-4-ilmetila,
 pirid-2-ilmetila, pirid-3-ilmetila, pirid-4-ilmetila, 1-benzil-imidazol-4-ilmetila,
 benzotiazol-2-ilmetila, 3-[(2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonil)-benzila, (benziloxi-
 carbonil)metila, (1-metilpirazol-3-il)metila, (1-metilpirazol-4-il)metila, (1-
 5 metilpirazol-5-il)metila,
 (3-metilpirazol-5-il)metila, (1-etilpirazol-4-il)metila,
 (1-n-propilpirazol-4-il)metila, (1-isopropilpirazol-4-il)metila,
 1-etilpirazol-3-ilmetila, 3-pirazolilmetila, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metila, (4-
 cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metila, (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metila, (4-
 10 cloro-1-metil-3-pirazolil)metila, [1-(4-metoxibenzil)-pirazol-3-il]metila, (1,5-
 dimetilpirazol-3-il)metila, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metila, [1-(4-metoxibenzil)-5-
 metil-pirazol-3-il]metila,
 (3-trifluorometilpirazol-5-il)metila, [1-(4-metoxibenzil)-3-trifluorometilpirazol-5-
 il]metila,
 15 [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metila, [(1-metil-5-carbóxi)-pirazol-3-
 il]metila,
 [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metila,
 [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metila, tiazol-2-ilmetila, tiazol-4-metila,
 (2-metoxipiridin-3-il)metila, (6-metoxipiridin-3-il)metila,
 20 (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metila, morfolin-4-ilcarbonilmetila,
 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonilmetila,
 N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila,
 2-hidróxi-indan-5-ilmetila, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetila,
 piperazin-1-ilcarbonilmetila, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetila, pirro-
 25 lidin-1-ilcarbonilmetila, 2-metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetila,
 aziridin-1-ilcarbonilmetila, [3-(4-metoxifenóxi)-azetidin-1-il]carbonilmetila, 2-
 hidroxietilaminocarbonilmetila, 2-metoxietilaminocarbonilmetila,
 2-etoxietilaminocarbonilmetila, bis(2-metoxietil)aminocarbonilmetila,
 4-dimetilaminopirrolidin-1-ilcarbonilmetila,
 30 (3-fenil-pirrolidin-1-il)carbonilmetila,
 (3,3-dimetil-piperidin-1-il)carbonilmetila,
 [2-(4-piridila)-pirrolidin-1-il]carbonilmetila, 4-clorofenilaminocarbonilmetila, 3-

clorofenilcarbonilmetila, *N*-metil-*N*-benzilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, ciclopropilmetilaminocarbonilmetila, ciclopentilaminocarbonilmetila, (*trans*-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetila, *N,N*-dimetilaminoetilaminocarbonilmetila,

5 *N*-((piridin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila,

N-((piridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila,

N-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetila,

N-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonilmetila,

N-((6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila,

10 (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)carbonilmetila,

(tiomorfolin-4-il)carbonilmetila, *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-3-ilmetila, 1

H-indol-3-ilmetila, 2,2-dioxo-2,3-diidro-1*H*-2 λ^6 -benzo[*c*]tiofen-5-ilmetila,

4,4,4-trifluorobutila, ciclopropilmetila, (4-hidr3xi)cicloexilmetila,

4-oxo-cicloexilmetila, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)etila, 2-aminoetila,

15 (1,3-diidro-isoindol-2-il)carbonilmetila,

(4-acetil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)carbonilmetila,

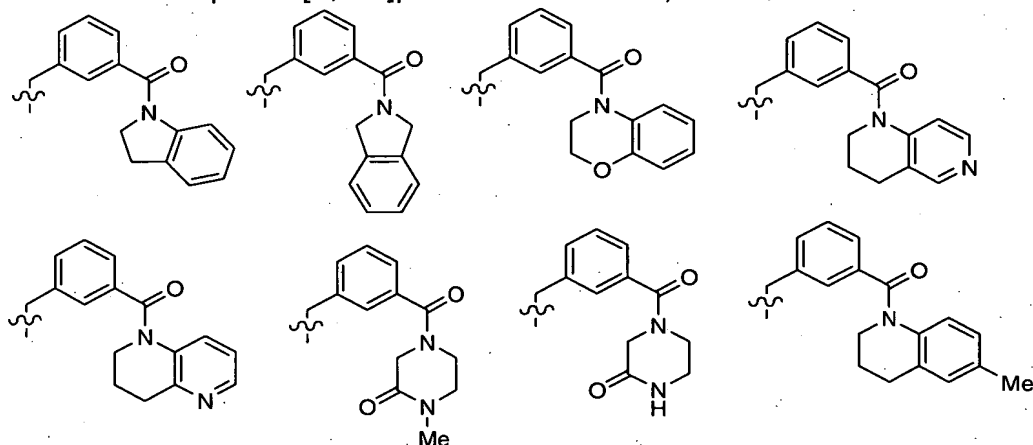
(4-(2-*N,N*-dietilaminoetil)-perhidro-1,4-diazepin-1-il)carbonilmetila,

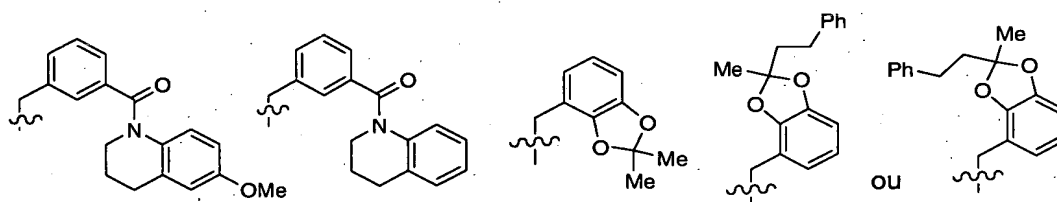
(6-oxo-7,10-diaza-triciclo[7,2,1,0^{2,7}]dodeca-2,4-dien-10-ilcarbonil)metila,

(1,4-diaza-biciclo[3,2,2]nonano-4-carbonil)metila,

20 (5-*t*-butoxicarbonil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)metila,

(1-metil-hexaidro-pirrol[1,2-*a*]pirazin-2-ilcarbonil)metila,

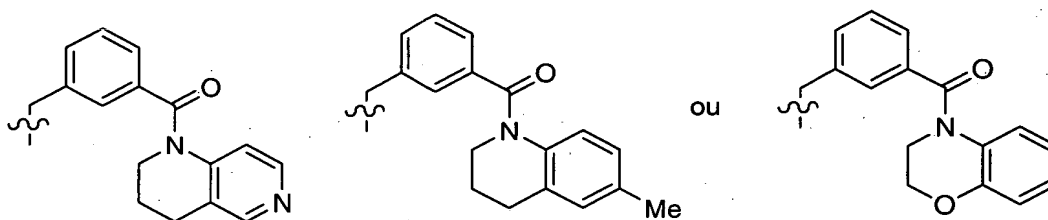




- Em outra modalidade, R¹¹ é metila, n-butila, carboximetila, ciclopropilmetila, benzila, 4-flúor-benzila, (benziloxicarbonil)metila, 3-carbóxi-benzila, 3-carbamoil-benzila, 3-(N-metilcarbamoil)-benzila, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-benzila, (1-metilpirazol-3-il)metila,
- 5 (1-metilpirazol-4-il)metila, (1-etilpirazol-4-il)metila, (1-n-propilpirazol-4-il)metila, (1-isopropilpirazol-4-il)metila, 1-etilpirazol-3-ilmetila, 3-pirazolilmetila, 1-(4-metoxibenzil)-pirazol-3-il]metila, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metila, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metila,
- 10 [1-(4-metoxibenzil)-5-metil-pirazol-3-il]metila, (3-trifluorometilpirazol-5-il)metila, [1-(4-metoxibenzil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metila, (3-metilpirazol-5-il)metila, (1-metilpirazol-5-il)metila, (2-metoxipiridin-3-il)metila, (6-metoxipiridin-3-il)metila,
- 15 (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metila, morfolin-4-ilcarbonilmetila, N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila, N-((piridin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila, N-((piridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila, N-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetila,
- 20 N-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonilmetila, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetila, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetila, pirrolidin-1-ilcarbonilmetila, 2-metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetila, aziridin-1-ilcarbonilmetila, 2-hidroxietilaminocarbonilmetila, 2-metoxietilaminocarbonilmetila,
- 25 bis(2-metoxietil)aminocarbonilmetila, 4-dimetilaminopirrolidin-1-ilcarbonilmetila, 4-clorofenilaminocarbonilmetila, 3-clorofenilcarbonilmetila, N-metil-N-benzilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, ciclo-

- propilmetilaminocarbonilmetila, ciclopentilaminocarbonilmetila,
 (*trans*-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetila,
 N,N-dimetilaminoetilaminocarbonilmetila,
 1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)carbonilmetila,
- 5 N-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-indol-3-ilmetila, 1 H-indol-3-ilmetila,
 2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-ilmetila,
 (4-hidróxi)cicloexilmetila ou 4-oxo-cicloexilmetila, cicloexilmetila, fenetila, 2-
 fluorobenzila, 3-fluorobenzila, 2-clorobenzila, 3-(N-etilcarbamoil)-benzila, 3-
 metilbenzila,
- 10 4-metilbenzila, 3-metoxibenzila,
 3-difluorometoxibenzila, 3-trifluorometóxi-benzila, 3-metoxicarbonilbenzila,
 3-metilcarbonilamino-benzila, 3-benzilcarbonilamino-benzila,
 3-(benzoil-metil-amino)-benzila, 3-(2-feniletil)carbonilamino-benzila,
 2-fenilsulfonilamino-benzila, 3-fenilsulfonilamino-benzila,
- 15 3-[N-metila, N-fenilaminossulfonil]-benzila,
 3-(benzenossulfonil-metil-amino)-benzila, 3-(2-metilfenil)carbamoil-benzila,
 3-(3-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-(4-metilfenil)carbamoil-benzila,
 3-(4-fluorofenil)carbamoil-benzila, 3-(1-naftil)carbamoil-benzila,
 3-benzilcarbamoil-benzila, 3-(4-clorofenil)metilcarbamoil-benzila,
- 20 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-benzila, 3-(2-feniletil)carbamoil-benzila,
 3-[2-(4-metoxifenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
 3-[2-(4-clorofenil)etil]carbamoil-benzila,
- 25 3-[metil-(piridin-2-iletil)]carbamoil-benzila,
 3-(3-fenilpropil)carbamoil-benzila, 3-(etil-metil-carbamoil)-benzila,
 3-(isopropil-metil-carbamoil)-benzila, 3-(isobutil-metil-carbamoil)-benzila,
 3-(metil-fenil-carbamoil)-benzila,
 3-[(metil-(3-metilfenil)-carbamoil]-benzila,
- 30 3-[metil-(4-metilfenil)-carbamoil]-benzila,
 3-(benzil-metil-carbamoil)-benzila, 3-[(3-clorobenzil)-metil-carbamoil]-benzila,
 3-[(4-clorobenzil)-metil-carbamoil]-benzila,

- 3-[metil-fenetil-carbamoil)]-benzila, 3-(etil-fenil-carbamoil)-benzila,
 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(3,4-diidro-2 H-quinolin-1-ilcarbonil)-
 benzila,
 3-[(2-metoxietila)-metil-carbamoil]-benzila,
 5 3-(4-metóxi-piperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-benzila,
 3-(morfolin-4-ilsulfonil)-benzila,
 3-[(N-(2-metoxietila), N-metilamino)sulfonil]-benzila,
 3-(N,N-dimetilaminossulfonil)-benzila, 3-(azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(3-metóxi-azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 10 3-(3-hidróxi-pirrolidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-[(4-tetraidropirani)metilcarbonil]-benzila,
 3-[(2-hidroxietil)-metil-carbamoil]-benzila,
 3-(3-hidróxi-azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 15 3-[4-(N,N-dimetilamino)-piperidin-1-ilcarbonil]-benzila,
 3-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-[3-(N,N-dimetilamino)-pirrolidin-1-ilcarbonil]-benzila, 1-naftilmetila,
 2-naftilmetila, tiazol-4-ilmetila, pirid-2-ilmetila,
 pirid-3-ilmetila, pirid-4-ilmetila, 1-benzil-imidazol-4-ilmetila,
 20 benzotiazol-2-ilmetila, 3-[(2,6-dimetilmorfolin-1-ilcarbonil)-benzila, (benziloxi-
 carbonil)metila, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metila,
 (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metila,
 (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metila,
 [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metila,
 25 [(1-metil-5-carbóxi)-pirazol-3-il]metila,
 [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metila,
 [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metila, tiazol-2-ilmetila, tiazol-4-metila,
 2-hidróxi-indan-5-ilmetila, 2-etoxietilaminocarbonilmetila,
 4,4,4-trifluorobutila, N-((6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila,
 30 (tiomorfolin-4-il)carbonilmetila,
 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonilmetila, piperazin-1-ilcarbonilmetila,
 (4-cloro-1-metil-3-pirazolil)metila,



Em outra modalidade, R^{11} é $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$.

Em outra modalidade, R^{11} é $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-7}$ cicloalquila substituída com 0 a 2 R^{11b} .

Em outra modalidade, R^{11} é C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2

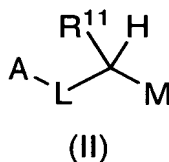
5 R^{11c} .

Em outra modalidade, R^{11} é $-(\text{CH}_2)_r$ -fenila substituída com 0-2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r$ -indanila substituída com 0 a 2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r$ -indenila substituída com 0 a 2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r$ -naftila substituída com 0 a 2 R^{11b} , ou $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarila de 5 a 10 membros substituído com 0 a 2 R^{11b} e selecionados de tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, isoxazolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, quinolinila, isoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, e

15 Em outra modalidade, R^{11} é ou $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarila de 5 a 10 membros substituído com 0 a 2 R^{11b} e selecionados de tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, isoxazolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, quinolinila, isoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, e

20 2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofenila.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece, entre outras coisas, compostos de acordo com a Fórmula (II):



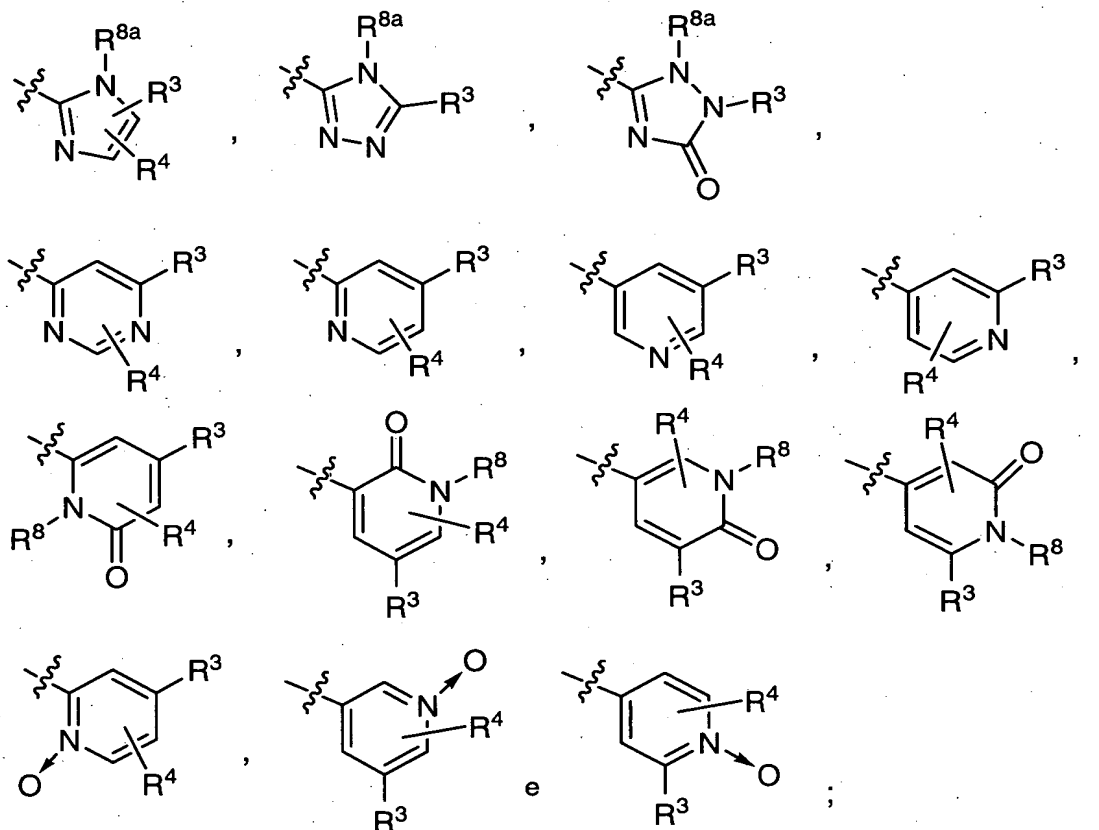
25 ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou pró-fármacos dos mesmos, em que:

A é um C_{3-10} carbociclo substituído com 0 a 1 R^1 e 0 a 3 R^2 , ou um heterociclo de 5 a 12 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 1 R^1 e 0 a 3 R^2 ; contanto que quando A for um heterociclo contendo um ou mais átomos de nitrogênio, A não seja ligado a L por meio de qualquer dos átomos de nitrogênio no anel A;

L é $-(CR^5R^6)_2C(O)NR^{10}-$, $-(CR^5R^6)_2NR^{10}C(O)-$, $-CR^5=CR^6C(O)NR^{10}-$, $-C\equiv CCONR^{10}-$, $-SC(R^5R^6)C(O)NR^{10}-$, $-OC(R^5R^6)C(O)NR^{10}-$, $-NR^{10}CR^5R^6C(O)NR^{10}-$, $-SO_2C(R^5R^6)C(O)NR^{10}-$, $-C(R^5R^6)OC(O)NR^{10}-$, $-C(R^5R^6)NHC(O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}CR^5R^6-$, $-NHNHC(O)NR^{10}-$, $-C(O)NR^{10}(CR^5R^6)_2-$, ou $-NR^{10}C(O)(CR^5R^6)_2-$;

contanto que quando L é $-C(R^5R^6)OC(O)NR^{10}-$, então A é diferente de fenila não-substituída;

M é a heterociclo de 5 a 6 membros selecionado de :



R^1 é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-(CH_2)_rSR^a$, CN, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-C(=NR^8)NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$,

$-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, ou C_{1-6} alquila substituída com 0 a 1 R^{1a} ;

R^{1a} é F, OCF_3 , CF_3 , OR^a , SR^a , CN, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$,
 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$,
 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^c$, ou $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$;

5 R^2 é, independentemente em cada ocorrência, $=\text{O}$, F, Cl, Br,
 OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,

$-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$,
 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$,
10 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 1 R^{2a} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo de 3 a 7
membros opcionalmente substituído com 0 a 2 R^{2b} , ou $-(\text{CH}_2)_r$ - heterociclo
de 5 a 7 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos
selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$, onde o referido heterociclo é substituído com
15 0 a 2 R^{2b} ;

alternadamente, quando grupos R^1 e R^2 são substituintes nos átomos adja-
centes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles
são ligados para formar um carbociclo ou heterociclo de 5 a 7 membros
compreendendo átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos selecionados de
20 N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$ e substituído com 0 a 2 R^9 ;

R^{2a} é F, OCF_3 , CF_3 , OR^a , SR^a , CN, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$,
 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$,
 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^c$, ou
 $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$;

25 R^{2b} é, independentemente em cada ocorrência, $=\text{O}$, F, Br, Cl,
 OCF_3 , CF_3 ,
 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,
 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}$
 $(\text{O})\text{OR}^c$,

30 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^c$, C_{1-4} alquila ou $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$;

R^3 é, independentemente em cada ocorrência, $-(\text{CH}_2)_r$ - C_{3-10} car-
bociclo substituído com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , ou $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a

12 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d};

R^{3a} é, independentemente em cada ocorrência, =O, =NR⁸, F, Cl,

5 Br, I, OCF₃, CF₃,

-(CH₂)_rCN, NO₂, -(CH₂)_rSR^{3b}, -(CH₂)_rS R^{3b}, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -NHC(O) NR⁸R⁹,
 -(CH₂)_rC(O)OR^{3b}, -C(O)C₁₋₄ alquila, -SO₂NHR^{3b}, -SO₂NHCOR^{3c},
 -SO₂NHCO₂R^{3c}, -CONHSO₂R^{3c}, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^{3b}, -(CH₂)_rNR⁸ CO₂R^{3c}, -
 (CH₂)_rS(O)_pNR⁸R⁹,

10 -(CH₂)_rNR⁸S(O)_pR^{3c}, -NHSO₂CF₃, -S(O)R^{3c}, -S(O)₂R^{3c}, -(CH₂)_rOC (O)R^{3b},
 -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rOC(O)NR⁸R⁹, -NHCOCF₃, -NHSO₂R^{3c},
 -CONHO R^{3b}, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₄ haloalquilóxi-, C₁₋₆ alquila substituída por
 R^{3e}, C₂₋₆ alquenila substituída por R^{3e}, C₁₋₆ alquinila substituída por R^{3e}, C₃₋₆
 cicloalquila substituída por 0 a 1 R^{3d}, -(CH₂)_r-C₆₋₁₀ carbociclo substituído por
 15 0 a 3 R^{3d} ou -(CH₂)_r- heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: áto-
 mos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o
 referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3d};

alternadamente, quando dois grupos R^{3a} são substituídos nos átomos adja-
 centes, eles são tomados juntamente com os átomos aos quais eles são li-
 20 gados para formar um C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 2 R^{3d}, ou a hete-
 rociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 he-
 teroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é
 substituído com 0 a 2 R^{3d};

R^{3b} é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila
 25 substituída com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ alquenila substituído com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ al-
 quinila substituída com 0 a 2 R^{3d},

-(CH₂)_r-C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 3 R^{3d}, ou -(CH₂)_r- heterociclo de
 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos
 selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com
 30 0 a 3 R^{3d};

R^{3c} é, independentemente em cada ocorrência, C₁₋₆ alquila subs-
 tituída com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ alquenila substituído com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ alquinila

substituída com 0 a 2 R^{3d} ,

$-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^{3d} , ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3d} ;

R^{3d} é, independentemente em cada ocorrência, H, =O, F, Cl, Br, CN, NO_2 ,

$-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-(CH_2)_rOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^8C(O)R^c$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^7R^8$, $-NR^8S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^c$, $-S(O)_pR^c$,

$-(CF_2)_rCF_3$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2 R^e , C_{2-6} alquenila substituído com 0 a 2 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0 a 2 R^e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^d ;

R^{3e} é, independentemente em cada ocorrência, H, $-(CH_2)_rOR^a$, F, =O, CN, NO_2 ,

$-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^8C(O)R^c$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^c$, $-S(O)_pR^c$, $-(CF_2)_rCF_3$,

$-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^d ;

R^4 é, independentemente em cada ocorrência, H, F, Cl, Br, I,

OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-(CH_2)_rSR^a$, $-(CH_2)_rC(O)R^a$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$,

$-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-NR^8(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)_2R^b$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, ou C_{1-4} alquila substituída com 0 a 2 R^{4a} ;

R^{4a} é, independentemente em cada ocorrência, H, F, =O, C_{1-6} alquila, OR^a , SR^a , CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$,

$-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$;

R^5 é, independentemente em cada ocorrência, H, F, CF_3 ,
 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $=\text{O}$,

$-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CONR}^8\text{R}^9$, ou C_{1-4} alquila;

5 R^6 é, independentemente em cada ocorrência, H, F, ou C_{1-4} alquila;

R^7 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carbociclo, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(heteroarila de 5 a 10 membros)}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$,

10 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{CONR}^8\text{R}^c$, $-\text{OCONHR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})\text{OC}(\text{O})-(\text{C}_{1-4} \text{ alquila})$,
 ou

$-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})\text{OC}(\text{O})-(\text{C}_{6-10} \text{ arila})$; onde a referida alquila, carbociclo, heteroarila, e arila são substituídos com 0 a 2 R^f ; onde a referida heteroarila compreende: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N,
 15 O, e $\text{S}(\text{O})_p$;

R^8 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenila}$, ou

$-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e } \text{S}(\text{O})_p$; onde a referida alquila, fenila e heterociclo são opcionalmente substituído com 0 a 2
 20 R^f ;

alternativamente, R^7 e R^8 , quando ligados ao mesmo nitrogênio, combinam-se para formar um heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 0 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$,

25 onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^f ;

R^{8a} é H ou C_{1-4} alquila;

R^9 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenila}$; onde as referidas alquila e fenila são opcionalmente substituídas com 0 a 2 R^f ;

30 alternativamente, R^8 e R^9 , quando ligados ao mesmo nitrogênio, combinam-se para formar um heterociclo de 5 a 12 membros compreendendo: átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos adicionais selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$,

onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^d ;

R^{10} é, independentemente em cada ocorrência, H ou C_{1-6} alquila substituída com 0 a 3 R^{10a} ;

R^{10a} é, independentemente em cada ocorrência, H, =O, C_{1-4} alquila, OR^a , SR^a , F, CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, ou $-S(O)_pR^c$;

R^{11} é C_{1-4} haloalquila, $-C(O)NR^8R^9$, $-CH_2C(O)NR^8R^9$, $-CH_2CH_2C(O)NR^8R^9$, $-C(O)R^a$, $-CH_2C(O)R^a$, $-CH_2CH_2C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-CH_2C(O)OR^a$, $-CH_2CH_2C(O)OR^a$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 3 R^{11c} , C_{2-6} alquenila substituído com 0 a 3 R^{11a} , C_{2-6} alquinila substituída com 0 a 3 R^{11a} , $-(CR^{14}R^{15})_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^{11b} , ou $-(CR^{14}R^{15})_r$ -heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{11b} ;

R^{11a} é, independentemente em cada ocorrência H, =O, OR^a , $S-R^a$, F, CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-4} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalquilóxi-, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 3 R^d ;

R^{11b} é, independentemente em cada ocorrência, H, =O, = NR^8 , OR^a , $-CH_2OR^a$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $-C(CH_3)_2OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(O)R^b$, $-NR^8C(O)_2R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalquilóxi-, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e

1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, e substituído com 0 a 3 R^d;

alternadamente, quando dois grupos R^{11b} são substituintes nos átomos adjacentes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um heterociclo de 5 a 7 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p e substituído com 0 a 2 R^g;

R^{11c} é, independentemente em cada ocorrência H, =O, OR^a, S-R^a, F, CF₃, CN, NO₂, -NR⁷R⁸, -NR⁸C(O)R^c, -NR⁸C(O)OR^c, -NR⁸CHO, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₄ haloalquilóxi, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d, ou -(CH₂)_r- heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, e substituído com 0 a 3 R^d;

R¹⁴ e R¹⁵ são, independentemente em cada ocorrência, H, F, ou C₁₋₄ alquila;

R^a é, independentemente em cada ocorrência, H, CF₃, C₁₋₆ alquila, -(CH₂)_r-C₃₋₇ cicloalquila, -(CH₂)_r-C₆₋₁₀ arila, ou -(CH₂)_r- heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde os referidos grupos cicloalquila, arila ou heterociclo são opcionalmente substituído com 0 a 2 R^f;

R^b é, independentemente em cada ocorrência, CF₃, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₆ alquila, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 2 R^d, ou -(CH₂)_r- heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p e substituído com 0 a 3 R^d;

R^c é, independentemente em cada ocorrência, CF₃, C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 2 R^f, C₃₋₆ cicloalquila substituída com 0 a 2 R^f, C₆₋₁₀ arila, heteroarila de 5 a 10 membros, (C₆₋₁₀ aril)-C₁₋₄ alquila, ou (heteroarila de 5 a 10 membros)-C₁₋₄ alquila, onde a referida arila é substituída com 0 a 3 R^f e as referidas heteroarilas compreendem: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p e substituído com 0 a 3 R^f;

R^d é, independentemente em cada ocorrência, H, =O, =NR⁸, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁷R⁸, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁸C(O)R^c, -C(O)NR⁸R⁹,
 5 -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂-C₁₋₄ alquila, -NR⁸SO₂CF₃, -NR⁸SO₂-fenila, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-C₁₋₄ alquila, -S(O)_p-fenila, -(CF₂)_rCF₃, C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 2 R^e, C₂₋₆ alquenila substituído com 0 a 2 R^e, ou C₂₋₆ alquinila substituída com 0 a 2 R^e;

R^e é, independentemente em cada ocorrência, =O, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO₂,
 10 -NR⁷R⁸, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR⁸C(O)R^c, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂-C₁₋₄ alquila, -NR⁸SO₂CF₃, -NR⁸SO₂-fenila, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-C₁₋₄ alquila, -S(O)_p-fenila, ou -(CF₂)_rCF₃;

R^f é, independentemente em cada ocorrência, H, =O,
 15 -(CH₂)_rOR^g, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁹R^g, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -NR⁹C(O)R^g, -C(O)NR⁹R^g, -SO₂NR⁹R^g, -NR⁹SO₂NR⁹R^g, -NR⁹SO₂-C₁₋₄ alquila, -NR⁹SO₂CF₃, -NR⁹SO₂-fenila, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-C₁₋₄ alquila, -S(O)_p-fenila, -(CF₂)_rCF₃, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, -(CH₂)_n-fenila, ou -(CH₂)_n- heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p;

R^g é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila, ou -(CH₂)_n-fenila;

25 n, em cada ocorrência, é selecionado de 0, 1, 2, 3, e 4;

p, em cada ocorrência, é selecionado de 0, 1, e 2; e

r, em cada ocorrência, é selecionado de 0, 1, 2, 3, e 4;

contanto que:

quando M é um heterociclo de 5 membros, L é -CHR⁶CR⁵R⁶CONH-, R⁶ é H
 30 ou C₁₋₆ alquila, então R⁵ é diferente de NR⁷R⁸;

quando M é um anel de imidazol, L é -C(R⁵R⁶)NHCONH- ou

-CH₂OC(O)NH-, e R³ é fenila não-substituída, então R¹¹ é diferente de -

CH₂-(3-indolila); ou

quando M é um anel de imidazol, L -CR⁵=CR⁶C(O)NR¹⁰-, A é fenila substituída por halogênio, e R³ é fenila ou piridila substituída com morfolila que é opcionalmente substituída, então R¹¹ é diferente de

5 -CH₂-(piridila).

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto em que: L é -CH₂CH₂C(O)NR¹⁰-, -CH(NR⁷R⁸)CH₂C(O)NH-, -CH=CHC(O)NH-,

-C(R⁵)=CHCONH-, -C≡CCONH-, -OCH₂C(O)NH-, -CR⁵R⁶NHC(O)NH-,
10 -CH₂OC(O)NH-, -SCH₂C(O)NH-, -SO₂CH₂C(O)NH-, -CH₂NHC(O)NH-, ou -NHNHCONH-.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto em que: L é -CH₂CH₂C(O)NH-, -CH(NR⁷R⁸)CH₂CONH-, -CH=CHC(O)NH-,

15 -C(Me)=CHCONH-, -C≡CCONH-, -OCH₂C(O)NH-, -SCH₂C(O)NH-, -SO₂CH₂CONH-, -C(R⁵R⁶)NHCONH-, -CH₂OCONH-, ou -NHNHCONH-.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto em que: L é -CH₂CH₂CONH-, -CH(NH₂)CH₂CONH-,

-CH(NHCOMe)CH₂CONH-, -CH(NHCOEt)CH₂CONH-,
20 -CH(NHCO₂(t-Bu))CH₂CONH-, -CH=CHCONH-, -C(Me)=CHCONH-, -C≡CCONH-, -CH₂NHCONH-, -CH(CH₂CO₂H)NHCONH-, -CH₂OCONH-, -NHNHCONH-, -SCH₂CONH-, -SO₂CH₂CONH- ou -OCH₂CONH-.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto em que: L é -CH₂CH₂CONH-, -CH=CHCONH-, -C(Me)=CHCONH-,

25 -C≡CCONH-, -CH₂NHCONH-, -CH₂OCONH-, -NHNHCONH-, ou -SCH₂CONH-.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto em que: L é -CH₂CH₂CONH-, -CH=CHCONH-, -C(Me)=CHCONH-, -C≡CCONH-, ou -CH₂NHCONH-.

30 Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto em que: L é -CH₂CH₂CONH- ou -CH₂NHCONH-.

Em outra modalidade a presente invenção fornece um composto

em que: L é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto em que: L é $-\text{CH}_2\text{NHCONH}-$.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto em que: L é $-\text{CH}=\text{CHCONH}-$ ou $-\text{C}(\text{Me})=\text{CHCONH}-$.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto em que: L é $-\text{C}\equiv\text{CCONH}-$.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece Composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-fármaco dos mesmos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece Composição farmacêutica, compreendendo: um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco dos mesmos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um novo processo para preparar um composto da presente invenção ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco dos mesmos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um novo intermediário para preparar um composto da presente invenção ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco dos mesmos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece Composição farmacêutica também compreendendo agente(s) terapêuticos adicionais selecionados de abridores de canal de potássio, bloqueadores de canal de potássio, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores de permutador de hidrogênio de sódio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes pró-trombolíticos, antagonistas de fibrinogênio, diuréticos, agentes anti-hipertensivos, inibidores de ATPase,

antagonistas de receptor mineralocorticóide, inibidores de fosfodiesterase, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatórios, antioxidantes, moduladores de angiogênese, agentes antiosteoporose, terapias de substituição de hormônio, moduladores de receptor de hormônio, contraceptivos orais, agentes antiobesidade, antidepressores, agentes antiansiedade, agentes antipsi-
 5 cóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumor, antiúlcera e agentes de doença de refluxo gastroesofágico, agentes de hormônio de crescimento e/ou secretagogos de hormônio de crescimento, miméticos de tireóide, agentes antiinfeciosos, agentes antivirais, agentes antibacterianos, agentes anti-
 10 fúngicos, agentes de redução de colesterol/lipídeo e terapias de perfil de lipídeo, e agentes que imitam pré-condicionamento isquêmico e/ou atordoante miocardial, ou uma combinação dos mesmos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece composição farmacêutica também compreendendo agente(s) terapêuticos adicionais se-
 15 lecionados de um agente antiarritmico, um agente anti-hipertensivo, um agente anti-coagulante, um agente anti-plaquetas, um agente inibidor de trombina, um agente trombolítico, um agente fibrinolítico, um bloqueador de canal de cálcio, um bloqueador de canal de potássio, um agente de redução de colesterol/lipídeo, ou uma combinação dos mesmos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece composição farmacêutica também compreendendo agente(s) terapêuticos adicionais se-
 20 lecionados de warfarina, heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, pentassacarídeo sintético, hirudina, argatroban, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamate, dipiridamol, droxicam, diclo-
 25 fenac, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, ativador de plasminogênio de tecido, ativador de plasminogênio de tecido modificado, anistreplase, urocinase, e estreptocinase, ou uma combinação dos mesmos.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece
 30 Composição farmacêutica em que o agente terapêutico adicional é um agente anti-hipertensivo selecionado de inibidores de ACE, antagonistas de receptor de AT-1, antagonistas de receptor beta-adrenérgico, antagonistas de

receptor ETA, antagonistas de receptor de ETA/AT-1 dual, e inibidores de vasopepsidase, um agente antiarrítmico selecionado de inibidores de IKur, um anticoagulante selecionado de inibidores de trombina, ativadores anti-trombina-III, ativadores de co-fator II de heparina, outros inibidores de fator Xla, outros inibidores de calicreína, antagonistas de inibidor de ativador de plasminogênio (PAI-1), inibidores de inibidor de fibrinólise ativável por trombina (TAFI), inibidores de fator VIIa, inibidores de fator IXa, e inibidores de fator Xa, ou um agente antiplaqueta selecionado de bloqueadores de GPIIb/IIIa, antagonistas de receptor ativado de protease (PAR-1), inibidores de fosfodiesterase-III, antagonistas de receptor de P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas de receptor de tromboxano, inibidores de ciclooxigenase-1, e aspirina, ou uma combinação dos mesmos.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece composição farmacêutica, em que o(s) agente(s) terapêutico(s) adicional(is) é(são) um agente anti-plaqueta ou uma combinação dos mesmos.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece Composição farmacêutica, em que o agente terapêutico adicional é o agente antiplaqueta clopidogrel.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para modulação da cascata de coagulação e/ou sistema de ativação de contato compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, tautômero, sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco dos mesmos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um novo método para tratar distúrbios trombóticos ou tromboembólicos compreendendo: administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, tautômero, sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco dos mesmos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um novo método, em que o distúrbio tromboembólico é selecionado do grupo que consis-

te em distúrbios tromboembólicos cardiovasculares arteriais, distúrbios tromboembólicos cardiovasculares venosos, distúrbios tromboembólicos cerebrovasculares arteriais, e distúrbios tromboembólicos cerebrovasculares venosos.

5 Em outra modalidade, a presente invenção fornece um novo método, em que o distúrbio tromboembólico é selecionado de angina instável, uma síndrome coronariana aguda, fibrilação atrial, primeiro infarto do miocárdio, recurrent infarto do miocárdio, morte súbita isquêmica, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial
10 al oclusiva periférica, trombose venosas, trombose de veia profunda, tromboflebite, embolismo arterial, trombose arterial coronariana, trombose arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo dos rins, embolismo pulmonar, e trombose resultante de implantes médicos, dispositivos, ou procedimentos
15 em que o sangue é exposto a uma superfície artificial que promove a trombose.

 Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar distúrbios inflamatórios compreendendo: administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-
20 fármaco dos mesmos.

 Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método, em que o distúrbio inflamatório é selecionado do grupo que consiste em sepse, síndrome da angústia respiratória aguda, e síndrome de resposta
25 inflamatória sistêmica.

 Em outra modalidade, a presente invenção fornece um novo método de tratar um paciente em necessidade de tratamento de distúrbio tromboembólico, compreendendo: administrar um composto da presente invenção ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou forma de pró-fármaco em uma quantidade eficaz para tratar um
30 distúrbio trombóticos ou tromboembólicos.

 Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método

de tratar um paciente em necessidade de tratamento de distúrbio inflamatório, compreendendo: administrar um composto da presente invenção ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou forma de pró-fármaco dos mesmos em uma quantidade eficaz para tratar um

5 distúrbio inflamatório.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um novo artigo de fabricação, compreendendo: (a) um primeiro recipiente; (b) composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente, em que a composição, compreende: um primeiro agente terapêutico, compreendendo: um

10 composto da presente invenção; e (c) um suplemento de embalagem estabelecendo que a composição farmacêutica pode ser usada para o tratamento de um distúrbio tromboembólico e/ou inflamatório.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um novo artigo de fabricação, também compreendendo: (d) um segundo recipiente; em que componentes (a) e (b) são localizados dentro do segundo recipiente e o componente (c) é localizado dentro ou fora do segundo recipiente.

15

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um novo artigo de fabricação, compreendendo: (a) um primeiro recipiente; (b) composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente, em que a composição, compreende: um primeiro agente terapêutico, compreendendo: um

20 composto da presente invenção; e (c) um suplemento de embalagem estabelecendo que a composição farmacêutica pode ser usada em combinação com um segundo agente terapêutico para tratar um distúrbio tromboembólico e/ou inflamatório.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um novo artigo de fabricação, também compreendendo: (d) um segundo recipiente; em que components (a) e (b) são localizados dentro do segundo recipiente e o componente (c) é localizado dentro ou fora do segundo recipiente.

25

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um novo método, compreendendo: administrar um composto da presente invenção ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou pró-fármaco form dos mesmos em uma quantidade eficaz para tratar um dis-

30

túrbio tromboembólico e/ou inflamatório.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto da presente invenção para uso em terapia.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto da presente invenção para uso em terapia para tratar um distúrbio tromboembólico e/ou inflamatório.

Em outra modalidade, a presente invenção também fornece o uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio tromboembólico e/ou inflamatório.

A presente invenção pode ser representada em outras formas específicas sem afastar-se do espírito ou essential attributes dos mesmos. Esta invenção abrange todas as combinações de aspectos preferidos da invenção mencionados aqui. Entende-se que qualquer e todas as modalidades da presente invenção podem ser consideradas em conjunto com qualquer outra modalidade ou modalidades para descrever modalidades mais preferidas adicionais. Deve-se também entender que cada elemento individual das modalidades preferidas é por si próprio modalidade preferida independente. Além disso, qualquer elemento de uma modalidade é entendido ser combinado com qualquer e todos os outros elementos de qualquer modalidade para descrever uma modalidade adicional.

Definições

Compostos desta invenção podem ter um ou mais centros assimétricos. A menos que de outro modo indicado, todas as formas quirais (e-nantioméricas e diastereoméricas) e racêmicas de compostos da presente invenção são incluídas na presente invenção. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas C=N, e similares podem também estar presentes nos compostos, e todos os tais isômeros estáveis são contemplados na presente invenção. Isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas. Os presentes compostos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. É bem co-

nhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas, tal como por resolução de formas racêmicas ou por síntese de materiais de partida opticamente ativos. Todas as formas quirais, (enantioméricas e diastereoméricas) e racêmicas e todas as formas isoméricas geométricas de uma estrutura são pretendidas, a menos que a estereoquímica específica ou forma de isômero seja especificamente indicada. Quando nenhuma menção específica é feita da configuração (*cis*, *trans* ou R ou S) de um composto (ou de um carbono assimétrico), então qualquer um dos isômeros ou uma mistura de mais do que um isômero é pretendida. Os processos para a preparação podem utilizar racematos, enantiômeros ou diastereômeros como materiais de partida. Todos os processos empregados para preparar compostos da presente invenção e intermediários preparados deles são considerados ser parte da presente invenção. Quando os produtos enantioméricos ou diastereoméricos são preparados, eles podem ser separados por métodos convencionais, por exemplo, por cromatografia ou cristalização fracional. Compostos da presente invenção, e sais dos mesmos, podem existir em múltiplas formas tautoméricas, em que átomos de hidrogênio são transpostos para outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são conseqüentemente redistribuídas. Deve-se entender que todas as formas tautoméricas, à medida que elas possam existir, são incluídas na invenção. Os compostos inventivos podem ser na forma livre ou de hidrato.

Preferivelmente, o peso molecular de compostos da presente invenção é menor do que cerca de 500, 550, 600, 650, 700, 750, ou 800 gramas por mol. Preferivelmente, o peso molecular é menor do que cerca de 800 gramas por mol. Mais preferivelmente, o peso molecular é menor do que cerca de 750 gramas por mol. Ainda mais preferivelmente, o peso molecular é menor do que cerca de 700 gramas por mol.

Como aqui empregado, o termo "alquila" ou "alquilenos" destina-se a incluir grupos de hidrocarboneto saturado tanto de cadeia ramificada quanto linear tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, "C₁₋₁₀ alquila" (ou alquilenos), destina-se a incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, e C₁₀ alquila. Adicionalmente, por exemplo,

"C₁-C₆ alquila" denota alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquila podem ser não-substituídos ou substituídos de modo que um ou mais de seus hidrogênios sejam substituídos por outro grupo químico. Exemplos de grupos alquila incluem, porém não estão limitados à, metila (Me), etila (Et),
 5 propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, t-butila), pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila), e similares.

"Alquenila" ou "alquenileno" destina-se a incluir cadeias de hidrocarboneto de configuração linear ou ramificada e tendo uma ou mais liga-
 10 ções de carbono-carbono duplas que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo, "C₂₋₆ alquenila" (ou alquenileno), destina-se a incluir grupos C₂, C₃, C₄, C₅, e C₆ alquenila. Exemplos de alquenila incluem, porém não estão limitados à, etenila, 1-propenila, 2-propenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 2-
 15 hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 5-hexenila, 2-metil-2-propenila, 4-metil-3-pentenila, e similares.

"Alquinila" ou "alquileno" destina-se a incluir cadeias de hidrocarboneto de configuração linear ou ramificada e tendo uma ou mais liga-
 20 ções de carbono-carbono triplas que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo, "C₂₋₆ alquinila" (ou alquileno), destina-se à incluir grupos C₂, C₃, C₄, C₅, e C₆ alquinila; tais como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila e similares.

O termo "alcóxi" ou "alquilóxi" refere-se a um grupo -O-alquila. "
 25 C₁₋₆ alcóxi" (ou alquilóxi), destina-se a incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, e C₆ alcóxi. Exemplos de grupos alcóxi incluem, porém não estão limitados a, metóxi, etóxi, propoxi (por exemplo, n-propóxi e isopropóxi), e t-butóxi, e similares. Similarmente, "alquiltio" ou "tioalcóxi" representa um grupo alquila como acima definido com o número indicado de átomos de carbono ligados
 30 por meio de uma ponte de enxofre; Por exemplo metil-S-, etil-S-, e similares.

"Halo" ou "halogênio" inclui fluoro, cloro, bromo, e iodo. "Haloalquila" destina-se a incluir grupos de hidrocarboneto alifáticos saturados tanto

de cadeia ramificada quanto linear tendo o número especificado de átomos de carbono, substituído com 1 ou mais halogênios. Exemplos de haloalquila incluem, porém não estão limitados a, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, triclorometila, pentafluoroetila, pentacloroetila, 2,2,2-trifluoroetila, heptafluoropropila, e heptacloropropila. Exemplos de haloalquila também incluem "fluoroalquila" que destina-se a incluir grupos de hidrocarboneto alifáticos saturados tanto de cadeia ramificada quanto linear tendo o número especificado de átomos de carbono, substituído com 1 ou mais átomos de flúor.

"Haloalcóxi" ou "haloalquilóxi" representa um grupo haloalquila como acima definido com o número indicado de átomos de carbono ligados por meio de uma ponte de oxigênio. Por exemplo, "C₁₋₆ haloalcóxi", destina-se a incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, e C₆ haloalcóxi. Exemplos de haloalcóxi incluem, porém não estão limitados a, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, pentafluorotóxi, e similares. Similarmente, "haloalquiltio" ou "tiohaloalcóxi" representa um grupo haloalquila como acima definido com o número indicado de átomos de carbono ligados por meio de uma ponte de enxofre; Por exemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S-, e similares.

O termo "cicloalquila" refere-se a grupos alquila ciclizados, incluindo sistemas de anel mono-, bi- ou poli-cíclico. C₃₋₇ cicloalquila destina-se a incluir grupos C₃, C₄, C₅, C₆, e C₇ cicloalquila. Exemplos de grupos cicloalquila incluem, porém não estão limitados à, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, norbornila, e similares.

Como aqui usado, "carbociclo" ou "resíduo carbocíclico" destina-se a significar qualquer anel monocíclico ou bicíclico de 3, 4, 5, 6, ou 7 membros ou bicíclico ou tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, ou 13 membros estável, qualquer dos quais pode ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado ou aromático. Exemplos de tais carbociclos incluem, porém não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila, cicloeptenila, cicloeptila, cicloeptenila, adamantila, ciclooctila, ciclooctenila, ciclooctadienila, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano, [2,2,2]bicyclooctano, fluorenila, fenila, naftila, indanila, adamantila, antracenila, e tetraidronaftila (tetralina). Como mostrado acima,

anéis em ponte são também incluídos na definição de carbociclo (por exemplo, [2,2,2]biciclooctano). Carbociclos preferidos, a menos que de outro modo especificado, são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, fenila, e indanila. Quando o termo "carbociclo" é empregado, ele destina-se à incluir "arila". Um anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos de carbono liga dois átomos de carbono não-adjacentes. As pontes preferidas são um ou dois átomos de carbono. É mencionado que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel é em ponte, os substituintes mencionados para o anel podem também estar presentes na ponte.

Grupos "arila" refere-se a hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou policíclicos, incluindo, por exemplo, fenila, naftila, fenantranila, e similares. As porções arila são bem conhecidas e descritas, por exemplo, em *Hawley's Condensed Chemical Dictionary* (13 ed.), R.J. Lewis, ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque (1997). A menos que de outro modo especificado, "arila", "C₆₋₁₀ arila" ou "resíduo aromático" pode ser não-substituído ou substituído com 0 a 3 grupos selecionados de H, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, e CO₂CH₃.

Como aqui empregado, o termo "heterociclo" ou "grupo heterocíclico" destina-se a significar um anel heterocíclico monocíclico ou bicíclico de 5, 6, ou 7 membros ou bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14 membros que é saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado, e que consiste em átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; e incluindo qualquer grupo bicíclico em que qualquer dos anéis heterocíclicos acima definidos é fundido a um anel benzeno. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados (isto é, N→O e S(O)_p). O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não-substituído (isto é, N ou NR em que R é H ou outro substituinte, se definido). O anel heterocíclico pode ser ligado a seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. Os anéis heterocíclicos descritos aqui podem ser substituídos no

carbono ou em átomo de nitrogênio se o composto resultante for estável. Um nitrogênio no heterociclo pode opcionalmente ser quaternizado. Prefere-se que, quando o número total de átomos de S e O no heterociclo exceda a 1, então estes heteroátomos não sejam adjacentes um ao outro. Prefere-se que o número total de átomos de S e O no heterociclo não seja maior do que 1. Quando o termo "heterociclo" é usado, ele destina-se a incluir heteroarila.

Exemplos de heterociclos incluem, porém não estão limitados à, acridinila, azocinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzoxazolila, benzoxazolinila, benzotiazolila, benzotriazolila, benztetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazolinila, carbazolila, 4*aH*-carbazolila, carbolinila, cromanila, cremenila, cinolinila, decaidroquinolinila, 2 H,6 H-1,5,2-ditiazinila, diidrofuro[2,3-*b*]tetraidrofurano, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1 H-indazolila, indolenila, indolinila, indolizínila, indolila, 3H-indolila, isatinoíla, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isotiazolopiridinila, isoxazolila, isoxazolopiridinila, metilenodioxifenila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, oxindolila, pirimidinila, fenantridinila, fenanthrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxathinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, piperidonila, 4-piperidonila, piperonila, pteridinila, purinila, piranil, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2-pirrolidonila, 2 H-pirrolila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4*H*-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetraidrofuranila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetrazolila, 6 H-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tianthrenila, tiazolila, tienila, thienotiazolila, thienooxazolila, thienoimidazolila, tiofenila, triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila, e xantenila. São também incluídos compostos de anel fundido e espiro contendo, por exemplo, os heterociclos acima.

Os heterociclos de 5 a 10 membros preferidos incluem, porém não estão limitados a, piridinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, pirazinila,

piperazinila, piperidinila, imidazolila, imidazolidinila, indolila, tetrazolila, isoxazolila, morfolinila, oxazolila, oxadiazolila, oxazolidinila, tetraidrofurana, tiadiazinila, tiadiazolila, tiazolila, triazinila, triazolila, benzimidazolila, 1 H-indazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotetrazolila, benzotriazolila, 5 benzisoxazolila, benzoxazolila, oxindolila, benzoxazolinila, benztiazolila, benzisotiazolila, isatinoíla, isoquinolinila, octaidroisoquinolinila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, isoxazolopiridinila, quinazolinila, quinolinila, isotiazolopiridinila, tiazolopiridinila, oxazolopiridinila, imidazolopiridinila, e pirazolopiridinila.

10 Heterociclos preferidos de 5 a 6 membros incluem, porém não estão limitados à, piridinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, pirazinila, piperazinila, piperidinila, imidazolila, imidazolidinila, indolila, tetrazolila, isoxazolila, morfolinila, oxazolila, oxadiazolila, oxazolidinila, tetraidrofurana, tiadiazinila, tiadiazolila, tiazolila, triazinila, e triazolila. São também incluídos 15 compostos de anel fundido e espiro contendo, por exemplo, os heterociclos acima.

Como aqui empregado, o termo "grupo heterocíclico aromático" ou "heteroarila" destina-se a significar hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos e policíclicos estáveis que incluem pelo menos um membro de anel 20 heteroátomo tal como enxofre, oxigênio, ou nitrogênio. Grupos heteroarila incluem, sem limitação, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, furila, quinolila, isoquinolila, tienila, imidazolila, tiazolila, indolila, pirroíla, oxazolila, benzofurila, benzotienila, benztiazolila, isoxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, indazolila, 1,2,4-tiadiazolila, isotiazolila, purinila, carbazolila, ben- 25 zimidazolila, indolinila, benzodioxolanila, benzodioxano, e similares. Grupos heteroarila podem ser substituídos ou não-substituídos. O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não-substituído (isto é, N ou NR em que R é H ou outro substituinte, se definido). Os heteroátomos de enxofre e nitrogênio podem opcionalmente ser oxidados (isto é, $N \rightarrow O$ e $S(O)_p$). Deve-se observar 30 que o número total de átomos de S e O no heterociclo aromático não seja maior do que 1. Anéis em ponte são também incluídos na definição de heterociclo. Um anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos (isto é, C, O,

N, ou S) ligam dois átomos de carbono ou nitrogênio não-adjacentes. Pontes preferidas incluem, porém não estão limitados a, um átomo de carbono, dois átomos de carbono, um átomo de nitrogênio, dois átomos de nitrogênio, e um grupo de carbono-nitrogênio. É mencionado que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel é em ponte, os substituintes mencionados para o anel podem também estar presente na ponte.

O termo "contra-íon" é utilizado para representar uma espécie pequena, negativamente carregada tal como cloreto, brometo, hidróxido, acetato, sulfato, e similares.

Como referido aqui, o termo "substituído" significa que um ou mais átomos de hidrogênio é substituído com um grupo de não-hidrogênio, contanto que valências normais sejam mantidas e que a substituição resulte em um composto estável. Quando um substituinte é ceto (isto é, $=O$), então 2 hidrogênios no átomo são substituídos. Os substituintes ceto não estão presente em porções aromáticas. Quando um sistema de anel (por exemplo, carbocíclico ou heterocíclico) é dito ser substituído com um grupo carbonila ou uma ligação dupla, pretende-se que o grupo carbonila ou ligação dupla seja parte (isto é, dentro) do anel. Ligações duplas de anel, como aqui usado, são ligações duplas que são formadas entre dois átomos de anel adjacentes (por exemplo, $C=C$, $C=N$, ou $N=N$).

Nos casos em que existem átomos de nitrogênio (por exemplo, aminas) nos compostos da presente invenção, estes podem ser convertidos em N-óxidos por tratamento com um agente de oxidação (por exemplo, mCPBA e/ou peróxidos de hidrogênio) para fornecer outros compostos desta invenção. Desse modo, os átomos de nitrogênio mostrados e reivindicados são considerados abranger tanto o nitrogênio mostrado quanto seu derivado de N-óxido ($N \rightarrow O$). Em casos em que existem átomos de carbono quaternários nos compostos da presente invenção, estes podem ser substituídos por átomos de silício, contanto que eles não formem ligação Si-N ou Si-O.

Quando qualquer variável ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua definição em cada ocor-

rência é independente de sua definição em todas as outras ocorrências. Desse modo, por exemplo, se um grupo é mostrado ser substituído com 0 a 3 R^{3a}, então o referido grupo pode opcionalmente ser substituído com até três grupos R^{3v} e R^{3a} em cada ocorrência é selecionado independentemente da definição de R^{3a}. Além disso, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultam em compostos estáveis.

Quando uma ligação a um substituinte é mostrada cruzar uma ligação conectando dois átomos em um anel, então tal substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte é listado sem indicar o átomo por meio do qual tal substituinte é ligado ao resto do composto de uma determinadas fórmula, então tal substituinte pode ser ligado por meio de qualquer átomo em tal substituinte. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para referir-se àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que incluem-se no escopo de diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, comensurados com uma releção risco/benefício razoável.

Como aqui usado, "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a derivados dos compostos descritos, em que o composto de origem é modificado preparando-se sais de ácido ou base dos mesmos. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não estão limitados a, sais de ácido mineral ou orgânico de grupos básicos tais como aminas; e sais de álcali ou orgânicos de grupos acídicos tais como ácidos carboxílicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não-tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário do composto de origem formado, por exemplo, de ácidos inorgânicos ou orgânicos não-tóxicos. Por exemplo, tais sais não-tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, e nítrico; e os

sais preparados de ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etanodissulfônico, oxálico, e isetiônico, e similares.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados do composto de origem que contém uma porção básica ou acídica por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados reagindo-se o ácido livre ou formas de base dos mesmos compostos com uma quantidade estequiométrica da base apropriada ou ácido em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; geralmente, meios não-aquosos semelhante ao éter, acetato de etila, etanol, isopropanol, ou acetonitrila são preferidos. Listas de sais adequados são encontrados em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, a descrição do qual é por meio do mesmo incorporada por referência.

Além disso, compostos de acordo com a Fórmula I podem ter formas de pró-fármaco. Qualquer composto que será convertido *in vivo* para fornecer o agente bioativo (*isto é*, um composto de acordo com a Fórmula I) é um pró-fármaco dentro do escopo ou espírito da invenção. Várias formas de pró-fármacos são bem conhecidas na técnica. Por exemplos de tais derivados de pró-fármaco, veja:

a) *Projeto de Pró-fármacos*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), e *Métodos in Enzymology*, Vol. 42, nas pág. 309-396, editado por K. Widder, e outro, (Academic Press, 1985);

b) *A Textbook of Drug Design e Development*, editado por Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5, "*Design e Application of Pro-drugs*," por H. Bundgaard, nas pág. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, p. 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, e outro, , *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 77, p. 285 (1988); e

e) N. Kakeya, e outro, , *Chem Phar Bull.*, Vol. 32, p. 692 (1984).

Compostos contendo um grupo carbóxi podem formar ésteres fisiologicamente hidrolisáveis que servem como pró-fármacos sendo hidrolisados no corpo para produzir compostos de fórmula I por si próprios. Tais

5 pró-fármacos são preferivelmente administrados oralmente, uma vez que a hidrólise em muitos casos ocorre principalmente sob a influência das enzimas digestivas. A administração parenteral pode ser usada onde o éster por si próprio é ativo, ou naqueles casos onde a hidrólise ocorre no sangue. Exemplos de ésteres fisiologicamente hidrolisáveis de compostos de acordo

10 com a Fórmula I incluem C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilbenzila, 4-metoxibenzila, indanila, ftalila, metoximetila, C₁₋₆ alcanoilóxi- C₁₋₆alquila, por exemplo, acetoximetila, pivaloioximetil ou propionioximetila, C₁₋₆alcoxicarbonilóxi- C₁₋₆alquila, por exemplo, metoxicarbonil-oximetila ou etoxicarboniloximetila, gliciloximetila, fenilgliciloximetila,

15 (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metila e outros ésteres fisiologicamente hidrolisáveis bem conhecidos utilizados, por exemplo, nas técnicas de penicilina e cefalosporina. Tais ésteres podem ser preparados por técnicas convencionais conhecidas na técnica.

A preparação de pró-fármacos é bem conhecida na técnica e

20 descrita, por exemplo, em *Medicinal Chemistry: Principles e Practice*, ed. F. D. King, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1994, que é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

Os compostos isotopicamente rotulados da presente invenção, isto é, em que um ou mais dos átomos descritos são substituídos por um

25 isótopo daquele átomo (por exemplo, C substituído por ¹³C ou por ¹⁴C; e isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério) são também fornecidos aqui. Tais compostos têm uma variedade de usos potenciais, por exemplo, como padrões e reagentes na determinação da capacidade de um produto farmacêutico potencial para ligar-se às proteínas alvo ou receptores, ou para ima-

30 gear compostos desta invenção ligados a receptores biológicos *in vivo* ou *in vitro*.

Compostos da presente invenção são, subseqüentes à sua pre-

paração, preferivelmente isolados e purificados para obter uma composição contendo uma quantidade em peso igual a ou maior do que 98%, preferivelmente 99%, composto da presente invenção ("substancialmente puro"), que é então usado ou formulado como aqui descrito. Tais compostos "substancialmente puros" são também contemplados aqui como parte da presente invenção.

"Composto estável" e "estrutura estável" são entendidos indicar um composto que é suficientemente forte para sobreviver ao isolamento em um grau útil de pureza de uma mistura de reação, e formulação em um agente terapêutico eficaz. É preferido que os compostos da presente invenção não contenham um grupo N-halo, $S(O)_2H$, ou $S(O)H$.

O termo "solvato" significa uma associação física de um composto desta invenção com uma ou mais moléculas solventes, seja orgânica ou inorgânica. Esta associação física inclui ligação de hidrogênio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas solventes são incorporadas na treliça de cristal do sólido cristalino. "Solvato" abrange solvatos tanto de fase de solução quanto isoláveis. Solvatos exemplares incluem hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos e similares. Métodos de solvação são geralmente conhecidos na técnica.

Como aqui empregado, o termo "paciente" abrange todas as espécies mamíferas.

Como aqui usado, "tratando" ou "tratamento" abrange o tratamento de um estado de doença em um mamífero, particularmente em um ser humano, e inclui: (a) prevenir o estado de doença de ocorrer em um mamífero, em particular, quando tal mamífero está é predisposto ao estado de doença, porém ainda não foi diagnosticado como tendo-o; (b) inibir o estado de doença, isto é, detendo seu desenvolvimento; e/ou (c) aliviando o estado de doença, isto é, causando a regressão do estado de doença.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" destina-se a incluir uma quantidade de um composto da presente invenção que é eficaz quando administrado sozinho ou em combinação para inibir o fator Xla e/ou calicreína

de plasma ou para tratar os distúrbios listados aqui. Quando aplicado em uma combinação, o termo refere-se às quantidades combinadas dos ingredientes ativos que resultam no efeito terapêutico, se administrado em combinação, serialmente ou simultaneamente. A combinação de compostos é preferivelmente uma combinação sinérgica. Sinergia, como descrito, por exemplo, por Chou e Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* **1984**, 22:27-55, ocorre quando o efeito (neste caso, prevenção de trombose) dos compostos quando administrados em combinação é maior do que o efeito aditivo dos compostos quando administrados sozinhos como um agente único. Em geral, um efeito sinérgico é o mais claramente demonstrado em concentrações subideais dos compostos. Sinergia pode ser em termos de citotoxicidade menor, efeito antiinflamatório antitrombótico e/ou antiinflamatório aumentado, ou algum outro efeito benéfico da combinação comparada com os componentes individuais.

15 O termo "composição farmacêutica" significa uma composição compreendendo um composto da invenção em combinação com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável adicional. Um "veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se a meios geralmente aceitos na técnica para a liberação de agentes biologicamente ativos a animais, em particular, mamíferos, incluindo, isto é, adjuvante, excipiente ou veículo, tais como diluentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de fluxo, agentes desintegrantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de perfumação, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubrificantes e agentes de distribuição, dependendo da natureza do modo de administração e formas de dosagem. Veículos farmaceuticamente aceitáveis são formulados de acordo com diversos fatores bem dentro da competência daqueles versados na técnica. Estes incluem, sem limitação: o tipo e natureza do agente ativo que está sendo formulado; o indivíduo ao qual a composição contendo agente deve ser administrada; a rotina pretendida de administração da composição; e a indicação terapêutica que está sendo alvejada. Veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem veículos líquidos tanto aquosos quanto não-

aquosos, bem como uma variedade de formas de dosagem sólida e semi-sólida. Tais veículos podem incluir diversos diferentes ingredientes e aditivos em adição ao agente ativo, tais ingredientes adicionais sendo incluídos na formulação para uma variedade de razões, por exemplo, estabilização do agente ativo, aglutinantes, etc., bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Descrições de veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados, e fatores envolvidos em sua seleção, são encontrados em uma variedade de fontes facilmente disponíveis tais como, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., 1990, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Abreviações como aqui usadas, são definidas como segue: "1 x" para uma vez, "2 x" para duas vezes, "3 x" para três vezes, "°C" para graus Celsius, "eq" para equivalente ou equivalentes, "g" para grama ou gramas, "mg" para miligrama ou miligramas, "L" para litro ou litros, "mL" para mililitro ou mililitros, "μL" para microlitro ou microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol ou milimoles, "min" para minuto ou minutos, "h" para horas ou horas, "rt" para temperatura ambiente, "RT" para tempo de retenção, "atm" para atmosfera, "psi" para libras por polegada ao quadrado, "conc." para concentrado, "sat" ou "sat'd" para saturado, "MW" para peso molecular, "mp" para ponto de fusão, "MS" ou "Mass Spec" para espectrometria de massa, "ESI" para espectroscopia de massa por ionização por eletrovaporização, "HR" para alta resolução, "HRMS" para espectrometria de massa de alta resolução, "LC-MS" para espectrometria de massa por cromatografia líquida, "HPLC" para cromatografia líquida de alta pressão, "RP H-PLC" para HPLC de fase reversa, "TLC" para cromatografia de camada fina, "RMN" para espectroscopia de ressonância magnética nuclear, "¹H" para próton, "δ" para delta, "s" para singleto, "d" para dubleto, "t" para tripleto, "q" para quarteto, "m" para multipletto, "br" para amplo, "Hz" para hertz, e "tlc" para cromatografia de camada fina. "α", "β", "R", "S", "E", e "Z" são designações estereoquímicas familiares a alguém versado na técnica.

Me	metila
Et	etila

Pr	propila
<i>i</i> -Pr	isopropila
Bu	butila
<i>i</i> -Bu	isobutila
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butila
Ph	fenila
Bn	benzila
AcOH	ácido acético
MeOH	metanol
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etila
Et ₂ O	éter dietílico
<i>i</i> -PrOH ou IPA	isopropanol
HOAc	ácido acético
BEMP	2- <i>t</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina
reagente BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio
BBr ₃	tribrometo de boro
BINAP	<i>rac</i> -2,2'- <i>Bis</i> (difenilfosfino)-1,1'-binaftila
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonila
2MeS-ADP	difosfato de adenosina de 2-metiltio
cDNA	DNA complementar
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN	acetonitrila
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cézio
ACN	acetonitrila
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
DBAD	di- <i>terc</i> -butilazodicarboxilato
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DCC	dicicloexilcarbodiimida
DEAD	dietilazodicarboxilato
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio
DIC ou DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA ou DIPEA	<i>N,N</i> ,-diisopropiletilamina
DMEM	meios Eagle modificado da Dulbecco
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
DPPA	difenil fosforil azida
EDC (ou EDC.HCl) ou EDCI (ou EDCI.HCl) ou EDAC	cloridrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil- carbodiimida (ou cloridrato de 1-(3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
EDTA	ácido etilenodiaminatetraacético
FBS	Soro Bovino Fetal
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1- il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio
HCl	ácido clorídrico
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxina-1- etanossulfônico
Hex	hexano
HOBt ou HOBT	monoidrato de 1-hidroxibenzotriazol
Base de Hunig	<i>N</i> , <i>N</i> -diisopropiletil amina
LAH	hidreto de alumínio de lítio
LDA	diisopropilamida de lítio
LiHMDS	bis(trimetilsilil) amida de lítio
mCPBA ou m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
NBS	<i>N</i> -bromossuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorossuccinimida

D-PBS	Salina Tamponada por Fosfato da Dulbecco
Pd/C	paládio sobre carbono
PCy ₃	trícicloexil fosfina
PPA	ácido polifosfórico
PPTS	<i>p</i> -toluenossulfonato de piridínio
PS	poliestireno
PXPd ₂	bis[cloreto di- <i>terc</i> -butilfosfinoso-kP]dipaládio de di-m-clorodicloro
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio
SCX	Permutador de Cátio Forte
SEM-Cl	cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetraidrofurano
TMSBr	brometo de trimetilsilila
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano
KOAc	acetato de potássio
K ₃ PO ₄	fosfato de potássio
MgSO ₄	sulfato de magnésio
NaCl	cloreto de sódio
NaH	hidreto de sódio
NaHCO ₃	bicarbonato de sódio
NaOH	hidróxido de sódio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sódio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sódio
NH ₃	amônia
NH ₄ Cl	cloreto de amônio
NH ₄ OH	hidróxido de amônio
OTs	tosilato, <i>para</i> -toluenossulfonato
PBr ₃	tribrometo de fósforo

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	[1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II), complexo com diclorometano
$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$	<i>tetrakis</i> (trifenilfosfina) paládio(0)
$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$	<i>bis</i> (trifenilfosfina)paladiodicloreto
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benzeno (ciclooctadieno)ródio (I) trifluorometanossulfonato

SÍNTESE

Os compostos da presente invenção podem ser preparados de diversas maneiras conhecidas por alguém versado na técnica de síntese orgânica. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando os métodos descritos abaixo, juntamente com os métodos sintéticos conhecidos na técnica de química orgânica sintética, ou por variações neles como apreciado por aqueles versados na técnica. Métodos preferidos incluem, porém não estão limitados àqueles descritos abaixo. As reações são realizadas em um solvente apropriado para os reagentes e materiais empregados e adequadas para as transformações que estão sendo realizadas. Será entendido por aqueles versados na técnica de síntese orgânica que a funcionalidade presente na molécula deve ser consistente com as transformações propostas. Isto algumas vezes requererá um diagnóstico para modificar a ordem das etapas sintéticas ou para selecionar um esquema de processo particular sobre outro a fim de obter um composto desejado da invenção. Além disso, na descrição dos métodos sintéticos descritos abaixo, deve ser entendido que todas as condições de reação propostas, incluindo a escolha de solvente, atmosfera de reação, temperatura de reação, duração do experimento e procedimentos de preparação, são escolhidos ser as condições padrão para aquela reação, que devem ser facilmente reconhecidas por alguém versado na técnica. Deve ser entendido por alguém versado na técnica de síntese orgânica que a funcionalidade presente em várias porções da molécula devem ser compatíveis com os reagentes e reações propostas. Tais restrições aos substituintes que são compatíveis com as condi-

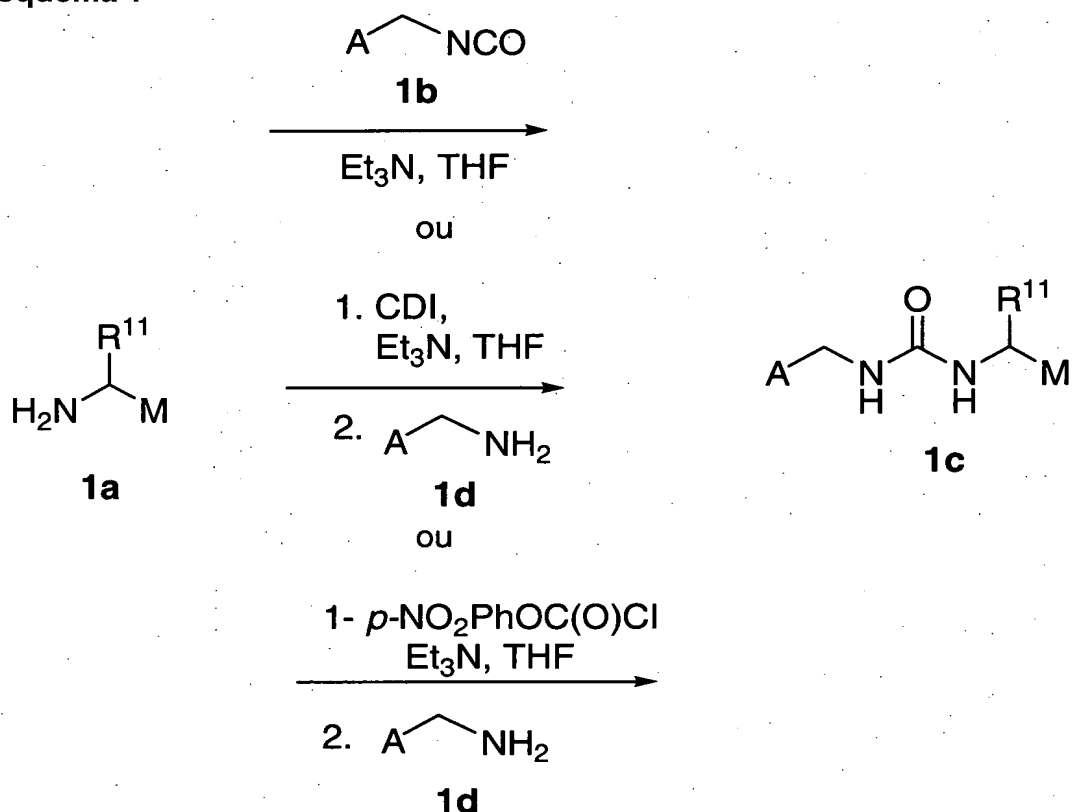
ções de reação serão facilmente evidentes para alguém versado na técnica e métodos alternados devem então ser usados.

Será também reconhecido que outra consideração maior no planejamento de qualquer rotina sintética neste campo é a escolha judiciosa do grupo de proteção usado para proteção dos grupos funcionais reativos presentes nos compostos descritos nesta invenção. Uma narrativa autoritativa descrevendo as muitas alternativas para o prático treinado é Greene e Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 3ª Edição, 1999).

Todas as referências citadas aqui são pelo presente incorporadas em sua totalidade aqui por referência.

Compostos desta invenção em que L é $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ podem ser preparados como delineado no Esquema 1. Condensação de um intermediário de amina apropriadamente funcionalizado **1a** com um benzilisocianato adequadamente substituído **1b** em um solvente tal como tetraidrofurano ou cloreto de metileno na presença de uma base tal como trietilamina, diisopropiletilamina ou carbonato de potássio fornece uréias de acordo com a Fórmula **1c**. Alternativamente, uréias de acordo com a Fórmula **1c** desta invenção podem ser preparadas por condensação de um intermediário de amina **1a** com carbonildiimidazol em um solvente tal como tetraidrofurano ou N,N-dimetilformamida seguido por tratamento *in situ* com uma benzilamina adequadamente substituída **1d**. Compostos ligados à uréia desta invenção de acordo com a Fórmula **1c** podem também ser preparados por condensação de intermediário de amina **1a** com *p*-nitrofenilcloroformiato na presença de uma base adequada tal como trietilamina, seguido por tratamento do resultante *p*-nitrofenilcarbamato com uma amina substituída apropriada **1d**.

Esquema 1



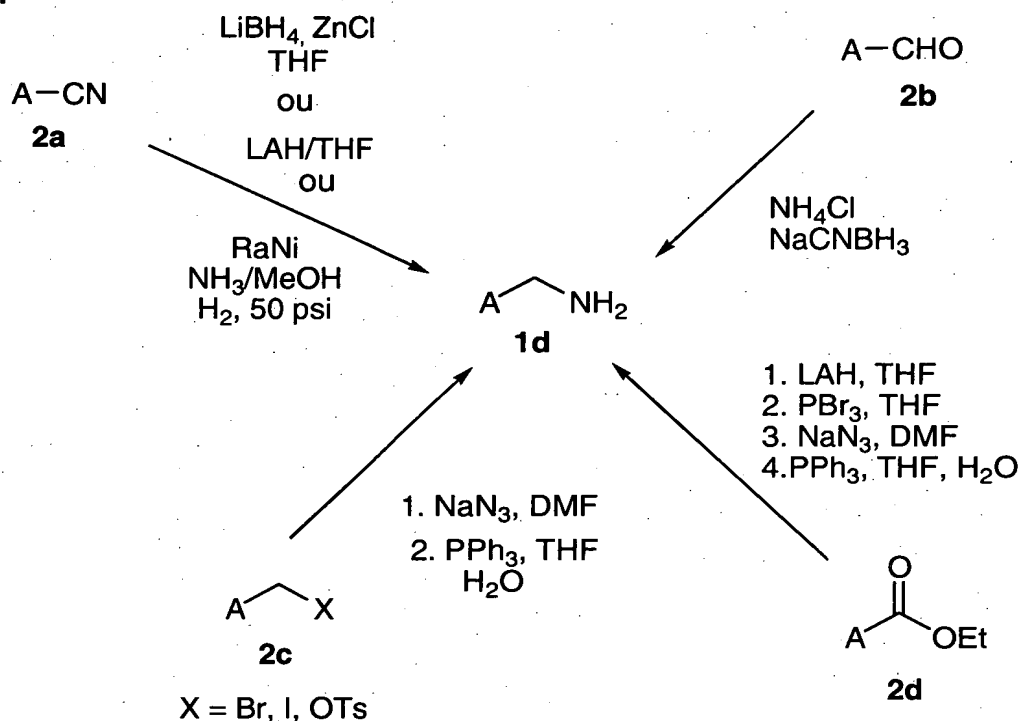
Isocianatos de acordo com a Fórmula **1b** utilizados no Esquema 1 acima são ou comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente preparados das correspondentes aminas **1d** por tratamento com fosgene ou por

5 vários outros métodos conhecidos na técnica (veja, por exemplo, H. Eckert & B. Forster, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 894; H. Knolker & T. Braxmeier, *Synlett*, **1997**, 925; S. Porwanski e outro, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5027).

Aminas de acordo com a Fórmula **1d** são também comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas por aqueles instruídos na técnica de uma variedade de materiais de partida facilmente acessíveis como nitrilos, aldeídos,

10 álcoois, haletos, ácidos e ésteres por métodos incluindo, porém não limitados àqueles delineados no Esquema 2.

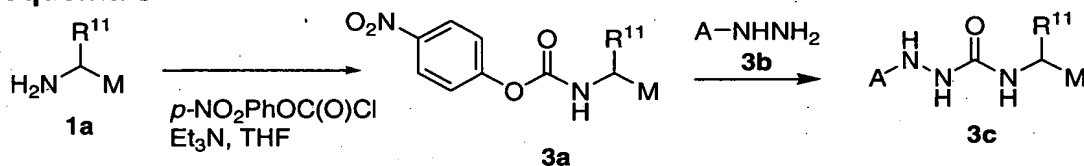
Esquema 2



50 psi = 3,51 Kg/cm²

- Compostos desta invenção em que L é $-NHNHC(O)NH-$ de acordo com a Fórmula **3c** podem ser sintetizados similarmente como delineado no Esquema 3 por tratamento de um intermediário de amina adequadamente funcionalizada **1a** com *p*-nitrocloroformiato como descrito acima seguido por tratamento do resultante *p*-nitrofenilcarbamato **3a** com uma hidrazina adequadamente substituída de acordo com a Fórmula **3b**.

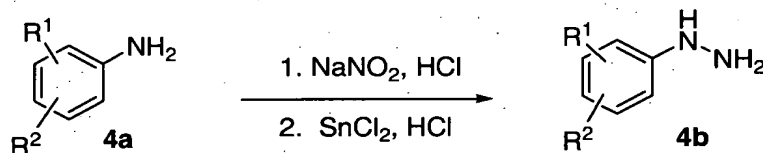
Esquema 3



- Reagentes de hidrazina de acordo com a Fórmula **3b** utilizados para preparar os compostos desta invenção no Esquema 3 são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por aqueles versados na técnica de síntese orgânica por outros métodos. Por exemplo, quando A é um grupo arila ou heteroarila, o reagente de hidrazina de requisito é facilmente disponível por meio de diazotização de uma heteroarilamina ou arila de par-

tida **4a** seguido por redução do sal de diazônio resultante com cloreto de estanho para a correspondente arilhidrazina **4b** como ilustrado no Esquema 4.

Esquema 4



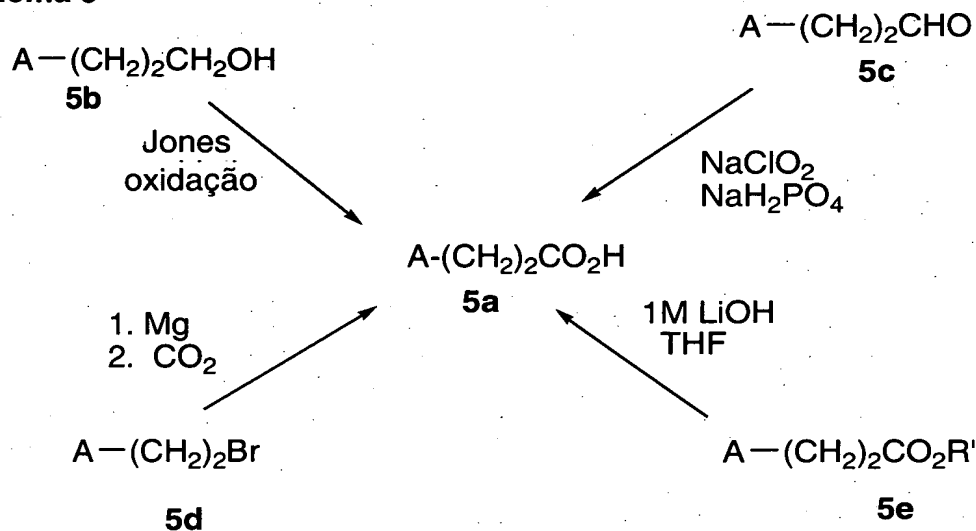
5 Os compostos desta invenção em que L é $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCONH}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCONH}-$, $-\text{OCH}_2\text{CONH}-$, ou $-\text{SCH}_2\text{CONH}-$, podem ser obtidos pela condensação do intermediário de amina **1a** mostrado no Esquema 1 com cloretos de ácido carboxílico apropriadamente substituídos, anidridos de ácido carboxílico mistos ou ácidos carboxílicos usando condi-

10 ções de formação de ligação de amida padrão conhecidas por alguém versado na técnica. Combinações de reagente que podem ser empregadas para o acoplamento de aminas de acordo com a Fórmula **1a** com ácidos carboxílicos adequadamente substituídos incluem, porém não estão limitados a: reagente BOP e trietilamina, EDCI, HOBt, e N-metilmorfolina, ou HATU e

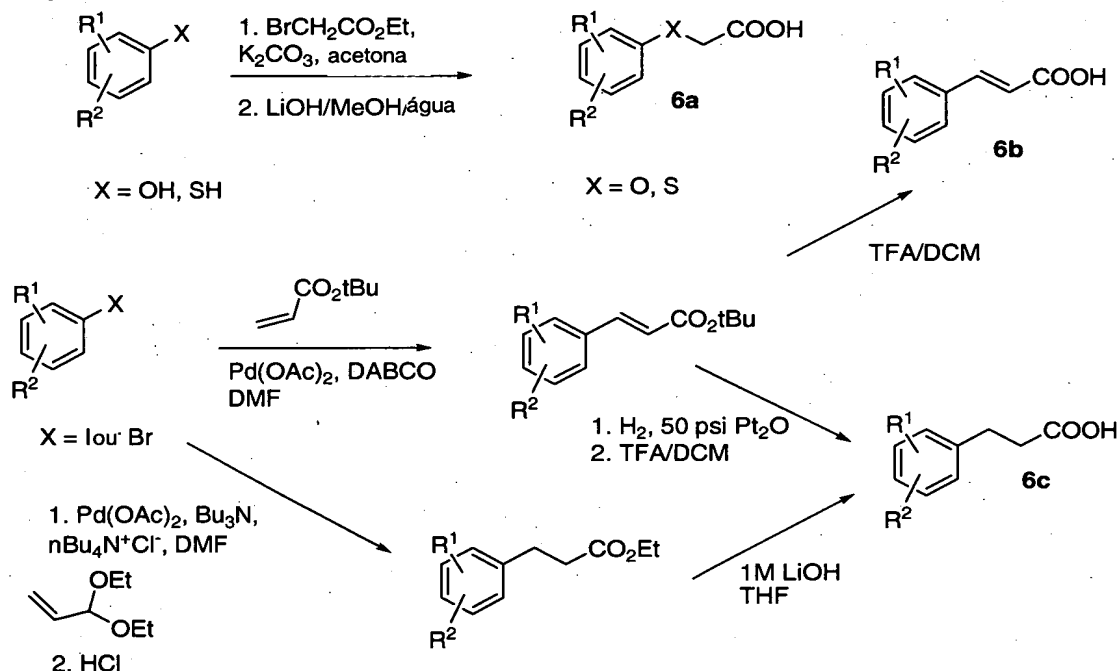
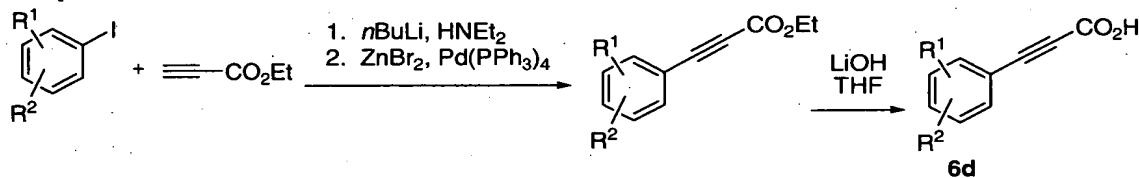
15 base de Hunig (DIPEA). Solventes adequados para esta transformação incluem, porém não estão limitados a tetraidrofurano e dimetilformamida. O acoplamento de aminas de acordo com a Fórmula **1a** com cloretos de ácido carboxílico adequadamente substituídos ou anidridos mistos pode ser realizado em solventes tais como cloreto de metileno ou tetraidrofurano na pre-

20 sença de uma base tal como trietilamina, N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) ou carbonato de potássio. Ácidos carboxílicos adequadamente substituídos ($\text{A}-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$) **5a** são ou comercialmente disponíveis, ou eles podem ser preparados dos correspondentes brometos, álcoois, aldeídos, ou ésteres

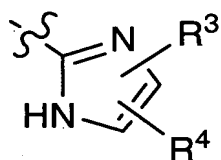
25 sado na técnica.

Esquema 5

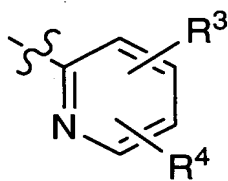
Os intermediários de ácido carboxílico adicionais de fórmulas **6a**, **6b**, **6c**, e **6d** úteis para a preparação de compostos de amida desta invenção podem ser preparados como delineado nos Esquemas 6 e 6A.

5 Esquema 6**Esquema 6A**

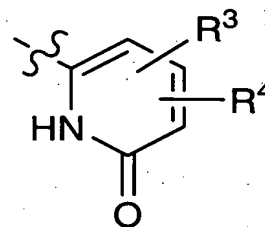
A síntese de amins de acordo com a Fórmula 1a úteis para a síntese de compostos desta invenção como delineado nos esquemas acima, onde M é um imidazol substituído de acordo com a Fórmula IIa, é descrita no pedido de patente dos Estados Unidos, 2005/282805 publicado em 22/12/05, que é incorporado em sua totalidade aqui por referência. Amins adicionais amins de acordo com a Fórmula 1a onde M é uma piridona ou piridina substituída de acordo com a Fórmula IIb ou IIc são preparadas como descrito no pedido de patente PCT WO2005/123680, publicado em 29/12/05, que é incorporado em sua totalidade aqui por referência. Outros regioisômeros de piridina de IIb, juntamente com análogos de pirimidina, podem ser preparados de acordo com Pedido Provisório dos Estados Unidos nº 60/750416, depositado em 14 de dezembro de 2005, que é incorporado em sua totalidade aqui por referência.



IIa



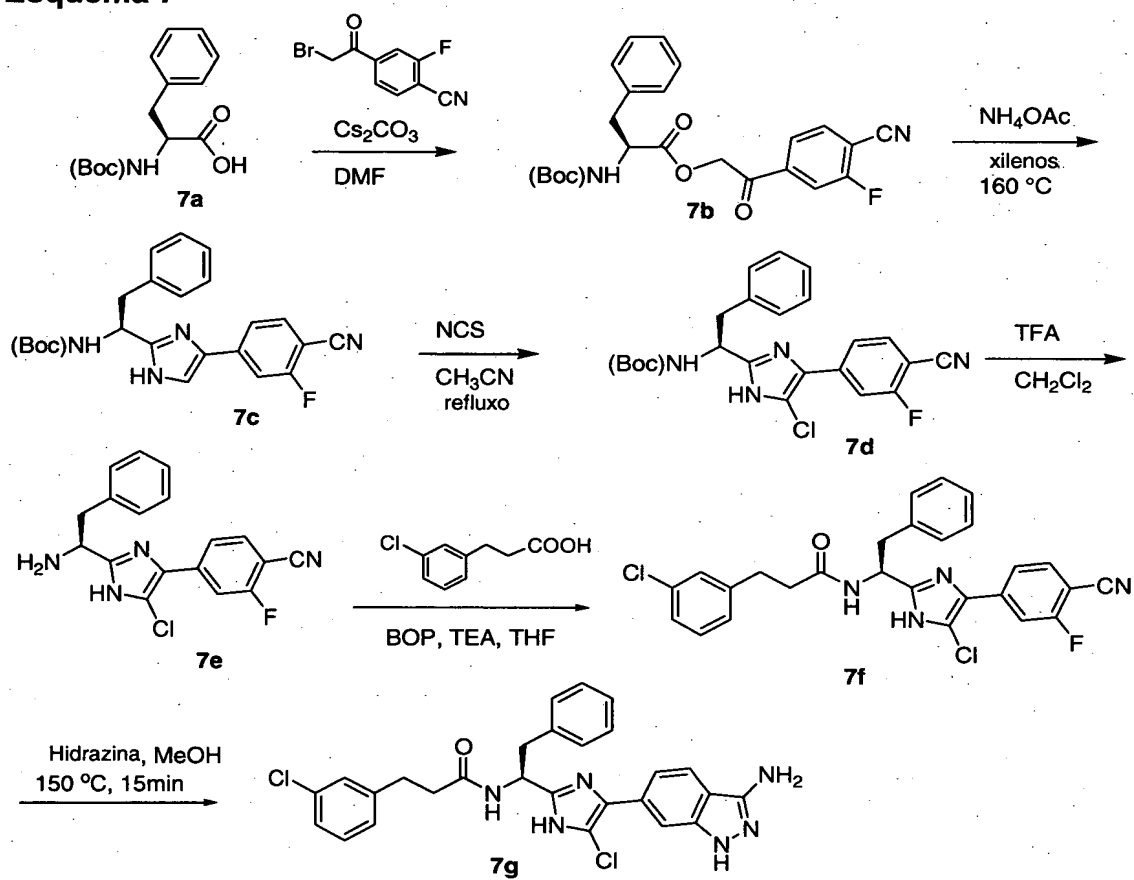
IIb



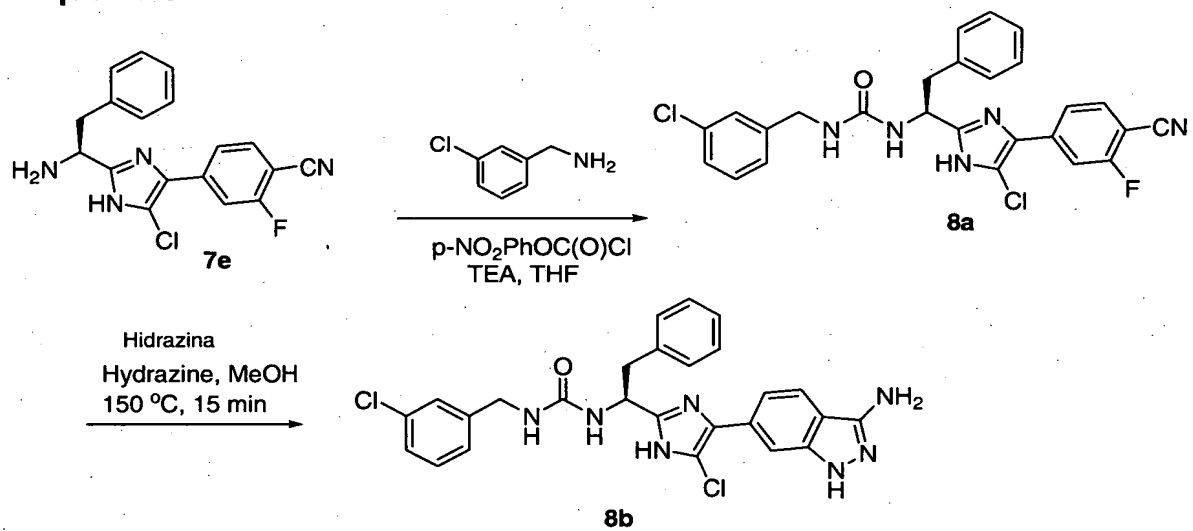
IIc

A síntese de alguns exemplos representativos de compostos desta invenção é representada nos Esquemas 7-10A. A substituição de outros aminoácidos N-protégidos em lugar de Boc-Fe ou Boc-Asp(OBn)-OH nos Esquemas 7, e 8-10A abaixo fornecerá compostos adicionais desta invenção.

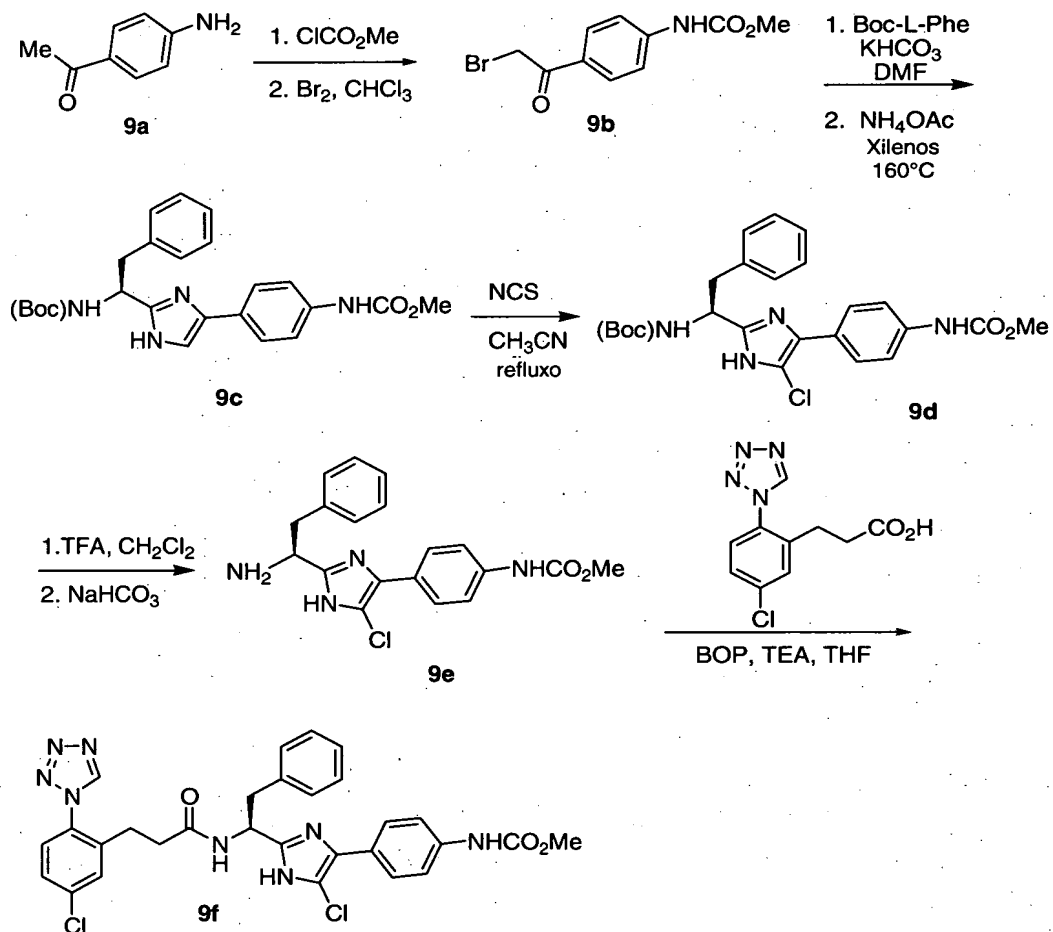
Esquema 7



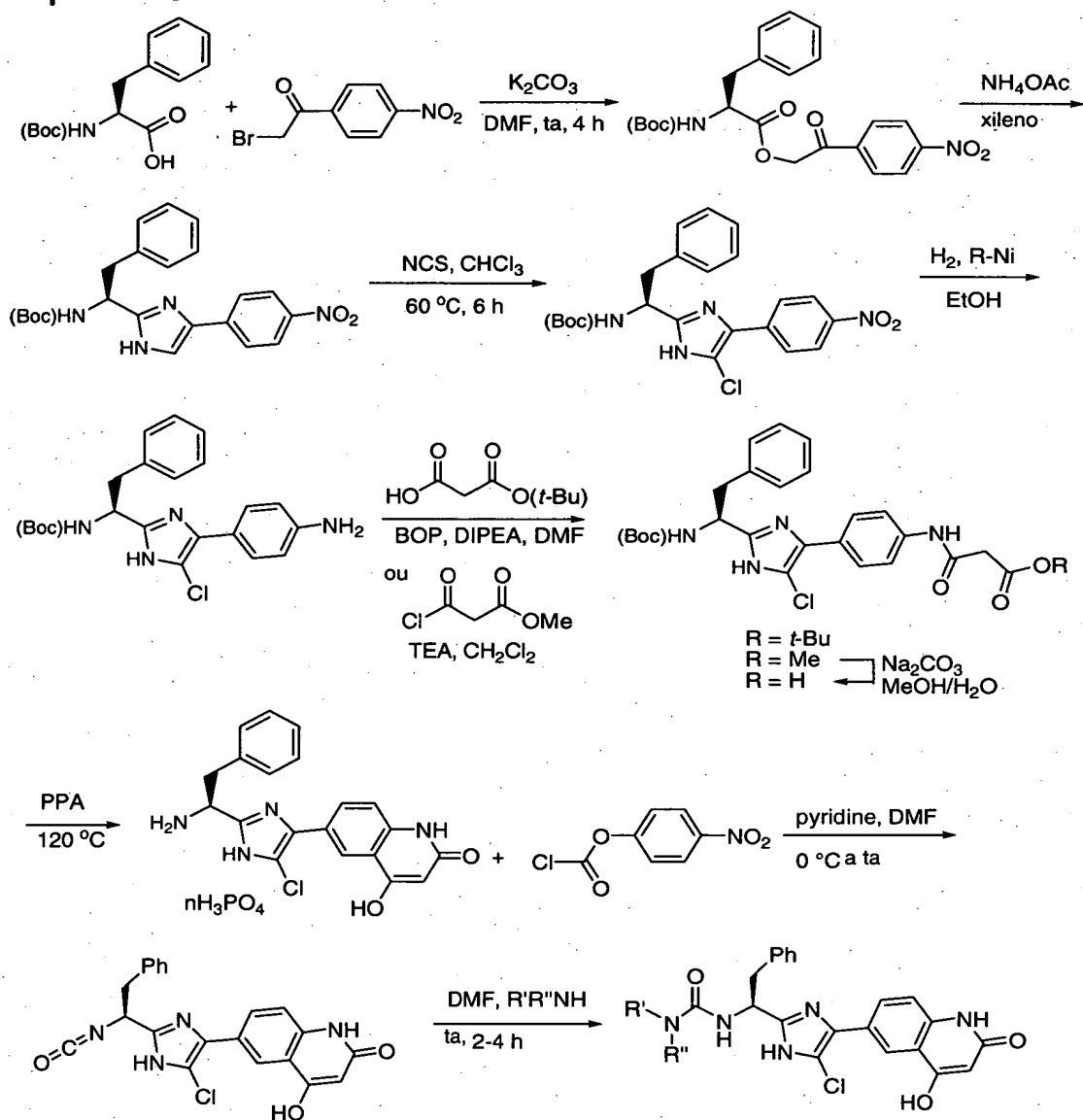
Esquema 8



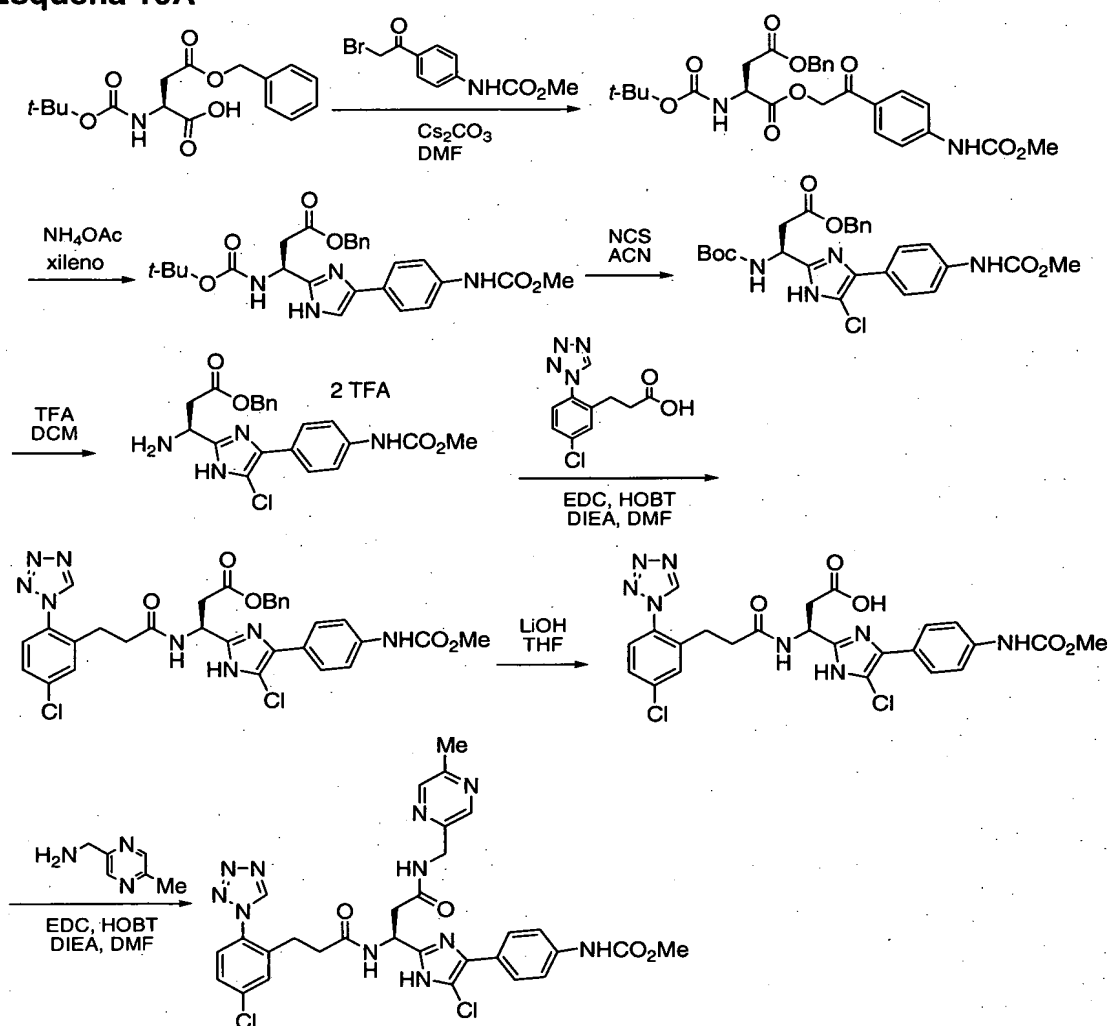
Esquema 9



Esquema 10



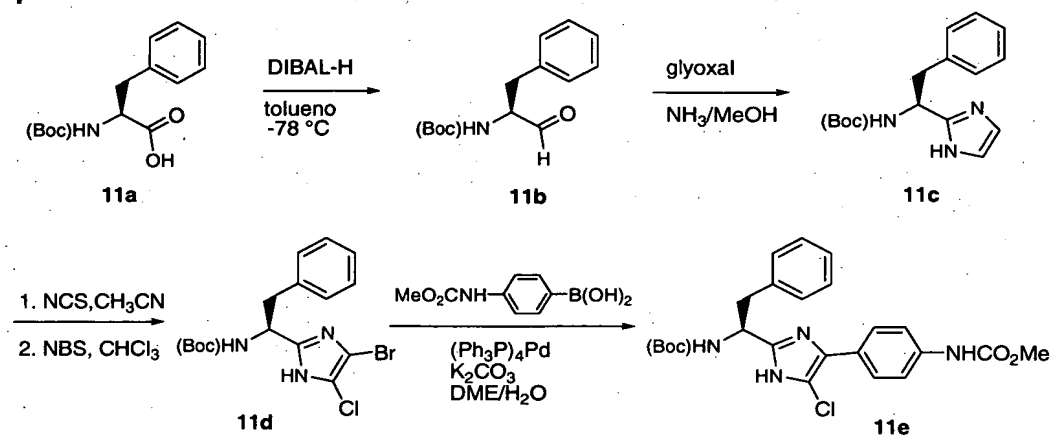
Esquema 10A



Alternadamente, os compostos de imidazol desta invenção podem ser preparados por introdução de grupos R^3 por meio de acoplamento mediado por paládio a um intermediário de

- 4-bromo-5-cloroimidazol preparado como mostrado no Esquema 11. Os parceiros de acoplamento ácido borônico ou éster borônico alternados que são comercialmente disponíveis ou facilmente sintetizados por métodos conhecidos por alguém versado na técnica podem ser empregados nesta etapa mediada por paládio para fornecer compostos adicionais desta invenção.

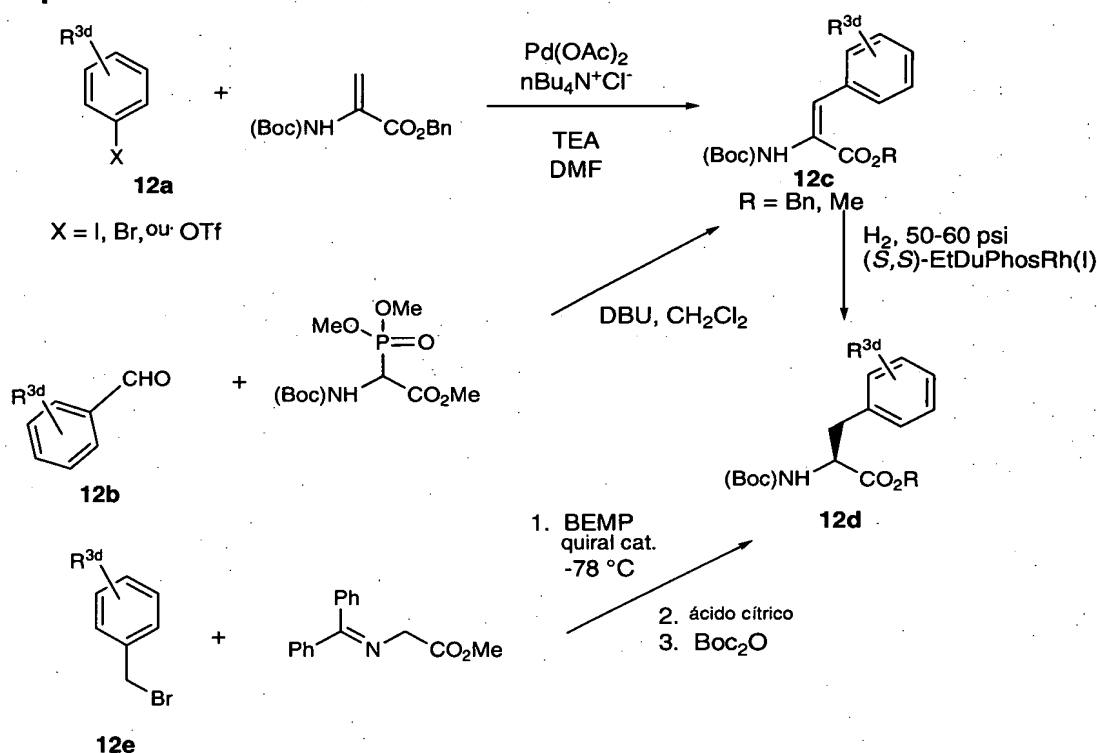
Esquema 11



- Os aminoácidos quirais úteis para a síntese de compostos de imidazol desta invenção são ou comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por qualquer de diversos métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, como mostrado no Esquema 12, derivados de dideidroaminoácido de acordo com a Fórmula 12c podem ser reduzidos para fornecer os (S)-aminoácidos protegidos de acordo com a Fórmula 12d por hidrogenação na presença de um catalisador quiral tal como (S,S)-EtDuPhosRh(I) utilizando um procedimento modificado de Burk (*J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8518).
- Os derivados de Dideidroaminoácido de acordo com a Fórmula 12c podem ser preparados por meio de diversos métodos, tal como por exemplo, um acoplamento Heck entre um iodeto, brometo ou tosilato de arila, de acordo com a Fórmula 12a e éster benzílico de Boc-dideidroalanina, utilizando um procedimento modificado de Carlström, e outro, (*Synthesis*, **1989**, 414). Alternativamente, os dideidroaminoácidos protegidos de acordo com a Fórmula 12c podem ser preparados por condensação do tipo Horner-Emmons de um aldeído de acordo com a Fórmula 12b Boc-metil-2-(dimetilfosfono)glicinato, usando modificações de procedimentos de literatura (Wang, e outro, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3101). Aminoácidos protegidos de acordo com a Fórmula 12d podem também ser preparados por alquilação de 2-(difenilmetilenoamino)acetato de metila com um benzilbrometo apropriadamente substituído na presença de um catalisador de cinconidínio quiral em um solvente adequado, tal como cloreto de metileno, usando um procedimento similar àquele descrito por O'Donnell, e outro, (*Tetrahedron*, **1999**,

55, 6347), seguido por preparação acídica branda e reprotção da funcionalidade de amino com um grupo Boc de acordo com métodos conhecidos por alguém versado na técnica. Substituição de brometos ou iodetos de heteroarila para **12a**, aldeídos de heteroarila ou alquila para **12b**, e heteroarilalquila ou alquilbrometos para **12c** no Esquema 12 induziria aos aminoácidos quirais adicionais úteis para a síntese de compostos de imidazol desta invenção. Por exemplo, carbaldeídos de pirazol opcionalmente substituídos podem ser utilizados em lugar de benzaldeídos **12b** para fornecer compostos desta invenção em que R¹¹ é um grupo de pirazolilmetila opcionalmente substituída.

Esquema 12



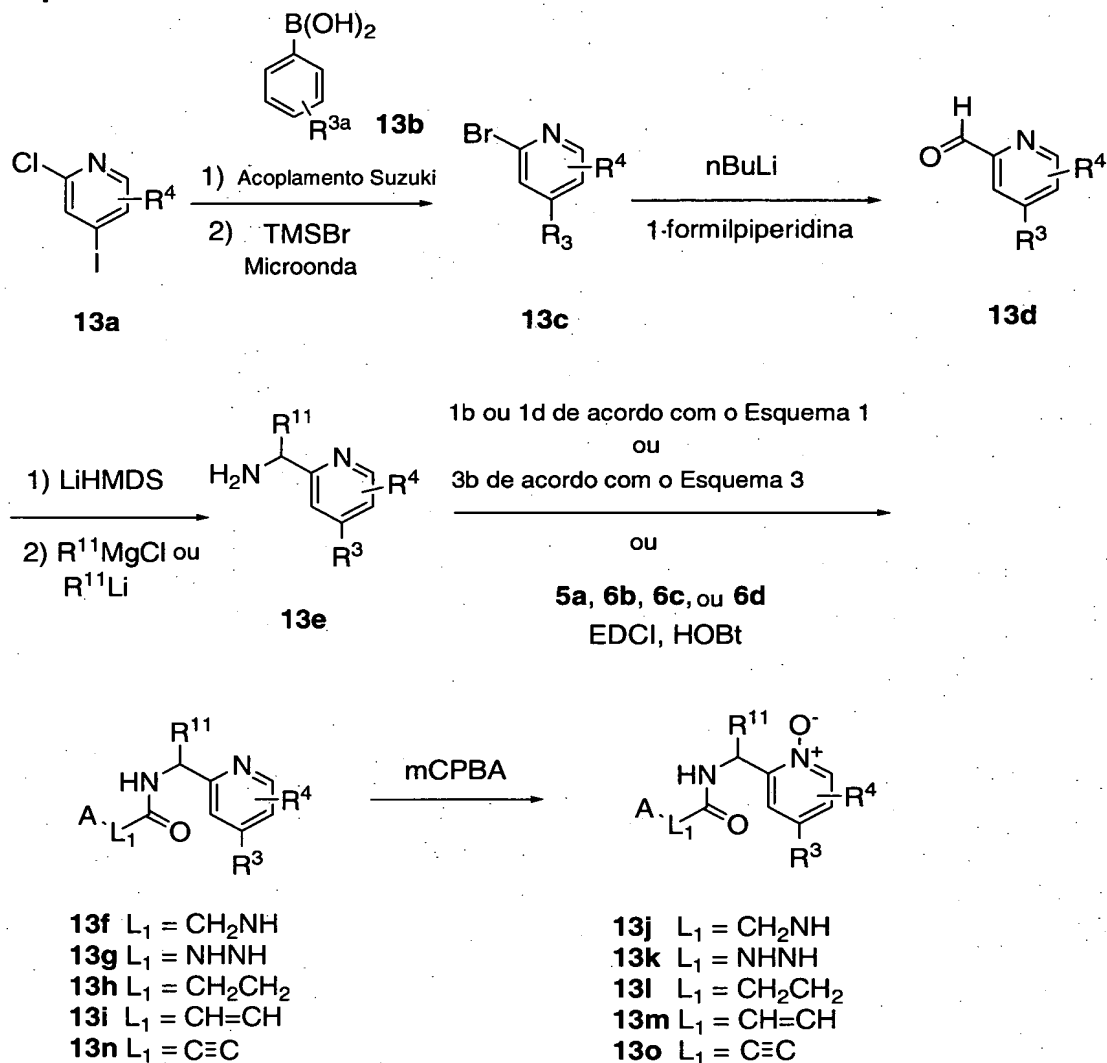
Métodos para a síntese de uma grande variedade de compostos de piridona e piridina substituída úteis como materiais de partida para a preparação de compostos da presente invenção são bem conhecidos na técnica e têm sido extensivamente revistos. (Para exemplos de métodos úteis para a preparação de materiais de partida de piridina e piridona, veja: Krohnke, F. *Synthesis*, 1976, 1.; *Piridine e Its Derivatives*. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Abramovitch, R.A., Ed.; John Wiley e Sons: Nova Iorque,

1974; Vol 14; Supplemental 1-4.; *Comprehensive Heterocíclico Chemistry*, Vol. 2, Boulton, A.J. e McKillop, A, Eds. Pergamon Press, Nova Iorque, 1984, pp 165-524; *Comprehensive Heterocíclico Chemistry*, Vol. 5, McKillop, A, Ed. Pergamon Press, Nova Iorque, 1996, pp 1-300).

5 Os compostos de piridina representativos desta invenção podem ser preparados como mostrado no Esquema 13. O acoplamento Suzuki entre uma piridina apropriadamente funcionalizada, tal como **13a** e uma arila apropriadamente substituída ou ácido heteroarilborônico ou éster **13b** na presença de uma base tal como carbonato de potássio anidro em um sol-
10 vene tal como metanol ou THF utilizando um catalisador tal como PXPd2 fornece o composto de biarila. Usando uma modificação do procedimento descrito por Schlosser (Schlosser, M. e Cottet, F. *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 24, 4181-4184), o derivado de 2-cloropiridina é tratado com brometo de trimetilsilila em propionitrila em temperatura elevada em um microondas para
15 fornecer o derivado de 2-bromopiridina **13c**. A troca de metal-halogênio com n-butil lítio e resfriamento do ânion intermediário com uma fonte de formila adequada tal como 1-formil piperidina ou DMF fornece o aldeído **13d**. Utilizando uma modificação do procedimento descrito por Hart (Hart, D.J. e outro, *J. Org. Chem.*, 1983, 48(3), 289-294), a geração *in situ* de N-trimetilsililaldiminas de **13d** e *bis*(trimetilsilil)amida de lítio, seguido pela adição de reagentes de Grignard ou alquil lítio fornece após preparação aquosa
20 a amina primária **13e**. O acoplamento entre **13e** e **1b** ou **1d**, de acordo com o Esquema 1, fornece **13f**. Alternadamente, o acoplamento entre **13e** e **3b**, de acordo com o Esquema 3, fornece **13g**. Alternadamente, o acoplamento
25 de amida entre **13e** e **5a**, **6b**, **6c**, ou **6d** empregando reagentes de acoplamento adequados, tais como EDCI, HOBt, e base gera **13h**, **13i**, e **13n**. (para os reagentes de acoplamento alternativo veja: Han, S-Y; Kim, Y-A. *Tetrahedron*, 2004, 60, 2447). Os derivados de N-óxido de piridina **13j-m** e **13o** podem ser preparados por oxidação de **13f-i** e **13n** com um oxidante adequado tal como ácido *m*-cloroperbenzóico em clorofórmio. Outra manipulação de grupos funcionais em A, R³, e R⁴ usando métodos conhecidos por
30 alguém versado na técnica de síntese orgânica fornecerá compostos adicio-

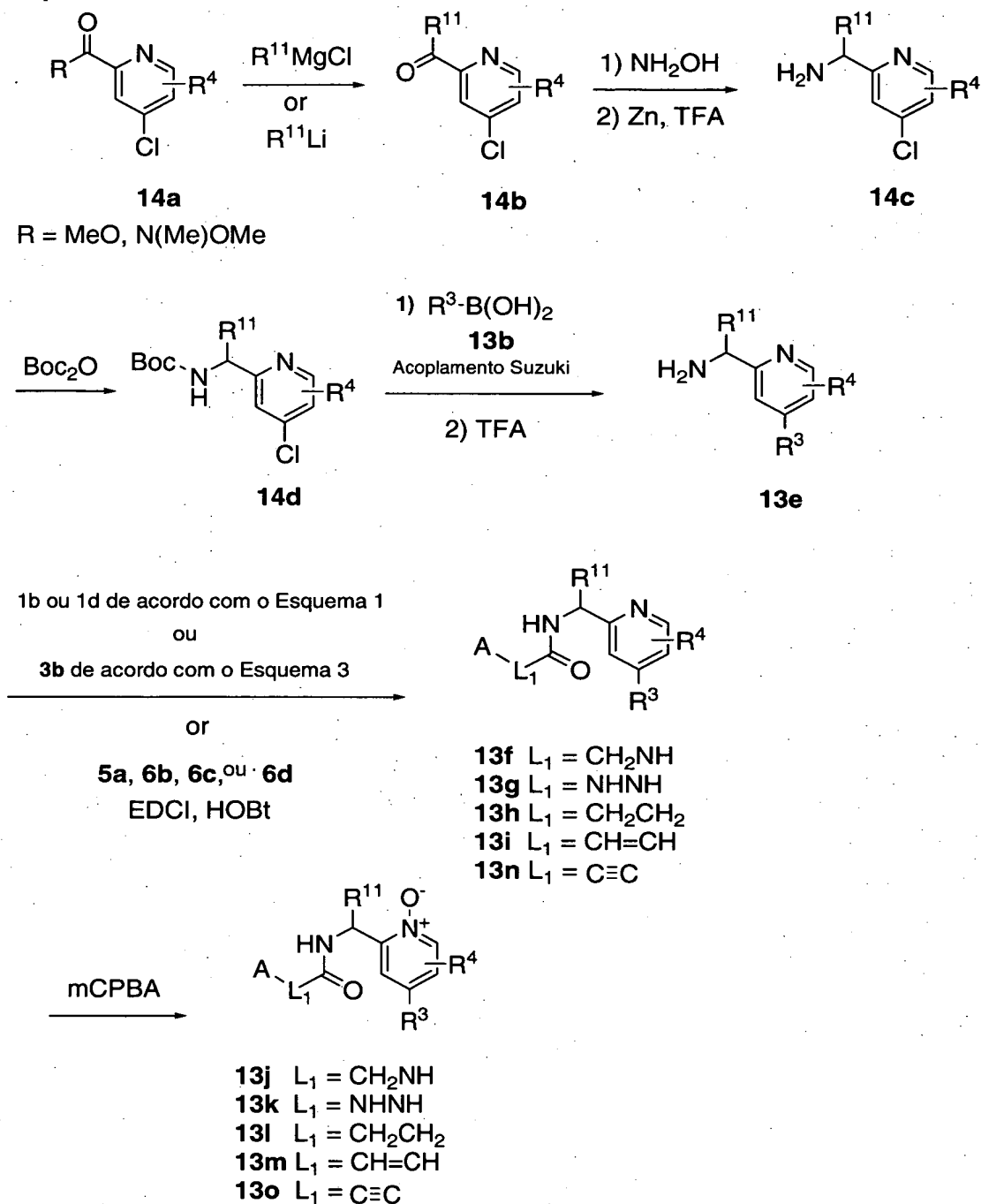
nais da invenção.

Esquema 13



- Alternadamente, a porção R³ pode ser introduzida por meio de uma estratégia de acoplamento Suzuki posterior na síntese como mostrado
- 5 no Esquema 14. O composto **14c** pode ser preparado em três etapas de acordo com um procedimento modificado descrito por Negi (Negi, S. e outro, *Synthesis*, **1996**, 991). A adição de reagentes de Grignard ou lítio a um éster adequadamente substituído ou amida Weinreb **14a** produz a cetona **14b**. A condensação de **14b** com hidrocloreto de hidroxilamina gera a oxima que
- 10 pode ser reduzida para a amina primária **14c** com pó de zinco e TFA. A proteção de Boc de **14c** fornece **14d**. O acoplamento Suzuki entre 4-cloropiridina **14d** e uma arila apropriadamente substituída ou ácido borônico

de heteroarila ou éster **13b** na presença de uma base tal como carbonato de cézio anidro, fluoreto de potássio, ou fosfato de potássio em um solvente, tal como dioxano, dimetilsulfóxido, ou dimetilformamida, usando um catalisador tal como *tetrakis*(trifenilfosfina)paládio(0), *tris*(dibenzilidenoacetono) dipaládio(0) e tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfônio ou complexo de Pd(dppf)₂Cl₂•CH₂Cl₂ fornece o composto de biarila. A desproteção de Boc com TFA fornece **13e**. O acoplamento entre **13e** e **1b** ou **1d**, de acordo com o Esquema 1, fornece **13f**. Alternadamente, acoplamento entre **13e** e **3b**, de acordo com o Esquema 3, fornece **13g**. Alternadamente, o acoplamento de amida entre **13e** e **5a**, **6b**, **6c**, ou **6d** empregando reagentes de acoplamento adequados, tais como EDCI, HOBt, e base gera **13h**, **13i**, e **13n**. (para reagentes de acoplasmento alternativo veja: Han, S-Y; Kim, Y-A. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2447). Os derivados de N-óxido de piridina **13j-m** e **13o** podem ser preparados por oxidação de **13f-i** e **13n** com um oxidante adequado tal como ácido *m*-cloroperbenzóico em clorofórmio. Além disso a manipulação de grupos funcionais em A, R³, e R⁴ utilizando métodos conhecidos por alguém versado na técnica de síntese orgânica fornecerá compostos adicionais da invenção.

Esquema 14

Em casos onde ácidos borônicos adequadamente substituídos não são comercialmente disponíveis, uma modificação a este método pode ser adotada em que um haleto de arila é submetido a um acoplamento mediado por paládio com uma espécie de diboro tal como diboro de bis(pinacolato) para fornecer o correspondente intermediário de 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano utilizando o método de Ishiyama, T. e outro,

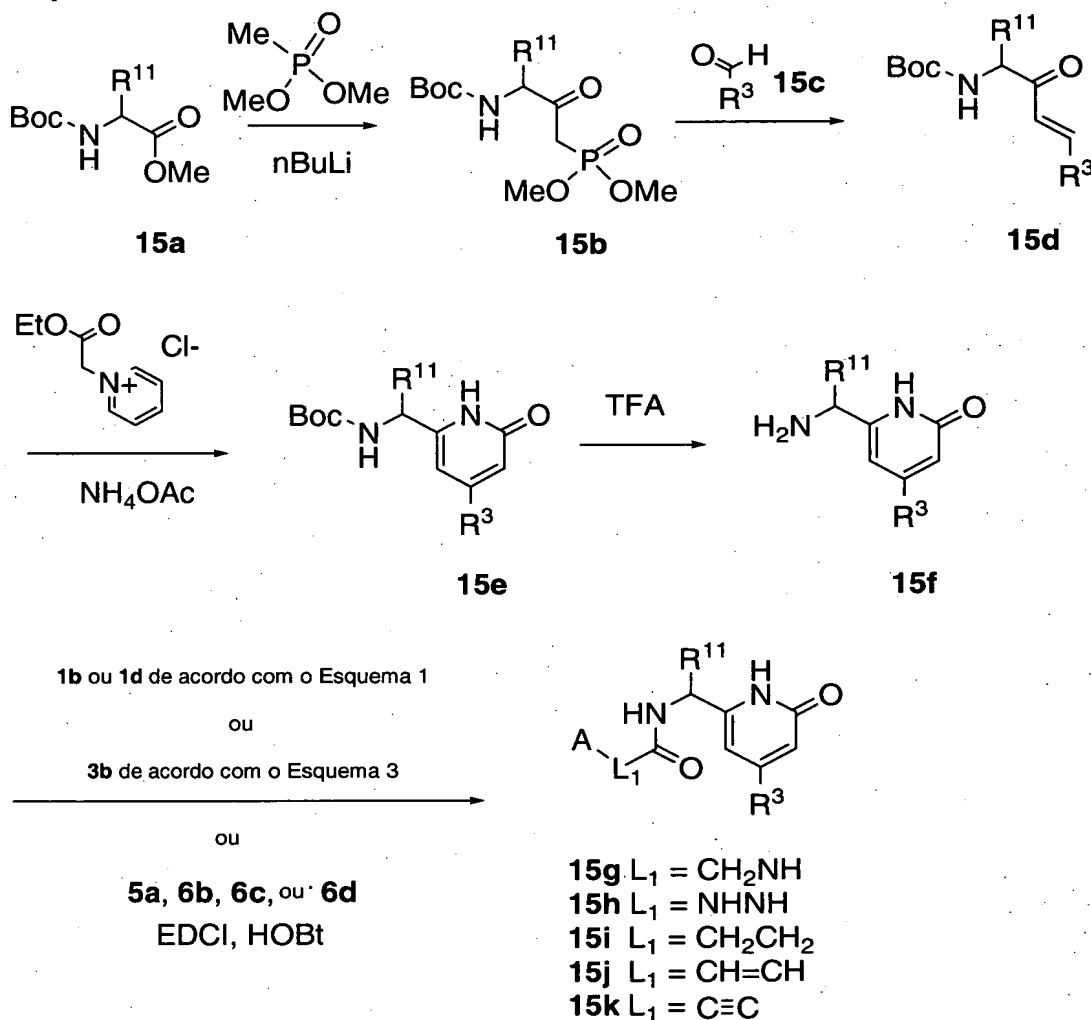
(*J. Org. Chem.* **1995**, *60*(23), 7508-7510). Alternadamente, este mesmo intermediário pode ser preparado por reação do haleto intermediário com o correspondente dialcoxihidrobórano como descrito por Murata e outro, (*J. Org. Chem.* **1997**, *62*(19), 6458-6459). Os intermediários de pinacolato de boro podem ser utilizados em lugar de ácidos borônicos para acoplamento aos haletos ou triflatos de arila/heteroarila ou o intermediário de pinacolato de boro pode ser convertido nos ácidos borônicos. Alternadamente, os correspondentes ácidos borônicos podem ser preparados por permuta de metal-halogênio do haleto de arila/heteroarila, saciamento com um reagente de trialcoxiborato, e preparação aquosa para fornecer os ácidos borônicos (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Review*, **1995**, *95*, 2457).

É também realizado que o escopo de síntese intermediária pode ser também estendida fora do uso da metodologia Suzuki, uma vez que os haletos ou triflatos de arila precursores descritos acima são também precursores para metodologias de acoplamento cruzado do tipo Stille, Negishi, Hi-yama, e Kumada (Tsuji, J. *Transition Metal Reagents e Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2000**; Tsuji, J. *Palladium Reagents e Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **1996**).

Os compostos de piridona representativos desta invenção podem ser preparados como mostrado no Esquema 15. O composto **15d** pode ser preparado em duas etapas de acordo com um procedimento modificado descrito por Resmini (Resmini, M. e outro, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 1847). Um éster de amino adequadamente substituído **15a** pode ser convertido no correspondente β -cetofosfonato **15b** por tratamento com dimetilmetilfosfonato de dimetilmetil lítio. Reação Horner-Wadsworth-Emmons de **15b** e um aldeído adequadamente substituído **15c** na presença de base tal como carbonato de potássio em um solvente tal como etanol ou tetraidrofurfano fornece a cetona α,β -insaturada **15d**. Condensação de **15d** com cloreto de 1-(etoxicarbonilmetil)-piridínio ou cloreto de 1-(carbamoilmetil)-piridínio na presença de acetato de amônio em um solvente tal como etanol ou ácido acético glacial gera a piridona **15e**. A despro-

teção de Boc com TFA fornece **15f**. O acoplamento entre **15f** e **1b** ou **1d**, de acordo com o Esquema 1, dá-se **15g**. Alternadamente, o acoplamento entre **15f** e **3b**, de acordo com o Esquema 3, fornece **15h**. Alternadamente, o acoplamento de amida entre **15f** e **5a**, **6b**, **6c**, ou **6d** empregando reagentes de acoplamento adequados, tais como EDCI, HOBt, e base gera **15i**, **15j**, ou **15k**. (para reagentes de acoplamento alternativos veja: Han, S-Y; Kim, Y-A. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2447). Outra manipulação de grupos funcionais em A e R³ utilizando métodos conhecidos por alguém versado na técnica de síntese orgânica fornecerá compostos adicionais da invenção.

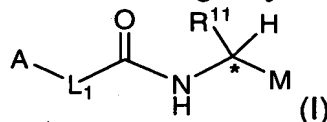
10 Esquema 15



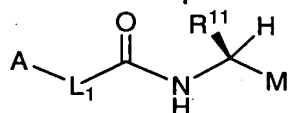
Deve ser reconhecido que etapas de desproteção adicionais e outras manipulações de grupo funcional de compostos obtidos por meio dos Esquemas 1-15 acima utilizando métodos conhecidos na técnica então for-

nece compostos adicionais desta invenção.

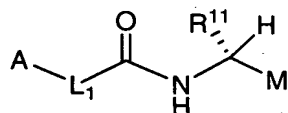
O composto da presente invenção aqui descrito pode ter centro(s) assimétrico(s). Por exemplo, o átomo de carbono quiral na Fórmula (I) como indicado abaixo, existe como configuração S ou R.



5 Por exemplo, porém não limitado nesse particular, em compostos de acordo com a Fórmula (I), as seguintes duas configurações estereoisoméricas são possíveis:



isômero-1



isômero-2

10 Eles são coletivamente, bem como individualmente, considerados parte da invenção. Em uma modalidade estereoisomérica preferida a presente invenção provê uma configuração estereoisomérica de isômero-1 para a Fórmula (I) ou tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou forma de pró-fármaco dos mesmos.

15 Outros aspectos da invenção tornar-se-ão evidentes no curso das seguintes descrições de modalidades exemplares que são mencionadas para ilustração da invenção e não são pretendidas para serem limitantes desta.

20 Nos seguintes procedimentos experimentais, relações de solução expressam uma ligação de volume, a menos que de outro modo estabelecido. Deslocamentos químicos de RMN (δ) são reportados em partes por milhão (ppm).

Produtos foram analisados por HPLC analítica de fase reversa realizada em um sistema de HPLC Analítica Shimadzu executando o *software* DiscoveryVP empregando o Método A: coluna Fenomenex Luna C18 (4,6 x 50 mm ou 4,6 x 75 mm) eluiram a 4 mL/minuto com um gradiente de 2, 4 ou 8 minutos de 100% A a 100% B (A: 10% de metanol, 89,9% de água,

25

0,1% de TFA; B: 10% de água, 89,9% de metanol, 0,1% de TFA, UV 220 nm), ou Método B: coluna C18 Fenomenex Luna (4,6 x 50 mm) eluíram a 4 mL/minuto com um gradiente de 4 minutos de 100% A a 100% B (A: 10% de acetonitrila, 89,9% de água, 0,1% de TFA; B: 10% de água, 89,9% de acetonitrila, 0,1% de TFA, UV 220 nm). Purificação de intermediários e produtos finais foi realizada por meio de cromatografia normal ou fase reversa. Cromatografia de fase normal foi realizada em um Sistema ISCO CombiFlash™ utilizando cartuchos de SiO₂ pré-embalados eluiu com gradientes de hexanos e acetato de etila ou cloreto de metileno e metanol. HPLC preparativa de fase reversa foi realizada usando um sistema de HPLC Preparativo Shimadzu executando o software DiscoveryVP empregando o Método A: YMC Sunfire 5 µm coluna C18 30x100 mm com um gradiente de 10 minutos a 40 mL/minutos de 100% A a 100% B (A: 10% de metanol, 89,9% de água, 0,1% de TFA; B: 10% de água, 89,9% de metanol, 0,1% de TFA, UV 220 nm), Método B: Fenomenex AXIA Luna 5 µm coluna C18 30 x 75 mm com um gradiente de 10 minutos a 40 mL/minuto de 100% A a 100% B (A: 10% de acetonitrila, 89,9% de água, 0,1% de TFA; B: 10% de água, 89,9% acetonitrila, 0,1% de TFA, UV 220 nm), Método C: Fenomenex Luna 5 µm coluna C18 30 x 100 mm com um gradiente de 10 minutos a 40 mL/minuto de 100% A a 100% B (A: 10% acetonitrila, 89,9% de água, 0,1% de TFA; B: 10% de água, 89,9% acetonitrila, 0,1% de TFA, UV 220 nm), ou Método D: Fenomenex Luna 5 µm coluna C18 30 x 100 mm com um gradiente de 10 minutos a 40 mL/minuto de 100% A a 100% B (A: 10% de metanol, 89,9% de água, 0,1% de TFA; B: 10% de água, 89,9% de metanol, 0,1% de TFA, UV 220 nm). Alternativamente, HPLC preparativa de fase reversa foi realizada usando um Sistema de HPLC Preparativa Varian ProStar executando o *software* Star 6,2 Chromatography Workstation empregado o Método E: Dynamax 10 µm coluna C18 41,4 x 250 mm com um gradiente de 30 minutos a 30 mL/minutos de 10%B a 100% B (A 98% de água, 2% acetonitrila, 0,05% de TFA; B: 98% acetonitrila, 2% de água, 0,05% de TFA, UV 254 nm). Cromatogramas de LCMS foram obtidos em um sistema de HPLC Shimadzu executando o *software* DiscoveryVP, acoplado com um espectrômetro de massa

Waters ZQ executando o *software* MassLynx versão 3,5 utilizando as mesmas colunas e condições como utilizado para analítico descrito acima.

Exemplos

Exemplo 1

5 **N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-fenilpropanamida**

1A: Ácido 4-ciano-3-fluorobenzóico: ácido 4-bromo-3-fluorobenzóico (7,5 g, 0,034 mol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4,0 g, 0,034 mol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,95 g, 0,0034 mol) foram adicionados juntamente com 60 mL de DMF (desgaseificado). A mistura foi aquecida a 90 °C sob N_2 durante 3 horas. Ela foi resfriada para a temperatura ambiente e filtrada para remover os sais inorgânicos insolúveis (descartados). O filtrado foi diluído com água e extraído com EtOAc. A mistura de EtOAc foi lavada com água, salmoura, secada sobre MgSO_4 , e concentrada para produzir 4,5 g do produto desejado com 10 90% de pureza. Este material foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^1H -RMN (500 MHz, d_4 -MeOH) δ 7,82 (m, 1 H), 7,90 (m, 3H), 7,56 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H).

1B: 4-(2-Bromoacetil)-2-fluorobenzonitrilo: **1A** (4,0 g de material puro a 90%, 0,02 mol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (50 mL). A ele foi adicionado gota a gota cloreto de oxalila durante 15 minutos (2,3 mL, 0,026 mol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida aquecida ao refluxo durante 1 hora sob N_2 . O solvente foi removido, e o resíduo foi redissolvido em CH_3CN (50 mL). Esta solução foi resfriada para -15 °C, e a ela foi adicionado (trimetilsilil)diazometano (11,5 mL de 2,0M em hexano) gota a gota durante 20 minutos. A mistura resultante foi agitada a -15 °C durante 1 hora sob N_2 . A uma mistura foi adicionado gota a gota uma solução de HBr em HOAc (4,25 mL de 33% em peso) durante 20 minutos, e a mistura reacional foi agitada a -15 °C durante 20 minutos. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com água, salmoura, secado sobre MgSO_4 , e concentrado para 3,2 g do produto desejado. MS: 240,1, 242,1, $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H -RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 2,42 (s, 2 H), 7,76-7,85 (m, 3H).

1C: (S)-1-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de terc-butila: **1B** (3,2 g 0,013 mol), L-Boc-fenilalanina (3,5 g, 0,013 mol), e Cs_2CO_3 (2,6 g, 0,008 mol) foram adicionados juntamente com DMF (20 mL).

A mistura foi agitada a 15 °C durante 1 hora sob N_2 . Ela foi diluída com 100 mL de EtOAc, lavada com água, salmoura, secada sobre MgSO_4 , concentrada, e purificada por cromatografia instantânea (120 g x 2 sílica, 10-55% de EtOAc em hexano) para fornecer 3,5 g do éster desejado. LC/MS: 425,3. Este material foi então combinado com acetato de amônio (12 g) e suspenso em xilenos (100 mL). A mistura foi aquecida sob N_2 a 150 °C durante 2,5 horas em um frasco equipado com uma armadilha Dean-Stark. Os xilenos foram removidos. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, e lavado com água e salmoura. Ele foi secado sobre MgSO_4 , concentrado, e purificado por cromatografia instantânea (120 g x 2 sílica, 15-70% de EtOAc em hexano) para fornecer 2,2 g do imidazol desejado. MS: 407 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (s, 9H), 3,30 (m, 2 H), 4,86 (d, J = 6,59 Hz, 1 H), 5,32 (d, J = 7,47 Hz, 1 H), 7,14-7,24 (m, 6 H), 7,53-7,61 (m, 3H).

1D: (S)-1-(5-cloro-4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato terc-butila: **1C** (2,2 g, 5,4 mmols) e N-clorossuccinimida (0,80 g, 6,7 mmols) foram adicionados juntamente com CH_3CN (100 mL). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 7 horas sob N_2 . O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em EtOAc. Ele foi lavado com água, NaHCO_3 aquoso, e salmoura, secado sobre MgSO_4 , e concentrado para fornecer 2,4 g de espuma. MS: 441,3, ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (s, 9H), 3,23 (m, 2 H), 4,89 (m, 1 H), 5,46 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 6,15 Hz, 2 H), 7,25-7,26 (m, 5H), 7,54 (m, 1 H).

1E: 4-(2-((S)-1-amino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-2-fluorobenzonitrilo: **1D** (0,20 g, 0,45 mmol) foi agitado com CH_2Cl_2 (6 mL) e TFA (1,5 mL) sob N_2 durante 0,5 hora. Os solventes foram removidos. O resíduo foi secado sob vácuo para fornecer 0,26 g do sal de bis-TFA. MS: 340,94, ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 3,33 (m, 2 H), 4,56 (dd, J = 8,57, 6,37 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 6,59 Hz, 2 H), 7,25-7,30 (m, 3H), 7,67 (m, 2 H), 7,81 (m, 1 H).

1F. Exemplo 1: A uma solução de THF (2 mL) de **1E** (0,09 g, 0,26 mmol) e ácido (E)-3-(3-clorofenil)acrílico (0,04 g, 0,26 mmol) foram adicionados reagente de BOP (0,12 g, 0,26 mmol) e trietilamina (0,3 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi resfriada com NaOH (1N, 50 mL) e os orgânicos foram extraídos com acetato de etila (2 x 50 mL), secados (MgSO₄) e evaporados para um óleo que foi usado diretamente na etapa seguinte. O óleo foi dissolvido em n-butanol (2 mL) e transferido para dentro de um frasco de microondas. A esta mistura foi adicionado hidrazina (0,1 mL) e o frasco foi capeado. A mistura foi irradiada em um forno de microondas a 150 °C durante 15 minutos, resfriada e purificada diretamente por HPLC de fase reversa prep. (acetonitrila:água: 0,05% de TFA). Frações puras foram coletadas e liofilizadas em um pó incolor (0,02 g). LCMS m/z 485,32 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,91 (d, *J* = 8,0Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,27 (m, 5H), 7,17 (m, 2 H), 7,01 (m, 2 H), 6,91 (m, 1 H), 5,75(t. 1 H), 3,60 (t, 2 H), 3,20 (m, 2 H), 2,29 (t, 2 H).

Exemplo 2

(E)-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorofenil)acrilamida

2A. (E)-N-((S)-1-(5-cloro-4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorofenil)acrilamida: A uma solução de THF (10 mL) de **1E** (0,07 g, 0,2 mmol) e ácido (E)-3-(3-clorofenil)acrílico (0,036 g, 0,2 mmol) foi adicionado reagente de BOP (0,91 g, 0,2 mmol) e trietilamina (0,3 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi resfriada com NaOH (1N, 50 mL) e os orgânicos foram extraídos com acetato de etila (2 x 50 mL), secados (MgSO₄) e evaporados para um óleo (0,13 g). LCMS m/z 505,22 (M+H)⁺, 527,20 (M+Na). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,80 (bd, 1 H), 7,45 (m, 3H), 7,29-7,15 (m, 14H), 6,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 5,45 (m, 1 H), 3,30 (m, 2 H).

2B. Exemplo 2: 2A (0,07 g), foi dissolvido em n-butanol (2 mL) e transferido para dentro de um frasco de microondas. A esta mistura foi adicionado hidrazina (0,1 mL) e o frasco foi capeado. A mistura foi irradiada em um forno de microondas a 150 °C durante 15 minutos, resfriada, e purificada por H-

PLC de fase reversa preparativa (acetonitrila:água: 0,05% de TFA). Frações puras foram coletadas e liofilizadas em um pó incolor (0,02 g). LCMS m/z 517,35 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,80 (m, 1 H), 7,75-7,00 (m, 12 H), 6,50 (dm, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 3,20 (m, 2 H).

5 Exemplo 3

N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-metoxifenil)propanamida

3A. **N-((S)-1-(5-cloro-4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-metoxifenil)propanamida:** A uma solução de THF (5 mL) de **1E** (0,2 g, 0,59 mmol) e ácido 3-(3-metoxifenil)propanóico (0,10 g, 0,58 mmol) foram adicionados reagente de BOP (0,26 g, 0,58 mmol) e trietilamina (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, resfriada com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL), lavada com salmoura (50 mL), secada (MgSO₄) e evaporada para um óleo amarelo-claro (0,135 g). LCMS m/z 503,25 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7,42 (m, 3H), 7,21-6,95 (m, 7H), 6,63-6,54 (m, 3H), 5,28 (m, 1 H), 3,61(s, 3H), 3,20-3,01 (m, 2 H), 2,72 (t, 2 H), 2,41 (t, 2 H).

3B. Exemplo 3: O produto bruto de **3A** (0,05 g) foi tratado com hidrazina (0,1 mL) em n-butanol (2 mL), irradiado em um forno microondas como descrito previamente e purificado por meio de HPLC de fase reversa (acetonitrila:água: 0,05% de TFA) e liofilizado para fornecer o produto desejado como um sólido incolor. (0,05 g). Pureza de HPLC >95%. LCMS m/z 515,37 (M+H)⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7,86 (d, J = 7,8Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,42 (ss, J = 1,5 & 7,9Hz, 1 H), 7,17-6,99 (m, 6 H), 6,60 (m, 3H), 5,10 (t, 1 H), 3,60 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 2 H), 2,25 (t, 2 H), 2,40 (t, 2 H).

Exemplo 4

N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-m-tolilpropanamida

Exemplo 4 foi preparado de um modo similar como descrito acima para **Exemplo 3**. LCMS m/z 499,37 (M+H)⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400MHz)δ: 8,48(d, J = 8,5Hz, 1 H), 7,88(d, J = 6,4Hz, 1 H), 7,62(s, 1 H), 7,39(d, J = 7,9Hz, 1 H), 7,25-6,92(m, 8H), 5,21(m, 1 H), 3,20(m, 1 H), 3,05(m, 1 H),

2,70(t, 2 H), 2,40(t, 2 H), 2,23(s, 3H).

Exemplo 5

N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorofenil)propanamida

5 **Exemplo 5** foi preparado de um modo similar descrito previamente para **E-xemplo 3**. Sólido incolor. Pureza de HPLC >95%. LCMS m/z 519,33 (M+H)⁺; 543,34 (M+Na)⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7,87(dd, J = 1,5 & 9,5Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,42 (dd, J = 2,5 & 9,5Hz, 1 H), 7,17-6,95 (m, 9H), 5,07 (t, 1 H), 3,10 (m, 2 H), 2,73 (t, 2 H), 2,40 (t, 2 H).

10 **Exemplos 6-12** na tabela 1 foram preparados de um modo de biblioteca paralela de **1E** (~40 mg) em THF anidroso (2 mL) e uma quantidade equivalente do ácido apropriado, reagente de BOP e trietilamina (0,4 mL). As reações foram agitadas a ta durante a noite. Preparação seguida por tratamento de hidrazina e purificação como descrita nos exemplos anteriores forneceu os

15 compostos alvos.

Exemplo 6

N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,4-difluoro-fenil)-propionamida

Exemplo 7

20 **N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-metóxi-fenil)-propionamida**

Exemplo 8

N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-cloro-fenil)-propionamida

25 Exemplo 9

N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-bromo-fenil)-propionamida

Exemplo 10

30 **N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-flúor-fenil)-propionamida**

Exemplo 11

N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-

etil}-3-(2,5-dicloro-fenil)-propionamida

Exemplo 12

***N*-{[(*S*)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-3-(2-bromo-fenil)-propionamida**

5 Exemplo 13

***N*-[(*S*)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil]-2-(3-clorofeniltio)acetamida**

Exemplo 13 foi preparado por acoplamento (BOP reagente/TEA, THF) de ácido 2-(3-clorofeniltio)acético comercialmente disponível e **1E** seguido por
10 tratamento com hidrazina em um microondas como descrito para **Exemplo 2**. O produto desejado foi obtido como um sólido incolor seguindo purificação por meio de cromatografia de fase reversa e liofilização. LCMS *m/z* 537,34 (*M*+*H*)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,84 (d, *J* = 7,9Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 1,4 & 8Hz, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,11 - 7,04 (m, 8H), 5,08 (t, 1 H),
15 3,68 (s, 2 H), 3,18-3,02 (m, 2 H).

Exemplo 14

***N*-[(*S*)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil]-2-(3-clorofenilsulfonil)acetamida**

Exemplo 14 foi obtido por tratamento de **Exemplo 13** com mCPBA (2,5 eq) em diclorometano. Purificação por HPLC de fase reversa seguida por liofilização das frações puras forneceu o produto desejado como um sólido incolor. LCMS *m/z* 569,28 (*M*+*H*)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,69-7,62 (m, 2 H), 7,24-7,14 (m, 7H), 5,09 (t, 1 H), 4,22(s, 2 H), 3,25-3,09 (m, 2 H).

25 Exemplo 15

***N*-[(*S*)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil]-2-(3-clorofenoxi)acetamida**

Exemplo 15 foi preparado de ácido 2-(3-clorofenoxi)acético e **1E** seguindo os procedimentos descritos sob **Exemplo 2** para fornecer **Exemplo 15** como
30 um sólido incolor. LCMS *m/z* 521,38 (*M*+*H*)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400MHz) δ: 8,00 (dd, *J* = 0,7 & 9,3Hz, 1 H), 7,74 (bs, 1 H), 7,55 (dd, *J* = 1,3 & 8,6 Hz, 1 H), 7,31 - 7,17 (m, 6 H), 7,40 - 7,00 (m, 2 H), 6,91 - 6,86 (dm, *J* = 0,3 &

8,5Hz, 1 H), 5,40 (t, $J = 8,3\text{Hz}$, 1 H), 4,60 - 4,50 (q, (AB), 2 H), 3,28 - 3,20 (m, 2 H).

Exemplo 16

5 **1-(3-clorobenzil)-3-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)uréia**

A uma solução de THF (3 mL) da base livre de **1E** (0,075 g, 0,22 mmol) foram adicionados p-nitrofenilcloroformiato (0,044 g, 0,22 mmol) e 3-clorofenilbenzilamina (0,031 g, 0,22 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, resfriada com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 25 mL), secada (MgSO_4) e evaporada para um óleo amarelo. LCMS m/z 508,31 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. O óleo foi redissolvido em metanol (2 mL) e a esta solução foi adicionada hidrazina (0,5 mL). A mistura reacional foi transferida para dentro de um frasco de microondas e irradiada em um forno de microondas a 150°C durante 0,15 hora. O produto bruto foi purificado por meio de HPLC de fase reversa (acetonitrila:água:0,05% de TFA) para fornecer, após liofilização, **Exemplo 16** como um sólido incolor. LCMS m/z 520,03 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,86 - 7,84 (d, $J = 9,2\text{ Hz}$, 1 H), 7,63 (bs, 1 H), 7,40 - 7,38 (dd, $J = 0,7 \text{ \& } 10,1\text{ Hz}$, 1 H), 7,27-7,10 (m, 9H), 5,07 (t, 1 H), 4,31- 4,24 (q (AB), 2 H), 3,20 - 2,14 (m, 2 H).

20 **Exemplos 17-31** na tabela 1 abaixo foram preparados em paralelo utilizando um procedimento similar como descrito para **Exemplo 16**.

Exemplo 17

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(2,5-dicloro-benzil)-uréia.

25 Exemplo 18

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(3,5-dicloro-benzil)-uréia.

Exemplo 19

30 **1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(3-metil-benzil)-uréia.**

Exemplo 20

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-

etil}-3-piridin-4-ilmetil-uréia.

Exemplo 21

(S)-N-(1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-2-(3-clorofenil)hidrazinacarboxamida.

5 Exemplo 22

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-metil-benzil)-uréia.

Exemplo 23

10 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-flúor-benzil)-uréia.

Exemplo 24

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(3-cloro-2-flúor-benzil)-uréia.

Exemplo 25

15 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(3-cloro-2,6-difluoro-benzil)-uréia.

Exemplo 26

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(3-cloro-4-metil-benzil)-uréia.

20 Exemplo 27

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(6-cloro-2-flúor-3-metil-benzil)-uréia.

Exemplo 28

25 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(2,6-difluoro-3-metil-benzil)-uréia

Exemplo 29

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(2-cloro-6-flúor-3-metil-benzil)-uréia

Exemplo 30

30 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-metóxi-benzil)-uréia

Exemplo 31

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,3-dicloro-6-nitro-benzil)-uréia

Exemplo 32

(E)-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(tiofen-3-il)acrilamida

A uma solução de THF (10 mL) de **1E** (0,045 g, 0,13 mmol) foram adicionados reagente de BOP (0,058 g, 0,13 mmol), ácido (E)-3-(tiofen-3-il)acrílico (0,02 g, 0,13 mmol) e trietilamina (0,2 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi resfriada com NaOH (1N, 50 mL) e os orgânicos foram extraídos com acetato de etila (2 x 25 mL), secados (MgSO₄) e evaporados para um produto oleoso acoplado bruto (0,07 g). O produto foi dissolvido em n-butanol (2 mL) e transferido para dentro de um frasco de microondas. A esta mistura foi adicionada hidrazina (0,1 mL) e o frasco tampado. A mistura foi irradiada em um forno de microondas a 150°C durante 0,15 minuto, resfriada e purificada diretamente por meio de HPLC de fase reversa preparativa. Frações puras foram coletadas e liofilizadas em um pó incolor (0,02 g). LCMS m/z 489,03 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,73 (d, J = 9Hz, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 7,57 (bs, 1 H), 7,68-7,45 (bd, J = 15Hz, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,30-7,15 (m, 7H), 6,50-6,46 (d, J = 15Hz, 1 H), 5,30 (t, 1 H), 3,20 (m, 2 H).

Exemplo 33

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-aminometil-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 33 foi preparado de 3-(aminometil)-benzilcarbamato de terc-butila comercialmente disponível seguindo o procedimento delineado para **Exemplo 16**. ¹H-RMN (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,92 (d, J = 8,5Hz, 1 H), 7,69 (bs, 1 H), 7,50 (bs, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,31-7,12 (m, 8H), 5,10(t, 1 H), 4,31 (d, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 3,18 (m, 2 H). LCMS m/z 515,3 (M+H)⁺.

Exemplo 34

1-(6-amino-2,3-dicloro-benzil)-3-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 34 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **E-**

Exemplo 16 de cloridrato de (2,3-dicloro-6-nitrofenil)metanamina comercialmente disponível. O grupo nitro foi reduzido com cloreto de estanho seguido por conversão para o aminoindazol e purificação como descrito previamente para **Exemplo 16**. ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,96 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,51 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1 H), 7,21 - 7,09 (m, 5H), 6,87 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1 H), 5,06 (t, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,20 (m, 2 H). LCMS m/z 569,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 35

(S)-1-(1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzil)uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 35 foi preparado de (5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)metanamina comercialmente disponível de acordo com o procedimento descrito previamente para **Exemplo 16**. ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,91 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1 H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,31-7,10 (m, 5H), 5,11 (t, 1 H), 4,53 (q, 2 H), 3,21 (m, 2 H). LCMS m/z 588,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 36

3-(3-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-ureidometil)-benzamida, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 36 foi preparado de 3-(aminometil)benzamida comercialmente disponível de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16**. ^1H -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz) δ : 7,71 (d, $J = 8,2\text{ Hz}$, 3H), 7,51 (s, 1 H), 7,33 (s, 5H), 7,26-7,15 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1 H), 5,12 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 1 H), 4,40 (q(AB), 2 H), 3,20 (m, 2 H). LCMS m/z 529,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 37

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-aminometil-5-cloro-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 37 foi preparado de 2-(aminometil)-4-clorobenzil-carbamato-3-(aminometil)benzamida de terc-butila (Morissette, M.M. e outros *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 4161-4164) de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16**, seguido por remoção do grupo de proteção Boc com TFA em cloreto de metileno. ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,93 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,46 (dd, $J = 1,3, 8,6\text{ Hz}$, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,33 (s,

2 H), 7,24 - 7,10 (m, 5H), 5,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,33 - 4,13 (m, 4H), 3,20 (m, 2 H). LCMS m/z 549,12 ($M+H$)⁺.

Exemplo 38

1-(2-amino-5-cloro-benzil)-3-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 38 foi preparado de 2-(aminometil)-4-cloroanilina de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16**. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,21-7,05 (m, 7H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 4,98 (t, 1 H), 4,10 (q, 2 H), 3,15 (m, 2 H). LCMS m/z 535,08 ($M+H$)⁺.

Exemplo 39

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-pirazol-1-il-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 39 foi preparado de (5-cloro-2-(1 H-pirazol-1-il)fenil)-metanamina (preparado de acordo com um procedimento similar de Young, M. B. e outros *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2995) de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16**. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 7,89 (m, 2 H), 7,75 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,44-7,16 (m, 8H), 6,53 (m, 1 H), 5,09 (t, 1 H), 4,17 (q, 2 H), 3,20 (m, 2 H). LCMS m/z 586,09 ($M+H$)⁺.

Exemplo 40

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-etóxi-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

40A. (5-cloro-2-metoxifenil)metanamina: **40A** foi preparado pela redução de LAH/THF de 2-etóxi-5-clorobenzonitrilo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7,24(m, 1 H), 7,19 (d, $J = 2,6$ & 8,6 Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,04 (t, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 2,02 (bs, 2 H), 1,45 (t, 3H). LCMS m/z 186,2 ($M+H$)⁺.

40B. Exemplo 40 foi preparado de **40A** de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16**. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,15 (m, 7H), 6,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 5,12 (t, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,11 (m, 2 H), 3,20 (d, 2 H), 1,48 (t, 3H). LCMS m/z 564,73 ($M+H$)⁺.

Exemplo 41

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-benzilóxi-5-cloro-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

41A. (2-(benziloxi)-5-clorofenil)metanamina: **41A** foi preparado pelo deslocamento aromático nucleofílico de 2-flúor-5-clorobenzonitrilo com benzilálcool seguido por redução da nitrila com LAH em THF anidro. A reação foi resfriada com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL), secada (MgSO₄) e purificada por meio de cromatografia de coluna por sílica-gel (hexano:acetato de etila 1:1) para fornecer o produto como um sólido incolor. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,47 (d, *J* = 2,5Hz, 1 H), 7,38-7,19 (m, 6 H), 6,88 (d, *J* = 8,0Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H). LCMS m/z 244,04 (M+H)⁺.

41B. Exemplo 41 foi preparado de **41A** de acordo com o procedimento descrito para

Exemplo 16. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,26-7,04 (m, 10H), 6,87 (d, *J* = 8,4Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 4,99 (t, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 3,20 (m, 2 H). LCMS m/z 626,74 (M+H)⁺.

Exemplo 42

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-metilsulfanil-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

42A. (5-cloro-2-(metiltio)fenil)metanamina: **42A** foi preparado pelo deslocamento aromático nucleofílico de 2-flúor-5-clorobenzonitrilo com tiometóxido de sódio seguido por redução do nitrilo com LAH em THF anidro. A reação foi resfriada com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL), secada (MgSO₄) e concentrada para um óleo amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,45 (s, 1 H), 7,35-7,12 (m, 2 H), 4,86 (s, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 2,50 (s, 3H). LCMS m/z 188,47 (M+H)⁺.

42B. Exemplo 42 foi preparado de **42A** de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16.** ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 8,6 & 1,2 Hz, 1 H), 7,17 - 7,05 (m, 8H), 5,00 (t, 1 H), 4,24 (q, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 2,35 (s, 3H). LCMS m/z 566,62 (M+H)⁺.

Exemplo 43

2-metóxi-etil éster de ácido {4-[2-((S)-1-{3-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-5-cloro-benzil]-ureído}-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-

carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

43A. 2-metóxi-etil éster de ácido {4-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético: **43A** foi preparado pelos procedimentos análogos a **89A**, **89B**, **89C**, **89F**, **89G**, e **89H** iniciando de Boc-Phe em lugar de **84C**.

43B. Exemplo 43 foi preparado de acordo com o procedimento para formação de uréia descrito para **Exemplo 16** de 2-(aminometil)-4-clorobenzilcarbamato de terc-butila e **43A** de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16**. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,32-7,20 (m, 8H), 7,18-7,10 (m, 4H), 7,00 (bs, 1 H), 6,20 (bs, 1 H), 5,41m (1 H), 4,35 (m, 2 H), 4,19 (bd, J = 7,4Hz, 4H), 3,67 (m, 2 H), 3,43 (s, 3H), 3,31-3,12 (m, 2 H). LCMS m/z 711,12 (M+H)⁺.

Exemplo 44

2-metóxi-etil éster de ácido [4-(2-((S)-1-[3-(2-aminometil-5-cloro-benzil)-ureído]-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético

Remoção do grupo de proteção Boc de **Exemplo 43** com TFA seguida por purificação por HPLC de fase reversa (acetonitrila/água/0,05 TFA) e liofilização forneceu **Exemplo 44** como um sólido incolor. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,44 - 7,40 (s, 4H), 7,31 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 1,1 Hz, 2 H), 7,17 - 7,05 (m, 4H), 7,02 (d, J = 8,4Hz, 2 H), 4,93 (t, 1 H), 4,20 (m, 4H), 4,10 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,30 (s, 3H), 3,10 (m, 2 H). LCMS m/z 611,11 (M+H)⁺.

Exemplo 45

2-metóxi-etil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 45 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16** de (5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina (Young, M. B. e outros *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2995) e **43A**. Purificação por HPLC de fase reversa e liofilização forneceu **Exemplo 45** como um sólido incolor. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,36 (s, 1 H), 7,47 - 7,34 (m, 7H), 7,18-7,03 (m, 5H),

4,95 (t, 1 H), 4,20 (m, 2 H), 4,09 (q, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,10 (m, 2 H). LCMS m/z 650,17 (M+H)⁺.

Exemplo 46

2-metóxi-etil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-metilsulfanil-benzil)-ureído]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 46 foi preparado de (5-cloro-2-(metiltio)fenil)metanamina de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 45**. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,59 (s, 4H), 7,55-7,17 (m, 8H), 5,11 (t, 1 H), 4,32 (m, 2 H), 3,71 (m, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 2,50 (s, 3H). LCMS m/z 628,07 (M+H)⁺.

Exemplo 47

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 47 foi preparado de (5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16**. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,36 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 8,4Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,49-7,33 (m, 3H), 7,20-7,03 (m, 5H), 6,80 (d, J = 8Hz, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 4,05 (q, 2 H), 3,20 (m, 2 H). LCMS m/z 588,12 (M+H)⁺.

Exemplo 48

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-etilsulfanil-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 48 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16** de (5-cloro-2-(etiltio)fenil)metanamina. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,77 (d, J = 8,9Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 11,4Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,3Hz, 1 H), 7,18-7,05 (m, 7H), 6,10 (s, 1 H), 4,98 (t, 1 H), 4,26 (q, 2 H), 3,09 (m, 2 H), 2,83 (q, 2 H), 1,17 (t, 3H). LCMS m/z 580,3 (M+H)⁺.

Exemplo 49

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-propilsulfanil-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 49 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16** de (5-cloro-2-(propiltio)fenil)metanamina. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,83 (d, J = 8,4Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,22

(d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,06 (m, 7H), 6,01 (s, 1 H), 4,98 (t, 1 H), 4,26 (s, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 2,80 (t, 2 H), 1,54 (m, 2 H), 0,91 (t, 3H). LCMS m/z 594,3 (M+H)⁺.

Exemplo 50

5 **1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-flúor-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético**

Exemplo 50 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16** de 3-fluorobenzilamina. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,06 (m, 6 H),
10 6,93 - 6,82 (m, 3H), 4,99 (t, 1 H), 4,20 (q, 2 H), 3,09 (m, 2 H). LCMS m/z 504,2 (M+H)⁺.

Exemplo 51

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,5-difluoro-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

15 **Exemplo 51** foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16** com 3,5-fluorobenzilamina facilmente acessível com **1E** e p-nitrofenil-cloroformiato. Tratamento com hidrazina em metanol a 150 °C seguido por tratamento com TFA e purificação por meio de HPLC de fase reversa (acetonitrila/água e 0,05% de TFA), liofilização da fração pura forneceu **Exemplo 51** como um sólido incolor. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ :
20 7,84 (d, $J = 8,9$ z, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,17-7,05 (m, 5H), 7,00-6,85 (m, 3H), 6,00 (s, 1 H), 4,98 (t, 1 H), 4,22 (q, 2 H), 3,09 (m, 2 H). LCMS m/z 522,3 (M+H)⁺.

Exemplo 52

25 **metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético**

52A. metil éster de ácido {4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico: A uma mistura de **82D** (4,66g, 0,017 mol) e L-Boc-Phe-OH (3,78g, 0,14 mol) em DMF (350 mL) a 0 °C foi adicionado em porções Cs₂CO₃ (10,2g, 0,31 mol). Após adição, a mistura
30 foi agitada em temperatura ambiente sob N₂ durante 3 horas. Em seguida a

mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite®. O filtrado foi concentrado e secado sob vácuo para fornecer o ceto éster bruto que foi dissolvido em tolueno (250 mL), e a esta solução foi adicionado NH₄OAc (1,65g, 0,21 mol). A mistura resultante foi agitada ao refluxo sob N₂ durante a noite. A
 5 mistura foi resfriada para ta, lavada com água, salmoura e secada sobre Na₂SO₄ anidro. Purificação por cromatografia sobre sílica-gel (5% a 50 % de EtOAc/hexano, gradiente) produziu **52A** como um sólido marrom-claro. LCMS m/z 437,0 (M+H)⁺.

52B. metil éster de ácido {4-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético: A uma
 10 solução de **52A** (436 mg, 1,0 mmol) em CHCl₃ (60 mL) foi adicionado NCS (134 mg, 1,0 mmol). A mistura foi agitada a 60 °C sob N₂ durante 3 horas. Em seguida a mistura foi resfriada para ta, lavada com água, 1N de HCl, salmoura e secada sobre Na₂SO₄ anidro. Purificação em TLC preparativa
 15 (40% de EtOAc/hexano) produziu o produto desejado como um sólido marrom-claro. LCMS m/z 471,4 (M+H)⁺. Este intermediário foi desprotegido com TFA em DCM para fornecer **52B**. LCMS m/z 371,2 (M+H)⁺.

52C. Exemplo 52 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para formação de uréia em **Exemplo 16** pelo acoplamento de (5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina (preparado de acordo com um procedimento
 20 similar de Young, M. B. e outros *J. of Med. Chem.* **2004**, *47*, 2995), com **52B** e p-nitrofenil-cloroformiato. Purificação por HPLC de fase reversa e liofilização forneceu **Exemplo 52** como um sólido incolor. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,39 (s, 1 H), 7,49-7,37 (m, 4H), 7,18-7,03 (m, 7H), 4,92 (t, 1 H),
 25 4,05 (q(AB), 2 H), 3,65 (s, 3H), 3,19 (d, 2 H). LCMS m/z 606,15 (M+H)⁺.

Exemplo 53

1-[6-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-3-il]-3-(5-cloro-2-pentazol-1-il-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 53 foi preparado de acordo com o procedimento para formação de uréia descrito para **Exemplo 16** utilizando excesso de (5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina e (S)-6-(2-(1-amino-2-feniletíl)-5-cloro-1H-

imidazol-4-il)-1H-indazol-3-amina. Purificação por HPLC de fase reversa e liofilização do produto de bisuréia como um sólido incolor. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,51 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,71 (t, 2 H), 7,51-7,30 (m, 6 H), 7,21-7,05 (m, 5H), 4,99 (t, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,07 (q(AB), 2 H), 3,20 (m, 2 H). LCMS m/z 823,19 (M+H)⁺.

Exemplo 54

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-[1,2,4]triazol-1-il-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 54 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16** de (5-cloro-2-(1 H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,66 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,22-7,04 (m, 7H), 4,97 (t, 1 H), 4,08 (q, 1 H), 3,20 (m, 2 H). LCMS m/z 587,2 (M+H)⁺.

Exemplo 55

2-metóxi-etil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-metanosulfonil-benzil)-ureído]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 55 foi preparado pela oxidação de **Exemplo 46** com mCPBA em diclorometano. Purificação por HPLC de fase reversa e liofilização forneceu **Exemplo 55** como um sólido incolor. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,53-7,48 (m, 6 H), 7,29-7,11 (m, 5H), 5,06 (t, 1 H), 4,62 (q(AB), 2 H), 4,28 (m, 2 H), 3,64 (m, 2 H), 3,38 (s, 3H), 3,20 (d, 2 H), 3,16 (s, 3H). LCMS m/z 660,14 (M+H)⁺.

Exemplo 56

metil éster de ácido [4-(2-((S)-1-[3-(2-benzilsulfanil-5-cloro-benzil)-ureído]-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 56 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16** de (2-(benziltio)-5-clorofenil)metanamina e **52B**. Purificação por HPLC de fase reversa e liofilização forneceu **Exemplo 56** como um sólido incolor. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,52 (m, 5H), 7,30-7,15 (m, 12 H), 5,08 (t, 1 H), 4,24 (q(AB), 2 H), 4,06 (s, 2 H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (m, 2 H).

LCMS m/z 660,16 (M+H)⁺.

Exemplo 57

2-metóxi-etil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-metanosulfonilamino-benzil)-ureído]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 57 foi preparado de cloridrato de N-(2-(aminometil)-4-clorofenil)metanosulfonamida e **43A** de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16**. Purificação por HPLC de fase reversa e liofilização forneceu **Exemplo 57** como um sólido incolor. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,44 (bs, 4H), 7,30 (d, J = 8,5Hz, 1 H), 7,23-7,03 (m, 7H), 5,00 (t, 1 H), 4,23-4,17 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 2 H), 3,30 (s, 3H), 3,10 (d, J = 7,7Hz, 2 H), 2,82 (s, 3H). LCMS m/z 675,2 (M+H)⁺.

Exemplo 58

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-benzilsulfanil-5-cloro-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 58 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16** de (2-(benziltio)-5-clorofenil)metanamina. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,81 (d, J = 9,3Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,36 (dd, J = 2,3 & 10,3Hz, 1 H), 7,21-7,04 (m, 13H), 5,01 (t, 1 H), 4,29 (q(AB), 2 H), 3,97 (s, 2 H), 3,10 (m, 2 H). LCMS m/z 642,4 (M+H)⁺.

Exemplo 59

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-tiofen-3-ilmetil)-ureído]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

59A. (5-cloro-tiofen-3-il)-metanol: Complexo de borano-tetraidrofurano (2,306 mL, 2,306 mmols) foi aplicado por seringa em uma solução de THF (4 mL) de ácido 5-clorotiofeno-3-carboxílico (250 mg, 1,538 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi resfriada com HCl (0,5N, 10 mL) e permitida agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. Ela foi também resfriada com água (20 mL). Os orgânicos foram extraídos com EtOAc (2 x 20 mL), lavados com NaOH (1N, 20 mL) e salmoura (2 x 15 mL), secados (Na₂SO₄), filtrados e evapora-

dos até um produto bruto, que foi purificada por cromatografia em sílica-gel (EtOAc-Hex: 0-50% de gradiente de EtOAc 15 minutos) produzindo **59A** (188 mg) como um óleo. LCMS m/z 130,8 (M-H₂O+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 4,49 (s, 2 H), 6,94 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H).

5 **59B. 4-bromometil-2-cloro-tiofeno:** PBr₃ (0,140 mL, 1,487 mmol) foi aplicado por seringa em uma solução clara de **59A** (170 mg, 1,144 mmol) em DCM (5 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura foi resfriada com água (15 mL), e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Os orgânicos foram extraídos com
10 DCM (2 x 10 mL), secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para um óleo incolor (224 mg) que foi usado diretamente na etapa seguinte. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 4,48 (s, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H).

59C. 4-azidometil-2-cloro-tiofeno: **59B** (220 mg, 1,040 mmol) foi dissolvido em DMF (4 mL). Azida de sódio (0,366 mL, 10,40 mmols) foi adicionada a
15 esta solução. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi resfriada com água (30 mL), e os orgânicos foram extraídos com EtOAc (25 mL), lavados com salmoura, secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para um óleo incolor (168 mg) que foi usado diretamente na etapa seguinte. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 4,28 (s,
20 2 H), 6,98 (d, J=4,83 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H).

59D. 5-cloro-(tiofen-3-il)-metilamina: 10% de paládio sobre carbono foram adicionados a uma solução de **59C** (80 mg, 0,415 mmol) em MeOH (5 mL). A mistura resultante foi agitada sob um balão de hidrogênio durante 40 minutos. O catalisador foi removido por filtração através de Celite®. O filtrado foi
25 concentrado para um óleo incolor. O óleo foi dissolvido em HCl (0,5N, 7 mL), e lavado com EtOAc (10 mL). A camada aquosa foi basificada com NaOH (1N) e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para um óleo incolor (32 mg) que foi usado diretamente na etapa seguinte. LCMS m/z
30 148,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,70 (s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H).

59E. Exemplo 59 foi preparado de acordo com o procedimento para forma-

ção de uréia descrito para **Exemplo 16** pelo acoplamento de **59D** com **52B**. Purificação por meio de HPLC de fase reversa (acetonitrila/água e 0,05% de TFA), e liofilização da fração pura forneceram **Exemplo 59** como um sólido incolor. LCMS m/z 544,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,12 - 3,22 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,15 (q, J=13,18 Hz, 2 H), 5,08 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,15 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,24 (m, 3 H), 7,52 (s, 4 H).

Exemplo 60

metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-2-fenil-1-(3-tiofen-3-ilmetil-ureido)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 60 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para formação de uréia em **Exemplo 16** de tiofen-3-ilmetanamina e **52B**. Purificação por meio de HPLC de fase reversa (acetonitrila/água e 0,05% de TFA), liofilização da fração pura forneceram **Exemplo 60** como um sólido incolor. LCMS m/z 510,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃/ CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,09 (d, J=7,91 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,15 - 4,25 (m, 2 H), 5,02 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,04 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,12 - 7,20 (m, 4 H), 7,33 - 7,44 (m, 4 H).

Exemplo 61

metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(3-1H-imidazol-4-il-propionilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 61 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **3A** de ácido 3-(1 H-imidazol-4-il)propanóico comercialmente disponível e **52B**. Purificação por meio de HPLC de fase reversa (acetonitrila/água e 0,05% de TFA), liofilização da fração pura forneceram **Exemplo 61** como um sólido incolor. LCMS m/z 493,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 2,54 - 2,65 (m, 2 H), 2,94 (d, J=5,27 Hz, 2 H), 3,08 - 3,12 (m, 1 H), 3,20-3,28 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 5,17 - 5,21 (m, 1 H), 7,14 - 7,27 (m, 6 H), 7,49 - 7,56 (m, 4 H), 8,74 (s, 1 H).

Exemplo 62

metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-

fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

62A. metil éster de ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico: A uma suspensão resfriada (0 °C) de NaH (0,262 g, 6,56 mmols) em THF (27,3 mL) foi adicionado gota a gota 2-(dimetoxifosforil)-acetato de metila (1,150 mL, 7,10 mmols). A suspensão branca espessa resultante foi diluída com mais THF (15 mL) para facilitar a mistura, em seguida deixada aquecer para ta e agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. Em seguida, uma solução azul ligeiramente turva de 5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzaldeído (1,14 g, 5,46 mmols), preparada de acordo com uma modificação do procedimento descrita por Howard (*J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 1346), em THF (8 mL) foi adicionada. A suspensão amarelo/verde foi agitada vigorosamente. Após 30 minutos, a reação foi vertida em cloreto de amônio saturado gelado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas para fornecer um sólido verde/azul pesando 1,76 g. O sólido foi dissolvido em EtOAc e filtrado através de um tampão de sílica-gel, eluindo com EtOAc. O filtrado verde foi concentrado para fornecer um sólido esverdeado pesando 1,36 g. Recristalização de EtOAc forneceu um sólido não totalmente branco pesando 0,476 g. Mais produto foi obtido por concentração do filtrado de recristalização, adicionando metanol, sonicando, e coletando o produto sólido por filtração. Um total de 0,829 g (57%) de **62A** foi obtido. LCMS m/z 265,1 (M+H)⁺; 287,2 (M+Na)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8,80 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3H).

62B. ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico: A uma suspensão branca de **62A** (0,140 g, 0,529 mmol) em MeOH (3,0 mL) foi adicionado 1,0 M de hidróxido de sódio (1,587 ml, 1,587 mmol). A suspensão resultante foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A suspensão amarela foi neutralizada com 1,0 N de HCl (1,60 mL), e concentrada para fornecer um sólido bege. O sólido foi dividido entre 1,0 N de HCl e EtOAc, e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com

salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer 0,137 g (100%) de **62B** como um sólido branco. LCMS m/z 251,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 16,0 Hz, 1 H).

Alternativamente, **62B** pode ser preparado como segue. A uma suspensão gelada (0-5 °C) de 4-cloro-2-iodoanilina (10,0 g, 39,5 mmols) e azida de sódio (7,95 g, 122 mmols) em ortoformiato de trimetila (13,08 mL, 118 mmols) foi adicionado ácido acético (150 mL). A solução ligeiramente marrom-clara resultante foi agitada vigorosamente a 0-5°C durante 30 minutos e em seguida aquecida para ta. Um precipitado bege formado em tempo prolongado e em seguida redissolvido para fornecer uma solução marrom clara. Após 22 horas, água (400 mL) foi adicionada e a suspensão foi agitada vigorosamente durante 1 hora. O sólido foi coletado por filtração, enxaguado com água, secado por ar, e secado sob vácuo para fornecer 11,16 g (92%) de 1-(4-cloro-2-iodo-fenil)-1H-tetrazol como um sólido bege. LCMS m/z 307,0. (M+H)⁺. Um vaso de tubo selado secado por chama contendo este intermediário (0,250 g, 0,816 mmol) e acetato de paládio (0,018 g, 0,082 mmol) foi purgado com argônio durante diversos minutos. Em seguida acetonitrila desgaseificado (3,26 mL) foi adicionado seguido pela adição de acrilato de etila (0,133 mL, 1,224 mmol) e trietilamina (0,171 mL, 1,224 mmol). O vaso foi selado e a solução marrom laranja foi aquecida para 85°C para fornecer uma suspensão marrom. Após 21 horas, a reação foi interrompida e resfriada para ta. A reação foi filtrada através de uma microfibril de vidro de 0,45 micron (GMF), enxaguando com acetonitrila, e o filtrado foi concentrado para fornecer um resíduo marrom. Cromatografia instantânea forneceu 0,098 g (43%) de etil éster de ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico como um sólido amarelo-claro. LCMS m/z 279,1 (M+H)⁺ e 281 (M+2+H)⁺. Saponificação como descrito acima forneceu **62B**.

62C. Exemplo 62: A um frascón contendo **62B** (0,030 g, 0,120 mmol), a base livre de **52B** (0,044 g, 0,120 mmol), EDC (0,029 g, 0,150 mmol), e HOBt (0,023 g, 0,150 mmol) foi adicionado DMF (0,399 mL) e base de Hunig

(0,042 mL, 0,239 mmol). A solução amarela-clara resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A reação foi diluída com água para fornecer uma suspensão e em seguida extraída com EtOAc (2 x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1,0 N de HCl, NaHCO₃ saturado, salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. Purificação por HPLC de fase reversa preparativa (MeOH:água:0,1% de TFA) e liofilização forneceram **Exemplo 62** (0,053 g, 62%) como um sólido não totalmente branco macio. LCMS m/z 603,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,50 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,27-7,16 (m, 5H), 7,08 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 5,24 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2 H).

Exemplo 63

metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

63A. ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionico: A uma suspensão de **62B** (0,030 g, 0,120 mmol) em MeOH (5,0 mL) foi adicionado óxido de platina (0,005 g, 0,022 mmol). Hidrogênio de um balão foi borbulhado através da reação durante 1-2 minutos e em seguida a reação foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de hidrogênio. Mais quantidades de óxido de platina (0,010 g, 0,044 mmol) foram adicionadas durante o curso da reação. Após 27 horas, a reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para fornecer um resíduo marrom. O resíduo foi dissolvido em MeOH, refiltrado, e o filtrado foi concentrado para fornecer 0,025 g (83%) de **63A** como um resíduo incolor transparente. LCMS m/z 253,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,51 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2 H).

Uma síntese alternativa de **63A** é como segue. A uma solução ligeiramente verde clara de **62A** (0,617 g, 2,331 mmols) em EtOAc (46,6 mL) foi adicionado óxido de platina (IV) (0,106 g, 0,466 mmol). Após uma série de inundações de vácuo, o vaso foi pressurizado com hidrogênio para 4,21

kg/cm², e a suspensão foi agitada vigorosamente. Após 24 horas, a reação foi interrompida e a pressão foi liberada. A reação foi filtrada através de um tampão de Celite®/sílica-gel, eluindo com EtOAc, para fornecer uma solução verde clara. Concentração forneceu um óleo preto esverdeado pesando 0,705 g. Cromatografia instantânea forneceu 0,572 g (92%) de metil éster de ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico como um óleo viscoso incolor claro. LCMS m/z 267,1 (M+H)⁺. Saponificação de acordo com o procedimento para **62B** forneceu **63A**.

63B. Exemplo 63 foi preparado por acoplamento de **63A** com a base livre de **52B** de acordo com o procedimento descrito para **62C**. LCMS m/z 605,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,43 (s, 1 H), 7,54-7,48 (m, 5H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,11 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,18 (dd, J = 13,6, 7,9 Hz, 1 H), 3,10 (dd, J = 13,6, 7,9 Hz, 1 H), 2,68-2,64 (m, 2 H), 2,47-2,43 (m, 2 H).

Exemplo 64

metil éster de ácido [4-(6-{1-[3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-2-fenil-etil}-2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-il)-fenil]-carbâmico

64A. terc-butil éster de ácido {1-[4-(4-Nitro-fenil)-6-oxo-1,6-diidro-piridin-2-il]-2-fenil-etil}-carbâmico: Uma suspensão de dimetil éster de ácido ((S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-4-fenil-butil)-fosfônico (1,114 g, 3 mmols, Resmini, M. e outros, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 1847.), 4-nitrobenzaldeído (0,453 g, 3 mmols) e carbonato de potássio (0,415 g, 3 mmols) em etanol (60 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, lavada com água, salmoura, e secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer 1,276 g de terc-butil éster de ácido [(E)-(S)-1-benzil-4-(4-nitro-fenil)-2-oxo-but-3-enil]-carbâmico como um sólido amarelo. Este sólido amarelo foi suspenso em etanol (30 mL), em seguida cloreto de 1-etoxicarbonilmetil-piridínio (0,605 g, 3 mmols) e acetato de amônio (4,63 g, 60 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, então aquecida a 80 °C durante 5 horas para produzir uma suspensão branca.

A reação foi resfriada para ta e o sólido foi coletado por filtração, lavado com metanol, e secado em *vácuo* (50 °C) para fornecer 0,85 g (62%) de **64A** como um sólido branco. LCMS m/z 436,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,26 (s, 9 H), 2,76-2,82 (m, 1 H), 3,01-3,06 (m, 1 H), 4,68-4,74 (m, 1 H), 5 6,54-6,60 (m, 2 H), 7,18-7,29 (m, 5 H), 7,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 8,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 11,96 (s, 1 H).

64B. metil éster de ácido {4-[6-(1-Amino-2-fenil-etil)-2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-il]-fenil}-carbâmico: A uma suspensão de **64A** (0,956 g, 2,2 mmols) em MeOH (44 mL) foram adicionados pó de zinco (1,436 g, 22 mmols) e cloreto de amônio (0,235 g, 4,4 mmols). A mistura reacional foi agitada a 60 °C durante 2 horas, filtrada, e o filtrado concentrado para fornecer a anilina. LC/MS m/z 406,3 (M+H)⁺. A anilina foi suspensa em diclorometano (10 mL), em seguida piridina (0,35 mL, 4,4 mmols) e cloroformiato de metila (0,25 mL, 3,3 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada em 15 ta. Após 30 minutos, a reação foi diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para fornecer um resíduo. A uma solução resfriada (0 °C) do resíduo em MeOH (10 mL) foi adicionado 1 N de NaOH (2 mL). Após 30 minutos, a mistura reacional foi resfriada com 1 N de HCl (2,4 mL) para fornecer uma suspensão. O 20 sólido foi coletado por filtração, lavado com água, e secado *em vácuo* (50 °C). O filtrado foi extraído com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas, e concentradas. Um total de 0,7 g de sólido foi obtido. LC/MS m/z 464,4 (M+H)⁺. Este sólido foi tratado com 50% de TFA/DCM (10 mL) em temperatura ambiente durante 1 hora e 25 concentrado. Purificação por HPLC de fase reversa forneceu um sólido. O sólido foi dissolvido em 25% de *i*-PrOH/CHCl₃, lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura, secado sobre Na₂SO₄, filtrado, e concentrado para fornecer 0,45 g (56%) de **64B**. Os enantiômeros de **64B** podem ser separados por HPLC quiral (Chiralcel OD). LC/MS m/z 364,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 3,22-3,31 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,52-4,55 (m, 1 H), 6,78-6,79 (m, 2 H), 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,25-7,32 (m, 3 H), 7,50-7,56 (m, 4 H). 30 Enantiômero A: [α]_D²⁵ + 30,1 (*c* = 1,19, MeOH). Enantiômero B: [α]_D²⁵ -34,1

(c = 1,07, MeOH).

64C. Exemplo 64 foi preparado por acoplamento de **64B** (enantiômero A) e **168D** de acordo com o procedimento para a formação de uréia descrita em **Exemplo 16**. LCMS m/z 579,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ:

5 2,20 (s, 3 H), 2,85 (dd, J = 9,9 Hz, 13,7 Hz, 1 H), 3,06 (dd, J = 4,9 Hz, 13,7 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,84-3,98 (m, 2 H), 4,75-4,81 (m, 1 H), 6,43-6,44 (m, 2 H), 6,64-6,60 (m, 2 H), 7,15-7,29 (m, 8 H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,56 (s, 4 H), 9,72 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H).

Exemplo 65

10 **(S)-1-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)uréia, sal de ácido trifluoroacético**

65A. (S)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoato: A uma solução de N-Boc-(S)-fenilalanina (12,16 g, 47,5 mmols) em DMF (100 mL) foram adicionados em temperatura ambiente carbonato de potássio (6,60 g, 47,5 mmols) e 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (11,6 g, 47,5 mmols). A mistura foi permitida agitar em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 5 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila, lavada com 1N de HCl e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e solvente foi removido para fornecer um sólido amarelo-claro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 9 H), 3,12 (dd, J=14,06, 7,47 Hz, 1 H), 3,32 (dd, J=14,06, 5,71 Hz, 1 H), 4,73 (q, J=7,03 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=8,35 Hz, 1 H), 5,32 (d, J=16,26 Hz, 1 H), 5,48 (d, J=16,70 Hz, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 5 H), 8,07 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,33 (d, J=8,79 Hz, 2 H).
20 LCMS: m/z 329,07 (M+H-Boc)⁺.

65B. 1-(4-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butila: A uma solução de **65A** (21,6 g, 47,5 mmols) em m-xileno (250 mL) foi adicionado acetato de amônio (18,3 g, 238 mmols). A reação foi permitida agitar em 140 °C durante 1 hora. A reação foi resfriada para ta e solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi apreendido em acetato de etila, que foi lavado com 1N de HCl, bicarbonato de sódio saturado e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada.
30

O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, acetato de etila/hexanos 0-50% de gradiente) para fornecer o produto puro. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (s, 9 H), 3,12 - 3,48 (m, 2 H), 4,91 (db, $J=6,59$ Hz, 1 H), 5,37 (d, $J=7,47$ Hz, 1 H), 7,04 - 7,37 (m, 5 H), 7,90 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 8,22 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 10,18 (sb, amplo, 1 H). LCMS: m/z 409,08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

65C. 1-(5-cloro-4-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butila: A uma solução de **65B** (11,24 g, 27,5 mmols) em clorofórmio (400 mL) foi adicionado em temperatura ambiente NCS (3,68 g, 27,5 mmols). A reação foi permitida agitar em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, acetato de etila/hexanos 0-30% de gradiente) para fornecer **65C** como um sólido amarelo-claro. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (s, 9 H), 3,06 - 3,42 (m, 2 H), 4,94 (d, $J=7,03$ Hz, 1 H), 5,48 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J=6,59$ Hz, 2 H), 7,18 - 7,34 (m, 3 H), 7,50 (d, $J=6,59$ Hz, 2 H), 8,17 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 11,25 (s, 1 H). LCMS m/z 443,00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

65D. 1-(4-(4-aminofenil)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butila: A uma solução desgaseificada de **65C** (7,86 g, 17,8 mmols) em EtOH/MeOH/EtOAc (150 mL/100 mL/50 mL) foi adicionada uma suspensão de Ni Raney (Aldrich 2400 suspensão em água, 3 mL). Hidrogênio foi suprido por um balão de hidrogênio e a reação foi agitada em ta. Após cerca de 8 horas, a reação foi completada como mostrado por LCMS. A reação foi desgaseificada e purgada com nitrogênio. O catalisador foi filtrado, e o solvente foi removido para fornecer **65D** como um sólido marrom. LCMS m/z 413,04 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

65E. (S)-metil 3-(4-(2-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilamino)-3-oxopropanoato: A uma solução de **65D** (8,15 g, 19,74 mmols) em CH_2Cl_2 (200 mL) foram adicionados TEA (4,13 mL, 29,6 mmols) e 3-cloro-3-oxopropanoato de metila (2,96 g, 21,71 mmols) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada sob nitrogênio a 0 °C durante 4 horas. A mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com 1M de HCl (2 x 50 mL), NaHCO_3 saturado (1 x 50 mL) e NaCl saturado (1 x 50 mL). A fase or-

gânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer um sólido laranja claro (10,1 g, 100%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (s, 9 H), 3,33 (s, amplo, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,98 (amplo, 1 H), 7,08 - 7,30 (m, 5 H), 7,45 - 7,63 (m, 4 H), 9,40 (s, 1 H). LCMS m/z 513,06 (M+H)⁺.

5 **65F. ácido (S)-3-(4-(2-(1-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilamino)-3-oxopropanóico:** A uma solução de **65E** (10,1 g, 19,69 mmols) em MeOH (120 mL) e água (30 mL) foi adicionado carbonato de sódio (3,13 g, 29,5 mmols) em ta. A mistura reacional vermelha foi agitada sob nitrogênio em temperatura ambiente durante 2 dias. A mistu-
10 ra reacional foi neutralizada com 1M de HCl (60 mL) e adicionada à água (~1000 mL) para formar um precipitado branco, que foi coletado por filtração para fornecer **65F** (8,11 g, 83%). LCMS m/z 499,02 (M+H)⁺.

**65G. (S)-6-(2-(1-amino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-4-hidroxi-
15 nolin-2(1 H)-ona:** A um pó bem moído de **65F** (2,60 g, 5,21 mmols) foi adicionado PPA (24,27 mL, 5,21 mmols) e a suspensão pegajosa foi agitada a 130 °C durante 5 horas resultando em uma mistura reacional clara. A mistura foi resfriada para ta e vertida cuidadosamente sobre 200 mL de gelo-água para formar um precipitado, que foi coletado por filtração para fornecer **65G** (2,20 g). LCMS m/z 381,08 (M+H)⁺.

20 **65H. (S)-6-(5-cloro-2-(1-isocianato-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)-4-hidroxi-
nolin-2(1 H)-ona:** A uma solução de **65G** (1,98 g, 5,21 mmols) em DMF (100 mL) foi adicionado carbonato de sódio (2,76 g, 26,1 mmols) e cloroformiato de 4-nitrofenila (1,26 g, 6,25 mmols) a 0 °C. A mistura reacio-
25 naria foi agitada sob Nitrogênio a 0 °C durante 1,5 hora. Outra porção de cloroformiato de 4-nitrofenila (1,26 g, 6,25 mmols) foi adicionada. Agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 48 horas. A reação foi filtrada e filtrado foi diluído com acetato de etila, que foi lavada com 1M de HCl (2 x 50 mL) e NaCl saturado (1 x 50 mL). Solvente foi removido da fase orgânica. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, elu-
30 indo com MeOH/CH₂Cl₂ 0% a 20% para 20% gradiente). O solvente foi removido para fornecer um sólido branco. LCMS m/z 407,18 (M+H)⁺.

65I. Exemplo 65: A uma solução de (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina (70

mg, 0,439 mmols) em DMF (1 ml) foram adicionados piridina (0,1 mL, 1,236 mmol) e **65H** (40 mg, 0,098 mmol) em ta. A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio em temperatura ambiente durante 5 horas. O produto bruto foi purificado por HPLC (CH₃CN/H₂O com 0,1% de TFA). O solvente foi removido da fração desejada e o produto foi liofilizado para fornecer **Exemplo 65** (43,8 mg, 65,5%) como um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3,20 (dd, *J*=7,69, 2,42 Hz, 2 H), 4,34 (dd, 2 H), 5,10 (t, *J*=7,69 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 7,07 (t, *J*=7,69 Hz, 1 H), 7,13 - 7,18 (m, 3 H), 7,21 - 7,29 (m, 3 H), 7,31 - 7,35 (m, 1 H), 7,41 (d, *J*=8,35 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J*=8,79, 2,20 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 566,14 (M+H)⁺.

Exemplo 66

(S)-1-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(2-flúor-3-(trifluorometil)benzil)uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 66 foi preparado seguindo um procedimento similar aquele descrito para **Exemplo 65**. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3,22 (d, *J*=7,91 Hz, 2 H), 4,38 (dd, 2 H), 5,12 (t, *J*=7,69 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,13 - 7,31 (m, 6 H), 7,41 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,48 (t, *J*=7,03 Hz, 1 H), 7,54 (t, *J*=7,25 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J*=8,57, 1,98 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J*=1,32 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 600,26 (M+H)⁺.

Exemplo 67

1-(5-Bromo-2-flúor-benzil)-3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 67 foi preparado seguindo um procedimento similar aquele descrito para **Exemplo 65**. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,21 (d, *J*=7,91 Hz, 2 H), 4,30 (dd, 2 H), 5,09 (t, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 7,00 (dd, *J*=9,67, 8,79 Hz, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 3 H), 7,28 (m, 2 H), 7,36 - 7,43 (m, 3 H), 7,83 (dd, *J*=8,57, 1,98 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 612,09 (M+H)⁺.

Exemplo 68

(S)-1-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-metilfenetil)uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 68 foi preparado seguindo um procedimento similar aquele descrito para **Exemplo 65**. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,27 (s, 3 H), 2,68 (t, $J=7,03$ Hz, 2 H), 3,17 (d, $J=7,47$ Hz, 2 H), 3,25 - 3,36 (sobrepostos com pico de solvente, t, 2 H), 5,07 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,89 - 7,02 (m, 3 H), 7,08 - 7,31 (m, 6 H), 7,41 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J=8,79$, 2,20 Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). LCMS m/z 542,32 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 69

(S)-1-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-metoxibenzil)uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 69 foi preparado seguindo um procedimento similar aquele descrito para **Exemplo 65**. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,21 (d, $J=7,91$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,25 (dd, 2 H), 5,11 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,75 - 6,80 (m, 3 H), 7,15 - 7,24 (m, 4 H), 7,25 - 7,28 (m, $J=7,03$ Hz, 2 H), 7,41 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J=8,79$, 2,20 Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). LCMS m/z 544,24 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 70

(S)-1-(6-cloro-2-flúor-3-metilbenzil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 70 foi preparado seguindo um procedimento similar aquele descrito para **Exemplo 65**. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,21 (s, 3 H), 3,17 (d, $J=7,47$ Hz, 2 H), 4,40 - 4,50 (m, 2 H), 5,06 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,11 - 7,15 (m, 4 H), 7,18 - 7,27 (m, 3 H), 7,40 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,81 (dd, $J=8,79$, 2,20 Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H). LCMS m/z 580,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 71

(S)-1-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(2-cloro-6-flúor-3-metilbenzil)uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 71 foi preparado seguindo um procedimento similar aquele descrito para **Exemplo 65**. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,33 (s, 3 H), 3,17 (d, $J=7,91$ Hz, 2 H), 4,43 - 4,52 (m, 2 H), 5,06 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 6,97 (t, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 7,17 - 7,27 (m, 4 H), 7,40

(d, $J=8,35$ Hz, 1 H), 7,81 (dd, $J=8,79$, 2,20 Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). LCMS m/z 580,21 ($M+H$)⁺.

Exemplo 72

2-(2-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-etil)-4-cloro-*N*-fenil-benzamida, sal de ácido trifluoroacético

72A. ácido 3-(5-cloro-2-fenilcarbamoil-fenil)-propiónico: 3-(5-cloro-2-(fenilcarbamoil)fenil)propanoato de etila (0,287 g, 0,865 mmol) e hidróxido de lítio (21 mg, 0,865 mmol) foram agitados em THF (10 mL) com água (0,5 mL) durante 2 dias. A reação foi resfriada com água e lavada com EtOAc. A camada aquosa foi acidificada com 1N de HCl e extraída com EtOAc (2 x), secada ($MgSO_4$), e evaporada para fornecer **72A** (0,21 g, quantitativa). LCMS m/z 304,3 ($M+H$)⁺.

72B. Exemplo 72 foi preparado de **72A** e **1E** seguindo o procedimento delineado para **Exemplo 16**. LCMS m/z 638,6 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,85 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,57 (m, 3H), 7,43 (dd, $J=1,4$ & 10,1 Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,31-7,02 (m, 10H), 5,09 (t, 1 H), 3,2 (m, 2 H), 3,00 (t, 2 H), 2,55 (t, 2 H).

Exemplo 73

(S)-1-(5-cloro-2-fluorobenzil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 73 foi preparado seguindo um procedimento similar aquele descrito para **Exemplo 65**. ¹H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,21 (d, $J=7,47$ Hz, 2 H), 4,30 (dd, 2 H), 5,09 (t, $J=7,47$ Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,05 (t, $J=9,01$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 7,20 - 7,29 (m, 5 H), 7,41 (d, $J=8,35$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J=8,57$, 1,98 Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). LCMS m/z 566,21($M+H$)⁺.

Exemplo 74

(S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 74 foi preparado seguindo um procedimento similar aquele descrito para **Exemplo 65**. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,21 (d, $J=7,47$ Hz, 2 H), 4,19 (dd, 2 H), 5,11 (t, $J=7,47$ Hz, 1 H), 5,89 (s, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 6,65 - 6,72 (m, 3 H), 7,16 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 3 H), 7,41 (d, $J=8,35$ Hz, 1 H), 7,83 (dd, $J=8,57$, 1,98 Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). LCMS m/z 558,27 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 75

(S)-1-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-((5-clorotiofen-2-il)metil)uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 75 foi preparado seguindo um procedimento similar aquele descrito para **Exemplo 65**. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,20 (d, $J=7,91$ Hz, 2 H), 4,33 (dd, 2 H), 5,09 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,70 (d, $J=3,95$ Hz, 1 H), 6,73 - 6,76 (m, 1 H), 7,16 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 7,19 - 7,29 (m, 3 H), 7,41 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J=8,57$, 1,98 Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). LCMS m/z 554,31 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 76

(S)-1-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-3-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorobenzil)uréia, sal de ácido trifluoroacético

76A. 4-nitrofenil 3-clorobenzilcarbamato: A uma solução de (3-clorofenil)metanamina (600 mg, 4,24 mmols) em CH_2Cl_2 (10 mL) foram adicionados piridina (0,377 mL, 4,66 mmols) e cloroformiato de 4-nitrofenila (854 mg, 4,24 mmols) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio a 0 °C durante a noite. O sólido formado foi filtrado, e purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, acetato de etila/hexano 0-20% gradiente). Remoção do solvente em pressão reduzida forneceu **76A** (1235 mg, 95%) como um sólido branco. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,45 (d, $J=6,15$ Hz, 2 H), 5,53 (s, 1 H), 7,13 - 7,43 (m, 6 H), 8,25 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H). LCMS 307,09 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

76B. etil éster de ácido *N*{4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-2-metil-malonâmico: A uma solução

de **65D** (2,0g, 4,84 mmols) em DMF (20 mL) foram adicionados ácido 3-etóxi-2-metil-3-oxopropanóico (0,849 g, 5,81 mmols), DIEA (1,692 mL, 9,69 mmols) e BOP (2,57 g, 5,81 mmols) em ta. A mistura marrom-clara resultante foi agitada sob N₂ em ta. durante 1,5 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila, lavada com 1,0N de HCl (2 x 20 mL), NaHCO₃ saturado (1 x 20 mL) e salmoura (1 x 20mL). A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel (acetato de etila/hexano). Remoção do solvente em pressão reduzida forneceu **76B** (1,98 g, 76%) como um sólido castanho.

LCMS m/z 541,07 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 - 1,34 (m, 12 H), 1,54 (dd, J=7,25, 1,54 Hz, 3 H), 3,21 (d, J=7,03 Hz, 2 H), 3,51 (qd, J=7,32, 4,39 Hz, 1 H), 4,23 (qd, J=7,10, 1,54 Hz, 2 H), 4,98 (d, J=4,83 Hz, 1 H), 5,83 (dd, J=7,25, 5,49 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,19 (ddd, J=19,11, 7,03, 6,81 Hz, 3 H), 7,40 (m, 4 H), 7,50 (dd, J=10,77, 8,57 Hz, 2 H), 7,76 (d, J=7,91, 1 H), 7,82 (d, J=8,35, 1 H), 8,95 (d, J=3,52 Hz, 1 H).

76C. ácido N-{4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-2-metil-malonâmico : A uma solução de **76B** (1,98 g, 3,66 mmols) em MeOH e água foi adicionado carbonato de sódio (0,582 g, 5,49 mmols). A mistura reacional foi agitada sob N₂ em temperatura ambiente durante a noite. HCl (1,0 M, 15 mmols) foi adicionado para neutralizar a mistura para ligeiramente pH~4. Alguns precipitados formaram-se e foram extraídos com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura. O solvente foi removido para fornecer o produto ácido bruto, que foi secado e utilizado na próxima etapa. LCMS m/z 512,99 (M+H)⁺.

76D. 6-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-4-hidróxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona: A sólido **76C** (1,878 g, 3,66 mmols) foi adicionado PPA (9,71 ml, 0,00 μmol). A mistura reacional foi agitada sob N₂ a 120 °C durante 3 horas, em seguida resfriada para ta. A mistura foi vertida em gelo-água (150 mL) e neutralizada com 50% de NaOH para pH ~5. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo pegajoso foi secado em vácuo para fornecer um sólido claro que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. LC-MS m/z 395,03 (M+H)⁺.

76E. Exemplo 76: A uma solução de **76D** (50 mg, 0,127 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados piridina (0,053 mL, 0,652 mmol) e **76A** (40 mg, 0,130 mmol) em ta. A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio a 60 °C durante 5 horas. A mistura reacional foi resfriada para ta e diretamente purificada por HPLC de fase reversa (CH₃CN/H₂O com 0,1% de TFA). O solvente foi re-
 5 movido e a fração desejada foi liofilizada para fornecer **Exemplo 76** (29,7 mg, 33,7%) como um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,11 (s, 3 H), 3,22 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 4,26 (dd, 2 H), 5,11 (t, J=7,47 Hz, 1 H), 7,10 - 7,31 (m, 9 H), 7,37 (d, J=8,35 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J=8,79, 1,76 Hz, 1 H), 8,21
 10 (d, J=1,76 Hz, 1 H). LCMS m/z 562,05 (M+H)⁺.

Exemplo 77

(S)-1-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorobenzil)uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 77 foi preparado dos compostos **65G** e **76A** seguindo o procedimento descrito para **76E**. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,22 (d, J=7,91 Hz, 2 H), 4,26 (dd, 2 H), 5,11 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 7,05 - 7,33 (m, 9 H), 7,41 (d, J=8,35 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J=8,79, 2,20 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H). LCMS m/z 548,26 (M+H)⁺.
 15

Exemplo 78

(S)-1-(5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)benzil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)uréia, sal de ácido trifluoroacético
 20

Exemplo 78 foi preparado utilizando precedimentos similares aqueles descritos para **Exemplo 76**. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,20 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 4,04 - 4,20 (dd, 2 H), 5,05 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 7,10 - 7,32 (m, 5 H), 7,37 - 7,52 (m, 3 H), 7,56 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J=8,79, 2,20 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 9,48 (s, 1 H). LCMS m/z 616,26 (M+H)⁺.
 25

Exemplo 79

(S)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(1 H-imidazol-4-il)propanamida, sal de ácido trifluoroacético
 30

A uma solução de **65G** (50 mg, 0,131 mmol) em DMF (5 mL) foram adicionados ácido 3-(1 H-imidazol-4-il)propanóico (18,40 mg, 0,131 mmol), DIEA (0,115 mL, 0,656 mmol) e reagente de BOP (69,7 mg, 0,158 mmol). A mistura reacional foi agitada sob N₂ em ta. durante 2 horas. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa (MeOH/H₂O com 0,1% de TFA). A maioria do solvente foi removido da fração desejada, e o produto foi liofilizado para fornecer **Exemplo 79** como um sólido branco ((7,6 mg, 7,92%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 3,08 - 3,19 (m, 1 H), 3,21 - 3,27 (m, 1 H), 5,21 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,17 - 7,28 (m, 5 H), 7,39 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=8,57, 1,98 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H). LCMS m/z 502,99 (M+H)⁺.

Exemplo 80

(S,E)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(1 H-imidazol-4-il)acrilamida, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 80 foi preparado de **65G** utilizando o procedimento similar aquele descrito para **Exemplo 79**. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 5,33 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 6,67 (d, J=15,82 Hz, 1 H), 7,17 - 7,21 (m, 3 H), 7,23 - 7,28 (m, 2 H), 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,82 - 7,86 (m, 2 H), 8,22 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,96 (s, 1 H). LCMS m/z 500,96 (M+H)⁺.

Exemplo 81

(S)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorofenil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 81 foi preparado de **65G** utilizando o procedimento similar aquele descrito para **Exemplo 79**. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,51 (t, J=7,69 Hz, 2 H), 2,83 (t, J=7,91 Hz, 2 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 5,18 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,05 (d, J=7,47 Hz, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 6 H), 7,25 (t, J=7,25 Hz, 2 H), 7,42 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=8,57, 1,98 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H). LCMS m/z 547,34 (M+H)⁺.

Exemplo 82

(S)-metil 4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)benzil)ureido)-2-

(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato**82A. metil éster de ácido (E)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(1-metil-1H-**

pirazol-3-il)-acrílico: Boc-metil-2-(dimetilfosfono)glicinato (1,620 g, 5,45 mmols) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL) e agitado sob Nitrogênio em ta. A

5 esta solução foi adicionado DBU (0,753 mL, 4,99 mmols) e a mistura foi agitada durante 10 minutos, seguida por adição gota a gota de uma solução de 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldeído (0,5 g, 4,54 mmols) em CH₂Cl₂ (10 mL) durante 15-20 minutos. Agitação foi continuada em temperatura ambiente

10 durante a noite. O solvente foi removido em um evaporador giratório e o resíduo foi apreendido na mistura de CH₂Cl₂/EtOAc, lavado com 5% de ácido cítrico e salmoura, em seguida secado sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e carregado para um cartucho de sílica-gel de 120 g que foi eluído com um gradiente de 30 minutos de 0-60% de EtOAc em hexano para fornecer o produto de olefina (0,95 g, 74,4%) como um óleo viscoso espesso. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,49 (1 H, s), 7,32 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 6,50 (1 H, s), 6,28 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 3,94 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 1,48 (9 H, s). LCMS *m/z* 226,1v(M+H-tBu)⁺; 182,2 (M+H-Boc)⁺.

82B. metil éster de ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propiónico: 82A (0,95 g, 3,38 mmols) foi dissolvido em MeOH

20 (15 mL) e transferido para um frasco de hidrogenação de 250 mL. A solução foi evacuada e estimulada com nitrogênio 3 x e em seguida (S,S)-EtDuPhosRh(I) (0,1 g, 0,138 mmol) foi adicionado. O frasco foi conectado a um cano de hidrogenação e os conteúdos evacuados e inundados com ni-

25 trogênio 3 x em seguida agitado em temperatura ambiente sob 3,16 a 3,51 kg/cm² de H₂ durante 3-3,5 horas. Mais 20 mg de catalisador foram adicionados como descrito acima e a mistura reacional foi agitada sob 3,86 kg/cm² de H₂ em temperatura ambiente durante a noite. MeOH foi removido em um evaporador giratório e o produto bruto foi dissolvido em cloreto de metileno e

30 carregado para um cartucho de sílica-gel de 80 g que foi eluído com um gradiente de 20 minutos de 0-60% de EtOAc em hexano para fornecer **82B** (0,928 g, 97%) como um óleo incolor. ¹H-RMN (500 MHz, CHCl₃) δ: 7,24 (1

H, d, $J=2,2$ Hz), 6,00 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 5,43 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 4,52 - 4,62 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,72 (3 H, s), 2,99 - 3,21 (2 H, m), 1,43 (9 H, s). LCMS m/z 228,2 ($M+H-tBu$)⁺; 184,2 ($M+H-Boc$)⁺.

82C. ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-

5 **propiónico: 82B** (0,92 g, 3,25 mmols) foi dissolvido em THF (20 mL) e 1 M de hidróxido de lítio (5,0 mL, 5,00 mmols) e um pouco de MeOH foi adicionado. A mistura reacional resultante foi agitada durante 3 dias em temperatura ambiente sob Nitrogênio. A reação foi diluída com um pouco de água para dissolver pequena quantidade de sólido e THF removido em um evaporador giratório. O aquoso foi diluído com 5% de solução de ácido cítrico para
10 reduzir o pH <5 e em seguida extraído 2 x com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄ anidro, filtrados e evaporados para fornecer **82C** (0,79 g, 90%) como um sólido cristalino branco. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,27 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 6,10 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 5,49 (1 H, d, $J=6,6$ Hz), 4,55 (1 H, t, $J=6,6$ Hz), 3,90 (3 H, s), 3,23
15 - 3,36 (1 H, m), 3,10 - 3,24 (1 H, m), 1,46 (9 H, s). LCMS m/z 214,1 ($M+H-tBu$)⁺; 170,2 ($M+H-Boc$)⁺.

82D. 4-(2-bromoacetil)fenilcarbamato de metila: 4-Aminoacetofenona foi suspenso em uma mistura de 1:1 de dioxano e água (150 mL), e NaOH (4,4
20 g, 0,11 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada até o NaOH dissolver-se, em seguida resfriada para 0 °C antes da adição gota a gota de metilcloroformiato (8,5 mL, 0,11 mol). A mistura resultante foi agitada a 0 °C por mais 10 minutos, em seguida em temperatura ambiente durante 2 horas, seguida por repouso durante a noite. O solvente foi removido por evaporação e os
25 sólidos residuais foram divididos entre EtOAc e água. As camadas foram separadas e o aquoso foi reextraído 2 x com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre MgSO₄, filtrados e evaporados para produzir um pó castanho. O produto bruto foi suspenso em EtOAc, lavado 3 x com 1N de HCl para remover anilina não reagida, em seguida lavado com
30 salmoura, secado sobre MgSO₄, filtrado e evaporado para fornecer metil-4-acetilfenilcarbamato como um sólido laranja/castanho (11,2 g, 53%). Uma porção do mesmo material (3 g, 15,53 mmols) foi suspensa em CHCl₃ (60

mL) e bromo (0,960 mL, 18,63 mmols) foi adicionado em pequenas porções. Em torno da metade da adição, a maior parte do material de partida dissolveu-se na mistura reacional laranja-escura. Neste ponto, a mistura rapidamente descoloriu-se com a formação de um precipitado castanho. O bromo
5 restante foi adicionado durante ~5 minutos, em seguida a mistura foi agitada em ta. Após ~30 minutos, o produto sólido foi coletado por filtração e lavado com CHCl_3 e secados a ar durante a noite para fornecer o bromocetona (3,25 g, 77%) que foi usado sem outra purificação. ^1H -RMN (500 MHz, DM-SO-d_6) δ : 10,14 (1 H, s), 7,95 (2 H, d, $J=8,8$ Hz), 7,59 (2 H, d, $J=8,8$ Hz),
10 4,83 (2 H, s), 3,57 - 3,83 (3 H, m).

82E. metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico: 82C (0,79 g, 2,93 mmols) foi dissolvido em DMF (10 mL) e KHCO_3 (0,352 g, 3,52 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob Nitrogênio
15 nio durante 0,5-1 hora, em seguida resfriada em um banho de gelo enquanto uma solução de **82D** (0,958 g, 3,52 mmols) em 5 mL de DMF foi adicionada em gotas. Agitação foi continuada durante ~2 horas em um banho de gelo, em seguida a reação foi permitida resfriar para ta e foi deixada agitando durante a noite. A mistura reacional foi diluída com água e extraída 2 x com
20 EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, em seguida secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados. O éster bruto foi apreendido em Xileno (8 mL) e transferido para uma vaso de microondas de 20 mL. Acetato de amônio (2,261 g, 29,3 mmols) foi adicionado, o tubo foi tampado e a mistura foi aquecida com agitação durante 30
25 minutos a 160 °C em um Emrys Personal Microwave e em seguida resfriada para ta. A mistura foi dividida entre EtOAc e água e fases separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. O resíduo (contendo Xileno) foi dissolvido em cloreto de metileno mais um pouco de MeOH e carregado para um cartucho de sílica-
30 gel de 120 g que foi eluído com um gradiente de 30 minutos de cloreto de metileno para 10% de MeOH em cloreto de metileno para fornecer **82E** (0,685 g, 53,0%) como um sólido castanho escuro. LCMS m/z 441,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

82F. metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico: **82E** (0,68 g, 1,544 mmol) foi dissolvido em uma mistura de clorofórmio (10 mL) e acetonitrila (10 mL). À solução foi adicionado N-clorossucinimida (0,247 g, 1,852 mmol). O frasco foi equipado com um condensador de refluxo e uma entrada de nitrogênio, e a reação foi aquecida em um banho de óleo a 60 °C durante 4 horas, resfriada para ta, diluída com EtOAc, em seguida lavada com água (2 x) e salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e carregado para um cartucho de sílica-gel de 80 g que foi eluído com um gradiente de 20 minutos de cloreto de metileno para 10% de MeOH em cloreto de metileno para fornecer **82F** (0,625 g, 85%) como uma espuma laranja-marrom. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 11,70 (1 H, s), 7,61 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 7,46 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 7,29 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 6,71 (1 H, s), 6,16 (1 H, s), 5,74 (1 H, s), 4,95 (1 H, dd, *J*=12,1, 6,6 Hz), 3,89 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,37 (1 H, d, *J*=13,7 Hz), 3,21 (1 H, dd, *J*=15,1, 8,0 Hz), 1,45 (9 H, s). LC/MS *m/z* 475,2 (M+H)⁺.

82G. metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de bis-HCl: **82F** (0,625 g, 1,316 mmol) foi dissolvido em dioxano (5 mL) e 4 N de HCl em dioxano (5 ml, 20,00 mmols) foram adicionados. Um precipitado gomoso espesso formou-se. MeOH suficiente foi adicionado para obter uma solução homogênea que foi em seguida agitada durante a noite em temperatura ambiente sob Nitrogênio. Uma suspensão amarela clara foi obtida, a qual foi diluída com éter e agitada durante 15-20 minutos, em seguida o sólido foi coletado por filtração, lavado com éter e secado em vácuo para fornecer **82G** (0,57 g, 97%) como um sólido amarelo-claro. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,84 (1 H, s), 8,73 (3 H, d, *J*=4,9 Hz), 7,66 (2 H, d, *J*=8,8 Hz), 7,52 - 7,57 (3 H, m), 5,91 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 4,40 - 4,78 (1 H, m), 3,74 (3 H, s), 3,67 (3 H, s), 3,27 - 3,37 (1 H, m), 3,19 - 3,27 (1 H, m). LCMS *m/z* 375,2 (M+H)⁺; 358,2 (M+H-NH₃)⁺.

82 H. Exemplo 82: (5-Cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina (24,5 mg, 0,117 mmol) foi dissolvido em 0,5 mL de THF e tratado com 40 µL de TEA

seguido por uma solução de cloroformiato de 4-nitrofenila (26 mg, 0,129 mmol) em 1 mL de THF. Esta mistura foi agitada em temperatura ambiente sob Nitrogênio durante ~30 minutos. Nesse meio tempo, **82G** (50 mg, 0,112 mmol) foi suspenso em 1 mL de THF e 40 µL de TEA adicionados juntamente com ~0,1 mL de DMF. Esta mistura foi misturada cuidadosamente, em seguida adicionada como uma suspensão à mistura reacional de 4-nitrofenilcarbamato. O frasco foi enxaguado com mais 0,5 mL de THF que foi também adicionado à reação. O todo foi em seguida agitado durante a noite em ta. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água (2 x), 0,1 N de NaOH e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi redissolvido em MeOH, filtrado e purificado por HPLC de fase reversa. As frações de pico máximo foram evaporadas para um sólido branco. O sólido foi apreendido na mistura de EtOAc e NaHCO₃ saturado, e as fases separadas. A camada orgânica foi relavada com mais solução de NaHCO₃ seguida por salmoura, em seguida secada sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em uma pequena quantidade da mistura de EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH e carregado para um rotor de sílica-gel de 2 mm que foi secado, em seguida eluído por TLC preparativa giratória com CH₂Cl₂/EtOAc/EtOH de 10:10:1. As frações da maior faixa de UV foram combinadas e concentradas, e o resíduo foi secado durante a noite sob bomba a vácuo para fornecer **Exemplo 82** (11 mg, 16,14%) como um sólido branco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,46 (1 H, s), 9,83 (1 H, s), 9,76 (1 H, s), 7,55 - 7,61 (4 H, m), 7,49 - 7,54 (3 H, m), 7,47 (1 H, d, J=2,2 Hz), 6,64 (1 H, d, J=8,2 Hz), 6,54 (1 H, t, J=5,8 Hz), 5,82 (1 H, d, J=2,2 Hz), 4,92 - 5,02 (1 H, m), 4,02 (2 H, d, J=6,0 Hz), 3,72 (3 H, s), 3,66 (3 H, s), 2,98 - 3,07 (1 H, m), 2,89 - 2,97 (1 H, m). LCMS m/z 610,4 (M+H)⁺.

Exemplo 83

metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-2-[1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-3-il]-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

83A. 1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-3-carbaldeído: Hidreto de sódio, 60%

em óleo (0,229 g, 5,72 mmols), foi suspenso em DMF (5 mL) a 0 °C sob Nitrogênio com agitação. Uma solução de 1 H-pirazol-3-carbaldeído (0,5 g, 5,20 mmols) em DMF (5 mL) foi adicionada durante 5-10 minutos por meio de seringa. A mistura resultante foi agitada a 0-5 °C durante 10-15 minutos seguida por adição de cloreto de 4-metoxibenzila (0,815 mL, 5,98 mmols). Agitação foi continuada durante a noite permitindo o banho de gelo derreter e a reação atingir ta. A mistura reacional foi diluída com água e extraída 3 x com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, em seguida secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados.

O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e carregado para um cartucho de sílica-gel de 120 g que foi eluído com um gradiente de 30 minutos de 0-40% de EtOAc em hexano. O maior produto foi 1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-3-carbaldeído (0,768 g, 68,3%) que foi obtido como um óleo incolor. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,99 (1 H, s), 7,38 (1 H, s), 7,22 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 6,90 (2 H, d, *J*=8,8 Hz), 6,80 (1 H, d, *J*=2,7 Hz), 5,32 (2 H, s), 3,81 (3 H, s). Evaporação das frações de menor pico produziu 1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-carbaldeído como um sólido cristalino (0,138 g, 12,26%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,85 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 7,26 (2 H, d, *J*=8,8 Hz), 6,91 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 6,83 (2 H, d, *J*=8,8 Hz), 5,67 (2 H, s), 3,77 (3 H, s).

83B. Exemplo 83: 83A foi levado adiante para fornecer **Exemplo 83** seguindo o procedimentos previamente descritos para **Exemplo 82**. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 9,50 (1 H, s), 7,52 - 7,62 (3 H, m), 7,41 - 7,52 (5 H, m), 7,01 (2 H, d, *J*=8,8 Hz), 6,73 (2 H, d, *J*=8,8 Hz), 6,05 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 5,15 (2 H, s), 5,07 (1 H, t, *J*=7,4 Hz), 4,04 - 4,20 (2 H, m), 3,74 (3 H, s), 3,68 (3 H, s), 3,08 - 3,21 (2 H, m). LCMS *m/z* 716,5 (M+H)⁺.

Exemplo 84

metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-2-[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

84A. benzil éster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-acrílico: Rac-serina (50 g, 0,475 mol) em dioxano (500 mL) foi combinada com hidróxido

de sódio (38 g, 0,98 mol) em água (200 mL) e resfriada para 0 °C. Anidrido de boc (105 g, 0,48 mol) foi adicionado gota a gota e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada para remover dioxano e a camada aquosa foi lavada com éter de petróleo. A
5 camada aquosa foi acidificada para pH 4 com solução de ácido cítrico e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura e concentradas para fornecer N-boc-dl-serina (79 g, 81 %). A este intermediário (14 g, 0,068 mol) em DMF (140 mL) foi adicionado carbonato de cézio (13,2 g, 0,041 mol) e a mistura reacional foi agitada
10 em ta durante 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Brometo de benzila (11,7 g, 0,07 mol) foi adicionado gota a gota a 0 °C e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi resfriada com água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas. O produto bruto obtido
15 foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel utilizando clorofórmio como eluente para fornecer o benzil éster intermediário (17 g, 85%). Ao benzil éster (10 g, 0,0339 mol) em DCM (150 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado cloreto de mesila (5 g, 0,0435 mol). Trietil amina (10g, 0,0990 mol) foi em seguida adicionado gota a gota e a reação foi agi-
20 tada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi lavada com 1% de solução de bissulfato de sódio, secada sobre Na₂SO₄ anidro, e concentrada para fornecer **84A** (10 g).

84B. metil éster de ácido 3-((E)-2-benziloxicarbonil-2-terc-butoxicarbonilamino-vinil)-benzóico: A **84A** (10 g, 0,036 mol) dissolvido
25 em DMF (100 mL) foram adicionados 3-iodobenzoato metila (9,5 g, 0,036 mol), acetato de paládio (0,25 g, 1,08 mmol), tetrabutilcloreto de amônio (11 g, 0,039 mol), e trietil amina (15 mL, 0,108 mol). A mistura foi estimulada com nitrogênio durante 1 hora, em seguida aquecida a 85 °C durante a noite. A mistura reacional foi diluída com salmoura e extraída com acetato de etila.
30 A camada orgânica foi lavada com salmoura e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com 10% de acetato de etila em éter de petróleo para fornecer **84B** (10 g, 67,5%).

**84C. metil éster de ácido 3-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-carbóxi-
etil)-benzóico: 84B** (1 g, 0,0024 mol) em metanol (10 mL) foi colocado em
uma autoclave e a mistura reacional foi desgaseificada por estimulação com
nitrogênio. Trifluorometanossulfonato de (-)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-
5 dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadieno)ródio(I) (100 mg, 10 mol%) foi adicio-
nado e a mistura reacional foi novamente desgaseificada por estimulação
com nitrogênio. A reação foi colocada sob 3,86 kg/cm² (55 psi) de hidrogênio
e agitada durante 2 dias. A mistura reacional foi filtrada através de Celite® e
concentrada para fornecer 0,7 g (70 %) de produto. Ao intermediário quiral
10 (0,6 g, 0,0014 mol) em metanol (3 mL) e acetato de etila (3 mL) foi adiciona-
do hidróxido de paládio (0,06 g) purgando a solução com gás de nitrogênio.
A mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio em tempe-
ratura ambiente durante 4 horas, em seguida filtrada através de Celite® e
concentrada para fornecer **84C** (0,4 g ,86 %). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7,85 (s
15 1 H), 7,79 (d 1 H), 7,52 (d 1 H), 7,43 (m 1 H), 7,18 (d, 1 H), 4,03 (m, 1 H),
3,84 (s, 3H), 3,08 (m, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 1,23 (s, 9H). LCMS m/z 222 (M-
H)⁻.

**84D. metil éster de ácido 3-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[2-(4-
metoxycarbonilamino-fenil)-2-oxo-etoxycarbonil]-etil)-benzóico: 84C** (4,0
20 g, 12,37 mmols) e bicarbonato de potássio (1,49 g, 14,85 mmols) foram dis-
solvidos em DMF (30 mL) e agitados sob Nitrogênio em temperatura ambi-
ente durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C em um banho
de gelo, e **82D** (4,04 g, 14,85 mmols) dissolvido em DMF (20 mL) foi adicio-
nado gota a gota durante diversos minutos. A reação foi agitada a 0 °C du-
25 rante 1 hora, em seguida aquecida para ta e agitada durante 1 hora. A rea-
ção foi diluída com água e em seguida extraída 3 x com EtOAc. Os extratos
combinados foram lavados com água e salmoura, secados sobre Na₂SO₄
anidro, filtrados e evaporados para fornecer o cetoéster como um sólido
branco. LCMS m/z 513,2 (M-H)⁻; 515,1 (M+H)⁺.

**84E. metil éster de ácido 3-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-
metoxycarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzóico: 84D** (6,36 g,
30 12,37 mmols) e acetato de amônio (19,07 g, 247 mmols) foram suspensos

em o-Xileno (60 mL). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo com uma armadilha Dean-Stark durante 2 horas, em seguida permitida resfriar para ta. A reação foi diluída com salmoura e extraída 3 x com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄ anidroso, filtrados e evaporados para deixar o produto bruto como um sólido verme-

5 lho/marrom. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, carregado em um cartucho de sílica-gel de 80 g que foi pretratado com trietilamina em cloreto de metileno, e eluído com um gradiente de 30 minutos de 0-20% de metanol em cloreto de metileno para fornecer o produto (2,76 g, 45,2%) como

10 um sólido rosa/marrom. LCMS m/z 493,3 (M-H)⁻; 495,4 (M+H)⁺.

84F. metil éster de ácido 3-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[5-cloro-4-(4-metoxycarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzóico: **84E** foi dissolvido em uma mistura de clorofórmio (40 mL) e acetonitrila (30 mL) para fornecer uma solução rosa/vermelha. Na adição de *N*-clorossucínimida (1,12

15 g, 8,38 mmols), a solução rosa/vermelha tornou-se preta/marrom. Conversão para o produto desejado foi confirmada por LCMS, em seguida a mistura reacional foi diluída com água e extraída 3 x com cloreto de metileno. Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, secados sobre Na₂SO₄ anidroso, filtrados e evaporados. O resíduo foi dissolvido em cloreto

20 de metileno, e purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (0-10% de metanol em cloreto de metileno) para fornecer o produto clorado (2,40 g, 80%). LCMS m/z 527,3 (M-H)⁻; 529,4 (M+H)⁺.

84G. ácido 3-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[5-cloro-4-(4-metoxycarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzóico: **84F** (1,28 g,

25 2,43 mmols) foi dissolvido em etanol (12 mL) e agitado durante a noite com 1 M de hidróxido de sódio (6 mL, 6,00 mmols). A mistura reacional foi diluída com água, acidificada para pH 2 com 1 N de ácido clorídrico aquoso, e extraída 3 x com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com ácido clorídrico aquoso diluído e salmoura, secados sobre Na₂SO₄ anidro-

30 so, filtrados e evaporados para fornecer o ácido (1,16 g, 92%). LCMS m/z 515,4 (M+H)⁺; 513,3 (M-H)⁻.

84H. metil éster de ácido [4-(2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[3-

(morfolina-4-carbonil)-fenil-etil}-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-

carbâmico: 84G (0,75 g, 1,42 mmol), N-metilmorfolina (0,78 mL, 7,09 mmols), e morfolina (0,124 mL, 1,42 mmol) foram combinados em DMF e agitados durante diversos minutos. EDC (0,33 g, 1,70 mmol) e HOBt (0,26 g, 1,70 mmol) foram adicionados, e a mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio durante a noite. A mistura reacional foi diluída com água e extraída 3 x com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, secados sobre Na₂SO₄ anidro, filtrados e evaporados para fornecer o produto de amida como um sólido marrom. LCMS m/z 584,4 (M+H)⁺; 582,3 (M-H)⁻.

84I. metil éster de ácido [4-(2-((S)-1-amino-2-[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético: 84H (0,828 g, 1,418 mmol) foi dissolvido em cloreto de metileno (6 mL). Ácido trifluoroacético (6 mL, 78 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada em ta durante 1 hora. Voláteis foram removidos em um evaporador giratório e o produto bruto foi triturado diversas vezes com a mistura de dietil éter e hexanos para fornecer **84I** como um sólido marrom (0,69 g, 67,9%). LCMS m/z 482,2 (M-H)⁻; 484,1 (M+H)⁺.

84J. Exemplo 84: 5-Cloro-2-tetrazol-1-il-benzilamina (0,022 g, 0,107 mmol) e trietil amina (0,150 mL, 1,07 mmol) dissolvido em THF (0,5 mL) foram tratados com cloroformiato de 4-nitrofenila (0,022 g, 0,107 mmol) dissolvido em THF (1 mL) para fornecer uma solução amarela clara turva que foi agitada durante 15 minutos. **84I** foi tratado com solução aquosa de NaHCO₃ saturada, em seguida extraído com EtOAc para obter a base livre correspondente (0,052 g, 0,107 mmol) que foi dissolvida em THF (2 mL) e adicionada à mistura reacional. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Voláteis foram removidos por evaporação giratória para deixar a mistura de produto bruto como um sólido amarelo. O resíduo purificado por HPLC de fase reversa (H₂O/CH₃CN/TFA de 98:2:0,05). O composto desejado foi isolado como um sólido amarelo (0,0275 g, 30,7%) após evaporação de solventes. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,00 - 3,13 (m, 2 H), 3,19 - 3,62 (m, 8 H), 3,66 (s, 3 H), 4,00 (d, J=6,05 Hz, 2 H), 4,93 - 5,01 (m, 1 H), 6,77 (d,

$J=8,80$ Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,32 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 4 H), 7,58 (s, 2 H), 9,77 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H). LCMS m/z 719,4 ($M+H$)⁺.

Exemplos 85-87 na tabela 1 foram similarmente preparados utilizando os procedimentos descritos para **Exemplo 84**.

Exemplo 85

metil éster de ácido [4-(2-((S)-2-(3-Carbamoil-fenil)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 86

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-2-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbâmico

Exemplo 87

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-2-(3-metilcarbamoil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbâmico

Exemplo 88

Ácido 3-((S)-2-[5-cloro-4-(4-metoxycarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-etil)-benzóico, sal de ácido trifluoroacético

88A. metil éster de ácido 3-((S)-2-amino-2-[5-cloro-4-(4-metoxycarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzóico: ácido trifluoroacético (3 ml, 38,9 mmols) foi adicionado ao **84F** (0,7345 g, 1,389 mmol) dissolvido em cloreto de metileno (6 mL) para fornecer uma solução marrom escura. Após agitar durante 30 minutos, voláteis foram removidos por evaporação giratória, deixando um sólido preto/marrom. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre Na₂SO₄ anidro, filtrados e evaporados para fornecer **88A** (0,4166 g, 70,0%) como um sólido marrom escuro. LCMS m/z 427,2 ($M-H$)⁻; 429,1 ($M+H$)⁺.

88B. metil éster de ácido 3-((S)-2-[5-cloro-4-(4-metoxycarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-etil)-

benzóico: 5-Cloro-2-tetrazol-1-il-benzilamina (0,204 g, 0,971 mmol) foi dissolvido em THF (2 mL) com trietil amina (1,354 mL, 9,71 mmols). Cloroformiato de 4-nitrofenila (0,196 g, 0,971 mmol) dissolvida em THF (3,5 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante 15 minutos fornecendo uma suspensão amarela-clara turva. **88A** (0,4166 g, 0,971 mmol) dissolvido em THF (5 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante a noite. A reação foi diluída com NaOH aquoso diluído e extraída 3 x com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com hidróxido de sódio aquoso diluído e salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e evaporadas para fornecer a uréia (0,5383 g, 83%) como uma espuma marrom escura. LCMS m/z 662,3 (M-H)⁻; 664,2 (M+H)⁺.

88C. Exemplo 88 foi preparado de **88B** por hidrólise do metil éster utilizando o procedimento descrito para **84G**. LCMS m/z 648,3 (M-H)⁻; 650,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,08 (dd, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,00 (d, J=5,50 Hz, 2 H), 4,91 - 4,99 (m, 1 H), 6,52 (t, J=6,05 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,48 - 7,60 (m, 7 H), 7,72 - 7,77 (m, 2 H), 9,77 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H). ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-d₆) δ: -74,59 (s, 3 F).

Exemplo 89

2-metóxi-etil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-2-[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

89A. metil éster de ácido 3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(4-nitrofenil)-2-oxo-etoxicarbonil]-etil]-benzóico: A uma solução de **84C** (5,75 g, 17,78 mmols) em DMF (50 mL) foi adicionado carbonato de cézio (6,95 g, 21,34 mmols) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 30 minutos. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C em um banho de gelo e brometo de 4-nitrofenacila (5,21 g, 21,34 mmols) em DMF (8 mL) foi adicionado por meio de seringa durante diversos minutos. Após 30 minutos, a mistura reacional foi aquecida para ta e agitada por mais 30 minutos. A reação foi diluída com água e extraída com 3 x diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e

salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e evaporadas, deixando um sólido escuro. Filtração de diclorometano/metanol forneceu alguns produtos como um sólido não totalmente branco. Mais produto foi purificado dissolvendo-se o resíduo restante em cloreto de metileno e carregando em um
 5 cartucho de sílica-gel que foi eluído com um gradiente de 30 minutos de 0-10% de metanol em diclorometano para fornecer **89A** (8,5363 g, 99%). LCMS m/z 485,1 (M-H)⁻.

89B. metil éster de ácido 3-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzóico: uma suspensão de **89A** (8,5363 g,
 10 17,55 mmols) e acetato de amônio (27 g, 350 mmols) em o-Xileno (75 mL) foi aquecida a 145 °C durante 1,5 hora. Após resfriamento para ta, a mistura reacional foi diluída com salmoura e extraída 3 x com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secados sobre Na₂SO₄ anidroso, e evaporados para fornecer **89B** (8,19 g, 100%).
 15 LCMS m/z 467,4 (M+H)⁺; 465,4 (M-H)⁻.

89C. metil éster de ácido 3-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[5-cloro-4-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzóico: **89B** (8,19 g, 17,55 mmols) e N-clorossuccinamida (2,80 g, 20,97 mmols) foram dissolvidos em 100 mL de uma mistura de 1:1 de diclorometano e acetonitrila, e a reação foi aqueci-
 20 da a 60°C durante 4,5 horas. Após resfriamento para ta, a reação foi diluída com água e extraída 3 x com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e evaporadas. O resíduo resultante foi dissolvido em cloreto de metileno, carregado em um cartucho de sílica-gel de 120g, e eluído com um gradiente
 25 de 30 minutos de 0-10% de metanol em diclorometano para fornecer **89C** (5,45 g, 62%). LCMS m/z 499,2 (M-H)⁻; 501,1 (M+H)⁺.

89D. ácido 3-((S)-2-*terc*-Butoxicarbonilamino-2-[5-cloro-4-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzóico: **89C** (3,0 g, 5,99 mmols) e 1 M de hidróxi-
 30 do de sódio (18 mL, 18,00 mmols) foram agitados em etanol (36 mL) durante a noite. A reação foi diluída com água, acidificada para pH 2 com 1 N de ácido clorídrico aquoso, e extraída 3 x com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre

Na₂SO₄ anidroso, e evaporadas para fornecer **89D** (2,41 g, 83%). LCMS m/z 485,2 (M-H)⁻; 487,1 (M+H)⁺.

89E. terc-butil éster de ácido {(S)-1-[5-cloro-4-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-etil}-carbâmico: **89D** (2,41 g, 4,95 mmols), morfolina (0,431 ml, 4,95 mmols), e N-metilmorfolina (2,72 ml, 24,75 mmols) foram combinadas em DMF (30 mL). EDC (1,139 g, 5,94 mmols) e HOBt (0,910 g, 5,94 mmols) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de N₂ durante 1,5 hora. A mistura reacional foi diluída com água e extraída 3 x com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e evaporadas para fornecer **89E** (2,75 g, 100%). LCMS m/z 554,3 (M-H)⁻; 556,2 (M+H)⁺.

89F. terc-butil éster de ácido {(S)-1-[4-(4-amino-fenil)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-etil}-carbâmico: A uma suspensão de **89E** (2,75 g, 4,95 mmols) e pó de zinco (3,24 g, 49,5 mmols) em etanol (150 mL) foi adicionado cloreto de amônio (0,794 g, 14,85 mmols) dissolvido em água (6 mL). A mistura foi agitada a 80 °C durante 3 horas, em seguida foi resfriada para ta. A mistura reacional foi filtrada através de um tampão de Celite® e evaporada. O resíduo resultante foi dissolvido em cloreto de metileno, carregado em um cartucho de sílica-gel de 80 g, e eluído com um gradiente de 25 minutos de 0-60% de acetato de etila em hexanos para fornecer **89F** (0,6645 g, 25,5%). LCMS m/z 524,3 (M-H)⁻; 526,2 (M+H)⁺.

89G. 2-metóxi-etil éster de ácido [4-(2-{{(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-etil}-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico: **89F** (0,6645 g, 1,263 mmol) foi dissolvido em THF (20 mL) e agitado com carbonato de potássio (0,436 g, 3,16 mmols) durante diversos minutos. A mistura foi resfriada para 0°C em um banho de gelo e 2-metoxietilcloroformiato (0,323 ml, 2,78 mmols) foi adicionado em gotas. Após 30 minutos, a reação foi deixada aquecer para ta. Após agitar 1 hora, a mistura reacional foi diluída com água e extraída 3 x com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ e evaporadas. O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano

e agitado sobre resina de PS tris-amina (200 mg) durante a noite para remover excesso de cloroformiato. Filtração através de um tampão de Celite® e evaporação forneceu uma mistura de produtos, que foi redissolvida em diclorometano (10 mL) e piridina (0,202 mL, 2,500 mmols). 2-Metoxietilcloroformiato (0,232 mL, 2,000 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1,25 hora. Voláteis foram evaporados e o resíduo resultante foi dissolvido em metanol (12 mL) e agitado com 1 N de NaOH (4 mL) durante 30 minutos. Evaporação da mistura reacional forneceu um óleo vermelho escuro que foi diluído com água e extraído com 3 x acetato de etila.

10 As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e evaporadas para fornecer **89G**. LCMS m/z 626,3 (M-H)⁻; 628,3 (M+H)⁺.

89H. 2-metóxi-etil éster de ácido [4-(2-((S)-1-amino-2-[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético: **89G** (0,628 g, 1 mmol) foi dissolvido em diclorometano (8 mL) e agitado com ácido trifluoroacético (0,077 mL, 1,000 mmol) durante a noite. Após evaporação de voláteis, o resíduo marrom resultante foi triturado diversas vezes com a mistura de éter e hexanos para fornecer **89H** como o sal de bisTFA (0,5756 g, 76%). LCMS m/z 526,3 (M-H)⁻; 538,2 (M+H)⁺.

20

89I. Exemplo 89: A 5-Cloro-2-tetrazol-1-il-benzilamina (0,025 g, 0,119 mmol) dissolvido em THF (0,5 mL) foi adicionada trietilamina (0,166 mL, 1,193 mmol) e em seguida cloroformiato de 4-nitrofenila (0,024 g, 0,119 mmol) dissolvido em THF (1 mL). A mistura foi agitada durante 30 minutos. Entretanto,

25 **89H** (0,098 g, 0,130 mmol) foi tratado com NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com EtOAc para obter a base livre. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidroso e evaporadas para deixar a base livre, que foi dissolvida em THF (1,5 mL) e adicionada à mistura reacional. Após agitar durante a noite, a reação foi diluída com hidróxido de sódio aquoso diluído e extraída 3 x com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com hidróxido de sódio aquoso diluído e salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e evaporadas. O resíduo resultante foi

30

redissolvido em metanol, filtrado e purificado por HPLC de fase reversa (H-CH₃CN/H₂O/TFA) para fornecer **Exemplo 89** (33,4 mg, 31,9%). LCMS m/z 763,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,99 - 3,67 (m, 8 H), 3,00 - 3,17 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,54 - 3,58 (m, 2 H), 4,01 (d, J=5,50 Hz, 2 H), 4,18 - 4,21 (m, 2 H), 4,92 - 5,02 (m, 1 H), 6,52 (t, J=6,32 Hz, 1 H), 6,77 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 4 H), 7,58 (s, 2 H), 9,82 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H).

Exemplos 90 e 91 na tabela 1 foram preparados dos aminoácidos protegidos por Boc comercialmente disponíveis indicados seguindo o procedimento descrito para **84D, 84E, 84F, & 84I**.

Exemplo 90

metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-butil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

(De Boc-NVa-OH): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,85 (t, J=7,42 Hz, 3 H), 1,13 - 1,31 (m, 2 H), 1,59 - 1,75 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,05 (d, J=6,05 Hz, 2 H), 4,72 (q, J=7,51 Hz, 1 H), 6,49 (t, J=6,05 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 3 H), 7,57 - 7,61 (m, 4 H), 9,77 (s, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 12,51 (s, 1 H). LCMS m/z 558,4 (M+H)⁺.

Exemplo 91

metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-ureído]-pentil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

(De Boc-NLe-OH): ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,83 (t, J=7,03 Hz, 3 H), 1,10 - 1,32 (m, 4 H), 1,58 - 1,78 (m, J=30,32 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,04 (d, J=5,71 Hz, 2 H), 4,64 - 4,75 (m, 1 H), 6,50 (t, J=5,71 Hz, 1 H), 6,62 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,45 - 7,63 (m, 7 H), 9,78 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H). LCMS m/z 572,3 (M+H)⁺.

Exemplo 92

(S)-metil 4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzil)ureido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato, sal de ácido trifluoroacético

92A. 5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo: 5-Cloro-2-fluorobenzonitrilo

(0,25 g, 1,607 mmol), carbonato de potássio (0,44 g, 3,18 mmols), e pirrolidina (0,2 mL, 2,418 mmols) foram combinados em DMF (1,5 mL) e agitados 72 horas. A reação foi dividida com EtOAc/água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL) e salmoura (50 mL), secadas (MgSO_4), e concentradas para fornecer **92A** como um sólido branco (0,33g, 94%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,97 - 2,08 (m, 4 H), 3,52 - 3,66 (m, 4 H), 6,50 - 6,65 (m, 1 H), 7,19 - 7,31 (m, 1 H), 7,38 (t, $J=2,65$ Hz, 1 H). LCMS m/z 207,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

92B. (5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)metanamina: A **92A** em 20 mL de 2M de NH_3 em MeOH, foi adicionada suspensão de níquel Raney, e a reação foi agitada sob 3,51 kg/cm^2 (50 psi) de H_2 durante 24 horas. A reação foi filtrada através de Celite[®], concentrada e o resíduo dissolvido em acetato de etila e secado (MgSO_4). O resíduo obtido foi dividido em dietil éter/ 1N de HCl e camadas separadas. A camada aquosa foi basificada com bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila e secada (MgSO_4) para fornecer **92B** como um óleo amarelo (0,23g). LCMS m/z 211,2($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,92 (q, $J=6,48$ Hz, 4 H), 1,98 - 2,08 (m, 2 H), 3,05 - 3,25 (m, 4 H), 3,72 - 4,07 (m, 2 H), 6,78 - 6,89 (m, 1 H), 7,08 (dd, $J=8,59, 2,53$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 1 H).

92C. terc-butil éster de ácido [(S)-1-(1 H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbâmico: A metil éster de ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionico (100,0 g, 0,35 mol) em tolueno (1 L) a -78°C foi adicionado DI-BAL-H (2M de solução em tolueno, 322 mL, 0,64 mol) gota a gota e a reação agitada a -78°C durante 30 minutos. A reação foi resfriada com metanol (40 mL) e a mistura foi agitada com NH_4Cl (350 g em 100 mL de água) durante 10 minutos. A solução foi filtrada através de Celite[®] e os sais de alumínio foram lavados com acetato de etila gelado e água. As camadas de filtrado foram separadas e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada em uma temperatura abaixo de 35°C para fornecer terc-butil éster de ácido ((S)-1-benzil-2-oxo-etil)-carbâmico (93 g). A este intermediário (93 g, 0,37 mol) em metanol (1 L) foi adicionado diidrato trimérico glicoxal (39,2 g, 0,18 mol), seguido por 2M de NH_3 em metanol (838 mL) e a mistura

reacional foi agitada em ta durante 48 horas. A mistura reacional foi evaporada e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna seguida por cristalização de hexano para fornecer **92C** como um sólido cinza (23 g, 23 %). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,8 (bs, 1 H), 7,27 (m, 3H), 7,21 (m, 2 H), 6,95 (d, 2 H), 5,32, 4,91 (2d, 2 H), 3,32 (d, 2 H), 1,3 (s, 9H). LCMS m/z 287 (M+H)⁺.

92D. terc-butil éster de ácido {(S)-1-[5-bromo-1-(4-metóxi-benzil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-carbâmico: A uma solução de **92C** (115,0 g, 0,49 mol) em DMF (1400 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de p-metoxibenzila (100,4 g, 0,64 mol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida vertida em água gelada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter terc-butil éster de ácido {(S)-1-[1-(4-metóxi-benzil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-carbâmico como um sólido branco (120 g, 74 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,21 (d, 2 H), 7,02 (d, 2 H), 6,78 (m, 6 H), 6,6 (s, 1 H), 5,08, 5,04 (2d, 1 H), 4,64 (dd, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 1,3 (m, 9H). LCMS m/z 407 (M+H)⁺. A este intermediário (25 g, 60 mmols) em acetonitrila a -20 °C foi adicionado N-bromosucinimida (8,7 g, 49 mmols) em porções e a reação foi agitada a -20 °C durante 30 minutos. A reação foi resfriada com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer **92D** como um sólido branco (11 g, 38 %). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,25 (d, 2 H), 7,04 (d, 2 H), 6,83 (m, 6 H), 5,2 (s, 1 H), 5,09 (m, 2 H), 4,8 (d, 1 H), 3,78 (s, 3H), 3,2 (m, 2 H), 1,3 (m, 9H). LCMS m/z 486 (M+H)⁺.

92E. terc-butil éster de ácido [(S)-1-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbâmico: A uma solução de **92D** (30 g) em anisol (100 mL) foi adicionado TFA (250 mL) e a reação foi agitada a 100 °C durante 18 horas. A mistura reacional foi evaporada completamente, basificada com 5 % de solução de NaOH e extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada. Recristalização de hexano forneceu (S)-1-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etilamina como um

sólido branco **6** (11 g, 67 %). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz), δ 7,26 (m, 3H), 7,06 (d, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 3,09 (m, 2 H). LCMS m/z 266 (M+H)⁺. A este intermediário (10 g, 37 mmols) em clorofórmio (250 mL) foi adicionado anidrido de boc (8,6 g, 39 mmols) gota a gota a -15 °C durante um período de 30 minutos. A reação foi aquecida para 15 °C e agitada na mesma temperatura durante 8 horas. A mistura reacional foi diluída com clorofórmio, lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O produto bruto foi purificado por recristalização de hexano para fornecer **92E** como um sólido não totalmente branco (12,5 g, 91 %). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ: 10,2 (bs, 1 H), 7,3 (m, 5H), 7,15 (d, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 5,34 (bs, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 3,28 (dd, 2 H), 1,38 (s, 9H). LCMS m/z 366 (M+H)⁺.

92F. metil éster de ácido {4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico: A **92E** (4,5g, 12,2 mmols) foram adicionados ácido 4-(metoxycarbonilamino)-fenilborônico (2,97g, 15,0 mmols), e carbonato de potássio (5g, 36 mmols). A esta mistura foi adicionado 4:1 DME/água (100 mL) que foi desgaseificado com N₂.

Tetrakis[(trifenil)fosfina]paládio (0,7g, 0,61mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 80 °C durante 24 horas. A reação foi resfriada e solventes removidos em vácuo. O resíduo foi dividido com acetato de etila/água e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (MgSO₄). Filtração e concentração forneceram metil éster de ácido {4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico como uma espuma amarela (8,1g). LCMS m/z 437,02 (M+H)⁺. A este intermediário (5,3g, 12,2 mmols) em acetonitrila (60 mL) foi adicionado *N*-clorossuccinimida (1,8 g, 13,4 mmols), e a reação foi aquecida para 55 °C durante 24 horas. O solvente foi removido em vácuo, o resíduo foi dividido com acetato de etila/carbonato de sódio aquoso saturado, e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (MgSO₄). Purificação por cromatografia em sílica-gel (hexano/acetato de etila)

forneceu **92F** (1,92g, 33,6% durante 2 etapas) como uma espuma amarela. LCMS m/z 471,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (s, 9 H), 3,30 (d, J=7,07 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,85 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 5,20 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 7,14 - 7,32 (m, 4 H), 7,38 - 7,56 (m, 5 H).

5 **92G. 4-(2-(1-amino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metila:** A **92F** (2 g, 4,25 mmols) em DCM (75 mL) foi adicionado TFA (32 mL) e a mistura foi agitada durante 24 horas. A reação foi concentrada, resfriada com água, e extraída com éter (2 x 100mL). A camada aquosa foi basificada com NaHCO₃ e extraída com EtOAc (2 x 100mL), lavada com sal-
10 moura (100 mL) e secada (MgSO₄). A camada orgânica foi concentrada para uma espuma castanha (0,35 g). A camada de éter acima foi também basificada com NaHCO₃ aquoso e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas para fornecer **92G** como uma espuma casta-
15 nha (1,5 g de base livre). LCMS m/z 371,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,20 - 3,31 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 4,45 (dd, J=8,59, 6,57 Hz, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 2 H), 7,23 - 7,37 (m, 3 H), 7,48 - 7,58 (m, 4 H).

92 H. Exemplo 92: A uma solução de **92G** (36 mg, 0,097 mmol) em THF (2 mL) foram adicionados carbonildiimidazol (17,32 mg, 0,107 mmol) e TEA
20 (0,041 mL, 0,291 mmol), e a reação foi agitada 30 minutos. A esta mistura foi adicionado **92B** (22,50 mg, 0,107 mmol), e a agitação foi continuada durante 24 horas. A mistura reacional foi dividida entre EtOAc/água. As fases foram separadas e camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura e secadas (MgSO₄). Purifi-
25 cação por HPLC de fase reversa (MeOH, H₂O, TFA) seguida por concentra-
ção da fração desejada e liofilização forneceu **92 H** (18 mg, 22%) como um sólido branco. LCMS m/z 607,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,03 (s, 4 H), 2,93 - 3,04 (m, 1 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 3,29 - 3,49 (m, 4 H), 3,65 (s, 3 H), 4,16 - 4,32 (dd, J=15,79, 39,23 Hz, 2 H), 4,91 (dd, J=8,46, 6,69 Hz,
30 1 H), 7,01 - 7,14 (m, 5 H), 7,41 - 7,45 (m, 5 H), 7,45 (t, J=2,91 Hz, 1 H), 7,50 - 7,53 (m, 1 H), 9,25 (s, 1 H).

Exemplos 93-98 na tabela 1 foram similarmente preparados utilizando os

procedimentos descritos para **Exemplo 92**.

Exemplo 93

metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-(3-aminometil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Sólido incolor. LCMS m/z 532,92 (M+H)⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,15 - 3,20 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,06 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 5,07 (t, J=7,45 Hz, 1 H), 7,13 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,32 (m, 6 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 4 H).

Exemplo 94

metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-(3-cloro-2,6-difluoro-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Sólido incolor. LCMS m/z 573,83(M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,13 - 3,24 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,32 - 4,48 (m, 2 H), 5,05 (t, J=7,71 Hz, 1 H), 6,92 - 7,01 (m, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 2 H), 7,19 - 7,28 (m, 3 H), 7,35 - 7,44 (m, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 4 H).

Exemplo 95

metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-(3,6-dicloro-2-flúor-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Sólido incolor. LCMS m/z 569,85 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,19 - 2,23 (m, 3 H), 3,16 (d, J=7,58 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,38 - 4,51 (m, 2 H), 5,05 (t, J=7,45 Hz, 1 H), 7,06 - 7,13 (m, 4 H), 7,16 - 7,29 (m, 3 H), 7,45 - 7,54 (m, 4 H).

Exemplo 96

metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-(4-aminometil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Sólido incolor. LCMS m/z 532,91 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,18 (dd, J=7,45, 2,91 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 4,21 - 4,37 (m, 2 H), 5,09 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 7,14 - 7,18 (m, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 5 H), 7,34 -

7,38 (m, 2 H), 7,50 - 7,56 (m, 4 H).

Exemplo 97

metil éster de ácido {4-[2-((S)-1-benzoilamino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

- 5 LCMS m/z 503,89 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,15 - 3,25 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,17 - 4,36 (m, 2 H), 5,10 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 7,13 - 7,17 (m, 2 H), 7,18 - 7,29 (m, 7 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,53 (s, 4 H).

Exemplo 98

- 10 **metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(5-cloro-2-flúor-benzoilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético**
LCMS m/z 555,75 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,09 - 3,21 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,21 - 4,42 (m, 2 H), 5,01 - 5,12 (m, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 7,11 - 7,27 (m, 7 H), 7,46 - 7,50 (m, 2 H), 7,51 - 7,57 (m, 2 H).

Exemplo 99

- 15 **metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(5-cloro-2-pirrolidin-1-il-benzoilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético**

- Exemplo 99** foi preparado de acordo com o procedimento delineado no **Exemplo 16**. LCMS m/z 589,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,02 (s, 4 H), 2,96 - 3,05 (m, 1 H), 3,07 - 3,16 (m, 1 H), 3,33 - 3,46 (m, 4 H), 4,16 - 4,32 (m, 2 H), 4,96 (dd, J=8,46, 6,69 Hz, 1 H), 6,98 - 7,19 (m, 5 H), 7,33 (dd, J=8,59, 1,26 Hz, 1 H), 7,38 - 7,50 (m, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 7,80 (d, J=7,83 Hz, 1 H).

Exemplo 100

- 25 **metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[3-(1 H-imidazol-2-ilmetil)-ureído]-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético**

- Exemplo 100** foi preparado de acordo com o procedimento para formação de uréia descrito para **Exemplo 16** de sal de bis-cloridrato de (1 H-imidazol-2-il)metanamina e **52B**. LCMS m/z 494,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,13 - 3,24 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,46 - 4,51 (m, 1 H), 4,56 - 4,61 (m, 1 H), 5,06 (t, J=7,47 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,19 - 7,28 (m, 3

H), 7,41 (s, 2 H), 7,50 - 7,55 (m, 4 H).

Exemplo 101

metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(3-flúor-piridin-2-ilmetil)-ureído]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético

101A. C-(3-flúor-piridin-2-il)-metilamina, sal de bis-cloridrato: Seguindo o procedimento de Burgey, e outros (*J.Med.Chem.*, **2003**, 46, 461-473), a 3-fluoropicolinonitrilo (0,2 g, 1,638 mmol) e 10% de paládio sobre carbono (50 mg, 0,470 mmol) foram adicionados etanol (20 ml) e diversas gotas de HCl concentrado. A reação foi agitada sob 2,46 kg/cm² (35 psi) de hidrogênio durante a noite. A mistura reacional foi filtrada através de Celite® e concentrada para fornecer **101A** como um sólido branco (0,37 g). LCMS m/z 127,1 (M+H)⁺.

101B. Exemplo 101 foi preparado de acordo com o procedimento para formação de uréia descrito para **Exemplo 16** de **101A** e **52B**. LCMS m/z 523,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,45 - 4,63 (m, 2 H), 5,13 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 7,23 - 7,34 (m, 3 H), 7,40 - 7,47 (m, 1 H), 7,51 - 7,62 (m, 4 H), 7,63 - 7,70 (m, 1 H), 8,36 (d, J=4,80 Hz, 1 H).

Exemplo 102

Ácido 1-[4-cloro-2-(3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-ureidometil)-fenil]-piperidina-3-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético

102A. etil éster de ácido 1-(4-cloro-2-ciano-fenil)-piperidina-3-carboxílico: 5-cloro-2-fluorobenzonitrila (0,2 g, 1,286 mmol), piperidina-3-carboxilato de etila (0,300 ml, 1,929 mmol), e carbonato de potássio (0,355 g, 2,57 mmols) foram combinados em DMF (1 mL) e agitados durante a noite. A mistura reacional foi dividida com EtOAc/água/salmoura e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (MgSO₄), e evaporadas para fornecer **102A** como um óleo claro (0,3 g). LCMS m/z 293,2 (M+H)⁺.

102B. etil éster de ácido 1-(2-Aminometil-4-cloro-fenil)-piperidina-3-

carboxílico: 102A (0,37 g, 1,327 mmol), 2M de NH_3 em MeOH (20 mL) e uma pipeta de suspensão de níquel Raney foram agitadas sob 3,51 kg/cm² (50 psi) de hidrogênio durante a noite. A mistura reacional foi filtrada através de Celite®, evaporada, redissolvida em EtOAc, e secada (MgSO_4). Filtração e evaporação forneceram **102B** como um óleo claro (0,278 g). LCMS m/z 297,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 280,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3$)⁺.

102C. etil éster de ácido 1-[4-cloro-2-(3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxycarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-ureidometil)-fenil]-piperidina-3-carboxílico: **102C** foi preparado de acordo com o procedimento para formação de uréia descrito para **Exemplo 16** de **102B** e **52B**. LCMS m/z 693,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

102D. Exemplo 102: A **102C** (8,3 mg, 0,012 mmol) em THF (1 mL), metanol (1 mL), e água (2 mL) foi adicionado hidrato de hidróxido de lítio (2,51 mg, 0,060 mmol) e a reação foi agitada durante a noite. Após evaporação de voláteis, **Exemplo 102** foi purificado por HPLC (MeOH, H_2O , TFA). LCMS m/z 665,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,22 (dd, $J=15,03$, 7,71 Hz, 1 H), 1,70 - 2,01 (m, 4 H), 2,88 - 3,14 (m, 4 H), 3,29 - 3,40 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,07 - 4,40 (m, 2 H), 4,96 (dd, $J=8,84$, 6,32 Hz, 1 H), 6,94 - 7,17 (m, 5 H), 7,34 - 7,49 (m, 7 H).

Exemplo 103

metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(2,5-dicloro-tiofen-3-ilmetil)-ureído]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

103A. 3-bromometil-2,5-dicloro-tiofeno: Complexo de Borano-THF (6,009 mL, 6,01 mmols) foi adicionado gota a gota em uma solução de THF (5 mL) de ácido 2,5-diclorotiofeno-3-carboxílico (296 mg, 1,502 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante a noite. A reação foi resfriada com HCl diluído (12 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1 Hora. A reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (2 x 20 mL), lavada com solução de NaOH e salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e evaporada para fornecer (2,5-dicloro-tiofen-3-il)-metanol, que foi purificado por cromatografia instantânea. LCMS m/z 183,2

(M+H)⁺. A uma solução do mesmo intermediário (215 mg, 1,175 mmol) em DCM (7 mL) foi adicionado PBr₃ (0,144 mL, 1,527 mmol) por meio de seringa. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante 15 minutos, em seguida resfriada com água (18 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas produzindo **103A** (250 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 4,47 (s, 2 H), 7,02 (s, 1 H).

103B. C-(2,5-dicloro-tiofen-3-il)-metilamina: A **103A** (250 mg, 1,016 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionada azida de sódio (661 mg, 10,16 mmols) e a mistura reacional foi agitada em ta durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada produzindo 3-azidometil-2,5-dicloro-tiofeno (135 mg). A uma solução do mesmo intermediário (135 mg, 0,519 mmol) em metanol (5 mL) foram adicionados 10% de paládio sobre carbono. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob um balão de hidrogênio durante 1 hora. A mistura foi filtrada e o catalisador foi lavado com MeOH. O filtrado combinado foi concentrado e o resíduo resultante foi dissolvido em 0,25 N de HCl (2 mL) e lavado com EtOAc (10 mL). A camada aquosa foi basificada com 1N de NaOH e extraída com EtOAc (5 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas produzindo **103B** (41 mg). LCMS m/z 182,1 (M+H)⁺.

103C. Exemplo 103 foi preparado de acordo com o procedimento para formação de uréia descrito para **Exemplo 16** de **103B** e **52B**. LCMS m/z 578,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,21 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,08 - 4,15 (m, 2 H), 5,11 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 7,16 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 3 H), 7,50 - 7,58 (m, 4 H).

Exemplos 104 e 105

1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-fenóxi-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético e 1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-

fenóxi-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

104A. 5-cloro-2-fenóxi-benzonitrilo: A mistura de 5-cloro-2-fluorobenzonitrila (0,318 g, 2,044 mmols), fenol (0,192 g, 2,044 mmols), e carbonato de potássio (1,515 g, 10,96 mmols) em DMF (2 mL) foi agitada durante a noite em ta. A reação foi resfriada com água e extraída com EtOAc (2 x 50mL), secada (MgSO₄) e evaporada para fornecer **104A**. LCMS m/z 230,2 (M+H)⁺.

104 B e 105C. 5-cloro-2-fenóxi-benzilamina e 2-fenóxi-benzilamina: LAH (76 mg, 1,99 mmol) foi adicionado à solução de THF (5 mL) de **104A** (457 mg, 1,99 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após saciar a reação com metanol (5 mL) e solução de hidróxido de sódio (20 mL), a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL), secada (MgSO₄), e concentrada para fornecer a mistura de **104B**, LCMS m/z 234,1 (M+H)⁺, e **104C**, LCMS m/z 200,2 (M+H)⁺.

104D e 104E. Exemplos 104 e 105: Os compostos do título foram preparados de acordo com o procedimento descrito para exemplo 16 da mistura acima descrita de **104B/104C** e **1E**. Os compostos foram separados e purificados por HPLC preparativa. **Exemplo 104:** LCMS m/z 612,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,53 (dd, J = 1,4 & 8,7Hz, 1 H), 7,49-7,12 (m, 10H), 6,97 (dd, J = 1,0 & 8,7z, 2 H), 6,80 (d, J = 8,7Hz, 1 H), 5,12 (t, 1 H), 4,37 (q(AB), 2 H), 3,25 (m, 2 H). **Exemplo 105:** LCMS m/z 578,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,53(dd, J = 1,4 & 8,7Hz, 1 H), 7,31-7,05(m, H), 6,94(dd, J = 1,0& 8,7Hz, 1 H), 5,12(t, 1 H), 4,39(q(AB), 2 H), 3,21(m, 2 H).

25 Exemplo 106

1-[(S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-metilsulfanilmetil-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 106 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 16** de 5-cloro-2-metilsulfanilmetil-benzilamina e **1E**. LCMS m/z 580,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,87 (dd, J = 0,7 & 8,6 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,43 (dd, J = 1,4 & 8,7Hz, 1 H), 7,24-6,95(m, 8H), 5,01 (t, 1

H), 4,78 (q, AB), 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,21 (m, 2 H), 1,89 (s, 3H).

Exemplo 107

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-[5-cloro-2-(tetraidro-furan-2-ilmetoxi)-benzil]-uréia, sal de ácido trifluoroacético

107A. 5-Cloro-2-(tetraidro-furan-2-ilmetoxi)-benzonitrilo: A mistura de 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (0,29 g, 1,86 mmol), (tetraidrofuran-2-il)metanol (0,19 g, 1,86 mmol) e carbonato de potássio (0,81 g, 5,86 mmols) em DMF (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A esta mistura foi adicionado NaH (100 mg) e a mistura reacional foi agitada em ta durante a noite. A reação foi resfriada com água, extraída com EtOAc (2 x), secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **107A** (0,35 g, 75%). LCMS m/z 238,2 (M+H)⁺.

107B. 5-Cloro-2-(tetraidro-furan-2-ilmetoxi)-benzilamina: uma pequena quantidade de níquel Raney foi adicionada a **107A** (0,35 g, 1,47 mmol) em solução de MeOH/amônia (30 mL) e a reação foi agitada sob 4,21 kg/cm² (60 psi) de hidrogênio durante a noite. A reação foi filtrada através de Celite® e concentrada para fornecer **107B**. LCMS m/z 242,2 (M+H)⁺.

107C. Exemplo 107 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para exemplo 16 de **107B** e **1E**. LCMS m/z 620,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,85 (d, J = 8,3Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,40 (dd, J = 1,4 & 8,4Hz, 1 H), 7,16-7,03 (m, 7H), 6,82 (d, J = 8,4Hz, 1 H), 5,00 (t, 1 H), 4,18 (s, 3H), 3,95-70 (m, 4H), 3,15 (m, 2 H), 2,05-1,69 (m, 4H).

Exemplo 108

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-uréido]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

108A. C-(5-cloro-tiofen-2-il)-metilamina, sal de ácido trifluoroacético: A uma solução de 5-clorotiofeno-2-carbaldeído (1,0 g, 6,82 mmols) em dicloroetano (10 mL) foram adicionados acetato de amônio (1,052 g, 13,64 mmols) e triacetoxiboroidreto de sódio (1,590 g, 7,50 mmols). A mistura reacional foi

agitada sob Nitrogênio em temperatura ambiente durante 2 dias. A reação foi resfriada com MeOH e água e em seguida evaporada. O produto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **108A** (142 mg, 7,96%). LCMS m/z 148,04 (M+H)⁺.

- 5 **108B. Exemplo 108** foi preparado de acordo com o procedimento descrito para exemplo 16 de **108A** e **52B**. LCMS m/z 544,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,17 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,27 - 4,34 (m, 2 H), 5,06 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 6,69 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,75 (d, J=3,95 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,23 (ddd, J=14,39, 7,14, 7,03 Hz, 3 H), 7,53 (s, 4 H).

Exemplo 109

terc-butil éster de ácido [2-((S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-1-(3-cloro-fenil)-etil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

- 15 A uma solução de **65G** (50 mg, 0,131 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-clorofenil)propanóico (50 mg, 0,167 mmol), PyBOP (100 mg, 0,192 mmol) e DIEA (0,1 ml, 0,573 mmol), e a mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio em temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto foi diluído com metanol e purificado por HPLC preparativa para fornecer **109** (24mg, 23,54%). LCMS m/z 662,36 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD, dois diastereômeros) δ: 1,35 (d, J=9,67 Hz, 9 H), 2,47 - 2,73 (m, 2 H), 3,02 - 3,25 (m, 2 H), 4,81 - 5,04 (m, 1 H), 5,15 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,02 - 7,34 (m, 8 H), 7,41 (dd, J=8,79, 2,20 Hz, 1 H), 7,85 (ddd, J=8,68, 2,09, 1,98 Hz, 1 H), 8,15 - 8,31 (m, 1 H).

Exemplo 110

N-((S)-1-[5-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida, sal de ácido trifluoroacético

- 30 **110A. 6-[2-((S)-1-Amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-1H-indazol-3-ilamina, bis sal de ácido trifluoroacético:** A mistura de **1D** (3,0 g, 6,8 mols) e monoidrato de hidrazina (3,5 mL, 72,2 mmols) em n-butanol (35 mL)

foi refluxada em um banho de óleo a 120 °C durante 3 horas, em seguida resfriada para ta e agitada durante a noite. Mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. Extratos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados para fornecer um sólido não totalmente branco. LCMS m/z 453 (M+H)⁺. O sólido foi redissolvido em uma mistura de TFA (5 mL) e diclorometano (7mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A reação foi evaporada para fornecer um óleo laranja que foi triturado 2X com dietil éter, em seguida 2X com hexano. O sólido amarelo-laranja claro resultante foi coletado por filtração, lavado com hexanos e secado em vácuo para fornecer a amina desprotegida como seu sal de bis-TFA (4g, 99% durante duas etapas). LCMS m/z 353 (M+H)⁺.

110B. Exemplo 110 foi preparado por acoplamento de **63A** e a base livre de **110A** de acordo com o procedimento descrito para **62C**. LCMS m/z 587,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-D₄) δ: 9,44 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,50-7,48 (m, 2 H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,24-7,11 (m, 5H), 5,12 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 3,19 (dd, J = 13,2, 7,9 Hz, 1 H), 3,09 (dd, J = 13,6, 7,9 Hz, 1 H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,45 (t, J = 7,3 Hz, 2 H).

Exemplo 112

3-Amino-N-((S)-1-[5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-cloro-fenil)-propionamida, bis-sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 112 foi preparado por tratamento de **Exemplo 109** com TFA em CH₂Cl₂ seguido por purificação por HPLC preparativa. LCMS m/z 562,27 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,83 - 2,93 (m, 2 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 3,16 - 3,24 (m, 1 H), 4,60 - 4,68 (m, 1 H), 5,17 (td, J=7,69, 3,52 Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 4 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 3 H), 7,43 - 7,47 (m, 1 H), 7,84 (dd, J=8,79, 1,76 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=2,20 Hz, 1 H).

Exemplo 113

N-((S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-

2-il]-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 113 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para **Exemplo 109** de **63A** e **65G**. LCMS m/z 615,33 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,47 (t, J=7,47 Hz, 2 H), 2,67 (t, J=6,81 Hz, 2 H), 3,13 - 3,17 (m, 2 H), 5,14 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,11 - 7,14 (m, 2 H), 7,18 - 7,26 (m, 3 H), 7,36 - 7,45 (m, 3 H), 7,50 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=8,79, 1,76 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H).

Exemplo 114

10 metil éster de ácido {4-[5-Cloro-2-((S)-1-{3-[5-cloro-2-(1 H-tetrazol-5-il)-benzil]-ureído}-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

114A. 5-(4-Cloro-2-metil-fenil)-1-tritil-1H-tetrazol: A 4-cloro-2-metil-benzonitrila (4 g, 26,4 mmols) em DMF (20 mL) foram adicionados azida de sódio (5,15 g, 79 mmols) e cloreto de amônio (4,23 g, 79 mmols) e a reação foi aquecida a 85 °C durante a noite. A reação foi resfriada para ta e mais azida de sódio (3,4 g) e NH₄Cl (2,8 g) foram adicionados. A reação foi aquecida durante 24 h a 110°C, em seguida dividida com Et₂O/1 N de NaOH/água e extraída com Et₂O. A camada aquosa foi acidificada e 5-(4-cloro-2-metil-fenil)-1H-tetrazol foi coletado por filtração como um precipitado branco (3,45 g). LCMS m/z 195,2 (M+H)⁺. A este intermediário (3,45 g) foram adicionados DMF (20 mL), cloreto de tritila (5,45 g, 19,55 mmols), e TEA (3,68 mL, 26,4 mmols) e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi dividida com EtOAc/água/salmoura e extraída com EtOAc. Camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (MgSO₄), e concentradas para fornecer **114A** (8 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,49 (s, 3 H), 7,10 - 7,19 (m, 5 H), 7,22 - 7,29 (m, 3 H), 7,27 - 7,40 (m, 9 H), 8,03 (d, J=8,84 Hz, 1 H).

114B. 5-(2-Azidometil-4-cloro-fenil)-1-tritil-1H-tetrazol: A **114A** (4 g, 9,15 mmols) em clorofórmio (20 mL) foram adicionados NBS (1,711 g, 9,61 mmols) e peróxido de benzoíla (30 mg, 0,124 mmol) e a reação foi aquecida ao refluxo durante a noite. Mais NBS e peróxido foram adicionados e a rea-

ção foi aquecida mais 2 horas. A reação foi resfriada para ta, filtrada, e purificada por cromatografia instantânea para fornecer 5-(2-bromometil-4-clorofenil)-1-tritil-1H-tetrazol (3,5 g, 74,1%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,78 (s, 2 H), 7,04 - 7,14 (m, 5 H), 7,24 - 7,35 (m, 11 H), 7,40 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H). Este intermediário (1,57 g, 3,04 mmols) e azida de sódio (0,198 g, 3,04 mmols) em DMF (8 mL) foram agitados durante dois dias. A reação foi dividida com EtOAc/água/salmoura e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (MgSO₄), e purificadas por cromatografia instantânea para fornecer **114B**. LCMS *m/z* 195,2 (M+H-N₃)⁺; 152,1 (M+H-N₆)⁺.

114C. 5-Cloro-2-(1 H-tetrazol-5-il)-benzilamina: A **114B** (0,153 g, 0,649 mmol) em 2M de NH₃/MeOH (5 mL) foi adicionado uma pequena quantidade de suspensão de níquel Raney e a reação foi agitada sob 1,75 kg/cm² (25 psi) de H₂ durante 3 horas, em seguida sob 3,51 kg/cm² (50 psi) de H₂ durante 1 hora. A reação foi filtrada e concentrada para fornecer **114C**. LCMS *m/z* 210,2 (M+H)⁺; 193,2 (M+H-NH₃)⁺.

114D. Exemplo 114 foi preparado de acordo com o procedimento para formação de uréia descrito para **Exemplo 16** de **114C** e **52B**. LCMS *m/z* 606,5 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,08 (d, *J*=7,58 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,39 (d, *J*=3,28 Hz, 2 H), 4,95 (t, *J*=7,58 Hz, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 2 H), 7,05 - 7,16 (m, 3 H), 7,37 (dd, *J*=8,34, 2,02 Hz, 1 H), 7,43 (s, 4 H), 7,46 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H).

Exemplo 115

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-2-fenil-1-(3-tiofen-3-il-propionilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Ácido 3-Tiofen-3-il-propiónico foi sintetizado de ácido (E)-3-tiofen-3-il-acrílico seguindo um procedimento de literatura (Bonini, e outros, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *21*, 4442-4451). Este intermediário foi acoplado a **52B** de acordo com o procedimento descrito para **62C** para fornecer **Exemplo 115**. LCMS *m/z* 509,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,48 (t, *J*=7,47 Hz, 2 H), 2,84 (t, *J*=7,47 Hz, 2 H), 3,05 - 3,11 (m, 1 H), 3,17 - 3,23 (m,

1 H), 3,74 (s, 3 H), 5,18 (m, 1 H), 6,87 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H), 7,13 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 (d, $J=7,03$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 3 H), 7,51 (q, $J=8,79$ Hz, 4 H).

Exemplo 116

- 5 **metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-ciclopropil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético**

116A. metil éster de ácido {4-[2-((S)-1-Amino-2-ciclopropil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético:

- 10 **116A** foi preparado de ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-ciclopropil-propionico comercialmente disponível seguindo os procedimentos descritos para **84D**, **84E**, **84F**, e **84I**. ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): 7,63 (d, 2 H, $J = 8$), 7,52 (d, 2 H, $J = 8$), 4,07 (m, 1 H), 3,75 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 1,74 (m, 2 H), 0,67 (m, 1 H), 0,43 (m, 2 H), 0,08 (m, 2 H).

- 15 **116B. Exemplo 116** foi preparado por acoplamento de **63A** com **116A** de acordo com o procedimento descrito para **62C**. LCMS m/z 569 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): 9,47 (s, 1 H), 7,60 (d, 2 H, $J = 8$), 7,55 (m, 1 H), 7,54 (d, 2 H, $J = 8$), 7,40 (m, 2 H), 4,96 (t, 1 H, $J = 7$), 3,75 (s, 3H), 3,30 (m, 3H), 2,76 (t, 2 H, $J = 7$), 2,50 (t, 2 H, $J = 7$), 1,71 (m, 2 H), 0,59 (m, 1 H), 0,43 (m, 2 H), 0,10 (m, 1 H), 0,0 (m, 1 H).

Exemplo 117

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

- 25 **117A. 1-(2-Bromo-4-metil-fenil)-1H-tetrazol:** A uma solução de 2-bromo-4-metilanilina (7,50 g, 40,3 mmols) em AcOH (20 mL) foram adicionados orto-formiato de trimetila (4,71 g, 44,3 mmols) e azida de sódio (3,93 g, 60,5 mmols) a 0°C. A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio, aquecendo de 0°C até ta, durante a noite. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, lavada com H_2O (2 x), NaHCO_3 saturado e NaCl saturado. A fase orgânica foi se-
- 30 cada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia instantânea (7,90 g, 82 % de produção). LCMS m/z 241,11

(M+H)⁺.

117B. ácido 3-(5-Metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico: a uma mistura de **117A** (956 mg, 4,00 mmols), 3,3-dietoxiprop-1-eno (1562 mg, 12,00 mmols), e Bu₄NCl (1110 mg, 4,00 mmols) em DMF (22 mL) foi adicionado Bu₃N (1480 mg, 8,00 mmols). A esta mistura sob N₂ foi adicionado Pd(OAc)₂ (26,9 mg, 0,12 mmol). A mistura resultante foi agitada a 90°C durante 1,5 hora, em seguida resfriada para ta e resfriada com 2N de HCl (10 mL). A mistura resultante foi agitada durante 20 minutos, em seguida evaporada. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, secada sobre MgSO₄, e purificada por cromatografia instantânea para fornecer etil éster de ácido 3-(5-Metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico (695 mg, 66,8%). LCMS m/z 261,2 (M+H)⁺. A uma solução do mesmo intermediário (690 mg, 2,65 mmols), em THF (10 mL) foram adicionados 2N de LiOH (10 mL). A mistura resultante foi agitada em ta durante 3 horas, em seguida acidificada para pH 3-4 com 2N de HCl a 0°C. A mistura foi concentrada e extraída com EtOAc (5 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄, e purificadas por HPLC preparativa para fornecer **117B** (567 mg, 92%). LCMS m/z 233,2 (M+H)⁺.

117C. Exemplo 117 foi preparado por acoplamento de **117B** com **52B** de acordo com o procedimento descrito para **62C**. LCMS m/z 585,3 (M+H)⁺.

Exemplo 118

***N*-{(S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida, sal de ácido trifluoroacético**

Exemplo 118 foi preparado de **117B** e **65G** seguindo o procedimento descrito para **109**. LCMS m/z 595,4 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,34 (s, 3 H), 2,43 (td, J=7,47, 3,08 Hz, 2 H), 2,56 - 2,66 (m, 2 H), 3,08 (dd, J=13,62, 7,91 Hz, 1 H), 3,19 (dd, J=13,62, 7,47 Hz, 1 H), 5,15 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,12 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,16 - 7,25 (m, 6 H), 7,38 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J=8,57, 1,98 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

Exemplo 119

1-(3-Cloro-2,6-difluoro-benzil)-3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

119A. **6-[5-Cloro-2-((S)-1-isocianato-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-4-hidróxi-1H-quinolin-2-ona:** A uma solução de **65G** (3,81 g, 10 mmols) em DMF foram adicionados piridina (2,426 mL, 30,0 mmols) e cloroformiato de 4-nitrofenila (2,419 g, 12,00 mmols) a 0°C. A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio de 0°C até ta durante 4 dias. Voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **119A** (0,52 g, 12,78%). LCMS m/z 409,22 (M+H)⁺.

119B. Exemplo 119: A uma solução de (3-cloro-2,6-difluorofenil)metanamina (50mg, 0,282 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados **119A** (30mg, 0,074 mmol) e piridina (0,1mL, 1,236 mmol). A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio 2 horas. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 119**. LCMS m/z 584,27 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,18 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 4,34 - 4,45 (m, J=14,94 Hz, 2 H), 5,06 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,96 (td, J=9,01, 1,76 Hz, 1 H), 7,10 - 7,14 (m, 2 H), 7,16 - 7,27 (m, 3 H), 7,36 - 7,43 (m, J=8,46, 8,46, 5,93 Hz, 2 H), 7,80 (dd, J=8,79, 2,20 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=1,76 Hz, 1 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ: -117,64 (s, 1 F) -117,07 (s, 1 F) - 77,42 (s, 7 F).

Exemplos 120 e 121

Ácido 3-(3-((S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-ureido)-3-(3-cloro-fenil)-propiónico

Os compostos títulos foram preparados de ácido 3-amino-3-(3-clorofenil)propanóico e **119A** seguindo o procedimento descrito para **119B**. Os dois diastereômeros foram separados por HPLC preparativa.

Exemplo 120: Diastereômero A (RT = 1,85min, coluna: Phenomenex Luna C18, 30x4,6mm, 5μ, taxa de fluxo: 5mL/min, MeOH/água com 0,1% de TFA 0% a 100% gradiente em 2 min). LCMS m/z 606,32 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,74 (ddd, J=19,55, 15,82, 6,81 Hz, 2 H), 3,18 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 5,03 (t, J=7,47 Hz, 1 H), 5,10 (t, J=6,81 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 7,13

(d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,23 - 7,28 (m, 4 H), 7,32 (s, 1 H), 7,36 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,78 (dd, $J=8,79$, 1,76 Hz, 1 H), 8,17 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H).

Exemplo 121: Diastereômero B (RT = 1,91min, coluna: Phenomenex Luna C18, 30x4,6mm, 5 μ , taxa de fluxo: 5mL/min, MeOH/água com 0,1% de TFA 0% a 100% gradiente em 2 min). LCMS m/z 606,31 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 2,74 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 3,12 - 3,23 (m, $J=13,84$, 13,84, 7,03 Hz, 2 H), 5,05 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,09 (t, $J=7,03$ Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 7,11 - 7,15 (m, 2 H), 7,16 - 7,21 (m, 2 H), 7,21 - 7,29 (m, 4 H), 7,30 (s, 1 H), 7,40 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J=8,57$, 1,98 Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H).

Exemplo 122

3-cloro-2,6-difluoro-benzil éster de ácido {(S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

122A. éster de 4-nitro-fenila de éster de 3-cloro-2,6-difluoro-benzila de ácido carbônico : A uma solução de (3-cloro-2,6-difluorofenil)metanol (1,50 g, 8,40 mmols) em CH₂Cl₂ (25 mL) foram adicionados piridina (0,747 mL, 9,24 mmols) e cloroformiato de 4-nitrofenila (1,693 g, 8,40 mmols) a 0°C. A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio de 0°C até ta durante a noite. A mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com 1% de NaOH gelado, 1M de HCl, e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e evaporada para fornecer **122A** (2,82 g, 98%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 5,40 (s, 2 H), 6,94 (t, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,41 - 7,52 (m, 1 H), 8,26 (d, $J=9,23$ Hz, 2 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ : -114,60 (s, 1 F) -113,32 (s, 1 F).

122B. Exemplo 122: A uma solução de **65G** (75mg, 0,197 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados piridina (0,159 mL, 1,969 mmol) e **122A** (67,7 mg, 0,197 mmol). A mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 50 °C durante 5 horas, em seguida resfriada para ta. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 122** (58,6mg, 42,5%). LCMS m/z 585,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 3,08 - 3,28

(m, 2 H), 4,97 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H), 5,05 - 5,31 (m, 2 H), 5,95 (s, 1 H) 7,02 (t, $J=9,07$ Hz, 1 H), 7,07 - 7,29 (m, 5 H), 7,41 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 1 H), 7,85 (d, $J=7,70$ Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H). ^{19}F RMN (471 MHz, CD_3OD) δ : -116,84 (s, 1 F) -116,11 (s, 1 F) -77,43 (s, 3 F).

5 Exemplo 123

6-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(3-cloro-2-flúor-benzil)-ureído]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-diidro-quinolin-4-il éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico, sal de ácido trifluoroacético

A uma solução de **Exemplo 65** (20,4 mg, 0,030 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foram adicionados piridina (0,024 mL, 0,300 mmol) e cloreto de pivaloíla (5,42 mg, 0,045 mmol) a 0°C . A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio a 0°C durante 1 hora, em seguida evaporada. O resíduo resultante foi dissolvido em MeOH/água (1:1) e deixado assentar em temperatura ambiente durante 10 minutos. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 123** (17,5mg, 76%). LCMS m/z 650,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,46 (s, 9 H), 3,15 - 3,22 (m, 2 H), 4,29 - 4,39 (m, 2 H), 5,06 (t, $J=7,47$ Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 7,06 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 3 H), 7,19 - 7,27 (m, 3 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,45 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,72 (dd, $J=8,57$, 1,98 Hz, 1 H), 8,01 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H).

20 Exemplo 124

N-((S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-cloro-fenil)-3-propionilamino-propionamida, sal de ácido trifluoroacético

A uma solução de **Exemplo 112** (11,2mg, 0,014 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foram adicionados piridina (0,011 mL, 0,142 mmol) e cloreto de propionila (3,93 mg, 0,043 mmol) a 0°C . A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio a 0°C durante 30 minutos. Duas gotas de água foram adicionadas à mistura reacional e agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 124** (7,2mg, 69,4%). LCMS m/z 618,44 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,95 - 1,11 (m, 3 H), 2,08 - 2,25 (m, 2 H), 2,59 - 2,75 (m, 2 H), 3,03 - 3,25 (m, 2 H),

5,10 - 5,19 (m, 1 H), 5,28 (t, $J=7,03$ Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 7,05 - 7,34 (m, 9 H), 7,40 (dd, $J=8,35, 3,08$ Hz, 1 H), 7,77 - 7,95 (m, 1 H), 8,22 (dd, $J=11,64, 1,98$ Hz, 1 H).

Exemplo 125

5 **metil éster de ácido {4-[5-Cloro-2-((S)-1-{3-[5-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzil]-ureído}-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético**

125A. 1-(2-Aminometil-4-cloro-fenil)-pirrolidin-2-ona: A 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (0,3 g, 1,929 mmol) e pirrolidin-2-ona (0,246 g, 2,89 mmols) em DMF (5 mL) foi adicionado NaH (0,116 g, 2,89 mmols) e a reação foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi dividida com EtOAc/água/salmoura e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas ($MgSO_4$), e evaporadas para fornecer 5-Cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzonitrilo (0,42 g). LCMS m/z 221,2 ($M+H$)⁺. Este intermediário foi convertido para **125A** seguindo o procedimento descrito para **102B**. LCMS m/z 207,2 ($M+H-NH_3$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORM-D) δ : 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 2,57 (t, $J=7,71$ Hz, 2 H) 3,56 (t, $J=6,69$ Hz, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 6,50 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 6,97 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 7,11 (dd, $J=8,34, 2,27$ Hz, 1 H).

20 **125B. Exemplo 125** foi preparado de acordo com o procedimento para formação de uréia descrito para **Exemplo 16** de **125A** e **52B**. LCMS m/z 621,5 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,01 - 2,09 (m, 2 H) 2,40 (t, $J=8,08$ Hz, 2 H) 3,11 (d, $J=7,58$ Hz, 2 H) 3,60 - 3,65 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 4,08 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H) 4,98 (t, $J=7,58$ Hz, 1 H) 7,06 (d, $J=6,82$ Hz, 2 H) 7,09 - 7,25 (m, 5 H) 7,27 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 7,45 (s, 4 H).

Exemplo 126

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(3-cloro-benzil)-ureído]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

30 **126A. N,N-bis(terc-butoxicarbonil)-2-bromo-5-clorobenzilamina:** A 1-bromo-4-cloro-2-metilbenzeno (3,3 g, 16,06 mmols) em CCl_4 (30 mL) foram adicionados NBS (3,43 g, 19,27 mmols) e peróxido de benzoíla (10 mg, 0,041 mmol). A reação foi aquecida 80°C durante a noite, em seguida filtrada

e purificada por cromatografia instantânea para fornecer 1-bromo-2-bromometil-4-cloro-benzeno (4,5 g). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,53 (s, 2 H) 7,15 (dd, $J=8,59$, 2,27 Hz, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 1 H), 7,49 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H). Este intermediário foi combinado com iminodicarbonato de di-terc-butila (3,49 g, 16,06 mmols) e carbonato de césio (5,23 g, 16,06 mmols) em DMF (16 mL) e agitado durante a noite. A reação foi dividida com EtOAc/água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (MgSO_4), e evaporadas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **126A** (3,4 g). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 - 1,51 (m, 18 H), 4,82 (s, 2 H), 7,08 - 7,18 (m, 1 H), 7,39 - 7,53 (m, 2 H).

126B. 2-Bromo-5-cloro-benzilamina, sal de ácido hidrocloreto : A **126A** (3,4 g, 8,08 mmols) foram adicionados 4N de HCl em dioxano (10 mL, 40,0 mmols) e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi diluída com Et_2O , filtrada, e evaporada para fornecer **126B** (1,47 g). LCMS m/z 220,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,09 (s, 2 H), 7,41 (dd, $J=8,52$, 2,47 Hz, 1 H), 7,71 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 8,74 (s, 3 H).

126C. metil éster de ácido [4-(2-((S)-1-[3-(2-Bromo-5-cloro-benzil)-ureído]-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico: **126C** foi preparado de acordo com o procedimento para formação de uréia descrito para **Exemplo 16** de **126B** e **52B**. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,30 (t, $J=6,82$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,35 (dd, $J=8,72$, 6,44 Hz, 2 H), 4,98 - 5,12 (m, 1 H), 6,03 - 6,13 (m, 1 H), 6,21 - 6,35 (m, 1 H), 7,07 (dd, $J=8,21$, 2,40 Hz, 1 H), 7,18 (t, $J=8,59$ Hz, 3 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,42 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,56 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H), 7,77 (s, 1 H).

126D. Exemplo 126: A **126C** (50 mg, 0,081 mmol) foram adicionados 3,3-dietoxiprop-1-eno (31,6 mg, 0,243 mmol), Bu_3N (30,0 mg, 0,162 mmol), brometo de tetrabutilamônio (26,1 mg, 0,081 mmol), DMF (1 mL) e acetato de paládio(II) (0,546 mg, 2,430 μmol). A reação foi aquecida a 80 °C durante a noite. Mais alíquota de 3,3-dietoxiprop-1-eno, Bu_3N , brometo de tetrabutilamônio, e acetato de paládio(II) foi adicionada e o aquecimento foi continuado. A mistura reacional foi evaporada, em seguida purificada por cromatografia instantânea para fornecer **126D** (1,47 g).

tografia instantânea e HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 126**. LCMS m/z 538,5 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,24 (dd, J=7,58, 2,78 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,21 - 4,36 (m, 2 H), 5,12 (t, J=7,71 Hz, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 3 H), 7,20 - 7,35 (m, 6 H), 7,49 - 7,62 (m, 4 H).

5 Exemplo 127

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

63A foi acoplado a **82G** de acordo com o procedimento descrito para **62C** para fornecer **Exemplo 127**. LCMS m/z 609,5 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,72 - 9,80 (2 H, m), 8,40 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,57 - 7,59 (2 H, m, J=3,3 Hz), 7,55 - 7,57 (1 H, m), 7,49 - 7,54 (4 H, m), 7,43 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,79 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,05 - 5,12 (1 H, m), 3,70 (3 H, s), 3,66 (3 H, s), 3,07 (1 H, dd, J=14,3, 7,1 Hz), 2,87 (1 H, dd, J=14,0, 7,4 Hz), 2,56 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,34 (2 H, t, J=7,4 Hz).

15 Exemplo 128

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-[1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-3-il]-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

20 128A. metil éster de ácido [4-(2-[(S)-1-Amino-2-[1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-3-il]-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido di-hidroclórico: **128A** foi preparado de **83A** seguindo o procedimento descrito para **82A-G**. LCMS m/z 481,3 (M+H)⁺.

25 128B. Exemplo 128 foi preparado por acoplamento de **63A** com **128A** de acordo com o procedimento descrito para **62C**. LCMS m/z 715,6 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,73 - 9,79 (2 H, m), 8,40 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,54 - 7,61 (3 H, m), 7,48 - 7,54 (5 H, m), 7,04 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,76 (2 H, d, J=8,8 Hz), 5,85 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,08 - 5,15 (3 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,65 (3 H, s), 3,08 (1 H, dd, J=14,3, 7,7 Hz), 2,88 (1 H, dd, J=14,3, 7,1 Hz), 2,55 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,33 (2 H, t, J=7,7 Hz).

30 Exemplo 129

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-

propionilamino]-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbâmico

Metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-Amino-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético, foi preparado de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbaldeído seguindo o procedimento descrito para **82A-G**. Este intermediário foi acoplado a **63A** de acordo com o procedimento descrito para **62C** para fornecer **Exemplo 129**. LCMS m/z 623,6 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,57 (1 H, s), 9,73 - 9,85 (2 H, m), 8,50 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,60 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,50 - 7,59 (6 H, m), 5,64 (1 H, s), 5,04 - 5,12 (1 H, m), 3,67 (3 H, s), 3,63 (3 H, s), 3,13 (1 H, dd, J=15,1, 7,4 Hz), 2,93 (1 H, dd, J=15,1, 7,4 Hz), 2,57 (2 H, t, J=7,7 Hz), 2,34 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,00 (3 H, s).

Exemplo 130

metil éster de ácido (4-{2-[1-[3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il)-fenil]-propionilamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

130A. benzil éster de ácido (E)-2-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-acrílico: 4-iodo-1-metil-1H-pirazol (0,750 g, 3,61 mmols) e benzil éster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-acrílico (1,00 g, 3,61 mmols) foram dissolvidos em DMF (10 mL). À solução foram adicionados tetra-*n*-butilcloreto de amônio (1,102 g, 3,97 mmols) e TEA (1,508 mL, 10,82 mmols). A solução foi desgaseificada evacuando e estimulando com N₂ (3x). Acetato de paládio(II) (0,040 g, 0,180 mmol) foi adicionado, e a mistura foi desgaseificada como descrito acima, em seguida agitada sob N₂ durante a noite a 85 °C. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, e a camada orgânica foi lavada com água, 5% de ácido cítrico, e salmoura, em seguida as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, filtradas, e evaporadas para deixar um óleo marrom-escuro que foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **130A** como um óleo amarelo/laranja (0,37 g, 29%).

130B. ácido 2-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-propiónico: **130A** (0,374 g, 1,046 mmol) foi dissolvido em MeOH (20 mL). A

solução foi evacuada e estimulada com nitrogênio 3x, em seguida (S,S)-EtDuPhosRh(I) (0,038 g, 0,052 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada durante 3 dias sob 3,86 kg/cm² (55 psi) de pressão de H₂. O MeOH foi removido em um evaporador giratório. A mistura do produto e material de partida foi obtida. O material foi separado do catalisador por cromatografia em sílica-gel para fornecer um óleo viscoso incolor que foi determinado por RMN ser aproximadamente uma mistura de 3:1 de material de partida para produto. Este material foi redissolvido em 20 mL de MeOH e adicionado a um frasco contendo 90 mg de 10% de Pd/C (úmido, Degussa) sob Nitrogênio. A mistura foi agitada e evacuada e estimulada com nitrogênio (3x) em seguida agitada sob um balão de H₂ durante a noite. O catalisador foi removido por filtração através de uma almofada de Celite®, lavado com MeOH, e descartado. O filtrado foi evaporado. **130B** (0,187 g, 66,4 % de produção) foi obtido como um sólido branco após secagem durante a noite em vácuo. LC/MS m/z 270,3 (M+H)⁺; 214,2 (M+H-tBu)⁺.

130C. metil éster de ácido (4-[2-[1-*terc*-Butoxicarbonilamino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il]-fenil)-carbâmico: **130B** (0,185 g, 0,687 mmol) foi dissolvido em DMF (4,5 mL) e KHCO₃ (0,083 g, 0,824 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20-30 minutos, em seguida resfriada em um banho de gelo, enquanto uma solução de **82D** (0,224 g, 0,824 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionada em gotas. O banho de gelo foi removido após ~1 hora e a agitação foi continuada durante a noite em ta. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água (2x), NaHCO₃ saturado e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O cetoéster foi redissolvido em uma mistura de Xileno (6 mL) e EtOH (1 mL) e transferido para um frasco de microondas de 20 mL. Acetato de amônio (0,530 g, 6,87 mmols) foi adicionado, e o frasco foi tampado. A reação foi aquecida com agitação em um reator de microondas a 160 °C durante 30 minutos, em seguida deixada descansar em ta. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. Cromatografia instantânea forneceu o produto de imi-

dazol (0,203 g, 67,1 %) como um sólido laranja claro. LC/MS m/z 441,5 (M+H)⁺.

130D. Exemplo 130: 130C (60 mg, 0,136 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1 mL) e TFA (0,25 mL, 3,24 mmols) foi adicionado. A solução resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente sob Nitrogênio, em seguida evaporada até a securas e utilizada sem purificação. O sal de TFA bruto da amina desprotegida foi redissolvido em DMF (1,5 mL) e **63A** (34,4 mg, 0,136 mmol), HOBT (25,03 mg, 0,163 mmol), N-metilmorfolina (0,075 mL, 0,681 mmol) e EDC (31,3 mg, 0,163 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente sob uma manta de argônio. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água, NaHCO₃ saturado e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer **Exemplo 130** (32 mg, 34,1 % de produção) como um sólido não totalmente branco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,79 (1 H, s), 9,68 (1 H, s), 8,54 (1 H, d, J=5,5 Hz), 7,77 (1 H, s), 7,51 - 7,58 (2 H, m), 7,39 - 7,51 (15 H, m), 7,30 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 4,84 - 4,96 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,58 (3 H, s), 2,86 - 3,02 (2 H, m), 2,45 - 2,51 (2 H, m), 2,30 - 2,36 (2 H, m). LC/MS m/z 575,6 (M+H)⁺.

20 Exemplo 131

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

131A. metil éster de ácido (E)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-acrílico: Boc-metil-2-(dimetilfosfono)glicinato (0,718 g, 2,417 mmols) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (5 mL) e agitado sob Nitrogênio em ta. A esta solução foi adicionado DBU (0,334 mL, 2,215 mmol), e a mistura foi agitada durante 10 minutos, seguida por adição gota a gota de uma solução de 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldeído (0,25 g, 2,014 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) durante 15-20 minutos. Agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional diluída com EtOAc e lavada com 5% de ácido cítrico aquoso e salmoura, em seguida secada sobre Na₂SO₄ anidro-

so, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **131A** (0,434 g, 73,0 % de produção) como uma goma pegajosa incolor.

- 131B. metil éster de ácido 2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-propiónico:** **131A** (0,434 g, 1,470 mmol) foi dissolvido em MeOH (20 mL) e transferido para um frasco de hidrogenação de 200 mL. A solução foi evacuada e estimulada com nitrogênio 3x, em seguida (S,S)-EtDuPhosRh(I) (0,053 g, 0,073 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada durante o fim-de-semana sob 3,86 kg/cm² (50 psi) de pressão de H₂. O
- 10 MeOH foi removido em um evaporador giratório. O resíduo foi dissolvido em uma pequena quantidade de cloreto de metileno e purificado por cromatografia instantânea para fornecer uma mistura de ~1:1 de material de partida e produto por ¹H-RMN (0,286 g, 65,5 % de produção). Esta mistura foi redissolvida em MeOH (20 mL) e adicionada ao frasco contendo 90 mg de
- 15 10%Pd/C (úmido, Degussa) sob Nitrogênio. A mistura foi agitada e evacuada e estimulada com nitrogênio (3x) em seguida agitada sob um balão de H₂ durante a noite. O catalisador foi removido por filtração através de uma almofada de Celite®, lavado com MeOH, e descartado. O filtrado foi evaporado para fornecer o amino éster saturado (0,284 g, 65,0 % de produção) como
- 20 um xarope incolor após secagem em vácuo durante a noite. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,27 (1 H, s), 7,18 (1 H, s), 5,01 (1 H, d, *J*=7,7 Hz), 4,50 (1 H, d, *J*=7,7 Hz), 4,12 (2 H, q, *J*=7,1 Hz), 3,73 (3 H, s), 2,95 - 2,99 (2 H, m), 1,46 (3 H, t, *J*=7,4 Hz), 1,44 (9 H, s). LC/MS *m/z* 298,3 (M+H)⁺; 242,2 (M+H-tBu)⁺.
- 25 **131C. ácido 2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-propiónico:** **131B** (0,28 g, 0,942 mmol) foi dissolvido em THF (5,6 mL) e 1M de hidróxido de lítio (1,412 mL, 1,412 mmol) foi adicionado juntamente com uma pequena quantidade de MeOH. A mistura reacional resultante foi agitada em temperatura ambiente sob Nitrogênio durante ~2 horas. A mistura reacional foi diluída com 5% de solução de ácido cítrico aquoso e extraída 2x
- 30 com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados para fornecer o ácido (0,257 g, 96 %

de produção) como um sólido branco após secagem em vácuo. LC/MS m/z 284,3 (M+H)⁺; 228,2 (M+H-tBu)⁺.

131D. metil éster de ácido (4-{2-[1-*terc*-Butoxicarbonilamino-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico: Este intermediário foi
5 preparado em 65% de produção de **131C** utilizando o procedimento descrito para **130C**. LCMS m/z 455,4 (M+H)⁺.

131E. metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-*terc*-Butoxicarbonilamino-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico: **131D**
(0,205 g, 0,451 mmol) foi dissolvido em uma mistura de clorofórmio (10 mL)
10 e acetonitrila (10 mL) e NCS (0,072 g, 0,541 mmol) foi adicionado. A mistura reacional resultante foi aquecida em um banho de óleo a 65°C durante 4 horas. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **131E**
15 (0,199 g, 90 % de produção) como um sólido laranja-marrom. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,20 (1 H, s), 7,54 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,44 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,33 (1 H, s), 7,22 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 5,13 (1 H, d, J=8,8 Hz), 4,70 - 4,82 (1 H, m), 4,09 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,18 (2 H, d, J=6,6 Hz), 1,42 - 1,46 (12 H, m). LC/MS m/z 489,1 (M+H)⁺.

20 **131F. Exemplo 131** foi preparado de **131E** e **62B** em 67% de produção utilizando os procedimentos descritos para **130D** seguida por purificação por HPLC de fase reversa. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,57 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 9,78 (1 H, s), 8,71 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,93 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,66 - 7,78 (2 H, m), 7,54 - 7,61 (2 H, m), 7,48 - 7,54 (2 H, m), 7,37 (1 H, s),
25 7,10 (1 H, s), 6,77 - 6,91 (2 H, m), 5,03 (1 H, t, J=8,0 Hz), 4,00 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,66 (3 H, s), 2,96 - 3,08 (1 H, m), 2,89 (1 H, dd, J=14,6, 7,4 Hz), 1,25 (3 H, t, J=7,1 Hz). LC/MS m/z 621,0 (M+H)⁺.

Exemplo 132

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-*n*-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético
30

132 foi preparado utilizando as etapas descritas para **Exemplo 131** iniciando

de 1-n-propilpirazol-4-carboxaldeído comercialmente disponível. ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,56 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 9,78 (1 H, s), 8,71 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,92 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 7,65 - 7,77 (2 H, m), 7,54 - 7,59 (2 H, m), 7,47 - 7,54 (2 H, m), 7,33 (1 H, s), 7,12 (1 H, s), 6,79 - 6,90 (2 H, m), 4,97 - 5,11 (1 H, m), 3,92 (2 H, t, $J=6,9$ Hz), 3,66 (3 H, s), 2,95 - 3,05 (1 H, m), 2,89 (1 H, dd, $J=14,6, 7,4$ Hz), 1,54 - 1,72 (2 H, m), 0,68 (3 H, t, $J=7,4$ Hz). LC/MS m/z 635,0 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 133

metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-[3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

133A. metil éster de ácido (E)-2-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-acrílico: O produto de olefina foi obtido em 86% de produção de 1-isopropil-4-pirazolcarboxialdeído seguindo o procedimento descrito para **131A**. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,70 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,40 (1 H, s), 6,05 (1 H, bs), 4,43 - 4,56 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 1,52 (3 H, s), 1,51 (3 H, s), 1,48 (9 H, s). LC/MS m/z 310,4 ($M+H$) $^+$

133B. metil éster de ácido 2-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-propiónico: **133A** (0,58 g, 1,875 mmol) foi dissolvido em MeOH (10 mL) e transferido para um frasco de hidrogenação de 100 mL. A solução foi desgaseificada em um tubo por evacuação e estimulação com N_2 (3x). (S,S)-EtDuPhosRh(I) (60 mg, 0,083 mmol) foi em seguida adicionado ao frasco, e os conteúdos foram agitados sob 3,86 kg/cm 2 de pressão de H_2 durante a noite. A reação foi desgaseificada como acima e uma alíquota fresca de catalisador (~35 mg) foi adicionada. A reação foi em seguida agitada sob 3,86 kg/cm 2 de atmosfera de H_2 mais 3-4 horas. Cromatografia instantânea forneceu uma mistura de ~3:1 de produto para material de partida (306 mg). Esta mistura foi redissolvida em MeOH (15 mL), e hidrogenação sobre (S,S)-EtDuPhosRh(I) (0,036 g, 0,050 mmol) foi repetida como descrito acima. O metanol foi removido em um evaporador giratório. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **133B** (0,178 g, 57,2 % de produção) como um óleo incolor. LC/MS m/z 312,4 ($M+H$) $^+$; 256,3

(M+H-tBu)⁺.

133C. ácido 2-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-propiónico: **133C** foi obtido por saponificação de **133B** seguindo o procedimento descrito para **132C**.

- 5 **133D. Exemplo 133** foi preparado de **133C** utilizando os procedimentos descritos para **130C** e **130D**. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,77 (1 H, s), 9,68 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 7,74 (1 H, s), 7,50 - 7,57 (2 H, m), 7,40 - 7,50 (5 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,02 (1 H, s), 4,84 - 4,95 (1 H, m), 4,17 - 4,32 (1 H, m), 3,58 (3 H, s), 2,93 (2 H, d, J=7,7 Hz), 2,44 - 2,57 (2 H, m), 2,26 - 2,36
10 (2 H, m), 1,19 (6 H, d, J=6,6 Hz). LC/MS m/z 603,6 (M+H)⁺.

Exemplo 134

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

- 15 **134A. metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-*terc*-Butoxicarbonilamino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico:**
130C foi tratado com NCS utilizando o procedimento descrito para **131E** para fornecer **134A** em 79% de produção como um sólido amarelo-claro. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,23 (1 H, s), 7,54 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,45 (2
20 H, d, J=8,8 Hz), 7,32 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 5,11 (1 H, d, J=6,0 Hz), 4,76 (1 H, q, J=7,1 Hz), 3,83 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,19 (2 H, d, J=6,6 Hz), 1,44 (9 H, s). LC/MS m/z 475,1 (M+H)⁺.

- 134B. Exemplo 134** foi preparado em 64% de produção de **134A** e **62B** utilizando os procedimentos descritos para **130D** e purificado por HPLC de fase reversa. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,57 (1 H, s), 9,86 (1 H, s),
25 9,78 (1 H, s), 8,70 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,93 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,69 - 7,78 (2 H, m), 7,55 - 7,61 (2 H, m), 7,48 - 7,55 (2 H, m), 7,35 (1 H, s), 7,09 (1 H, s), 6,78 - 6,91 (2 H, m), 5,00 - 5,08 (1 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,66 (3 H, s), 3,01 (1 H, dd, J=14,3, 7,1 Hz), 2,88 (1 H, dd, J=14,6, 7,4 Hz). LC/MS m/z 607,0
30 (M+H)⁺.

Exemplo 135

metil éster de ácido (4-{2-[1-[3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-

**propionilamino]-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-
carbâmico, sal de ácido trifluoroacético**

135 foi preparado de **131D** utilizando os procedimentos descritos para **130D**. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,78 (1 H, s), 9,68 (1 H, s), 8,53 (1 H, d, J=4,9 Hz), 7,76 (1 H, s), 7,50 - 7,58 (2 H, m), 7,40 - 7,50 (5 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,02 (1 H, s), 4,84 - 4,95 (1 H, m), 3,91 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,58 (3 H, s), 2,94 (2 H, d, J=7,7 Hz), 2,44 - 2,56 (2 H, m), 2,27 - 2,36 (2 H, m), 1,15 (3 H, t, J=7,1 Hz). LC/MS m/z 589,4 (M+H)⁺.

Exemplo 136

10 metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il)-fenil]-acriloilamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

A mistura de **82G** (51 mg, 0,114 mmol), **62B** (28,5 mg, 0,114 mmol), HOBT (20,93 mg, 0,137 mmol), N-metilmorfolina (65 µL, 0,591 mmol), e EDC (26,2 mg, 0,137 mmol) em DMF (1 mL) foi agitada sob argônio durante a noite em ta. Mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água (2x), NaHCO₃ saturado e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi redissolvido em MeOH, filtrado e purificado por HPLC de fase reversa para fornecer **Exemplo 136** (45 mg, 54,8 % de produção) como um sólido branco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,85 (1 H, s), 9,76 (1 H, s), 8,69 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,92 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,68 - 7,77 (2 H, m), 7,54 - 7,62 (2 H, m), 7,49 - 7,55 (2 H, m), 7,47 (1 H, d, J=2,2 Hz), 6,76 - 6,91 (2 H, m), 5,87 (1 H, d, J=1,6 Hz), 5,22 (1 H, q, J=7,7 Hz), 3,72 (3 H, s), 3,66 (3 H, s), 3,15 (1 H, dd, J=14,6, 7,4 Hz), 2,99 (1 H, dd, J=14,3, 7,7 Hz). LC/MS m/z 607,3 (M+H)⁺.

Exemplo 137

30 metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il)-fenil]-acriloilamino]-2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

137A. metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-terc-Butoxicarbonilamino-2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico: O intermediário de cloroimidazol foi preparado em 5 etapas de 1-etil-3-

pirazolcarboxaldeído seguindo os procedimentos descritos para **82A-C** e **82E-F**. LC/MS m/z 389,3 (M+H)⁺.

137B. Exemplo 137: 137A (0,2 g, 0,409 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (2,5 mL) e TFA (0,6 mL, 7,79 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente sob Nitrogênio durante ~ 5 horas. A solução foi evaporada até a secura e triturada com éter/hexano para fornecer um sólido que foi resuspenso em éter, decantado e secado em vácuo para fornecer o sal de bis-TFA da amina desprotegida (0,101 g, 40,0 % de produção) como um sólido que foi utilizado sem purificação. LC/MS m/z 389,3 (M+H)⁺. Este intermediário (50 mg, 0,081 mmol) foi dissolvido em DMF (1,5 mL) e **62B** (22,5 mg, 0,090 mmol), HOBT (16 mg, 0,104 mmol), N-metilmorfolina (0,050 mL, 0,455 mmol) e EDC (20 mg, 0,104 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada durante a noite sob uma manta de argônio em ta. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com água (2x), NaHCO₃ saturado e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi redissolvido em MeOH, filtrado e purificado por HPLC de fase reversa para fornecer **Exemplo 137** (20 mg, 33,5 % de produção) como um sólido não totalmente branco. LC/MS m/z 621,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,85 (1 H, s), 9,77 (1 H, s), 8,70 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,67 - 7,79 (2 H, m), 7,54 - 7,60 (2 H, m), 7,47 - 7,55 (3 H, m), 6,84 (2 H, d, J=3,8 Hz), 5,87 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,21 (1 H, d, J=8,2 Hz), 4,00 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,66 (3 H, s), 3,15 (1 H, dd, J=14,3, 7,1 Hz), 3,00 (1 H, dd, J=14,3, 7,7 Hz), 1,27 (1 H, t, J=7,1 Hz).

Exemplo 138

4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-benzamida, sal de ácido trifluoroacético

138A. ácido (S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-propionico: O aminoácido quiral foi preparado de 1,5-dimetil-3-pirazolcarboxaldeído utilizando os procedimentos descritos para **82A-C**. LCMS m/z 284,1 (M+H)⁺; 228,1 (M+H-tBu)⁺.

138B. terc-butil éster de ácido [(S)-1-[4-(4-Ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-

2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-carbâmico: 138A (0,25 g, 0,882 mmol) foi dissolvido em DMF (5 mL) e KHCO_3 (0,106 g, 1,059 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob Nitrogênio durante ~20 minutos, em seguida resfriada em um banho de gelo, enquanto uma
5 solução de 4-(2-bromoacetil)benzonitrila (0,237 g, 1,059 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionada em gotas. A reação foi agitada em temperatura de banho gelado durante 2 horas, em seguida permitida assumir a ta. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água, NaHCO_3 saturado e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada
10 para fornecer o intermediário de cetoéster bruto. Este material foi dissolvido em uma mistura de Xileno (5 mL) e EtOH (1 mL) e transferido para um frascote de microondas de 20 mL. Acetato de amônio (0,680 g, 8,82 mmols) foi adicionado e o frascote foi selado. A mistura resultante foi aquecida com agitação em um reator de microondas a 160°C durante 30 minutos, em seguida deixada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer o imidazol como uma espuma laranja (0,254 g, 70,8 % de produção). LCMS m/z 407,1
15 (M+H)⁺.
20

138C. terc-butil éster de ácido [(S)-1-[5-Cloro-4-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-carbâmico: 138B (0,25 g, 0,615 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (10 mL) e NCS (0,099 g, 0,738 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada ao refluxo em um
25 banho de óleo a 80°C durante 4 horas sob N_2 . A reação foi resfriada para ta, diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer o produto desejado contaminado com duas impurezas menores (0,248 g, 91 % de produção) como uma
30 espuma laranja. LCMS para produto: m/z 441,0 (M+H)⁺.

138D. Exemplo 138: 138C (0,245 g, 0,556 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL) e TFA (0,5 mL, 6,49 mmols) foi adicionado. A solução escura resul-

tante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente sob Nitrogênio. A solução foi evaporada até a secura. O resíduo foi triturado com éter para fornecer um sólido castanho que foi secado em vácuo para fornecer o sal de bis-TFA da amina desejada (0,18 g, 56,9 % de produção) contaminada com algum produto de dicloro da etapa anterior. A porção do mesmo intermediário (90 mg, 0,158 mmol) foi dissolvida em DMF (2 mL) e **62B** (39,7 mg, 0,158 mmol), HOBT (29,1 mg, 0,190 mmol), *N*-metilmorfolina (0,087 mL, 0,791 mmol) e EDC (36,4 mg, 0,190 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada sob uma manta de argônio durante a noite em ta. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com água, NaHCO₃ saturado e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O produto bruto foi redissolvido em DMSO (2 mL) e K₂CO₃ (65,6 mg, 0,475 mmol) seguido por 30 % de H₂O₂ (0,194 mL, 1,899 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente sob Nitrogênio. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, em seguida secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer **Exemplo 138** (9,4 mg, 8,42 % de produção) como um sólido amarelo-claro. LC/MS *m/z* 591,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,85 (1 H, s), 8,95 (1 H, s), 7,89 - 8,07 (3 H, m), 7,81 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 7,70 - 7,78 (2 H, m), 7,40 (1 H, s), 6,91 (1 H, d, *J*=15,9 Hz), 6,72 - 6,82 (1 H, m), 5,31 (1 H, q, *J*=7,5 Hz), 3,71 (3 H, s), 3,28 - 3,41 (2 H, m, *J*=7,7 Hz), 2,01 (3 H, s).

Exemplo 139

2-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-cloro-5-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)oxazol-4-carboxilato de (E)-metila

139A. 2-(3-terc-butóxi-2-(difenilmetilenoamino)-3-oxopropil)oxazol-4-carboxilato de metila: A mistura de 2-(difenilmetilenoamino)acetato de terc-butila (1,0 g, 3,39 mmols), 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metila (0,594 g, 3,39 mmols) e brometo de tetrabutilamônio (0,109 g, 0,339 mmol) em DCM anidro (25 mL) foi agitada a -78 °C sob uma atmosfera de argônio,

em seguida 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidrodiazafosforina (1,208 g, 4,40 mmols) foi adicionada em gotas. Agitação foi continuada enquanto gradualmente aquecendo a solução para ta durante 26 horas. O solvente foi removido em vácuo para fornecer um óleo marrom-claro, que foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **139A** como um óleo amarelo-claro. LC/MS m/z 435 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,09 (s, 1 H), 7,56 (d, 2 H, J = 7), 7,43 (m, 4H), 7,30 (m, 2 H), 7,09 (m, 2 H), 4,51 (dd, 1 H, J = 9, 7), 3,88 (s, 3H), 3,47 (dd, 1 H, J = 16, 7), 3,38 (dd, 1 H, J = 16, 9), 1,43 (s, 9H).

139B. 2-(2-amino-3-terc-butóxi-3-oxopropil)oxazol-4-carboxilato de metila: A mistura de **139A** (620 mg, 1,427 mmol), 15% de ácido cítrico (25 mL) e THF (25 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. A reação foi vertida em um funil separatório e extraída três vezes com Et₂O. A camada aquosa foi basificada com 1 N de NaOH para pH 9, em seguida extraída três vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e filtradas. Solvente foi removido do filtrado em vácuo para fornecer **139B** como um óleo turvo. LC/MS m/z 271 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,50 (s, 1 H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (t, 1 H, J = 7), 3,30 (m, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 1,43 (s, 9H).

139C. ácido 2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-(4-(metoxicarbonil)oxazol-2-il)propanóico: A mistura de **139B** (380 mg, 1,406 mmol) e TFA (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução turva foi concentrada em vácuo para fornecer um sólido ceroso amarelo. Este intermediário bruto foi apreendido em água (2 mL) e THF (2 mL), di-*t*-butildicarbonato (0,307 g, 1,406 mmol) foram adicionados, e quando bicarbonato de sódio (591 mg, 7,03 mmols) foi adicionado em porções uma pequena quantidade de evolução de gás ocorreu. A mistura branca turva foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reacional foi diluída com água e cuidadosamente neutralizada com 1N de HCl. Três extrações com EtOAc, secagem sobre MgSO₄, filtração e remoção de solvente em vácuo forneceu **139C** como um óleo amarelo (440 mg). LC/MS m/z 315 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,19 (s, 1 H), 6,03 (m, 1 H + H₂O), 5,59

(m, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 3,89 (s, 3H), 3,44 (m, 2 H), 1,42 (s, 9H).

139D. 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(2-(4-(metoxycarbonilamino)

fenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)oxazol-4-carboxilato de metila: A mistura de **139C** (440 mg, 1,400 mmol), **82D** (381 mg, 1,400 mmol) e carbonato de
 5 césio (228 mg, 0,700 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 16,5 horas. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (70 mL) e a mistura foi lavada três vezes com uma solução de LiCl a 10%. A solução orgânica foi secada sobre MgSO₄ e filtrada. Solvente foi removido em vácuo para fornecer **139D** como um óleo amarelo (540 mg). LCMS m/z 506 (M+H)⁺.

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,19 (s, 1 H), 7,87 (m, 3H), 7,53 (m, 2 H), 5,54 (s, 1 H), 5,43 (d, 1 H, *J* = 16), 5,32 (d, 1 H, *J* = 16), 4,84 (d, 1 H, *J* = 6), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 4H), 3,53 (m, 1 H), 1,41 (s, 9H).

139E. 2-(2-(terc-Butoxicarbonilamino)-2-(5-(4-(metoxycarbonilamino)fe-

15 **nil)-1H-imidazol-2-il)etil)oxazol-4-carboxilato de metila:** A mistura de **139D** (540 mg, 1,068 mmol) e acetato de amônio (412 mg, 5,34 mmols) em Xileno (10 ml) foi imersa em um banho de óleo, preaquecida para 140 °C. Agitação foi continuada durante 2 horas. Mistura reacional foi resfriada para ta, e solvente foi removido em vácuo para fornecer óleo marrom amarelado. Cromatografia instantânea forneceu o produto de imidazol desejado como
 20 um sólido castanho claro, (103 mg, 20%). LCMS m/z 486 (M+H)⁺ ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,17 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H, *J* = 7), 7,39 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 5,92 (m, 1 H), 5,28 (d, 1 H, *J* = 7), 5,25 (d, 1 H, *J* = 9), 3,91 (s, 3H), 3,78(s, 3H), 3,62 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 1,44 (s, 9H).

139F. 2-(2-(terc-Butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-5-(4-(metoxycarbonila-

25 **mino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)oxazol-4-carboxilato de metila:** A mistura de **139E** (103 mg, 0,212 mmol) e NCS (34,0 mg, 0,255 mmol) em acetonitrila (6 mL) foi agitada na temperatura de refluxo durante 3 horas sob argônio. A mistura reacional foi resfriada para ta. Solvente foi removido em vácuo para fornecer um óleo amarelo amarronado. Cromatografia instantânea forneceu
 30 **139F** como um pó amarelo-claro (90 mg). LC/MS m/z 520 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,49 (s, 1 H), 7,64 (d, 2 H, *J* = 8), 7,54 (d, 2 H, *J* = 8), 5,23 (m, 1 H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,49 (m, 1 H), 3,33 (m, 4H), 1,41 (s,

9H).

139G. **2-(2-amino-2-(4-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)oxazol-4-carboxilato de metila:** A mistura de **139F** (90 mg, 0,173 mmol) e TFA (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 30 minutos. Solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi tratado com solução de Na₂CO₃ saturada e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e filtradas. Solvente foi removido em vácuo para fornecer **139G** como um óleo amarelo que solidificou-se em repouso (76 mg). LC/MS m/z 420 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,38 10 (s, 1 H), 7,53 (d, 2 H, *J* = 8), 7,43 (d, 2 H, *J* = 8), 4,79 (m, 2 H, dependente da concentração), 4,62 (t, 1 H, *J* = 6), 3,77 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,43 (dd, 1 H, *J* = 16, 8), 3,32 (dd, 1 H, *J* = 16, 8), 3,22 (s 2 H).

139H. Exemplo 139: A mistura de **62B** (45,4 mg, 0,181 mmol), HOBT (30,5 mg, 0,199 mmol), EDC (38,2 mg, 0,199 mmol) e DIEA (0,158 ml, 0,905 15 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. Uma solução de **139F** (76 mg, 0,181 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionada e agitação foi continuada durante 19 horas. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e a mistura resultante foi lavada com uma solução de LiCl a 10% três vezes. A solução orgânica foi secada sobre MgSO₄ e filtrada. 20 Solvente foi removido em vácuo para fornecer um óleo avermelhado, que foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **Exemplo 139** como um sólido castanho (100 mg). LC/MS m/z 652 (M+H)⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 12,78 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 8,90 (d, 1 H, *J* = 6), 8,75 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,75 (m, 2 H), 7,60 (d, 2 H, *J* = 7), 7,54 (d, 2 H, *J* = 7), 6,90 (d, 1 H, *J* = 14), 6,78 (d, 1 H, *J* = 14), 5,51 (m, 1 H), 3,87 (s, 3H), 25 3,69 (s, 3H), 3,48 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H).

Exemplo 140

(S,E)-metil 4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-oxocicloexil)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato

30 **140A. 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etila:** A mistura de 4-oxocicloexanocarboxilato de etila (2 g, 11,75 mmols), etileno glicol (0,655 mL, 11,75 mmols) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,020 g, 0,118

mmol) em tolueno (25 mL) foi agitada na temperatura de refluxo durante 24 horas. O solvente foi removido em vácuo para fornecer um líquido amarelo-claro que foi purificado por destilação a vácuo para fornecer **140A** como um líquido claro (1,31g). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,13 (q, 2 H, $J = 7$), 3,94 (s, 4H), 2,33 (m, 1 H), 1,92 (m, 2 H), 1,79 (m, 4H), 1,58 (m, 2 H), 1,25 (t, 3H, $J = 7$).

140B. 1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-ilmetanol: Hidreto de alumínio de lítio (0,251 mL, 6,07 mmols) foi adicionado em porções a uma solução de **140A** (1,3 g, 6,07 mmols) em THF (15 mL) sob argônio. Vigorosa evolução de gás ocorreu. Agitação foi continuada durante 27 horas, em seguida a suspensão foi tratada com 0,25 mL de água, 0,25 mL de 1N de NaOH e 0,75 mL de água. Após 5 minutos de agitação, uma suspensão branca formou-se. Filtração através de Celite® e remoção de solvente em vácuo do filtrado forneceu **140B** como um líquido incolor claro (1,01 g). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,94 (s, 4H), 3,48 (br s, 2 H), 1,78 (d, 4H, $J = 7$), 1,55 (t, 4H, $J = 7$), 1,26 (d, 2 H, $J = 7$).

140C. 1,4-Dioxaspiro[4,5]decano-8-carbaldeído: Dicromato de piridínio (3,31 g, 8,80 mmols) foi adicionado em porções a uma solução de **140B** (1,01 g, 5,86 mmols) em DCM (5 mL) e a mistura reacional foi agitada em ta durante 25 horas. A mistura reacional foi diluída com éter (100 mL) e os sais de cromo foram quebrados em grânulos finos. A suspensão marrom foi filtrada através de uma almofada de sílica-gel sobre Celite®. A almofada foi lavada com mais 50 mL de éter. Solvente foi removido em vácuo do filtrado para fornecer **140C** como um líquido incolor claro (490 mg). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,65 (s, 1 H), 3,94 (s, 4H), 2,25 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 1,76 (m, 4H), 1,60 (m, 2 H).

140D. 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)propanoato de (2S)-2-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-2-oxoetila: **140D** foi preparado de **140C** por uma série de etapas similares a **82A-82E**, com Cs_2CO_3 utilizado em lugar de KHCO_3 na etapa **82E**. LC/MS m/z 520 (M-H) $^+$. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,86 (d, 2 H, $J = 8$), 7,51 (d, 2 H, $J = 8$), 6,93 (s, 1 H), 5,46 (d, 1 H, $J = 16$), 5,26 (d, 1 H, $J = 16$), 5,20 (s, 1 H), 4,93 (m 1 H),

4,49 (m, 1 H), 3,94 (s, 4H), 3,81 (s, 3H), 1,91 (m, 1 H), 1,54 (m, 9H), 1,45 (s, 9H).

140E. 4-(2-(1-amino-2-(4-oxocicloexil)etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metila:

5 4-(2-(1-t-butoxicarbonilamino-2-(4-oxocicloexil)etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metila foi preparado de **140D** por um procedimento similar a **82F**. Este intermediário (109 mg, 0,204 mmol) e TFA (2 mL) foram agitados em temperatura ambiente durante 1,25 horas. Solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi tratado com uma solução de Na₂CO₃ saturada e extraído com EtOAc. As camadas
10 orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas e evaporadas para fornecer **140E** como um sólido amarelo-claro (67 mg). LC/MS m/z 390 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,54 (m, 2 H), 7,46 (m, 2 H), 4,82 (m, 5H), 3,66 (s, 3H), 2,24 (m, 1 H), 2,09 (m, 4H), 1,73 (m, 2 H), 1,35 (m, 3H).

140F. Exemplo 140 foi preparado de **140E** e **62B** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 623 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400, MHz) δ 9,51 (s, 1
15 H), 7,96 (s, 1 H), 7,59 (m, 6 H), 7,13 (m, 1 H), 7,13 (d, 1 H, J = 16), 6,74 (d, 1 H, J = 16), 5,19 (m, 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,33 (m, 3H), 2,32 (m, 1 H), 2,21 (m, 1 H), 2,11 (m 2 H), 1,98 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,42 (m, 2 H).

Exemplo 141

20 **(S,E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(3-ciano-4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal de ácido trifluoroacético**

141A. 6-bromo-4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolina-3-carbonitrila: A mistura de 6-bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (2,420 g, 10 mmols), 2-
25 cianoacetato de etila (1,064 mL, 10,00 mmols) e TEA (2,79 mL, 20,00 mmols) em DMF (20 mL) foi aquecida a 150 °C durante 8 horas, em seguida resfriada para ta. A mistura foi concentrada em vácuo, em seguida 1N de HCl foi adicionado. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água, e secado. O sólido resultante foi suspenso em DCM (20 mL) e
30 sonificado ao mesmo tempo que agitando durante 1 hora, em seguida filtrado. O sólido foi secado em vácuo a 50°C durante a noite para fornecer **141A** (2,266 g, 79%). LC/MS m/z 265,0 (M+H)⁺.

141B. ácido 3-ciano-2,4-diidroxiquinolin-6-ilborônico: A mistura de **141A** (1,09 g, 4,11 mmols), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,393 g, 6,17 mmols), acetato de potássio (1,211 g, 12,34 mmols), e complexo de Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,168 g, 0,206 mmol) em DMSO (27,4 mL) foi desgaseificada por borbulhamento de argônio através da solução durante 10 minutos, em seguida aquecida a 85°C durante 10 horas. A mistura foi resfriada para ta, em seguida purificada por HPLC de fase reversa para fornecer **141B** (0,492 g, 49%). LC/MS m/z 231,1 (M+H)⁺.

141C. terc-butil éster de ácido [(S)-1-(1 H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbâmico: A metil éster de Boc-L-fenilalanina (100,0 g, 0,35 mol) em tolueno (1 mL) a -78 °C foi adicionado DIBAL-H (322 mL, 0,64 mol, 2M de solução em tolueno) em gotas, e a solução foi agitada a -78 °C durante 30 minutos. A reação foi resfriada com metanol (40 mL) e agitada com NH₄Cl (350 g) em água (100 mL) durante 10 minutos. O sólido resultante foi filtrado através de Celite® e lavado com EtOAc e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada na temperatura abaixo de 35 °C. A este aldeído bruto (93 g, 0,37 mmol) em metanol (1 L) foi adicionado diidrato trimérico glioxal (39,2 g, 0,18 mol), seguido por NH₃ em metanol (838 mL, 2M de solução). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura reacional foi evaporada e o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea seguido por cristalização de hexano para fornecer **141C** (23 g, 23 %) como um sólido cinza. LC/MS m/z 287 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,8 (bs, 1 H), 7,27 (m, 3H), 7,21 (m, 2 H), 6,95 (d, 2 H), 5,32, 4,91 (2d, 2 H), 3,32 (d, 2 H), 1,3 (s, 9H).

141D. terc-butil éster de ácido [(S)-1-(4-bromo-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbâmico: A uma suspensão de **141C** (5,0 g, 17 mmols) em acetonitrila (400 mL) a 0 °C foi adicionado NCS (2,3 g, 17 mmols). A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 1 hora, em seguida em temperatura ambiente durante 1 hora seguida por 50 °C durante a noite. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, secado sobre sulfato de sódio, e concentrado. O bruto foi

purificado por cromatografia de coluna instantânea para fornecer terc-butil éster de ácido [(S)-1-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbâmico como sólido branco (2 g, 36 %). LCMS m/z 321 (M+H)⁺. A uma solução do mesmo intermediário (2 g, 6,20 mmols) em clorofórmio foi adicionado NBS (1,2 g, 6,8 mmols) e a mistura reacional foi agitada em ta durante 20 minutos. A reação foi resfriada com água. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O produto bruto foi purificado por cristalização de hexano para fornecer **141D** como um sólido não totalmente branco (1,7 g, 71 %). LC/MS m/z 400 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,28 (m, 3H), 7,12 (d, 2 H), 5,33 (d, 1 H), 4,81 (d, 1 H), 3,27 (dd, 2 H), 1,3 (s, 9H).

141E. Exemplo 141: uma suspensão de **141D** (100 mg, 0,250 mmol), **141B** (86 mg, 0,374 mmol), carbonato de potássio (138 mg, 0,998 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (12,75 mg, 0,025 mmol) em DME (4 mL) e água (1 mL) foi aquecida a 140 °C em um reator de microondas durante 30 minutos, em seguida resfriada para ta. A mistura reacional foi filtrada e o sólido lavado com MeOH. O filtrado combinado foi concentrado, tratado com 30% de TFA em DCM (3 mL) durante 30 minutos, e evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa. As frações combinadas foram concentradas e dissolvidas em DMF (2 mL). A esta solução foram adicionados **62B** (0,024 g, 0,095 mmol), EDC (0,036 g, 0,189 mmol), HOBt (0,029 g, 0,189 mmol) e TEA (0,066 ml, 0,473 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Concentração e purificação por HPLC de fase reversa forneceu **Exemplo 141** como um sólido não totalmente branco (8mg, 4,2% de produção). LC/MS m/z 638,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,23-3,34 (m, 2 H), 5,24-5,28 (m, 1 H), 6,72 (d, *J* = 15,4 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 15,4 Hz, 1 H), 7,17-7,27 (m, 5 H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 2,2 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 7,90 (dd, *J* = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H).

30 Exemplo 142

Ácido 6-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-diidro-quinolina-4-

carboxílico, sal de ácido trifluoroacético

142A. 6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-oxo-1,2-diidroquinolina-4-carboxilato de metila: **142A** foi preparado de 6-bromo-2-oxo-1,2-diidroquinolina-4-carboxilato de metila por um procedimento similar a **141B**.

5 LCMS m/z 248,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04 (s, 6 H), 3,79 (s, 4 H), 4,03 (s, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,1 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 12,07 (bs, 1 H).

142B. Ácido (S)-6-(2-(1-amino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-diidroquinolina-4-carboxílico: **142B** foi preparado de **142A** por um procedimento similar às primeiras duas partes de **141E** (interrompendo após a desproteção por TFA da amina). LC/MS m/z 409,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,31-3,42 (m, 2 H), 4,59 (dd, J = 6,6 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,14-7,16 (m, 3 H), 7,24-7,33 (m, 3 H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1 H).

15 **142C. Exemplo 142:** A uma solução de **63A** (7,54 mg, 0,030 mmol), em DMF (0,5 mL) foram adicionados EDC (0,011 g, 0,060 mmol), HOBT (9,14 mg, 0,060 mmol), e TEA (0,021 mL, 0,149 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 hora, em seguida uma solução de **142B** (0,019 g, 0,030 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionada. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, em seguida concentrada e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer **Exemplo 142** (9 mg, 40%) como um sólido verde/amarelo. LCMS m/z 643,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,42-2,46 (m, 2 H), 2,65-2,68 (m, 2 H), 3,06-3,11 (m, 1 H), 3,20 (dd, J = 7,7 Hz, 13,7 Hz, 1 H), 5,13 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 20 7,11-7,24 (m, 6 H), 7,37-7,50 (m, 4 H), 7,80 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H).

Exemplo 143

Ácido 6-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilóilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-diidro-quinolina-4-
30 **carboxílico, sal de ácido trifluoroacético**

143 foi descrito por um procedimento similar a **Exemplo 142**, substituindo **62B** por **63A**. LCMS m/z 641,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,21-

3,35 (m, 2 H), 5,26 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 7,15-7,28 (m, 6 H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 2,2$ Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,80 (dd, $J = 2,2$ Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 9,50 (s, 1 H).

5 Exemplo 144

(S)-5-Cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)benzil 1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato, sal de ácido trifluoroacético

Carbonato de 5-Cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)benzil-4-nitrofenila foi preparado por um procedimento similar a **122A**. **Exemplo 144** foi preparado do mesmo intermediário e **65G** por um procedimento similar a **122B**. LC/MS m/z 617,57 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,13 - 3,24 (m, 2 H) 4,92 - 4,98 (m, 3 H) 5,96 (s, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 3 H) 7,22 - 7,26 (m, 2 H) 7,42 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,56 (m, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,86 (dd, $J=8,35, 1,76$ Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 9,46 (s, 1 H).

Exemplo 145

(S)-3-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2 H)-il)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético

145A. 3-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2 H)-il)propanoato de terc-butila: A uma solução de acrilato de terc-butila (1,187 g, 9,26 mmols) em dioxano (10 mL) foi adicionado 5-cloropiridin-2-ol (1,0 g, 7,72 mmols). A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio a 100 °C durante 14 horas. A reação foi resfriada para ta e solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **145A** como um sólido branco. LC/MS m/z 258,25 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,70 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 4,08 (t, $J=6,05$ Hz, 2 H) 6,51 (d, $J=9,35$ Hz, 1 H) 7,25 (dd, $J=9,90, 2,75$ Hz, 1 H) 7,46 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 27,96, 34,09, 46,77, 81,49, 112,10, 121,45, 136,27, 140,70, 160,86, 170,30.

145B. ácido 3-(5-Cloro-2-oxopiridin-1(2 H)-il)propanóico: A uma solução de **145A** (0,36 g, 1,397 mmol) em DCM (5,0 mL) foi adicionado TFA (2,0 mL,

26,0 mmols) em ta. A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida o solvente foi removido e o resíduo resultante foi secado em vácuo para deixar **145B** como um sólido. LC/MS m/z 202,14 (M+H)⁺.

- 5 **145C. Exemplo 145** foi preparado de **65G** e **145B** por um procedimento similar a **Exemplo 109**. LC/MS m/z 564,31 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,65 - 2,73 (m, 2 H) 3,14 (dd, J=13,75, 8,25 Hz, 1 H) 3,25 (dd, J=13,75, 7,70 Hz, 1 H) 4,16 (tq, J=13,30, 6,53 Hz, 2 H) 5,19 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 5,97 (s, 1 H) 6,48 (d, J=9,90 Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 3 H) 7,25 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,62 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,52, 1,92 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=1,65 Hz, 1 H).

Exemplo 146

- Pivalato de (S)-6-(5-cloro-2-(1-(3-(5-metil-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-ila, sal de ácido trifluoroacético**

- A uma solução de **Exemplo 118** (194 mg, 0,326 mmol) em DCM (5,0 mL) foi adicionado cloreto de pivaloila (79 mg, 0,652 mmol) a 0 °C, e a mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio a 0 °C durante 30 minutos. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em 1:1 de MeOH/água e agitado com TFA (0,5 mL) em temperatura ambiente durante 1 hora. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer **Exemplo 146**. LC/MS m/z 679,42 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,35 (s, 3 H) 2,44 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 2,63 (tq, J=7,15, 6,96 Hz, 2 H) 3,12 (dd, J=13,75, 7,70 Hz, 1 H) 3,19 (dd, J=13,20, 7,70 Hz, 1 H) 5,12 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 7,12 (d, J=6,60 Hz, 2 H) 7,15 - 7,19 (m, 1 H) 7,20 - 7,24 (m, 4 H) 7,25 (s, 1 H) 7,45 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,52, 1,92 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H).

Exemplo 147

- (S)-N-(1-(5-cloro-4-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(5-metil-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético**

Exemplo 147 foi preparado de **148A** e **117B** por um procedimento de aco-

plamento similar a **148B**. LC/MS m/z 579,45 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 2,44 (t, J=7,91 Hz, 2 H) 2,57 - 2,67 (m, 2 H) 3,08 - 3,20 (m, 2 H) 5,12 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 6,66 (d, J=9,67 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=6,59 Hz, 2 H) 7,17 - 7,28 (m, 6 H) 7,42 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,79, 2,20 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=9,67 Hz, 1 H) 9,40 (s, 1 H).

Exemplo 148

(S,E)-3-(5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal de ácido trifluoroacético

148A. **(S)-6-(2-(1-amino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-3,4-diidroquinolin-2(1 H)-ona, bis-sal de ácido trifluoroacético:** **148A** foi preparado por uma série de etapas similares a **52A** e **52B**, utilizando 6-(2-bromoacetil)-3,4-diidroquinolin-2(1 H)-ona em lugar de **82D** e K₂CO₃ em lugar de Cs₂CO₃. LC/MS m/z 367,46 (M+H)⁺.

148B. Exemplo 148: A uma solução de **148A** (637 mg, 1,071 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados **62B** (268 mg, 1,071 mmol), DIEA (0,935 mL, 5,36 mmols) e EDC (246 mg, 1,285 mmol) em ta. A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer **Exemplo 148** (408,3mg, 53,4 % de produção) como um sólido branco. LC/MS m/z 599,49 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,58 (t, J=7,47 Hz, 2 H) 2,94 - 3,01 (m, 2 H) 3,28 - 3,32 (m, 2 H) 5,25 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=15,82 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=15,38 Hz, 1 H) 7,15 - 7,19 (m, 2 H) 7,21 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 7,55 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=8,35, 2,20 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 9,49 (s, 1 H).

Exemplo 149

(S,E)-metil 4-(5-cloro-2-(1-(3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)acrilamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 149 foi preparado de ácido (E)-3-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-acrílico e **52B** por um procedimento similar a **3A**. LC/MS m/z 571,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,25 - 3,37 (m, 2 H, sobrepostos com pico de solvente) 3,74 (s, 3 H) 5,32 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H) 6,97 (d, $J=16,26$ Hz, 1 H) 7,07 (t, $J=9,45$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 3 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 7,53 (s, 4 H) 7,57 (d, $J=16,26$ Hz, 1 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ ppm -113,50 (s, 1 F) -113,28 (s, 1 F) -77,41 (s, 3,5 F, TFA).

Exemplo 150

(S,E)-3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 150 foi preparado de **65G** e ácido (E)-3-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-acrílico por um procedimento similar a **Exemplo 109**. LC/MS m/z 581,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,29 - 3,32 (m, 2 H) 5,34 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H) 5,95 (s, 1 H) 6,97 (d, $J=16,26$ Hz, 1 H) 7,07 (t, $J=9,45$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 3 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,40 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 7,50 (td, $J=8,68, 5,93$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J=16,26$ Hz, 1 H) 7,86 (dd, $J=8,79, 2,20$ Hz, 1 H) 8,23 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ ppm -113,52 (s, 1 F) -113,31 (s, 1 F) -77,44 (s, 4,5 F, TFA).

Exemplo 151

(S,E)-3-(5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 151 foi preparado de **65G** e **62B** por um procedimento similar a **Exemplo 109**. LC/MS m/z 613,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,28 - 3,33 (m, 2 H, sobrepostos com pico de solvente) 5,26 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H) 5,95 (s, 1 H) 6,72 (d, $J=15,40$ Hz, 1 H) 7,09 (d, $J=15,95$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 3 H) 7,26 (t, $J=7,42$ Hz, 2 H) 7,40 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J=8,25$ Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J=8,25, 2,20$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=8,52, 1,92$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H).

Exemplo 152

(S)-metil 4-(5-cloro-2-(1-(3-((6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)ureído)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato, sal de ácido trifluoroacético

152A. 5-cloro-3-metilbenzeno-1,2-diamina: 4-cloro-2-metil-6-nitroanilina (1,3 g, 6,97 mmols) em 2M de NH_3 em MeOH (35 mL) foi hidrogenado a 3,51 kg/cm² (50 psi) de H_2 na presença de catalisador de níquel Raney durante 5 horas. A reação foi filtrada através de Celite[®] e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e secado (MgSO_4), filtrado e concentrado para fornecer **152A** (1,1 g) como um sólido escuro. LC/MS m/z 157,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 (s, 3 H) 4,26 (s, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 6,31 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) ppm.

152B. 6-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butila: **152A** (0,45 g, 2,87 mmols) foi aquecido a 130°C em ácido fórmico (3 mL) em um reator de microondas durante 15 minutos. A reação foi dividida com EtOAc/ NaHCO_3 saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (MgSO_4). Filtração e concentração forneceram um sólido marrom que foi dissolvido em DCM (15 mL) e tratado com di-tercbutildicarbonato (0,667 mL, 2,87 mmols) e trietilamina (0,801 mL, 5,75 mmols) e a reação foi agitada durante 24 horas. A reação foi concentrada, dividida com EtOAc/água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, em seguida secadas (MgSO_4) e purificadas por cromatografia instantânea para fornecer **152B** (0,74g, 97%) como um sólido castanho. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,70 (s, 9 H), 2,62 (s, 3 H), 7,16 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) ppm.

152C. 4-(azidometil)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butila: A **152D** (0,74 g, 2,77 mmols) em CCl_4 (20 mL) foram adicionados NBS (0,494 g, 2,77 mmols) e uma quantidade catalítica de peróxido de benzoíla. A reação foi aquecida ao refluxo durante 24 horas, em seguida resfriada e filtrada. Purificação por cromatografia instantânea forneceu 1,1 g de um sólido oleoso. LC/MS m/z 289,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{tBu}$)⁺; 245,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$)⁺. A este intermediário em DMF (10 mL) foi adicionado azida de sódio (0,180 g, 2,77 mmols) e a reação foi agitada durante 24 horas. A reação foi dividida com EtOAc/água/salmoura e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (MgSO_4), e purificadas

por cromatografia instantânea para fornecer **152C** (0,49 g, 57%) como um óleo amarelo. LC/MS m/z 308,3 ($M+H$)⁺.

152D. 4-(aminometil)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butila: A diidrato de cloreto estanoso (0,539 g, 2,388 mmols) em MeOH (10 mL) foi adicionada uma solução de **152C** (0,49 g, 1,592 mmol) em MeOH (10 mL). Após agitar durante 2 horas, mais diidrato de cloreto estanoso (0,6 g) foi adicionado e a reação foi agitada durante 24 horas. A reação foi concentrada e o resíduo foi diluído com água, tornado básico com 10N de NaOH e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (MgSO₄) para fornecer **152D** (0,3 g, 66%). LC/MS m/z 282,3 ($M+H$)⁺.

152E. Exemplo 152 foi preparado pelo acoplamento de **152D** e **52B** por um procedimento similar a **Exemplo 16**, seguida por remoção do Grupo de proteção Boc com 30% de TFA em DCM e purificação por HPLC de fase reversa. LC/MS m/z 578,5 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,99 - 3,08 (m, 1 H), 3,08 - 3,15 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 4,40 - 4,56 (m, 2 H), 5,02 (dd, $J=8,08, 7,07$ Hz, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 3 H), 7,07 - 7,15 (m, 2 H), 7,35 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 4 H), 7,65 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H), 9,14 (s, 1 H).

Exemplo 153

(S)-Metil 4-(5-cloro-2-(1-(3-((2,6-diclorobenzo[d]tiazol-4-il)metil)ureido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 153 foi preparado por um procedimento similar aquele descrito para **152C-E** iniciando de 2,6-dicloro-4-metilbenzo[d]tiazol comercialmente disponível. LC/MS m/z 629,5 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3,08 (dd, $J=7,58, 2,53$ Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,57 (s, 2 H), 4,97 (t, $J=7,58$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,06 (m, 2 H), 7,09 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,26 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 7,41 (s, 4 H), 7,76 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H).

Exemplo 154

4-(5-cloro-2-((1S)-1-(3-(5-cloro-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de metila, sal de ácido trifluoroacético

154A. 1-(2-bromo-4-clorofenil)-5-metil-1H-tetrazol: A N-(2-bromo-4-

clorofenil)acetamida (5,1 g, 20,52 mmol) em tolueno (50 mL) foi adicionado PCl_5 (4,27 g, 20,52 mmols) e a reação foi aquecida a 100 °C durante 6 horas. A reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em DMF (25 mL) e adicionado a uma solução de azida de sódio (2,67 g, 41,0 mmols) em DMF (25 mL) a 0 °C. A reação foi permitida aquecer para temperatura ambiente e agitar durante 2 dias. A reação foi dividida com EtOAc/água/salmoura e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (Na_2SO_4), e purificadas por cromatografia instantânea para fornecer **154A** (5 g, 89%) como um sólido amarelo. LC/MS m/z 275,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,49 (s, 3 H) 7,37 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 8,34, 2,27 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).

154B. 3-(5-cloro-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)propanoato de etila: A **154A** (3 g, 10,97 mmols) foram adicionados brometo de tetrabutilamônio (3,2 g, 9,93 mmols), acetato de paládio(II) (0,985 g, 4,39 mmols), 3,3-dietoxiprop-1-eno (3,36 mL, 21,94 mmols), tributilamina (5,22 mL, 21,94 mmols), e DMF (15 mL). A reação foi aquecida a 90 °C durante 24 horas. A reação foi resfriada e agitada com 1N de HCl durante 15 minutos, em seguida dividida com EtOAc/salmoura e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (MgSO_4), e purificadas por cromatografia instantânea para fornecer **154B** (2,3g, 71%) como um óleo amarelo. LC/MS m/z 295,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, J = 7,20 Hz, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,48 - 2,53 (m, 2 H), 2,60 - 2,67 (m, 2 H), 4,08 (q, 2 H), 7,15 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,40 - 7,43 (m, 1 H), 7,49 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

154C. ácido 3-(5-Cloro-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)propanóico: **154B** (2,3 g, 7,80 mmols) foi tratado com hidrato de hidróxido de lítio (0,327 g, 7,80 mmols) em THF (20 mL) e água (20 mL) durante 24 horas. A reação foi concentrada e o resíduo foi dividido com Et_2O /água. A camada aquosa foi acidificada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas para fornecer **154C** (1,74g, 84%) como um sólido castanho. LC/MS m/z 267,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,47 (s, 3 H), 2,56 - 2,68 (m, 4 H), 7,16 (d, J =

8,59 Hz, 1 H), 7,43 (dd, $J = 8,34, 2,27$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H).

154D. Exemplo 154 foi preparado por acoplamento de **154D** e **52B** por um procedimento similar a **62C** utilizando TEA em lugar de base de Hunig.

LC/MS m/z 619,6 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,29 (s, 3 H), 2,31 -

5 2,38 (m, 2 H), 2,40 - 2,48 (m, 2 H), 2,99 - 3,11 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 5,00 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 6,99 - 7,03 (m, 2 H), 7,08 - 7,16 (m, 3 H), 7,25 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 5 H).

Exemplo 155

N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-

10 **3-(5-cloro-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético**

Exemplo 155 foi preparado por acoplamento de **110A** e **154C** por um procedimento similar a **62C** utilizando TEA em lugar de base de Hunig. LC/MS

m/z 601,6 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,30 (s, 3 H), 2,31 - 2,37

15 (m, 2 H), 2,41 - 2,50 (m, 2 H), 2,95 - 3,05 (m, 1 H), 3,05 - 3,13 (m, 1 H), 5,01 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 6,95 - 7,05 (m, 2 H), 7,05 - 7,16 (m, 3 H), 7,25 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 2 H), 7,43 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H).

Exemplo 156

20 **4-(5-cloro-2-((1S)-1-((E)-3-(3-clorofenil)acrilamido)-2-(2-hidróxi-2,3-diidro-1H-inden-5-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de metila, sal de ácido trifluoroacético**

156A. ácido (2S)-3-(2-acetóxi-indan-5-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-propanóico: Este intermediário foi preparado em cinco etapas como segue:

25 10 g (0,075 mol) de 2-indanol foram resfriados para 0 °C sob Nitrogênio. A este foram adicionados 30 mL de cloreto de acetila gota a gota durante um período de 30 minutos e a mistura resultante foi permitida agitar em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada utilizando bomba a vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com 10 % de

30 NaHCO₃, água, e salmoura, em seguida concentrado para fornecer 2-acetoxiindano (13 g, 99 %). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,19-7,27 (m, 4H), 5,54 (m, 1 H), 3,34 (m, 2 H), 3,04 (dd, 2 H), 2,06(s, 3H). LC-MS: m/z 176

(M+H)⁺. Uma porção do mesmo intermediário (5 g, 0,0284 mol) foi apreendida em 150 mL de acetonitrila seco sob Nitrogênio e NBS (15,15 g, 0,085 mol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 9 dias. A mistura reacional foi concentrada, dissolvida em DCM, lavada com

5 água, solução de salmoura e concentrada. O produto foi purificado por coluna instantânea para fornecer 2-acetóxi-5-bromo-indano (3,75 g, 52 %) como um sólido não totalmente branco. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,39 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 5,5 (m, 1 H), 3,32 (m, 2 H), 3,0 (t, 2 H), 2,06 (s, 3H). A mistura do brometo (3,5 g, 0,0137 mol), benzil éster de ácido 2-*terc*-

10 butoxycarbonilamino-acrílico (4,94 g (0,0178 mol), fosfina de tri-*o*-tolila, (0,68 g, 0,00226 mol), acetato de paládio (0,16 g, 0,00075 mol) e trietilamina (4,57 g, 0,045 mol) em 35 mL de DMF seco foi desgaseificada durante 1 hora, em seguida aquecida para 110 °C durante a noite. A reação foi resfriada com água e extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com água e

15 salmoura e concentrados. O composto foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer benzil éster de ácido (E)-3-(2-acetóxi-indan-5-il)-2-*terc*-butoxycarbonilamino-acrílico (1,7 g, 27,5%) como um sólido não totalmente branco. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,39 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 5,5 (m, 1 H), 3,32 (m, 2 H), 3,0 (t, 2 H), 2,06 (s, 3H). LC-MS: m/z

20 451 (M+H)⁺. A olefina (14 g, 0,031 mol) foi dissolvida em 350 mL de metanol. A solução foi desgaseificada com nitrogênio e uma quantidade catalítica de catalisador (S,S)-Et-DUPHOS-Rh (0,67 g) foi adicionada. A solução foi desgaseificada durante 30 minutos, em seguida agitada sob 4,92 kg/cm² (50 psi) de pressão de hidrogênio durante a noite. A reação foi filtrada através de

25 Celite[®] e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer o produto reduzido (12 g, 85 %). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,39 (m, 3H), 7,33 (m, 2 H), 7,1(d, 1 H), 6,8 (m, 2 H) 5,5 (m, 1 H), 5,3 (m, 1 H), 5,2 (s, 1 H), 5 (d, 1 H) 3,3 (m, 2 H), 3,10 (d, 2 H), 2,99 (t, 2 H) 2,06 (s, 3H). LC-MS: m/z 445,2 (M+1)⁺. Este material foi dissolvido em uma mistura

30 de 1:1 de acetato de etila:metanol, e hidróxido de paládio (1 g, 10 %) foi adicionado sob Nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a 3,51 kg/cm² (50 psi) de pressão de hidrogênio durante a noite. O catalisador foi removido por fil-

tração através de Celite®, e o filtrado concentrado. Purificação por cromatografia instantânea forneceu o ácido desejado (2 g, 25 %) como um líquido viscoso. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,5 (bs, 1 H), 7,15 (m, 3H), 5,40 (m, 1 H), 4,0 (m, 1 H), 3,28 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 2,82 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,3 (s, 9H). LC-MS: m/z 363,4 (M+H)⁺.

156B. Acetato de 5-((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2,3-diidro-1H-inden-2-ila: A **156A** (1,4 g, 3,85 mmols) em DMF (7 mL) foi adicionado carbonato de cézio (0,628 g, 1,926 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora sob argônio, seguida por adição de **82D** (1,048 g, 3,85 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante a noite. A mistura reacional foi filtrada para remover o sólido inorgânico. O filtrado orgânico foi concentrado sob vácuo, e secado em vácuo para fornecer o cetoéster bruto. LCMS m/z 555,4 (M+H)⁺; 455,3 (M+H-Boc)⁺. Um frasco de 100 mL equipado com um condensador e uma armadilha Dean-Stark foi carregado com o intermediário de cetoéster (2,135 g, 3,85 mmols), acetato de amônio (6,53 g, 85 mmols) e Xileno (50 mL). A mistura foi agitada ao refluxo (150°C) durante 3 horas, e em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo para fornecer um óleo laranja-claro. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea para produzir **156B** (1,6 g) como uma espuma amarela. LCMS m/z 535,4 (M+H)⁺.

156C. 5-((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(5-cloro-4-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2,3-diidro-1H-inden-2-il acetato: A mistura de **156B** (1,6 g, 2,99 mmols) e NCS (0,520 g, 3,89 mmols) em acetonitrila (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante 5,5 horas, e em seguida mantida a 0 °C durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo. O produto bruto oleoso foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer o produto desejado (1,43g, 84%) como uma espuma. LCMS m/z 569,4 (M+H)⁺.

156D. Acetato de 5-((S)-2-amino-2-(5-cloro-4-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2,3-diidro-1H-inden-2-ila, bis-sal de

ácido trifluoroacético: 156C (285 mg, 0,501 mmol) foi dissolvido em 8 mL de DCM/TFA (7:1) e agitado em temperatura ambiente sob argônio durante 1,5 horas. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo e o sal de amina desprotegida bruta foi utilizado sem purificação. LCMS m/z: 469,3 (M+H)⁺.

- 5 **156E. Acetato de 5-((S)-2-(5-cloro-4-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-((E)-3-(3-clorofenil)acrilamido)etil)-2,3-diidro-1H-inden-2-ila:** A uma solução de ácido (E)-3-(3-clorofenil)acrílico (36,8 mg, 0,201 mmol) em DMF (4 mL) foram adicionados reagente de BOP (89 mg, 0,201 mmol) e TEA (234 µL, 1,679 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente
10 sob argônio durante 30 minutos, em seguida **156D** (117 mg, 0,168 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante 2 dias. A mistura reacional foi concentrada por evaporação giratória. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com água e salmoura, secado (Na₂SO₄) e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia
15 instantânea para produzir **156E** (99 mg, 93%). LCMS m/z 633,4(M+H)⁺.

- 156F. Exemplo 156:** A uma solução de **156E** (84 mg, 0,133 mmol) em Me-OH (4 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (200 µL, 0,200 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante 2,5 horas. A mistura reacional foi concentrada por evaporação giratória. Purificação por HPLC
20 de fase reversa e liofilização forneceram o **Exemplo 156** (0,070 g, 75%) como um sólido não totalmente branco macio. LCMS m/z 591,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2,79 (dd, J=16,26, 2,64 Hz, 2 H), 3,04 - 3,13 (m, 2 H), 3,27 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,57 (dd, J=5,71, 3,52 Hz, 1 H), 5,26 (q, J=7,47 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J=15,82, 2,20 Hz, 1 H), 6,96 (t, J=8,35 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,12 (d, J=7,47 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=5,27 Hz, 2 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,51 - 7,58 (m, 5 H).

Exemplo 157

- metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético**
30

157A. benzil éster de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-propiónico: Este intermediário foi

preparado em 5 etapas como segue: 4-bromo-o-Xileno (50 g, 0,2703 mL) foi dissolvido em tetracloreto de carbono (500 mL) e NBS (100 g, 0,5676 mol) foi adicionado seguido por AIBN (0,89 g, 0,02 eq). A mistura reacional foi refluxada vigorosamente durante 2 horas, em seguida resfriada com água.

5 A camada orgânica foi lavada com água, e salmoura e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer 4-bromo-1,2-bis-bromometil-benzeno (35 g, 38 %) como um sólido não totalmente branco. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,0-7,5 (m, 3H), 4,7 (m, 4H). LC-MS: m/z 343 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. O dibrometo (35 g, 0,1021 mol) foi dissolvido em 700

10 mL de etanol absoluto e sulfeto de sódio (98 g, 0,4082 mol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 50 °C durante 1 hora, em seguida resfriada com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer 5-bromo-1,3-diidro-benzo[c]tiofeno (7 g, 32

15 %) como um sólido amarelo. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,4 (s, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7,1(d, 1 H), 4,21(s, 2 H), 4,24 (s, 2 H). LC-MS m/z 215 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Uma solução do mesmo intermediário (7 g, 0,0326 mol) em 350 mL de DCM seco foi resfriada para -25 °C. A este foi adicionado m-mCPBA (23 g, 0,1302 mol) e a reação foi lentamente trazida para ta e agitada durante 4 horas. A

20 mistura resultante foi diluída com DCM e lavada com 10 % de solução de NaOH, água, e salmoura, em seguida concentrada para fornecer 5-bromo-1,3-diidro-benzo[c]tiofeno 2,2-dióxido (6,8 g, 85 %) como um sólido amarelo. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,54 (m, 2 H), 7,21 (d, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H). LC-MS: m/z 247 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. A mistura do mesmo intermediário de bro-

25 mo (10 g, 0,0405 mol), benzil éster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-acrílico (10 g, 0,0405 mol), acetato de paládio (0,3 g, 0,0012 mol), cloreto de amônio de tetrabutila (2,4 , 0,0446 mol) e trietilamina (5,3 g, 0,0528 mol) em DMF seco (115 mL) foi desgaseificada durante 1 hora e em seguida aquecida para 85 °C durante a noite. A reação foi resfriada com água e extraída

30 com acetato de etila. Os extratos foram lavados com água e salmoura e em seguida concentrados. Cromatografia instantânea forneceu benzil éster de ácido

(E)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-

benzo[c]tiofen-5-il)-acrílico (6 g, 33 %) como um sólido amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,1-7,7,5 (m, 8H), 6,5 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 1,40 (s, 9H). LC-MS: m/z 443,5 (M+H)⁺. A olefina (0,5 g, 0,0011 mol) foi dissolvida em metanol (50 mL) e DCM (25 mL). A solução foi
 5 desgaseificada com nitrogênio e catalisador (S,S)-Et-DUPHOS-Rh (0,075 g) foi adicionado. Mistura foi desgaseificada durante 30 minutos e em seguida agitada sob 4,92 kg/cm² de pressão de hidrogênio durante 4 dias em ta. A reação foi filtrada através de Celite® e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **157A** (0,2 g, 40 %) como um
 10 sólido amarelo-claro. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,4 (m, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 7,13 (d, 1 H) 6,8 (s, 1 H), 5,26 (d, 1 H), 5,2 (d, 1 H), 5,0 (d, 1 H) 4,6 (q, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 1,43 (s 9H). LC-MS: m/z 445,5 (M+H)⁺.

157B. ácido (S)-2-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-(2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-propionico: A uma solução de **157A** em MeOH (25 mL)-EtOAc(35 mL) foi adicionado hidróxido de paládio sobre carbono (100 mg, 0,712 mmol). A solução foi agitada em temperatura ambiente sob 1 atm de H₂ durante a noite. A mistura foi filtrada através de Celite®, e o filtrado foi
 15 concentrado sob vácuo e secado em vácuo para fornecer o ácido desprotegido em produção quantitativa. LCMS m/z 256,2 (M+H-Boc)⁺.

157C. metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-*terc*-Butoxicarbonilamino-2-(2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico: **157C** foi preparado de **157B** e **82D** em 61% de produção utilizando os procedimentos descritos para **156B**. LCMS m/z 527,4 (M+H)⁺.

157D. metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-*terc*-Butoxicarbonilamino-2-(2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico: **157C** foi tratado com NCS utilizando o procedimento descrito para **156C** para fornecer o produto clorado em 92% de produção. LCMS m/z 561,3 (M+H)⁺.

157E. metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-Amino-2-(2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético: **157D** foi desprotegido com TFA em DCM

como descrito para **157D** para fornecer a amina como seu bis-sal de ácido trifluoroacético. LCMS m/z 461,2 (M+H)⁺.

157F. Exemplo 157: A uma solução de **63A** (37,8 mg, 0,150 mmol) em DMF (4 mL) foram adicionados HOAt (24,45 mg, 0,180 mmol), EDCI (34,4 mg, 0,180 mmol), e 4-metilmorfolina (165 µL, 1,497 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante 50 minutos, e em seguida **157E** (69 mg, 0,150 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo para remover DMF. O resíduo foi purificado por H-PLC de fase reversa para fornecer **Exemplo 157** (21 mg, 17%). LC/MS m/z 695,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2,45 (td, J=7,36, 3,74 Hz, 2 H), 2,65 (td, J=7,36, 3,30 Hz, 2 H), 3,10 - 3,16 (m, 1 H), 3,19 - 3,24 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 4,37 (d, J=4,83 Hz, 4 H), 5,15 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,25 (d, J=7,91 Hz, 1 H), 7,37 - 7,40 (m, 1 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 7,51 (d, J=2,20 Hz, 2 H), 7,53 (s, 3 H), 9,44 (s, 1 H).

Exemplo 158

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(4-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

158A. metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-flúor-fenil)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico: Este intermediário foi preparado iniciando de **82D** e Boc-4-fluorofenilalanina comercialmente disponível utilizando os procedimentos descritos para **156B** e **156C**. LCMS m/z 489,3 (M+H)⁺.

158B. Exemplo 158 foi preparado de **158A** por desproteção com TFA seguida por acoplamento a **63A** utilizando os procedimentos descritos para **156D** e **156E**. LCMS m/z 623,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2,48 (t, J=7,25 Hz, 2 H), 2,68 (t, J=7,25 Hz, 2 H), 3,15 (t, J=8,57 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 5,10 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 6,97 (t, J=8,13 Hz, 2 H), 7,14 (dd, J=7,69, 5,49 Hz, 2 H), 7,37 - 7,45 (m, 2 H), 7,50 - 7,56 (m, 5 H), 9,46 (s, 1 H).

Exemplo 159

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-

fenil)-acrililamino]-2-(4-flúor-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 159 foi preparado de **158A** e **62B** como descrito para **158B**. LCMS m/z 621,13 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 3,15 - 3,22 (m, 1 H), 3,24 - 3,29 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 5,19 - 5,24 (m, 1 H), 6,70 (dd, J=15,82, 2,20 Hz, 1 H), 6,95 - 7,01 (m, 2 H), 7,09 (dd, J=15,60, 1,98 Hz, 1 H), 7,18 (t, J=5,93 Hz, 2 H), 7,48 - 7,57 (m, 5 H), 7,62 - 7,66 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 9,50 (d, J=2,20 Hz, 1 H).

Exemplo 160

- 10 **metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético**

15 **160A. metil éster de ácido {4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico:** Este composto foi preparado de **84D** e Boc-fenilalanina utilizando os procedimentos descritos para **52A-B** com a exceção de que a desproteção de TFA do grupo de Boc não foi realizada. ¹H-RMN ((DMSO, 400 MHz) δ 12,5 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 7,16-7,59 (m, 5H), 4,96 (m, 1 H), 3,65 (s, 3H), 3,14 (m, 1 H), 2,9 (m, 1 H) 1,35 (s, 9H). LC-MS:m/z 470,95 (M+H)⁺.

- 20 **160B. metil éster de ácido { 4-[2-((S)-1-*terc*-Butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-5-cloro-1-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico:** A uma solução de **160A** (300 mg, 0,637 mmol) em DMF (7 mL) foi adicionado carbonato de potássio (132 mg, 0,956 mmol). A mistura foi agitada, e seguida por adição de iodometano (48 µl, 0,769 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante a noite. A mistura reacional foi diluída com
25 água e extraída com EtOAc. A extração orgânica foi lavada com água e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada sob vácuo para produzir **160B**. LCMS m/z 485,3 (M+H)⁺.

- 30 **160C. Exemplo 160:** A uma solução de **63A** (105 mg, 0,418 mmol) em DMF (4 mL) foram adicionados HOAt (56,8 mg, 0,418 mmol), EDCI (80 mg, 0,418 mmol), e 4-metilmorfolina (383 µL, 3,48 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante 20 minutos, em seguida o sal de

bis-TFA da amina obtida de desproteção de TFA/DCM de **160B** (142 mg, 0,232 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo para remover DMF. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer **Exemplo 160**. LCMS m/z 617,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,40(s,3H), 3,41 - 3,50 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 5,39 - 5,49 (m, 1 H), 6,67 (d, J=15,39 Hz, 1 H), 7,04 - 7,15 (m, 4 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,35 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 3 H), 7,75 - 7,82 (m, 3 H), 8,81 (s, 1 H), 10,60 (d, J=7,70 Hz, 1 H).

10 Exemplo 161

(E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 161 foi preparado de **110A** e **62B** por um procedimento similar a **Exemplo 110**. LCMS m/z 585,2 (M+H)⁺.

15 Exemplo 162

metil éster de ácido [4-(2-((S)-1-[3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-piridin-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

20 **162A. metil éster de ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico** (de acordo com um procedimento modificado descrito por Varlet, D. e outro, *Heterocycles*, **2000**, 53(4), 797): Uma suspensão verde de ácido 2-picolínico (50,0 g, 406 mmols) em cloreto de tionila (200 mL) foi aquecida até o refluxo. Após 41 horas, a solução vermelha-laranja clara foi resfriada para ta e o excesso de cloreto de tionila foi removido por meio de evaporação giratória para obter um líquido vermelho-laranja contendo uma pequena quantidade de sólido. Dicloroetano (200 mL) foi adicionado, e a reação foi concentrada. O processo acima foi repetido uma segunda vez para obter um resíduo laranja. Dietil éter (1,4 L) foi adicionado para obter uma suspensão e a mistura reacional foi resfriada para 0 °C e vigorosamente agitada quando metanol (200 mL) foi adicionado em gotas. A suspensão amarela resultante foi agitada a 0 °C durante 30 minutos e em seguida aquecida para ta e agitada durante 1 hora.

Filtração forneceu um sólido amarelo que foi lavado com dietil éter, secado a ar, em seguida secado sob vácuo para obter 21,20 g de 95% do produto puro. O filtrado foi concentrado até a secura e dietil éter (500 mL) foi adicionado. Sonicação produziu uma suspensão fina que foi filtrada para fornecer um

5 sólido amarelo que foi lavado com dietil éter, secado a ar, em seguida secado sob vácuo para produzir mais 35,5 g de 50% de produto puro. A uma suspensão resfriada (0 °C) do último material (35,5 g) em CH₂Cl₂ (500 mL) foi adicionado NaHCO₃ saturado (300 mL). A suspensão foi agitada vigorosamente para dissolver a maioria do sólido. As camadas foram separadas, e

10 a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer um líquido laranja pesando 28 g. Cromatografia de coluna em sílica-gel (0-10% de acetato de etila em CH₂Cl₂ e em seguida 15:1 de CH₂Cl₂:acetato de etila) produziu 13,0 g do produto desejado como

15 um sólido branco. Neutralização do primeiro sólido isolado acima e extração da base livre da mesma maneira forneceram mais 17,4 g para um total de 30,4 g (44%) de **162A**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 5,0, 2,0 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3H).

162B. 1-(4-Cloro-piridin-2-il)-2-fenil-etanona: A uma solução resfriada

20 (-40 °C) de **162A** (14,5g, 84,5 mmols) em THF (192 mL) foi adicionado rapidamente por meio de cânula, uma solução marrom-clara resfriada (-40 °C) de 0,6 M de cloreto de benzilmagnésio (142 mL, 84,5 mmols) em THF. A solução laranja clara resultante foi agitada a -40°C durante 1 hora e em seguida a reação foi resfriada com ácido acético glacial (5,4 mL, 93 mmols). A

25 reação foi permitida aquecer para ta. A reação foi dividida entre acetato de etila e NaHCO₃ saturado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas para fornecer 21,6 g de líquido vermelho-marrom. Cromatografia de coluna

30 em sílica-gel (1,5:1 de CH₂Cl₂:hexano) forneceu **162B** (10,1 g, 52%) como um líquido laranja. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,63 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 5,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,34-7,28 (m, 4H),

7,27-7,22 (m, 1 H), 4,52 (s, 2 H). MS 232,1 (M+H)⁺.

162C. 1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-feniletanamina: A uma solução amarela clara de **162B** (3,96 g, 17,1 mmols) em metanol (34 mL) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (3,56 g, 51,3 mmols). A suspensão foi agitada em ta. Em
5 tempo prolongado o cloridrato de hidroxilamina entrou na solução. Após 14 horas a reação foi concentrada para produzir um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em acetato de etila e lavado com NaHCO₃ saturado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas para produzir a oxima como um sólido
10 rosa pesando 4,13 g.

162D. terc-butil éster de ácido [(S)-1-(4-cloro-piridin-2-il)-2-fenil-etil]-carbâmico: A uma solução resfriada (0 °C) de **162C** (15 g, 0,064 mol) em diclorometano (150 mL) foi adicionado DMAP (0,78 g, 0,0064 mol) seguido
15 pela adição em porções de Boc₂O (16,9 g, 0,0775 mol). A mistura reacional foi permitida aquecer para ta e agitada durante a noite. A mistura reacional foi concentrada. Cromatografia instantânea forneceu **162D** (9,0 g, 43 %) como um sólido branco. Os enantiômeros foram separados por SFC (Cromatografia de Fluido supercrítica) utilizando Chiralpak AS. Enantiômero B, seguindo desproteção por Boc e conversão da amina para a amida *o*-
20 metilmandélica, foi determinado por ¹H-RMN possuir a configuração (S)-absoluta. LCMS m/z 333,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,45 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,22-7,16 (m, 4H), 6,99-6,91 (m, 3H), 5,62-5,58 (m, 1 H), 4,97-4,93 (m, 1 H), 3,19-3,14 (m, 1 H), 3,06 (dd, *J* = 13,2, 7,5 Hz, 1 H), 1,41 (bs,
25 9H).

162E. metil éster de ácido {4-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-piridin-4-il]-fenil}-carbâmico: A um frasco de base redonda secado por chama foram adicionados **162D** (0,300 g, 0,901 mmol), ácido 4-(metoxycarbonilamino)fenilborônico (0,264 g, 1,352 mmol), Cs₂CO₃ (0,441 g,
30 1,352 mmol), Pd₂dba₃ (0,041 g, 0,045 mmol), e tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina (0,031 g, 0,108 mmol). O frasco foi purgado com argônio durante diversos minutos e em seguida desgaseificado. 1,4-Dioxano (4,51 mL) foi

adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida aquecida para 90 °C. Após 3,5 horas, a reação foi interrompida e resfriada para ta. A suspensão cinza/preta resultante foi filtrada através de um GMF de 0,45 micron para fornecer um filtrado laranja. Concentração seguida por cromatografia instantânea forneceu uma espuma branca pesando 0,363 g. LCMS m/z 448,3 (M+H)⁺. Este intermediário foi dissolvido em 15% de TFA/CH₂Cl₂ (20 mL) para fornecer uma solução ligeiramente amarela-clara. Após 1 hora, a reação foi concentrada, redissolvida em CH₂Cl₂ e concentrada para fornecer um óleo amarelo-claro. O óleo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura, secado sobre MgSO₄, filtrado, e concentrado para fornecer **162E** (0,248 g, 79%) como uma espuma branca. LCMS m/z 348,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,61 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,37-7,35 (m, 2 H), 7,30-7,26 (m, 2 H), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,83 (bs, 1 H), 4,29 (dd, *J* = 8,3, 5,7 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3H), 3,18 (dd, *J* = 13,2, 5,3 Hz, 1 H), 2,93 (dd, *J* = 13,2, 8,8 Hz, 1 H), 1,80 (s, 3H).

162F. Exemplo 162 foi preparado por acoplamento de **162E** e **63A** de acordo com o procedimento descrito para **62C**. LCMS m/z 582,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,96 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,60 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,78-7,72 (m, 4H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,50-7,49 (m, 2 H), 7,44 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 7,16-7,12 (m, 3H), 5,18-5,14 (m, 1 H), 3,69 (s, 3H), 3,13-3,09 (m, 1 H), 3,10-2,96 (m, 1 H), 2,52-2,47 (m, 2 H), 2,37-2,34 (m, 2 H).

Exemplo 163

25 metil éster de ácido [4-(2-((S)-1-[(E)-3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilolamino]-2-fenil-etil)-piridin-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 163 foi preparado por acoplamento de **162C** e **62B** de acordo com o procedimento descrito para **62C**. LCMS m/z 580,3 (M+H)⁺; 582 (M+2+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,96 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 8,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,62 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,79-7,75 (m, 4H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,8

Hz, 2 H), 7,26-7,23 (m, 2 H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,85 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 5,31-5,28 (m, 1 H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (dd, $J = 13,8$, 5,8 Hz, 1 H), 3,10 (dd, $J = 13,8$, 8,8 Hz, 1 H).

Exemplo 164

- 5 **Ácido 1-[4-Cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético**

164A. etil éster de ácido 1-(4-cloro-2-formil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: uma suspensão de 5-cloro-2-fluorobenzaldeído (0,950 g, 5,99 mmols), 1 H-pirazol-4-carboxilato de etila (0,840 g, 5,99 mmols), e carbonato de cério (1,952 g, 5,99 mmols) em DMSO (5,99 mL) foi aquecida a 75 °C. Após 30 minutos, a reação foi resfriada para ta e filtrada através de um filtro de GMF de 0,45 micron, eluindo com EtOAc. O filtrado foi diluído com EtOAc e lavado com água, salmoura, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado para fornecer um sólido amarelo pesando 1,80 g. Trituração de EtOAc forneceu **164A** (0,649 g, 39%) como um sólido branco. LCMS m/z 279 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 10,00 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,16 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J = 8,6$, 2,4 Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,36 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 1,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

20 **164B. etil éster de ácido 1-[2-((E)-2-terc-butoxicarbonil-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico:** A uma suspensão de NaH (9,04 mg, 0,226 mmol) em THF (0,404 mL) foi adicionado gota a gota 2-(dimetoxifosforil)acetato de terc-butila (0,048 mL, 0,242 mmol). A mistura reacional ligeiramente turva foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos e em seguida resfriada para 0 °C. Em seguida uma solução de **164A** (0,045g, 0,161 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada. Após 30 minutos, a reação foi resfriada com NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. Cromatografia instantânea forneceu **164B** (0,0248g, 41%) como um sólido branco. LCMS m/z 321,2 (M-C₄H₈+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,15 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J = 8,4$, 2,2 Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,3$

Hz, 1 H), 6,36 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 4,34 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

164C. etil éster de ácido 1-[2-((E)-2-carbóxi-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico: Uma solução incolor clara de **164B** (0,024 g, 0,064 mmol) em diclorometano (2,55 mL) e TFA (0,30 mL, 3,89 mmols) foi agitada em ta. Após 6 horas, a reação foi concentrada para fornecer um resíduo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. LCMS m/z 321,2 ($M+H$)⁺.

164D. etil éster de ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico: A amida foi preparada por acoplamento de **164C** e a base livre de **52B** de acordo com o procedimento descrito para **62C**. LCMS m/z 673,3 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 9,36 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,85 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 7,56-7,46 (m, 6 H), 7,26-7,23 (m, 3H), 7,19-7,16 (m, 3H), 6,66 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 5,24 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 4,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 1 H), 3,21 (dd, $J = 13,2, 7,7$ Hz, 1 H) 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

164E. Exemplo 164 foi preparado por saponificação de **164D** de acordo com o procedimento descrito em **62B**. LCMS m/z 645,2 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,51 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,55 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1 H), 7,51-7,49 (m, 3H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,19-7,16 (m, 2 H), 7,13-7,08 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 5,15-5,10 (m, 1 H), 3,60 (s, 3H), 3,14 (dd, $J = 13,8, 6,9$ Hz, 1 H), 2,98 (dd, $J = 13,8, 8,2$ Hz, 1 H).

25 Exemplo 165

metil éster de ácido 2-amino-5-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzóico, bis-sal de ácido trifluoroacético

165A. metil éster de ácido 2-amino-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-benzóico: A um frasco de base redonda secado por chama equipado com um condensador foram adicionados metil éster de ácido 2-amino-5-bromo-benzóico (0,7 g, 3,0 mmols), complexo de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂

- (0,106 g, 0,130 mmol), KOAc (1,28 g, 13,0 mmols), e *bis*(neopentil glicolato)diboro (1,08 g, 4,78 mmols). Em seguida DMSO desgaseificado (29 mL) foi adicionado e a reação foi agitada a 80 °C. Após 5 horas, a reação foi resfriada para ta, diluída com EtOAc (100 mL), lavada com água, salmoura, 5 secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Cromatografia de coluna em sílica-gel (eluição gradiente de 0-20% de EtOAc/Hexano) forneceu **165A** (0,858 g, 75%) como um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,01 (s, 6 H), 3,74 (s, 4 H), 3,86 (s, 3 H), 5,91(bs, 2 H), 6,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,66-7,68 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H). MS 196,1 (M – C₅H₈ + H)⁺.
- 10 **165B. metil éster de ácido 2-amino-5-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-benzóico, tris-sal de ácido trifluoroacético:** uma suspensão de **141D** (0,300 g, 0,749 mmol), **165A** (0,394 g, 1,497 mmol), carbonato de potássio (0,414 g, 2,99 mmols), e *bis*(tri-*terc*-butilfosfina)paládio(0) (0,019 g, 0,037 mmol) em DME (3,99 mL) e água (0,998 mL) foi aquecida 15 em um reator de microondas a 140°C durante 15 minutos para fornecer uma mistura bifásica marrom. A reação foi dividida entre EtOAc e água e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para fornecer um óleo marrom. Cromatografia instantânea forneceu uma espuma laranja clara (0,116 g) que 20 foi dissolvida em 30% de TFA/CH₂Cl₂ (5 mL) para fornecer uma solução marrom alaranjada clara. Após 30 minutos, a reação foi concentrada para fornecer um óleo marrom que foi purificado por HPLC de fase reversa, seguida por liofilização de acetonitrila/água para fornecer **165B** (0,119 g, 22%) como um liofilato não totalmente branco. LCMS *m/z* 371,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN 25 (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,52 (dd, *J* = 9,0, 6,3 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3H), 3,36 (dd, *J* = 13,2, 8,8 Hz, 1 H), 3,30-3,26 (m, 1 H).
- 30 **165C. Exemplo 165** foi preparado por acoplamento de **165B** com **62B** de acordo com o procedimento descrito em **62C**. LCMS *m/z* 603,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 9,50 (s, 1 H), 8,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 8,8,

2,2 Hz, 1 H), 7,28-7,25 (m, 2 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 5,23 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3H), 3,28-3,25 (m, 2 H).

Exemplo 166

- 5 **Ácido 2-amino-5-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzóico, bis-sal de ácido trifluoroacético**

10 **166A. Ácido 2-amino-5-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-benzóico, sal de ácido tri-hidroclórico:** A uma solução amarela clara de **165B** (0,089 g, 0,125 mmol) em MeOH (1,248 mL) foi adicionado 1,0 N de NaOH (0,749 mmol). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida a 50 °C durante 5 horas. A reação foi resfriada para ta e agitada durante a noite. A reação foi concentrada, redissolvida em água, acidificada com 1,0 N de HCl, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas para fornecer **166A** em produção quantitativa como um sólido laranja/marrom. LC/MS m/z 357,1 ($M+H$)⁺.

20 **166B. Exemplo 166** foi preparado por acoplamento de **166A** com **62B** de acordo com o procedimento descrito em **62C**. LC/MS m/z 589,2 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 9,50 (s, 1 H), 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1 H), 7,29-7,25 (m, 2 H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 5,24 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 3,30-3,26 (m, 2 H).

25 Exemplo 167

(E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-3-flúor-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal de ácido trifluoroacético

30 **167A. 1-(4-Cloro-2-flúor-6-iodo-fenil)-1H-tetrazol:** A uma suspensão gelada (0-5 °C) de 4-cloro-2-flúor-6-iodoanilina (1,50 g, 5,53 mmols) e azida de sódio (1,114 g, 17,13 mmols) em ortoformiato de trimetila (1,832 mL, 16,58 mmols) foi adicionado ácido acético (21,01 mL). A suspensão foi agitada vi-

gorosamente a 0-5 °C durante 30 minutos e em seguida aquecida para ta. Uma solução marrom-clara transparente formou-se. Após 7 dias, água (100 mL) foi adicionada para fornecer uma suspensão. Após 1 hora de agitação, o sólido foi coletado e enxaguado com água, secado a ar, em seguida secado sob vácuo para fornecer um sólido não totalmente branco. Trituração de CH₂Cl₂ forneceu **167A** (0,380 g, 21%) como um sólido branco. LC/MS m/z 325,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (s, 1 H), 7,86 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ: -112,52.

167B. ácido (E)-3-(5-cloro-3-flúor-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico: **167B** foi preparado de **167A** de acordo com o acoplamento Heck e procedimentos de saponificação descritos em **62B**. LCMS m/z 269 (M+H)⁺.

167C. Exemplo 167 foi preparado por acoplamento de **167B** com a base livre de **110A** de acordo com o procedimento descrito em **62C**. LCMS m/z 603,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,55 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,68-7,64 (m, 2 H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,26-7,22 (m, 2 H), 7,19-7,16 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 5,23 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 3,30-3,22 (m, 2 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ: -120,62, -77,19.

Exemplo 168

(S)-1-(1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(5-metil-2-(1 H-tetrazol-1-il)benzil)uréia

168A. ácido 5-metil-2-(1 H-tetrazol-1-il)benzóico: uma solução de ácido 2-amino-5-metilbenzóico (2,5 g, 16,54 mmols), ortoformiato de trimetila (5,48 mL, 49,6 mmols), e azida de sódio (3,23 g, 49,6 mmols) em ácido acético (56 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida filtrada. O sólido branco foi lavado com ácido acético e secado a ar para fornecer **168A** (2,73 g, 81%) como um sólido branco. LC/MS m/z 205,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,52 (s, 3 H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,2 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H).

168B. (5-metil-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)metanol: Borano em THF (1 M, 20 mL) foi aplicado por seringa em uma solução de THF (50 mL) de **168A** (2,73 g, 13,37 mmols). A mistura reacional foi permitida agitar em temperatura

ambiente durante 3 dias. A mistura reacional turva foi resfriada para 0 °C, resfriada com 1 N de HCl (50 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água (100 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram filtradas, e o filtrado foi lavado com 1N de solução de NaOH e salmoura, secado (Na₂SO₄), filtrado, e evaporado para fornecer **168B** como um sólido branco (1,35 g, 53%). LC/MS m/z 191,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,47 (s, 3 H), 2,85 (bs, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 7,31-7,36 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H).

168C. 1-(2-(azidometil)-4-metilfenil)-1H-tetrazol: PBr₃ (0,870 mL, 9,23 mmols) foi adicionado a uma solução de **168B** (1,35 g, 7,10 mmols) em DCM (47 mL). A mistura turva resultante foi agitada durante 10 minutos, em seguida resfriada com água (50 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A camada aquosa foi extraída com DCM, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas, e concentradas para um sólido branco. A este intermediário dissolvido em DMF (47 mL) foi adicionada azida de sódio (4,61 g, 71,0 mmols) e a mistura reacional foi agitada em ta durante 16 horas. A reação foi resfriada com água (200 mL) e um sólido branco precipitou-se da solução. A fase aquosa foi extraída com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O óleo bruto foi dissolvido em DMF (5 mL). Adição de água (50 mL) forneceu um precipitado branco que foi coletado por filtração, lavado com água, e secado para fornecer **168C** (1,2g, 79%) como um sólido branco. LC/MS m/z 216,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,50 (s, 3 H), 4,26 (s, 2 H), 7,30-7,40 (m, 3 H), 7,47 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H).

168D. (5-metil-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina: A uma solução de **168C** (1,2 g, 5,58 mmols) em etanol (28 mL) foram adicionados 5% de paládio sobre carbono. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob um balão de H₂ durante 1 hora, em seguida filtrada. O sólido foi lavado com MeOH e o filtrado combinado foi concentrado. O óleo resultante foi dissolvido em 1N de HCl (25 mL) e lavado com EtOAc. A camada aquosa foi tornada básica com NaOH (1,5 g) e extraída com EtOAc. As camadas orgâ-

nicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer um sólido branco que foi dissolvido em EtOAc e lavado com 1N de NaOH. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 , filtradas, e concentra-

5 das para fornecer **168D** (0,300 g, 28%) como um sólido branco. LC/MS 190,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,28 (bs, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 3,65 (s, 2 H), 7,25-7,31 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H).

168E. Exemplo 168 foi preparado de **168D** e **110A** por um procedimento similar a **Exemplo 16**. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer um sal de TFA que foi dissolvido em MeOH e basificado com NH_4OH , concentrado, filtrado, lavado com água, e secado para fornecer **Exemplo 168** (0,03 g, 25%) como um sólido não totalmente branco.

10 LC/MS m/z 568,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,39 (s, 3 H), 3,09-3,20 (m, 2 H), 4,04-4,13 (m, 2 H), 5,00-5,04 (m, 1 H), 7,13-7,34 (m, 9 H), 7,53 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

Exemplo 169

3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoato de (S,E)-

20 **benzila**

169A. 1-(2-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-2-oxoetil)2-(terc-butoxicarbonilamino)sucinato de (S)-4-benzila: A mistura de Boc-Asp(OBn)-OH (10 g, 30,9 mmols), **82D** (8,42 g, 30,9 mmols), e carbonato de cério (5,04 g, 15,46 mmols) em DMF (60 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite.

25 A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com 10% de solução de LiCl. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 e purificadas por cromatografia instantânea para fornecer o produto desejado (13,4 g, 84%). LC/MS m/z 515,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

169B. 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoato de (S)-benzila: A mistura de **169A** (13,4 g, 26,0 mmols) e acetato de amônio (20,07 g, 260 mmols) em Xileno (60 mL) foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída com

30

EtOAc e lavada com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 e purificadas por cromatografia instantânea para fornecer **169B** (7,8 g, 61%). LC/MS m/z 495,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

169C. 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoato de (*S*)-benzila: A mistura de **169B** (7,64 g, 15,45 mmols) e NCS (2,063 g, 15,45 mmols) em acetonitrila (300 mL) foi agitada a 80 °C sob argônio durante 4 horas. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia instantânea para fornecer **169C** (6,8 g, 83%). LC/MS m/z 529,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

169D. 3-amino-3-(5-cloro-4-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoato de (*S*)-benzila: uma solução de 50% de TFA em DCM (volume total de 25 mL) foi adicionada a **169C** (3,0 g, 5,67 mmols) e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi concentrada para fornecer **169D** (2,4 g, 99%). LC/MS m/z 429,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

169E. Exemplo 169: A uma solução de **62B** (1,286 g, 5,13 mmols) em DMF (50 mL) foram adicionados EDC (1,967 g, 10,26 mmols), HOBT (1,571 g, 10,26 mmols) e DIEA (3,58 mL, 20,52 mmols) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta solução foi adicionado **169D** (2,2 g, 5,13 mmols) e a reação foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante a noite. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, lavada com 10% de solução de LiCl, e secada sobre MgSO_4 para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **Exemplo 169** (3,1 g, 91%). LC/MS m/z 661,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,41 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,45 - 7,52 (m, 3 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 7,11 - 7,19 (m, 5 H) 7,03 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 5,37 - 5,43 (m, 1 H) 4,97 - 5,06 (m, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 3,20 (m, 3 H) 3,03 - 3,10 (m, 1 H) 2,87 - 2,99 (m, 1 H).

Exemplo 170

Ácido (*S,E*)-3-(3-(5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanóico

A uma solução de **Exemplo 169** (1,8 g, 2,72 mmols) em THF (12 mL) e água

(10 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,130 g, 5,44 mmols) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada, diluída com salmoura, acidificada com 2 N de HCl e extraída com EtOAc. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **Exemplo 170** (450 mg, 29%). LC/MS m/z 571,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H) 7,85 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,36 - 7,60 (m, 6 H) 7,03 (d, J=15,40 Hz, 1 H) 6,60 (d, J=15,40 Hz, 1 H) 5,35 (t, J=7,15 Hz, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,32 (m, 4 H) 2,93 - 3,01 (m, 1 H) 2,84 - 2,90 (m, 1 H).

Exemplo 171

3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoato de (S)-benzila

A uma solução de **63A** (500 mg, 1,979 mmol) em DMF (20 mL) foram adicionados EDC (759 mg, 3,96 mmols), HOBT (606 mg, 3,96 mmols) e DIEA (1,383 mL, 7,92 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos sob argônio. A esta mistura foi adicionado **169D** (849 mg, 1,979 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com 10% de LiCl. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Mg-SO₄ e concentradas para fornecer um produto bruto que foi purificado por cromatografia instantânea para produzir **Exemplo 171** (280 mg, 22%). LC/MS m/z 663,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H) 7,39 - 7,53 (m, 5 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H) 7,09 - 7,23 (m, 5 H) 5,27 (t, J = 7,15 Hz, 1 H) 4,94 - 5,04 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,21 (m, 3 H) 2,92 - 2,99 (m, 1 H) 2,82 (dd, J = 16,50, 7,15 Hz, 1 H) 2,62 (t, J = 7,42 Hz, 2 H) 2,29 - 2,42 (m, 2 H).

Exemplo 172

Ácido (S)-3-(3-(5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanóico

Exemplo 172 foi preparado de **Exemplo 171** por um procedimento similar a **Exemplo 170**. LC/MS m/z 573,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H) 7,49 - 7,54 (m, 3 H) 7,47 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,27 - 7,30 (m, 1 H) 5,21 (t, J = 7,15 Hz, 1 H)

3,66 (s, 3 H) 3,22 (m, 3 H) 2,83 - 2,93 (m, 1 H) 2,69 - 2,80 (m, 1 H) 2,65 (t, $J = 7,42$ Hz, 2 H) 2,39 (t, $J = 7,42$ Hz, 2 H).

Exemplo 173

4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metila

A uma solução de **Exemplo 172** (100 mg, 0,174 mmol) em DMF (5 mL) foram adicionados EDC (66,9 mg, 0,349 mmol), HOBT (53,4 mg, 0,349 mmol) e DIEA (0,122 mL, 0,698 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante 15 minutos. A esta mistura foi adicionado (5-metilpirazin-2-il)metanamina (21,48 mg, 0,174 mmol) e a reação foi agitada sob argônio durante a noite. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com 10% de LiCl. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$ e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer **Exemplo 173** (15 mg, 13%). LC/MS m/z 678,6 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,79 (s, 1 H) 9,76 (s, 1 H) 8,55 (t, $J = 5,77$ Hz, 1 H) 8,29 - 8,39 (m, 3 H) 7,62 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,59 (m, 7 H) 5,24 - 5,32 (m, 1 H) 4,29 (dd, $J = 11,00, 5,50$ Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 2,82 (dd, $J = 14,85, 8,25$ Hz, 1 H) 2,53 - 2,62 (m, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,34 (t, $J = 7,70$ Hz, 2 H).

Exemplo 174

4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-morfolino-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metila, sal de ácido trifluoroacético

A uma solução de **Exemplo 172** (50 mg) em DMF (5 mL) foram adicionados pyBOP (46 mg) e DIEA (0,061 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante a noite. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com 10% de LiCl. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer **Exemplo 174**. LC/MS m/z 642,3 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,43 (s, 1 H) 7,43 - 7,55 (m, 5 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 5,29 (t, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,59 (t, $J=4,67$ Hz, 2 H) 3,52 (q, $J=4,95$ Hz, 2 H) 3,38 - 3,47 (m, 4 H) 3,22 (m, 3 H) 2,96 - 3,05 (m, 1 H)

2,82 - 2,92 (m, 1 H) 2,66 (t, $J=7,42$ Hz, 2 H) 2,41 (t, $J=7,15$ Hz, 2 H).

Exemplo 175

4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-morfolino-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metila,
 5 **sal de ácido trifluoroacético**

Exemplo 175 foi preparado de **Exemplo 170** por um procedimento similar a **Exemplo 174**. LC/MS m/z 640,4 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,41 (s, 1 H) 7,85 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,37 - 7,60 (m, 6 H) 7,04 (d, $J=15,95$ Hz, 1 H) 6,60 (d, $J=15,40$ Hz, 1 H) 5,41 (t, $J=6,87$ Hz, 1 H) 3,64 (s, 3 H)
 10 3,57 (m, 2 H) 3,48 - 3,54 (m, 2 H) 3,46 (m, 2 H) 3,40 - 3,44 (m, 2 H) 3,32 (m, 3 H) 3,06 - 3,14 (dd, $J=16,50, 7,70$ Hz, 1 H) 2,95 (dd, $J=16,22, 6,32$ Hz, 1 H).

Exemplo 176

4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metila, sal de ácido trifluoroacético
 15

Exemplo 176 foi preparado de **Exemplo 170** por um procedimento similar a **Exemplo 173**. LC/MS m/z 676,3 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,61 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 8,58 - 8,72 (m, 2 H) 8,35 (d, $J=19,25$ Hz, 2 H) 7,94 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 2 H) 7,56 - 7,63 (m, 2 H) 7,51 (d, $J=8,80$ Hz, 2 H) 6,85 - 6,93 (m, 1 H) 6,76 - 6,82 (m, 1 H) 5,39 (d, $J=7,15$ Hz, 1 H) 4,31 (dd, $J=5,50, 2,75$ Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 2,86 - 2,94 (m, 1 H) 2,71 (dd, $J=15,12, 6,32$ Hz, 1 H) 2,39 (s, 3 H).
 20

Exemplo 177

(S,E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-3-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-3-oxopropil)acrilamida
 25 **177A: benzil éster de ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-[5-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-propiónico:** A mistura de Boc-Asp(OBn)-OH (5 g, 0,015 mol) e carbonato de cério (5 g, 0,015 mol) em DMF seco (25 mL)
 30 foi agitada durante 30 minutos. A reação foi resfriada para 0 °C e 2-bromo-4'-cianoacetofenona (3,5 g, 0,015 mol) em DMF seco (12,5 mL) foi adicionada gota a gota e agitado durante 30 minutos a 0 °C e em temperatura ambi-

- ente durante 2 horas. A reação foi resfriada com água, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer o intermediário de cetoéster. (5,5 g, 76 %) ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,9 (d, 2 H), 7,8 (d, 2 H), 7,3 (m, 5H), 5,6 (d, 1 H), 5,3 (dd, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 4,8 (d, 1 H), 3,1 (d, 1 H), 3,0 (d, 1 H), 1,45 (s, 9H). LCMS m/z 466 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Uma mistura de cetoéster (5,5 g, 0,012 mol) e NH_4OAc (18,2 g, 0,23 mol) em Xileno (160 mL) foi refluxada a 170°C utilizando um aparelho Dean Stark durante 4 horas. A reação foi concentrada, e o resíduo foi apreendido em acetato de etila, lavado com água, salmoura, secado sobre Na_2SO_4 anidro e concentrado para fornecer o produto de imidazol bruto (3,9 g, 75 %). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,7 (d, 2 H), 7,6 (d, 2 H), 7,3 (m, 5H), 6,0 (d, 1 H), 5,2 (m, 3H), 3,2 (d, 1 H), 3,0 (d, 1 H), 1,45 (s, 9H). LCMS m/z 446 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 15 **177B: benzil éster de ácido (S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-3-[5-cloro-4-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-propiónico:** A uma solução de **177A** (2,8 g, 6,2 mmols) em acetonitrila seco (70 mL), N-clorossuccinimida (0,85 g, 6,3 mmols) foi adicionada e a mistura foi refluxada a 95 °C durante a noite. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi apreendido em acetato de etila, lavado com água, salmoura, secado sobre Na_2SO_4 anidro e concentrado. Purificação por cromatografia instantânea forneceu **177B**. (2 g, 66 %). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,0 (bs, 1 H), 7,7 (d, 2 H), 7,6 (d, 2 H), 7,3 (m, 5H), 5,2 (m, 3H), 3,2 (d, 1 H), 3,0 (d, 1 H), 1,45 (s, 9H). LCMS m/z 480 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 20 **177C: ácido (S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-3-[5-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-propiónico:** A uma solução de **177B** (2 g, 4,15 mmols) em THF (20 mL), uma solução de LiOH (0,4 g, 0,016 mol) em água (20 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada durante 4 horas. THF foi evaporado e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila. A camada aquosa foi então acidificada com ácido cítrico e extraída com acetato de etila e concentrada.
- 25 **177C: ácido (S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-3-[5-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-propiónico:** A uma solução de **177B** (2 g, 4,15 mmols) em THF (20 mL), uma solução de LiOH (0,4 g, 0,016 mol) em água (20 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada durante 4 horas. THF foi evaporado e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila. A camada aquosa foi então acidificada com ácido cítrico e extraída com acetato de etila e concentrada.
- 30 O sólido obtido foi cristalizado utilizando hexano para fornecer o ácido. (1,2 g, 75 %). ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,9 (d, 2 H), 7,8 (d, 2 H), 5,1 (m, 1 H), 2,9 (dd, 2 H), 1,45 (s, 9H). LCMS m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

177D. 1-(5-cloro-4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-3-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-3-oxopropilcarbamato de (S)-terc-butila: **177D** foi preparado de **177C** por um procedimento similar a **Exemplo 173**. LC/MS m/z 496,3 (M+H)⁺.

5 **177E.** (S)-3-amino-3-(5-cloro-4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)propanamida: **177E** foi preparado de **177D** por um procedimento similar a **169D**. LC/MS m/z 396,0 (M+H)⁺.

177F. **Exemplo 177** foi preparado de **177E** e **62B** por um procedimento similar a **169E** e purificado por cromatografia instantânea. LC/MS m/z 628,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,86 (s, 1 H) 8,74 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 8,66 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,86 - 7,98 (m, 5 H) 7,69 - 7,80 (m, 2 H) 6,87 - 6,92 (m, 1 H) 6,77 - 6,82 (m, 1 H) 5,41 (d, J=7,15 Hz, 1 H) 4,24 - 4,39 (m, 2 H) 2,87 - 2,96 (m, 1 H) 2,71 - 2,79 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H).

15 **Exemplos 178, 179 e 180** na tabela 1 foram preparados de **62B** e os aldeídos comercialmente disponíveis indicados por procedimentos similares a **82A-F** e **82 H**.

Exemplo 178

20 **4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metila**
(6-metoxipiridina-3-carboxialdeído). LC/MS m/z 634,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,37 (s, 1 H) 7,84 - 7,88 (m, 1 H) 7,81 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J = 8,80, 2,20 Hz, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 3 H) 7,36 - 7,40 (m, 2 H) 6,94 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 6,75 - 6,80 (m, 1 H) 6,56 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 5,12 (t, J = 7,42 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,59 - 3,64 (m, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,02 - 3,09 (m, 1 H).

Exemplo 179

30 **3-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butila**
(N-Boc-indol-3-carboxialdeído). LC/MS m/z 742,4 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,39 (s, 1 H) 7,96 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 2,20

Hz, 1 H) 7,54 (dd, $J = 8,52, 2,47$ Hz, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 7,37 (s, 4 H) 7,22 (s, 1 H) 7,16 (t, $J = 7,42$ Hz, 1 H) 7,08 (t, $J = 7,42$ Hz, 1 H) 7,01 (d, $J = 15,40$ Hz, 1 H) 6,63 (d, $J = 15,40$ Hz, 1 H) 5,20 (t, $J = 7,42$ Hz, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 3,24 - 3,29 (m, 2 H) 3,20 (m, 3 H) 1,45 - 1,51 (m, 9 H).

5 Exemplo 180

4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(2-metoxipiridin-3-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metila

(2-metoxipiridina-3-carboxialdeído). LC/MS m/z 634,0 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,58 (s, 1 H) 9,83 (s, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 8,69 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H) 7,98 (dd, $J = 4,95, 2,20$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H) 7,53 - 7,58 (m, 2 H) 7,48 - 7,53 (m, 2 H) 7,37 (d, $J = 7,15$ Hz, 1 H) 6,83 (dd, $J = 7,15, 2,20$ Hz, 1 H) 6,77 (m, 2 H) 5,26 - 5,33 (m, 1 H) 3,81 - 3,86 (m, 3 H) 3,63 - 3,69 (s, 3 H) 3,14 (dd, $J = 14,02, 6,32$ Hz, 1 H) 2,96 - 3,03 (dd, $J = 14,02, 6,32$ Hz, 1 H).

15 Exemplo 181

1-((S)-1-[5-Cloro-4-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzil)-uréia, sal de ácido trifluoroacético

181A. (S)-4-(2-(1-amino-2-feniletíl)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)benzonitrilo, sal de bis-TFA : Este material foi preparado de L-Boc-Phe-OH e 4-(2-Bromo-acetil)-benzonitrilo seguindo o procedimentos descritos em **52A-B**. LCMS m/z 323,3 ($M+H$)⁺.

181B. Exemplo 181 foi preparado de (5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina (Young, M. B. e outros *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2995) e a base livre de **181A** utilizando um procedimento de formação de uréia descrito em **Exemplo 16**. LC/MS m/z 558,2 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 9,37 (s, 1 H), 7,72-7,66 (m, 4H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,16-7,03 (m, 6 H), 4,94 (t, 1 H), 4,05 (q(AB), 2 H), 3,10 (m, 2 H).

Exemplo 182

4-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzamida, sal de ácido trifluoroacético

182A. N-((S)-1-[5-Cloro-4-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida: O intermediário de nitrilo foi

preparado de **63A** e **181A** por um procedimento similar aquele descrito para **63B**.

182B. Exemplo 182: **182A** foi dissolvido em DMSO e excesso de carbonato de potássio (5 g) foi adicionado seguido por peróxido de hidrogênio (4 mL). A
 5 mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida resfriada com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas, e evaporadas para fornecer um óleo amarelo que foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer
Exemplo 182 como um sólido branco. LC/MS m/z 575,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-RMN
 10 (CD_3OD) δ 9,45 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,46-7,38 (m, 2 H), 7,24-7,12 (m, 4H), 5,18 (t, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 2,21 (m, 2 H), 2,48 (m, 2 H).

Exemplo 183

**metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-fenilcarbamoil-
 15 fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético**

183A. ácido 3-(5-cloro-2-fenilcarbamoil-fenil)-propiónico: A mistura de acetato de paládio (0,022g, 0,1 mmol), 2-iodo-4-clorobenzamida (0,954 g, 2,67 mmols), 3,3-dietoxiprop-1-eno (0,693 g, 5,32 mmols), brometo de tetra-
 20 butilamônio (0,86 g, 2,67 mmols), e tributilamina (0,984 g, 5,32 mmols) em DMF (25 mL) foi aquecida a 80 °C durante a noite. A reação foi resfriada com 1N de HCl (50 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1N de HCl, secadas (MgSO_4), filtradas, e evaporadas para
 25 fornecer um óleo. Este resíduo foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer etil éster de ácido 3-(5-cloro-2-fenilcarbamoil-fenil)-propiónico (0,287 g, 32%). LC/MS m/z 332,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Este intermediário (0,278 g, 0,865 mmol) foi agitado com LiOH (21 mg, 0,865 mmol) em THF (10 mL) e água (0,5 mL) durante 2 dias. A mistura foi diluída com água e lavada com EtOAc.
 30 A camada aquosa foi acidificada com 1N de HCl e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas, evaporadas, e purificadas por HPLC de fase reversa para fornecer **183A**. LC/MS m/z

304,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,68 (d, *J* = 8,0Hz, 2 H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,41-7,25 (m, H), 7,15 (t, 1 H), 4,00 (bs, 1 H), 3,11 (t, 2 H), 2,80 (tm, 2 H).

5 **183B. Exemplo 183:** 183A foi acoplado a 52B por um procedimento similar aquele descrito para 1F para fornecer **Exemplo 183**. LC/MS m/z 656,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,52 (bs, 1 H), 7,65 (d, *J* = 7,9Hz, 2 H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,16-6,93 (m, 8H), 5,21 (q, 1 H), 3,13 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,11 (bs, 3H).

Exemplo 184

10 **metil éster de ácido 4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxycarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-benzóico**

15 **184A. ácido (E)-3-(5-cloro-2-(metoxycarbonil)fenil)acrílico:** 184A foi preparado de metil-2-iodo-4-cloro-benzoato e terc-butilacrilato por um procedimento similar a 183A seguido por tratamento com TFA em DCM. LC/MS m/z 241,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (d, *J* = 15,9Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 8,4Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 2,3 & 10,6 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 15,9Hz, 1 H), 3,94 (s, 3H), 2,75 (bs, 1 H).

20 **184B. Exemplo 184:** 184A foi acoplado a 52B por um procedimento similar aquele descrito para 1F. **Exemplo 184** foi purificado por cromatografia instantânea. LC/MS m/z 593,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,26 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 8,4Hz, 1 H), 7,75 (bs, 1 H), 7,57 (bm, 3H), 7,46 (bd, *J* = 8,4Hz, 2 H), 7,39 (dd, *J* = 2,1 & 8,4Hz, 1 H), 7,26-7,16 (m, 5H), 6,36 (d, *J* = 15,4Hz, 1 H), 5,26 (t, 1 H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (m, 2 H).

25 Exemplo 185

Ácido 4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxycarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-benzóico

30 **Exemplo 185** foi preparado por hidrólise de **Exemplo 184** com Li-OH/THF/metanol e água. LC/MS m/z 579,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,35 (d, *J* = 15,7Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 8,5Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 7,56 (s, 3H), 7,51 (dd, *J* = 2,1 & 8,4Hz, 1 H), 7,33-7,21 (m, 4H), 6,57 (d, *J* = 15,7Hz, 1 H), 5,33 (t, 1 H), 3,77 (s, 3H), 3,3 (m, 2 H).

Exemplo 186

metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

- 5 186A e 186B. ácido (E)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-acrílico: e ácido (E)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-acrílico e 1 H-1,2,3-triazol (0,684 g, 9,84 mmols) foram dissolvidos em DMF (20 mL). A esta solução foram adicionados 5-cloro-2-fluorobenzaldeído (1,56g, 9,84 mmols) e excesso de carbonato de potássio (4,26 g, 30,84 mmols). A mistura reacional foi
- 10 agitada em temperatura ambiente durante a noite, resfriada com água (100 mL) e os orgânicos foram extraídos com EtOAc (2X100 mL), lavados com salmoura (50 mL) e secados (MgSO₄). Os produtos de adição de triazol foram obtidos como uma mistura de regioisômeros que foram inseparáveis. A mistura bruta foi tratada com 2-(dietoxifosforil)acetato de terc-butila (1,078 g,
- 15 4,27 mmols), e NaH (0,103 g, 4,07 mmols), e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi resfriada com água e extraída com EtOAc (2X100 mL), secada (MgSO₄) e evaporada para um óleo amarelo. Redissolvido em DCM (2 mL) e carregado para uma
- 20 coluna instantânea de sílica-gel que foi eluída com 10% de EtOAc em hexano seguida por um gradiente de 10-50% de EtOAc em hexano. O produto de eluição mais rápido é o análogo de triazol 2-substituído que foi obtido como um óleo incolor que gradualmente solidificou-se (909 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,91 (s, 2 H), 7,82 (d, J = 15,9Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 2,3Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 2,3 & 8,6 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 15,9Hz, 1 H),
- 25 1,52 (s, 9H) ppm. Tratamento do mesmo éster com TFA forneceu ácido (E)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-acrílico 186A. ¹H-RMN (CDCl₃/MeOD) δ: 7,99 (d, J = 15,9, 1 H), 7,86 (s, 2 H), 7,68 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 2,3, 8,8Hz, 1 H), 6,37 (d, J = 15,9Hz, 1 H) ppm. O produto de eluição mais lento da coluna
- 30 instantânea descrito acima correspondeu ao análogo de terc-butil éster de 1,2,3-triazol 1-substituído (60 mg de sólido). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,82 (d, J = 0,9Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 1,0Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 2,2 & 8,5Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,5Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 15,9Hz, 1 H), 6,31 (d,

$J = 15,6$ Hz, 1 H), 1,41 (s, 9H) ppm. Este composto foi tratado com TFA para fornecer o derivado de ácido (E)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-acrílico **186B**. ^1H -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 7,95 (d, $J = 13,3$, 1 H), 7,82 (d, $J = 2,0$, 2 H), 7,58 (dd, $J = 2,3$ & 8,6 Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1 H), 7,31 (d, $J = 15,9\text{Hz}$, 1 H), 6,45 (d, $J = 15,9\text{Hz}$, 1 H) ppm.

186C. Exemplo 186 foi preparado por meio do acoplamento de **186B** e **52B** por um procedimento similar aquele descrito para **1F**. LC/MS m/z 602,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 1,0\text{Hz}$, 1 H), 7,839 (m, 2 H), 7,53 (dd, $J = 2,3$ & 8,5z, 1 H), 7,43 (s, 5H), 7,19-7,06 (m, 4H), 7,049 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1 H), 5,13 (t, 1 H), 3,62 (s, 3H), 3,20 (m, 2 H).

Exemplo 187

(E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 187 foi preparado de **186B** e **110A** utilizando um procedimento de acoplamento similar àquele descrito para **1F**. LC/MS m/z 584,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,25 (s, 1 H), 7,96 (m, 3H), 7,69 (s, 1 H), 7,62 (dd, $J = 2,4$ & 8,4Hz, 1 H), 7,52-7,46 (m, 2 H), 7,26-7,24 (m, 7,23-7,17(3H), 7,13 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1 H), 6,73 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1 H), 5,26 (t, 1 H), 3,20 (m, 2 H).

Exemplo 188

(E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-acrilamida, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 188 foi preparado de **186A** e **110A** por um procedimento de acoplamento de amida similar àquele descrito para **1F**. LC/MS m/z 584,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,91-7,85 (m, 3H), 7,75 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1 H), 7,63-7,40 (m, 5H), 7,21-7,10 (m, 6 H), 6,59 (d, $J = 15,7\text{hz}$, 1 H), 5,19 (t, 1 H), 3,20 (m, 2 H).

Exemplo 189

metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinoilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

189A. ácido 3-(5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)propióico: Em um frasco de base redonda de 250 mL foram adicionados diisopropilamina (0,68 mL, 4,82 mmols) e THF (20 mL). A solução agitada sob Nitrogênio e resfriada para -78°C. A esta solução foi adicionado nBuLi (2,5N, 1,98 mL, 0,482 mmol) por meio de seringa, e a solução foi agitada durante 0,25 hora. Uma solução de etilpropiolato em THF (2 mL) foi em seguida adicionada, e a mistura reacional foi agitada a -78°C durante 2 horas, seguida por adição de uma solução de THF (10 mL) de ZnBr₂ (1N, 0,48 mmol). A reação tornou-se vermelha. Separadamente, 1-(4-cloro-2-iodofenil)-1H-tetrazol (1,17 g, 3,82 mmols) foi dissolvido em THF (10 mL) e resfriado para -78°C. A esta solução foi canulado o zincato de etilpropiolato gerado acima, seguido por adição de 0,03 g de catalisador de paládio de tetracistrifenilfosfina. A mistura reacional foi agitada nesta temperatura e permitida gradualmente aquecer para ta, em seguida agitada durante 24 horas. Após um HCl diluído (1N, 100 mL) aquoso resfriar, os orgânicos foram extraídos com EtOAc (2X100 mL), secados (Mg-SO₄) e evaporados para um óleo marrom avermelhado. Purificação por meio de cromatografia de coluna de sílica-gel forneceu o produto como o etil éster (150mg, 11%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,22 (s, 1 H), 7,74 (d, *J* = 2,3hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 2,3 & 8,6 Hz, 1 H), 4,25 (q, 2 H), 1,23 (t, 3H) ppm. LCMS *m/z* 277,3 (M+H)⁺. Hidrólise do éster com Li-OH/THF/MeOH/água forneceu o ácido desejado **189A** (97mg). ¹H-RMN (CDCl₃ contendo MeOD) δ: 9,41 (s, 1 H), 7,81 (d, *J* = 2,3Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,7Hz, 1 H), 7,68 (dd, *J* = 2,3 & 8,5Hz, 1 H) ppm. LCMS *m/z* 249,2(M+H)⁺.

189B. Exemplo 189 foi preparado por acoplamento de **189A** e **52B** por um procedimento similar àquele descrito para **1F**. LC/MS *m/z* 601,4 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 9,72 (s, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,77 (s, 2 H), 7,57-7,48 (m, 4H), 7,29-7,12 (m, 5H), 5,23 (t, 1 H), 3,75 (s, 3H), 3,20 (m, 2 H).

Exemplo 190

{{(S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-amida de ácido 3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinóico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 190 foi preparado de **189A** e **110A** por um procedimento similar

àquele descrito para **1F**. LC/MS m/z 583,2 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 9,72 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,02 (m, 3H), 7,95-7,15 (m, 10H), 5,31 (t, 1 H), 3,20 (m, 2 H).

Exemplo 191

- 5 **{{(S)-1-[5-cloro-4-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-amida de ácido 3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinóico, sal de ácido trifluoroacético**

Exemplo 191 foi preparado de **63A** e **181A** por um procedimento similar à-
quele descrito para **1F**. LC/MS m/z 557,2 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,84 (s,
10 1 H), 7,70 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 2 H), 7,30-7,19 (m, 5H), 7,11 (d, J = 8,5Hz,
1 H), 6,34 (bd, 1 H), 5,07 (q, 21 H), 3,22 (m, 2 H), 2,68 (t, 2 H), 2,40 (t, 2 H).

Exemplo 192

- 4-(2-(1-(3-(2-amino-5-clorobenzil)ureido)-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metila, bis-sal de ácido trifluoroacético**
- 15 **192A. 2-(aminometil)-4-clorofenilcarbamato de terc-butila:** A uma solu-
ção de Boc-2-amino-5-clorobenzilálcool (5,0 g, 19,40 mmols) e azida de di-
fenilfosforila (4,18 mL, 19,40 mmols) em tolueno seco (100 mL) a 0 °C foi
adicionado DBU (3,22 mL, 21,34 mmols) e a reação foi agitada em tempera-
tura ambiente durante 14 horas (*J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2388-2409). Após
20 concentração, o resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc, lavado com
NaHCO₃ saturado e salmoura, secado sobre sulfato de sódio, filtrado, e con-
centrado. Este intermediário de azida foi dissolvido em MeOH (75 mL) e tra-
tado com cloreto estânico (8,76 g, 38,8 mmols) sob uma atmosfera de nitro-
gênio. Após agitar durante 48 horas, o excesso de MeOH foi removido sob
25 pressão reduzida e o resíduo diluído com água gelada (75 mL). A mistura foi
em seguida tornada básica com 1N de solução de NaOH e agitação foi con-
tinuada durante 15 minutos. A mistura foi diluída com água e extraída com
EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, se-
cados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados para fornecer **192A**
30 (2,55 g, 51,2%) como um óleo âmbar. LC/MS m/z 527 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (400
MHz, DMSO-d₆) δ 1,45 (s, 9 H), 3,75 (s, 2 H), 7,22 (dd, J =8,52, 2,47 Hz, 1
H), 7,27 (d, J =2,75 Hz, 1 H), 7,73 (d, J =8,79 Hz, 1 H).

192B. Exemplo 192: O composto título protegido por Boc foi preparado de **192A** e **52B** de acordo com o procedimento de acoplamento de uréia descrito em **Exemplo 16**. Este intermediário foi tratado com 1:1 de TFA/DCM durante 1 hora para remover o grupo de Boc e fornecer **Exemplo 192**. LCMS m/z 553,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,95 - 3,18 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,04 (s, 1 H), 4,99 (m, 1 H), 6,54 (m, 1 H), 6,70 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=9,34 Hz, 1 H) 7,03 - 7,27 (m, 7 H) 7,50 - 7,57 (m, 4 H) 9,78 (s, 1 H).

Exemplo 193

4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(3-metilureido)benzil)ureído)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metila, sal de ácido trifluoroacético

A uma solução de **Exemplo 192** (100 mg, 0,181 mmol) e N-metilmorfolina (19,87 µL, 0,181 mmol) em THF (5 mL) em temperatura ambiente, isocianato de metila (10,31 mg, 0,181 mmol) foi adicionado. Após agitar durante 15 horas, a mistura foi concentrada e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer **Exemplo 193** como um sólido amarelo-claro (23 mg, 20%). LCMS m/z 608,2. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,61 (s, 3H), 2,96 - 3,17 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,10 (d, J=6,05 Hz, 2 H), 5,01 (m, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 6,55 (t, J=6,05 Hz, 1 H), 6,74 (d, J=8,25 Hz, 1 H), 7,07 - 7,26 (m, 7 H), 7,49 - 7,60 (m, 4 H), 7,78 (d, J=8,25 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H).

Exemplo 194

metil éster de ácido [4-cloro-2-(3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-ureidometil)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

A uma solução de **Exemplo 192** (100 mg, 0,181 mmol) e piridina (29,2 µL, 0,361 mmol) em THF (5 mL) em ta, cloroformiato de metila (34,1 mg, 0,361 mmol) foi adicionado. Após agitar durante 16 horas, a mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (3 mL), resfriado para 0°C, e tratado com 1N de NaOH (0,5 mL). Após 30 minutos, salmoura (5 mL) foi adicionada, e a mistura extraída com EtOAc. O extrato orgânico combinado foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de sódio, e con-

centrado. Purificação por HPLC de fase reversa forneceu **Exemplo 194** como um sólido amarelo-claro (27 mg, 23%). LCMS m/z 611,2. ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO) δ 2,93 - 3,13 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 4,03 - 4,18 (m, 2 H), 5,00 (q, J=7,70 Hz, 1 H), 6,60 (t, J=6,05 Hz, 1 H), 6,76 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,08 - 7,29 (m, 7 H), 7,48 - 7,62 (m, 5 H), 9,52 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 12,54 (s, 1 H).

Exemplo 195

4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzil)ureido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metila, sal de ácido trifluoroacético

A uma solução de **Exemplo 192** (100 mg, 0,181 mmol) e piridina (29,2 µL, 0,361 mmol) em THF (5 mL) em temperatura ambiente, cloreto de metanossulfonila (41,4 mg, 0,361 mmol) foi adicionado com agitação. Após 15 horas, a mistura foi concentrada e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer **Exemplo 195** como um sólido amarelo-claro (24 mg, 21%). LCMS m/z 629,2. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,95 (s, 3 H), 2,97 - 3,13 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,17 - 4,23 (m, 2 H), 4,99 (m, 1 H), 6,61 (t, J=6,05 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,07 - 7,25 (m, 5 H), 7,31 (s, 3 H), 7,48 - 7,60 (m, 4 H), 9,66 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H).

Exemplos 196-204 na tabela 1 foram preparados de acordo com o seguinte procedimento geral: Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (14,42 mg, 0,012 mmol) foi adicionado a uma solução desgaseificada de DME/H₂O (4:1, 3 mL) contendo **141D** (50 mg, 0,125 mmol), o ácido borônico apropriado ou boronato (0,187 mmol), e carbonato de potássio (69,0 mg, 0,499 mmol) sob uma manta de argônio. A mistura foi aquecida sob irradiação de microondas a 150 °C durante 15 minutos. Posteriormente, a mistura reacional foi dividida entre EtOAc e água. O extrato orgânico separado foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de sódio, filtrado, e concentrado. Desproteção por Boc foi realizada por tratamento subsequente com 50% de TFA/DCM durante 1 hora. Posteriormente, o solvente foi removido e o resíduo dissolvido com EtOAc e agitado com solução de bicarbonato de sódio saturado. Após 15 minutos, a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada so-

bre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. A amina livre desse modo obtida, **62B** (31,3 mg, 0,125 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (20,23 mg, 0,150 mmol) foram dissolvidos em DMF (3 mL) em temperatura ambiente com agitação. Em seguida, EDCI (35,9 mg, 0,187 mmol) e N-metilmorfolina (27,4 µL, 0,250 mmol) foram adicionados, respectivamente, e agitação continuada. Após 14 horas, a mistura reacional foi vertida em uma mistura bifásica de EtOAc e salmoura/água. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. Produtos finais foram purificados por HPLC de fase reversa.

10 Exemplo 196

4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-N-metil-benzamida, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 197

15 **(E)-N-((S)-1-{5-Cloro-4-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-1H-imidazol-2-il}-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, bis-sal de ácido trifluoroacético**

Exemplo 198

20 **(E)-N-((S)-1-{5-Cloro-4-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-il]-1H-imidazol-2-il}-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, bis-sal de ácido trifluoroacético**

Exemplo 199

(E)-N-[(S)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-il-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal de ácido trifluoroacético

25 Exemplo 200

metil éster de ácido 4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzóico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 201

30 **etil éster de ácido 3-[4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-propiónico, sal de ácido trifluoroacético**

Exemplo 202

metil éster de ácido 3-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzóico, sal de ácido trifluoroacético

5 Exemplo 203

(E)-N-((S)-1-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, bis-sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 204

10 (E)-N-((S)-1-[5-Cloro-4-(6-metóxi-piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, bis-sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 205

15 (S,E)-2-metoxietil 5-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-ilcarbamato, sal de ácido trifluoroacético

205A. 2-Metoxietil 5-bromopiridin-2-ilcarbamato: 2-amino-5-bromopiridina (5,0 g, 28,9 mmols) e piridina (3,51 mL, 43,3 mmols) foram adicionados a DCM (50 mL) a 0 °C. Cloroformiato de 2-metoxietila (6,01 g, 34,7 mmols) foi lentamente adicionada e a mistura foi deixada vir para ta e agitada durante 48 horas. A suspensão resultante foi vertida em solução de bicarbonato de sódio saturado com agitação. Os sólidos foram coletados por filtração, lavados com água diversas vezes, e secados sob vácuo para fornecer **205A** como um sólido branco (6,38 g, 80%). LC/MS m/z 275 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,27 (s, 3 H), 3,50 - 3,59 (m, 2 H), 4,17 - 4,30 (m, 2 H), 7,79 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 10,39 (s, 1 H).

205B. 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-ilcarbamato de 2-metoxietila: **206A** (1,0 g, 3,64 mmols), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,232 g, 5,45 mmols), acetato de potássio (1,070 g, 10,91 mmols), e Pd(dppf)Cl₂ (0,150 g, 0,182 mmol) foram adicionados a dioxano (36,4 mL) com agitação. Argônio foi borbulhado através desta mistura duran-

te 15 minutos antes de aquece-la a 85 °C durante 16 horas. Após resfriamento para ta, a mistura foi dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para deixar um sólido bege. Purificação por cromatografia instantânea forneceu **205B** como um sólido bege claro (509 mg, 45%). LC/MS m/z 241 (M+H)⁺ para ácido borônico. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,94 (s, 6 H) 3,23 - 3,30 (m, 4 H) 3,69 - 3,83 (m, 4 H) 4,14 - 4,33 (m, 3 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 7,89 - 8,00 (m, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

205C. Exemplo 205 foi preparado de **205B** de acordo com o procedimento geral descrito acima para **Exemplos 196-204**. LCMS m/z 648,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3,05 - 3,17 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,54 - 3,58 (m, 2 H), 4,20 - 4,24 (m, 2 H), 5,13 (m, 1 H), 6,61 (d, J=15,39 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=15,39 Hz, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 3 H), 7,14 (t, J=7,15 Hz, 1 H), 7,44 - 7,47 (m, 1 H), 7,55 (dd, J=8,24, 2,20 Hz, 1 H), 7,77 - 7,93 (m, 3 H), 8,39 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 9,40 (s, 1 H).

Exemplo 206

4-(2-(1-(3-(2-(aminometil)-5-clorofenil)propanamido)-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metila, bis-sal de ácido trifluoroacético

206A. (4-Cloro-2-iodofenil)metanol: complexo de borano-tetraidrofurano (52,0 mL, 52 mmols) foi adicionado em uma solução de ácido 4-cloro-2-iodobenzóico (8,47 g, 30 mmols) em THF (60 mL) a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio, gota a gota por meio de um funil de adição durante 1 hora. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 60 horas, antes de saciar com 1M de HCl (75 mL). Após agitar durante 1 hora, a solução foi novamente diluída com água (75 mL) e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 1N de NaOH e salmoura, secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados para deixar **206A** (8,0 g, 99%) como um sólido branco. LC/MS m/z 267 (M-H)⁻. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 4,38 (s, 2 H) 5,52 (s, 1 H) 7,40 - 7,52 (m, 2 H) 7,86 (d, J=2,20 Hz, 1 H).

206B. 4-cloro-2-iodobenzilcarbamato de terc-butila: A uma solução agitada de **206A** (8,0 g, 29,8 mmols) e DPPA (9,84 g, 35,8 mmols) em tolueno

seco (50 mL) a 0 °C foi adicionado DBU (4,94 mL, 32,8 mmols). A mistura gradualmente veio para temperatura ambiente e foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura foi lavada com água e 5% de HCl. A camada orgânica foi lavada novamente com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada em vácuo para deixar um óleo incolor. Este intermediário em MeOH (15 mL) foi adicionado gota a gota a uma suspensão de diidrato de cloreto estanoso (10,09 g, 44,7 mmols) em metanol (40 mL) com vigorosa agitação. Após 5 horas, o excesso de MeOH foi removido, água gelada foi adicionada, e a suspensão foi tornada básica com 1N de NaOH. A mistura foi extraída com Et₂O e EtOAc. NaCl foi adicionado à camada aquosa e ela foi extraída novamente com Et₂O. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados para deixar o intermediário de benzil amina como um sólido branco. LC/MS m/z 267 (M+H)⁺. Este intermediário foi dissolvido em THF (75 mL) e tratado com DMAP (0,364 g, 2,98 mmols) seguido por dicarbonato de di-*terc*-butila (7,80 g, 35,8 mmols) a 0 °C. Após agitar durante 15 horas, a mistura reacional foi dividida entre EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. O óleo resultante foi purificado por cromatografia instantânea **206B** como um óleo âmbar (4,8 g, 44%). LC/MS m/z 368 (M+H)⁺.

206C. ácido 3-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-5-clorofenil)propanóico: a uma mistura de **206B** (4,70 g, 12,79 mmols), 3,3-dietoxiprop-1-eno (1,958 mL, 12,79 mmols), acetato de paládio(II) (0,287 g, 1,279 mmols), e brometo de tetrabutilamônio (4,12 g, 12,79 mmols) em DMF (50 mL) foi adicionada tributilamina (3,04 mL, 12,79 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura agitada a 90 °C durante 16 horas. Após resfriamento para ta, 1M de HCl (20 mL) foi adicionado e agitação foi continuada durante 30 minutos. A solução foi dividida entre EtOAc e salmoura/água. A camada orgânica foi lavada novamente com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para deixar um óleo marrom. Este intermediário foi dissolvido em THF (50 mL) e tratado com monoidrato de hidróxido de lítio (1,610 g,

38,4 mmols) dissolvido em água (10 mL). A reação foi aquecida a 60°C durante 36 horas. A mistura reacional foi resfriada para ta e concentrada até a secura sob vácuo para fornecer **206C**. LC/MS m/z 314 (M+H)⁺.

206D. Exemplo 206: **206C** (3,0 g, 9,56 mmols), **52B** (3,55 g, 9,56 mmols), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,292 g, 9,56 mmols) foram adicionados a DMF (50 mL). Em seguida EDCI (2,199 g, 11,47 mmols) e N-metilmorfolina (2,102 mL, 19,12 mmols) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 20 horas. A mistura foi dividida entre EtOAc e salmoura/água. A camada orgânica foi lavada novamente com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia instantânea. Este material foi tratado com 50% de TFA/DCM durante 1 hora antes da concentração. Purificação por HPLC de fase reversa forneceu **Exemplo 206** como um sólido branco (366 mg, 68%). LCMS m/z 566,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 2,44 (t, J=7,42 Hz, 2 H), 2,79 (t, J=7,42 Hz, 2 H), 3,07 - 3,18 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,03 (d, J=5,50 Hz, 2 H), 5,09 (m, 1 H), 7,08 - 7,25 (m, 5 H), 7,28 - 7,41 (m, 2 H), 7,54 (m, 4 H), 8,11 (m, 1 H), 8,55 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 9,77 (s, 1 H).

Exemplo 207

Etil éster de ácido 1-[2-((E)-2-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

207A: 1-azido-4-cloro-2-iodobenzeno. 2-amino-5-cloro-iodobenzeno (1,75g, 6,71 mmols) foi adicionado a TFA resfiado (0 °C) (10ml). Água (5 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada nesta temperatura durante 0,5 hora. A esta solução foi adicionada uma solução aquosa de nitrito de sódio (0,5 g, 0,5 mmol) em gotas. Após agitar nesta temperatura durante mais 0,5 hora, uma solução aquosa de excesso de azida de sódio (2 g) foi adicionada em gotas. A mistura reacional foi agitada nesta temperatura durante 2 horas, em seguida filtrada. O resíduo foi lavado com excesso de água (500 mL) e secado sob Nitrogênio para fornecer o produto desejado como um sólido branco acinzentado (1,45 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,80 (s, 1 H), 7,40 (dd, J = 2,4 & 8,7Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) ppm.

207B. Etil éster de ácido 1-(4-cloro-2-iodo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico: **207A** (1,45g) foi agitado em um tubo selado com tolueno (5 mL) e excesso de etilpropiolato (7 mL) e aquecido sob irradiação de microondas a 100°C durante ~1,5 horas. O vaso foi resfriado e os conteúdos foram dissolvidos em etilacetato (50ml) e filtrados através de uma almofada de Celite®. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer o regioisômero de 4-etiléster desejado como o principal produto (1,047g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,41 (s, 1 H), 8,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,56 (dd, *J* = 2,2 & 8,4Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,5Hz, 1 H), 4,54 q, 2 H), 1,50 (t, 3H) ppm. LCMS *m/z* 378,0 (M+H)⁺.

207C. Etil éster de ácido 1-[2-((E)-2-carbóxi-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico: **207B** (0,28g) foi dissolvido em 1 mL de DMF. A mistura foi desgaseificada durante 0,5 hora, seguida pela adição de terc-butilacrilato (4 mL), tributilamina (0,214 mL), paládio sobre carbono (10%, 0,5 g) e cat. Pd(OAc)₂. O vaso de reação foi selado e aquecido para 100 °C durante a noite, em seguida foi resfriado e diluído com etilacetato (100 mL) e filtrado através de uma almofada de Celite®. O filtrado foi lavado com água (100 mL) e a camada orgânica separada, e concentrada para fornecer o produto desejado (0,31g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,22 (s, 1 H), 7,69 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 2,2 & 8,5Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 8,5Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 15,8Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 15,8Hz, 1 H), 4,43 (q, 2 H), 1,39 (s, 9H) 1,37 (t, 3H) ppm. LCMS *m/z* 378,1 (M+H)⁺ ; 322 (M+H-tBu)⁺. O éster bruto foi dissolvido em DCM (5 mL) e TFA (2 mL) foi adicionada. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida concentrada e resfriada com água (100 mL), extraída com DCM (2X100 mL), e secada (MgSO₄) e evaporada para fornecer o ácido como um sólido incolor (0,206 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,37 (s, 1 H), 7,81 d, *J* = 2,3Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 2,3, 8,5Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,4Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 15,8Hz, 1 H), 6,47 (d, *J* = 15,9Hz, 1 H), 4,50 (q, 2 H), 1,43 (t, 3H) ppm. LCMS *m/z* 322,2 (M+H)⁺.

207D. Exemplo 207 foi preparado de **207C** e **110A** utilizando um procedimento similar àquele descrito para **1F** e purificado por meio de HPLC de fase reversa seguida por liofilização para fornecer **Exemplo 207** como sólido in-

color. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,84 (s, 1 H), 7,95(m, 2 H), 7,70-7,48 (m, 4H), 7,27-7,16(m, 5H), 7,12 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1 H), 6,74 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1 H), 5,26 (t, 1 H), 4,43(q, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 1,38 (t, 3H) ppm. LCMS m/z 656,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 208

5 **Ácido 1-[2-((E)-2-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico**

207D foi hidrolisado com LiOH (0,1g) em metanol (5ml) e água (0,5ml). A mistura reacional foi concentrada e diretamente purificada por meio de HPLC de fase reversa e liofilizada para fornecer **Exemplo 208** como um sólido incolor. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,80(s, 1 H), 7,95 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,64 (dd, $J = 2,3$ & $8,5\text{Hz}$, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1 H), 7,51 (dd, $J = 1,4$ & $8,3\text{Hz}$, 1 H), 7,26-7,16 (m, 5H), 7,15(d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1 H), 6,73 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1 H), 5,24 (t, 1 H), 3,22(m, 2 H) ppm. LCMS m/z 628,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Exemplo 209

Etil éster de ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Exemplo 209 foi preparado de **52B** e **207C** utilizando um procedimento similar àquele descrito para **1F**. Purificação por meio de HPLC de fase reversa e liofilização forneceram o produto desejado como um sólido incolor. LCMS m/z 674,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. $^1\text{H-RMN}$ (CH_3OD) δ : 8,83 (s, 1 H), 7,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 2,3$ & $8,5\text{Hz}$, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1 H), 7,51 (s, 4H), 7,27-7,15(m, 5H), 7,12 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1 H), 6,72 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1 H), 5,26 (t, 1 H), 4,43(q, 2 H), 3,74 (s, 3H), 3,26 (m, 2 H), 1,40 (t, 3H) ppm.

Exemplo 210

Ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

30 **Exemplo 210** foi preparado de **Exemplo 209** utilizando o procedimento descrito para **Exemplo 208**. LCMS m/z 646,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. $^1\text{H-RMN}$ (CH_3OD) δ : 8,79 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 2,3$ & $8,5\text{Hz}$, 1 H), 7,549 (d, J

= 8,5Hz, 1 H), 7,49 (s, 4H), 7,28-7,15 (m, 5H), 7,14 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1 H), 6,72 (d, $J = 15,8\text{ Hz}$, 1 H), 5,26 (t, 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,24 (m, 2 H) ppm.

Exemplo 211

metilamida de ácido 6-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-diidro-quinolina-4-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético

211A. metilamida de ácido 6-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-2-oxo-1,2-diidro-quinolina-4-carboxílico, bis-sal de ácido trifluoroacético:

A uma suspensão marrom do precursor protegido por Boc a **142B**, (0,033 g, 0,065 mmol) em DMF (0,3 mL) foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (0,013 g, 0,078 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos, aquecida para 85 °C durante 30 minutos, e em seguida resfriada para ta. Em seguida, trietilamina (0,027 mL, 0,195 mmol) e cloridrato de metilamina (4,38 mg, 0,065 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada em ta durante 2 horas. Água foi adicionada, e a reação foi filtrada. O sólido foi lavado com água e secado a ar para fornecer 0,020 g da amida como um sólido marrom. LCMS m/z 522,4 ($M+H$)⁺. Este sólido marrom foi tratado com 30% de TFA/DCM (1 mL) durante 30 minutos e em seguida concentrado. Purificação por HPLC de fase reversa (MeOH, água, 0,1% de TFA) forneceu **211A** (0,025 g, 59%) como um sólido amarelo. LCMS m/z 422,1 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 2,98 (s, 3 H), 3,28-3,40 (m, 2 H), 4,54-4,58 (m, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 7,13-7,15 (m, 2 H), 7,24-7,32 (m, 3 H), 7,44 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 1 H), 7,84 (dd, $J = 1,7\text{ Hz}$, 8,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, $J = 2,2\text{ Hz}$, 1 H).

211B. Exemplo 211 foi preparado por acoplamento de **211A** com **62B** de acordo com o procedimento descrito em **62C**. LCMS m/z 654,2 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,81 (d, $J = 5,0\text{ Hz}$, 3 H), 3,05 (dd, $J = 8,3\text{ Hz}$, 13,8 Hz, 1 H), 3,20 (dd, $J = 6,6\text{ Hz}$, 13,8 Hz, 1 H), 5,18-5,22 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,76-6,85 (m, 2 H), 7,14-7,25 (m, 5 H), 7,39 (d, $J = 8,3\text{ Hz}$, 1 H), 7,69-7,78 (m, 3 H), 7,91 (d, $J = 2,2\text{ Hz}$, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,68-8,71 (m, 1 H), 8,81 (d, $J = 8,3\text{ Hz}$, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 12,03 (s, 1 H), 12,76 (s, 1 H).

Exemplos 212-219 na tabela 1 foram preparados em um formato de biblio-

teca de acordo com o seguinte procedimento geral: **Exemplo 206** (15,9 mg, 0,020 mmol) foi dissolvido em DCM e adicionado ao isocianato pré-pesado apropriado, cloroformiato, cloreto de sulfonila ou anidrido (2,5 eq., 0,050 mmol) em frasco de 1 dracma. DIPEA (3 eq., 0,060 mmol) foi adicionado e as reações foram agitadas durante a noite. O solvente foi removido em um SpeedVac e os produtos foram purificados por HPLC de fase reversa.

Exemplo 212

Metil éster de ácido {4-[5-cloro-2-((S)-1-{3-[5-cloro-2-(etoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propionilamino}-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico.

Exemplo 213

Metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(3-{5-cloro-2-[(3-etil-ureido)-metil]-fenil]-propionilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico.

Exemplo 214

Ácido N-[4-cloro-2-(2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-etil)-benzil]-succinâmico.

Exemplo 215

Metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(3-{5-cloro-2-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-fenil]-propionilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 216

Metil éster de ácido {4-[5-cloro-2-((S)-1-{3-[5-cloro-2-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]-propionilamino}-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico

Exemplo 217

metil éster de ácido {4-[5-Cloro-2-((S)-1-{3-[5-cloro-2-(etanosulfonilamino-metil)-fenil]-propionilamino}-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico

Exemplo 218

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-(3-{5-cloro-2-[(propano-1-sulfonilamino)-metil]-fenil]-propionilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-

il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 219

etil éster de ácido 3-{3-[4-Cloro-2-(2-{{(S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil}-etil)-benzil]-ureído}-propiónico

Exemplos 220-242 na tabela 1 foram preparados em um formato de biblioteca de ácido carboxílico, **Exemplo 170** e as aminas comercialmente disponíveis apropriadas utilizando o procedimento seguinte. O ácido foi dissolvido em DMF seco (20 mL) e HATU e DIPEA foram adicionados. A mistura foi agitada durante 2 minutos e a solução foi em seguida adicionada em amina. As reações foram agitadas durante 6 horas, naquele momento LC-MS mostrou que as reações estavam completas. As amostras foram transferidas para placas de 96 cavidades profundas e purificadas por HPLC de fase reversa.

Exemplo 220

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-{{(S)-2-(4-cloro-benzilcarbamoil)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 221

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-metóxi-etilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbâmico

Exemplo 222

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-{{(S)-2-(3-cloro-benzilcarbamoil)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 223

metil éster de ácido [4-(2-{{(S)-3-azetidin-1-il-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-propil}-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 224

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-{{(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-

fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 225

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 226

metil éster de ácido [4-(2-{(S)-2-(benzil-metil-carbamoil)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil}-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 227

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-((R)-2-metóxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 228

metil éster de ácido [4-(2-{(S)-2-[bis-(2-metóxi-etil)-carbamoil]-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil}-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 229

metil éster de ácido [4-(2-{(S)-3-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-propil}-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-acético

Exemplo 230

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 231

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-{(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-etil}-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 232

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-{(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-

fenil)-acriloilamino]-2-ciclopropilcarbamoil-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 233

5 metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-ciclopentilcarbamoil-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 234

10 metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(ciclopropilmetil-carbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 235

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

15 Exemplo 236

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-etóxi-etilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 237

20 metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-hidróxi-etilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 238

25 metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 239

30 metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 240

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-

fenil)-acriloilamino]-2-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 241

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-piridin-2-il-etilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbâmico

Exemplo 242

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbâmico

Exemplo 243

4-(4-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-hidroxicicloexil)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metila

A mistura de **Exemplo 140** (20 mg, 0,032 mmol) e boroidreto de sódio (2,4 mg, 0,064 mmol) em etanol (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 66 horas. Solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi tratado com uma solução de NaOH a 1N e extraído três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e filtradas. Solvente foi removido em vácuo para fornecer um sólido oleoso amarelo. HPLC preparativa de fase normal (0 a 100% de EtOAc-hexano) forneceu **Exemplo 243** como um sólido amarelo-claro (7,9 mg) LCMS: m/z 627 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 9,41 (s, 0,5H), 9,39 (s, 0,5H), 7,87 (s, 1 H), 7,49 (m, 6 H), 7,31 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H, J = 14), 6,64 (d, 1 H, J = 14), 5,00 (m, 1 H), 3,65 (s, 3H), 3,35 (m, 1 H), 3,30 (m, 4H), 2,65 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 1,74 (m, 4H), 1,10 (m, 4H).

Exemplo 244

Ácido 3-[4-(5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-propiónico

Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,014 g, 0,012 mmol) foi adicionado a uma solução desgaseificada de DME/H₂O (4:1, 4 mL) contendo **141D** (0,1 g, 0,250 mmol), ácido 4-(3-etóxi-3-oxopropil)fenilborônico (0,111 g, 0,499 mmol), e carbonato de potássio (0,207 g, 1,497 mmol) sob uma

manta de argônio. A mistura foi aquecida a 150 °C sob irradiação de micro-ondas durante 30 minutos. A solução resfriada foi dividida entre EtOAc (10 mL) e H₂O (10 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio e Florosil®, filtrados, e concentrados para deixar bruto um óleo marrom. Este material foi tratado com 50% de TFA/DCM durante 1 hora. A mistura reacional foi dividida entre EtOAc(10 mL) e solução de bicarbonato de sódio saturada e agitada durante 15 minutos. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMF (3 mL), e **62B** (0,094 g, 0,374 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,057 g, 0,374 mmol), EDC (0,072 g, 0,374 mmol), e N-metilmorfolina (0,055 mL, 0,499 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite em ta. A mistura reacional foi dividida entre EtOAc e água/salmoura (1:1). O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de sódio, filtrado, e concentrado. O éster foi hidrolisado por dissolução em MeOH (5 mL) e tratamento com 1M de hidróxido de sódio (0,499 mL, 0,499 mmol). Após 1 hora, a mistura reacional foi evaporada para remover solvente, novamente diluída com água (5mL), e acidificada com 1,0 M de HCl (2,0 mL). A suspensão foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. Purificação por HPLC preparativa de fase reversa e liofilização forneceram Exemplo 244 como o sal de TFA (6,32 mg, 3,49 % de produção) como um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,51 (t, J=7,69 Hz, 2 H) 2,82 (t, J=7,47 Hz, 2 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 5,13 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=15,38 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=15,82 Hz, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, 3 H) 7,11 - 7,21 (m, 4 H) 7,44 (dd, J=11,86, 8,35 Hz, 3 H) 7,52 - 7,57 (m, 1 H) 7,86 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H). LC/MS: m/z 602 (M+H)⁺.

Exemplo 245

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinoilamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 245 foi preparado de **189A** e **82G** utilizando o procedimento des-

crito para a síntese de **1F**. ^1H -RMN (CD_3OD , 400MHz) δ : 9,63 (s, 1 H), 7,839 (m, 1 H), 7,67 (s, 2 H), 7,51 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2 H), 7,43 (d, 2 H), 7,34 (d, $J = 1,2\text{ Hz}$, 1 H), 5,90 (d, $J = 2,2\text{ Hz}$, 1 H), 3,73 (s, 3H), 3,67(s, 3H), 3,15 (m, 2 H)ppm. LCMS m/z 605,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Exemplo 246

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 246 foi preparado em 62% de produção como descrito para **E-xemplo 129** substituindo **62B** em lugar de **63A** naquele procedimento. ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,66 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 9,78 (1 H, s), 8,81 (1 H, d, $J=7,7\text{ Hz}$), 7,92 (1 H, d, $J=2,2\text{ Hz}$), 7,69 - 7,79 (2 H, m), 7,55 - 7,60 (2 H, m), 7,49 - 7,55 (2 H, m), 6,87 - 6,94 (1 H, m), 6,75 - 6,82 (1 H, m), 5,70 (1 H, s), 5,20 (1 H, q, $J=7,7\text{ Hz}$), 3,66 (3 H, s), 3,65 (3 H, s), 3,21 (1 H, dd, $J=15,1, 7,4\text{ Hz}$), 3,03 - 3,10 (1 H, m), 2,01 (3 H, s). **LC/MS** m/z 621,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 247

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 247 foi preparado em 67% de produção como descrito para **Exemplo 246** por substituição de ácido (E)-3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico para **62B**. ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,66 (1 H, s), 9,82 (1 H, s), 9,78 (1 H, s), 8,81 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 7,55 - 7,61 (2 H, m), 7,52 (3 H, d, $J=7,7\text{ Hz}$), 7,42 - 7,48 (1 H, m), 6,85 - 6,95 (1 H, m), 6,72 (1 H, d, $J=15,4\text{ Hz}$), 5,71 (1 H, s), 5,15 - 5,25 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,66 - 3,66 (3 H, s), 3,21 (1 H, dd, $J=15,4, 7,1\text{ Hz}$), 3,06 (1 H, dd, $J=15,1, 7,4\text{ Hz}$), 2,44 (3 H, s), 2,01 (3 H, s). **LC/MS** m/z 601,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 248

(E)-N-[(S)-1-[5-Cloro-4-(2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal de ácido trifluoroacético

248A. (S)-1-[5-Cloro-4-(2-flúor-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilamina: **248A** foi preparado de **141D** e ácido 2-fluoropiridin-4-ilborônico comercialmente disponível por um procedimento similar àquele descrito para **141E**, utilizando K₃PO₄ em lugar de K₂CO₃ e dioxano em lugar de DME/água. LC/MS m/z 317,2 (M+H)⁺.

248B. 4-[2-((S)-1-Amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-piridin-2-ol: uma suspensão de **248A** (110 mg, 0,202 mmol) em 1N de hidróxido de sódio (4,0 mL, 4,00 mmols) foi aquecida em um reator de microondas a 160°C durante 25 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer **248B** (63,6 mg, 100%). LC/MS m/z 315,2 (M+H)⁺.

248C. Exemplo 248 foi preparado de **248B** e **62B** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 547,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,16 - 3,26 (m, 2 H) 5,23 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=15,38 Hz, 1 H) 6,84 - 6,91 (m, 2 H) 7,08 (d, J=15,38 Hz, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 3 H) 7,24 (t, J=7,03 Hz, 2 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 7,61 - 7,70 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H).

Exemplos 249-253 foram preparados de **141D** e o ácido borônico comercialmente disponível apropriado ou éster borônico por um procedimento similar àquele descrito para **141E**, seguido por reação da amina resultante com **62B** de acordo com o procedimento descrito para **62C**.

20 Exemplo 249

Ácido 4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzóico, sal de ácido trifluoroacético

LC/MS m/z 574 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3,04 - 3,18 (m, 2 H), 5,10 - 5,21 (m, 1 H), 6,61 (d, J=15,82 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=15,82 Hz, 1 H), 7,02 - 7,18 (m, 5 H), 7,45 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J=8,35, 2,20 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8,35 Hz, 2 H), 7,86 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=8,35 Hz, 2 H), 9,39 (s, 1 H).

Exemplo 250

30 **(E)-N-((S)-1-[5-Cloro-4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal de ácido trifluoroacético**

LC/MS m/z 564 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3,22 - 3,35 (m, 2 H),

5,22 (t, $J=8,13$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J=15,82$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J=6,59$ Hz, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 3 H), 7,35 (dd, $J=8,35, 2,20$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,48 (m, 2 H), 7,51 - 7,59 (m, 3 H), 7,86 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

Exemplo 251

5 **4-(5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamino]-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-benzamida, sal de ácido trifluoroacético**

LC/MS m/z 573 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,99 - 3,10 (m, 1 H) 3,21 (dd, $J=13,74, 6,60$ Hz, 1 H) 5,15 - 5,30 (m, $J=7,70$ Hz, 1 H) 6,73 - 6,93 (m, 2 H) 7,11 - 7,29 (m, 5 H) 7,39 (s, 1 H) 7,68 - 7,83 (m, 4 H) 7,89 - 8,00 (m, 4 H) 8,82 (d, $J=8,25$ Hz, 1 H) 9,84 (s, 1 H).

Exemplo 252

(E)-N-[(S)-1-(5-Cloro-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, bis-sal de ácido trifluoroacético

LC/MS m/z 531 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3,07 - 3,15 (m, 1 H) 3,21 - 3,28 (m, 1 H) 5,12 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H) 6,60 (d, $J=15,38$ Hz, 1 H) 6,96 (d, $J=15,38$ Hz, 1 H) 7,03 - 7,18 (m, 5 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,75 (dd, $J=8,35, 5,27$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,40 - 8,57 (m, 2 H) 8,88 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H).

Exemplo 253

20 **(E)-N-[(S)-1-[5-Cloro-4-(1 H-pirrólo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, bis-sal de ácido trifluoroacético**

LC/MS m/z 570 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,06 - 3,16 (m, 2 H) 5,15 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H) 6,52 (d, $J=3,52$ Hz, 1 H) 6,61 (d, $J=15,82$ Hz, 1 H) 6,97 (d, $J=15,82$ Hz, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 3 H) 7,12 - 7,19 (m, 2 H) 7,37 - 7,48 (m, 2 H) 7,50 - 7,56 (m, 1 H) 7,85 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H).

Exemplo 254

30 **4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metila, sal de ácido trifluoroacético**

254A. metil éster de ácido {4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-1H-

imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico: 254A foi preparado de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanóico e **82D** por um procedimento similar àquele descrito para **82E** utilizando Cs_2CO_3 em lugar de KHCO_3 . LC/MS m/z 361 (M+H)⁺.

5 **254B. 4-(2-(1-aminoetil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metila, bis-sal de ácido trifluoroacético: 254B** foi preparado de **254A** por um procedimento similar àquele descrito para **52B**. LC/MS m/z 295 (M+H)⁺.

254C. Exemplo 254 foi preparado de **254B** e **62B** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 527 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (d, J=6,60 Hz, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 5,00 - 5,11 (m, 1 H), 6,72 - 6,94 (m, 2 H), 7,49 - 7,64 (m, 4 H), 7,68 - 7,83 (m, 2 H), 7,91 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,67 (d, J=7,70 Hz, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H).

Exemplo 255

15 **etil éster de ácido 1-[4-Cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético**

Exemplo 255 foi preparado por acoplamento de **248B** e **207C** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 618 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,28 (t, J=6,87 Hz, 3 H) 3,02 - 3,16 (m, 2 H) 4,31 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 5,06 - 5,17 (m, 1 H) 6,60 (d, J=15,39 Hz, 1 H) 6,67 - 6,75 (m, 2 H) 6,94 - 7,18 (m, 7 H) 7,36 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,41 - 7,48 (m, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 1 H) 7,84 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H).

Exemplo 256

25 **Ácido 1-[4-Cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético**

30 **Exemplo 256** foi preparado tratando **Exemplo 255** com 1N de NaOH (1,0 mL) durante 2 horas. A mistura foi diluída com água e acidificada com 1,0 M de HCl. A suspensão foi extraída com EtOAc e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. O material de reação bruto foi diluído com MeOH e purificado por HPLC de fase reversa. LC/MS m/z 590 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,99 -

3,17 (m, 2 H) 5,12 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H) 6,59 (d, $J=15,82$ Hz, 1 H) 6,69 - 6,77 (m, 2 H) 6,96 - 7,19 (m, 6 H) 7,38 (d, $J=7,91$ Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 7,83 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H).

Exemplo 257

- 5 **(E)-N-[(S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal de ácido trifluoroacético**

10 **257A. terc-butil éster de ácido [(S)-1-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-carbâmico:** ácido (S)-2-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-propiónico foi preparado de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbaldeído comercialmente disponível de acordo com o procedimento similar a **82A-C**. LC/MS m/z 284,2 ($M+H$)⁺. Este intermediário foi condensado com **1B** e o intermediário resultante foi tratado com NH₄OAc por um procedimento similar àquele descrito para **1C** para fornecer **257A**. LC/MS m/z 425,4 ($M+H$)⁺.

257B. 6-{2-[(S)-1-Amino-2-(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-1H-indazol-3-ilamina, bis-sal de ácido trifluoroacético: **257A** (0,495 g, 1,166 mmol) foi dissolvido em ACN (20 mL) e NCS (0,171 g, 1,283 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada sob Nitrogênio a 20 80 °C durante 4 horas, em seguida deixada descansar em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, em seguida secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O produto bruto foi redissolvido em etanol (5 mL) e hidrazina (0,5 mL, 15,93 mmols) foi adicionada. A solução escura resultante foi 25 aquecida a 150 °C durante 20 minutos em um reator de microondas, em seguida evaporada para remover EtOH. O produto bruto foi dividido entre EtOAc e água e extraído com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, e secados sobre Na₂SO₄. A solução foi filtrada e evaporada, e o resíduo resultante foi purificado por HPLC de fase reversa 30 para fornecer *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-carbâmico. LC/MS m/z 471,1 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,05 (1 H, s), 7,85

(1 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,67 (2 H, s), 7,35 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 4,96 - 5,14 (1 H, m), 3,74 (3 H, s), 3,31 (2 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,02 (3 H, s), 1,33 (9 H, s). Este intermediário foi tratado com TFA em DCM para fornecer **257B** como um sólido não totalmente branco. LC/MS m/z 371,1 ($M+H$)⁺.

- 5 **257C. Exemplo 257** foi preparado de **62B** e **257B** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 603,0 ($M+H$)⁺.

Exemplo 258

- (E)-*N*-{(S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-[5-cloro-2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenil]-acrilamida, sal de
10 ácido trifluoroacético

- 258A. terc-butil éster de ácido (E)-3-[5-Cloro-2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenil]-acrílico:** A PPh₃ (2,483 g, 9,47 mmols) e CCl₄ (15 mL) resfriadas para 0°C foram adicionados TEA (0,605 mL, 4,34 mmols) e TFA (0,274 mL, 3,55 mmols) e a solução foi agitada durante 10 minutos antes de 4-cloro-2-
15 iodoanilina (1 g, 3,95 mmols) ser adicionado e a reação foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura reacional foi resfriada para ta e evaporada. O resíduo resultante foi dissolvido em hexanos, filtrado, e concentrado. O óleo amarelo resultante foi dissolvido em AcOH (15 mL). Azida de sódio (0,7 g, 10,77 mmols) foi adicionada e a reação foi aquecida a 70 °C durante 3 ho-
20 ras. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea para fornecer a mistura de 1-(4-cloro-2-iodo-fenil)-5-trifluorometil-1H-tetrazol e *N*-(4-cloro-2-iodo-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida. Para o intermediário de tetrazol, ¹H-RMN (400 MHz, CLORO-FÓRMIO-D) δ ppm 7,35 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,59$, 2,27 Hz, 1 H)
25 8,06 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H). Esta mistura de 1-(4-cloro-2-iodo-fenil)-5-trifluorometil-1H-tetrazol (0,4 g, 1,068 mmol) e *N*-(4-cloro-2-iodo-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (0,2 g, 0,572 mmol) foi dissolvida em DMF (2 mL) e degaseificada. K₂CO₃ (0,4 g, 2,89 mmols), DABCO (4,55 mg, 0,041 mmol), acetato de paládio(II) (4,80 mg, 0,021 mmol), e acrilato de terc-butila (1 mL,
30 6,89 mmols) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 110°C em um tubo selado durante a noite. A mistura reacional foi evaporada e purificada por cromatografia instantânea para fornecer **258A** como um óleo marrom.

LC/MS m/z 375,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 6,36 (d, *J*=15,94 Hz, 1 H) 6,81 (d, *J*=15,39 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J*=8,24, 2,20 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H).

258B. ácido (E)-3-[5-Cloro-2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenil]-acrílico:

5 A **258A** (0,35 g, 0,934 mmol) em dioxano (4 mL) foram adicionados 4N de HCl em dioxano (8 mL) e a solução foi agitada durante 2 dias. Solvente foi removido sob vácuo e **258B** foi obtido como um sólido castanho. LC/MS m/z 319,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,71 - 6,76 (d, *J*=15,912 Hz, 1 H) 6,79 - 6,86 (d, *J*=15,91 Hz, 1 H) 7,83 - 7,87 (dd, *J*=8,34, 2,27 Hz, 1 H)
10 7,88 - 7,93 (d, *J*= 8,59 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 12,76 (bs, 1 H).

258C. Exemplo 258 foi preparado de **258B** e **110A** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 653,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 5,23 (t, *J*=7,97 Hz, 1 H) 6,71 - 6,77 (d, *J*= 15,39 Hz, 1 H) 6,77 - 6,84 (d, *J*= 15,39 Hz, 1 H) 7,13 - 7,21 (m, 3 H) 7,21 - 7,28 (m, 2 H)
15 7,48 (d, *J*=9,89 Hz, 1 H) 7,61 - 7,65 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 2 H) 7,93 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H).

Exemplo 259

(E)-*N*-{(S)-1-[5-(3-Amino-1,2-benzisoxazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal de ácido trifluoroacético
20

259A. terc-butil éster de ácido {(S)-1-[5-Cloro-4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-carbâmico: A uma suspensão de hidreto de sódio (60% de dispersão; 0,091 g, 2,268 mmols) em DMF (4,54 mL) **1D** (1,0 g, 2,268 mmols) foi adicionado em porções durante um período de 20 minutos. Evolução de gás foi observada e a suspensão laranja-marrom resultante foi agitada vigorosamente durante 1,5 hora. À solução laranja-clara resultante foi adicionado

SEM-Cl (0,421 mL, 2,382 mmols) para fornecer uma suspensão amarela. Após 30 minutos, a reação foi resfriada com água e extraída com EtOAc
30 (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas para fornecer um sólido amarelo-claro pesando 1,26 g. Purificação por cromatografia de coluna em sílica-

gel (eluição gradiente 0-25% de EtOAc/Hex) forneceu 0,929 g (72%) de **259A** como um sólido branco). LCMS m/z 571,3 (M+H)⁺ e 573,3 (M+2+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,94 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,1, 6,8 Hz, 1 H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,15-7,12 (m, 2 H), 5,31-5,28 (m, 2 H), 5,18-5,13 (m, 1 H), 4,92 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 3,40-3,35 (m, 2 H), 3,28-3,21 (m, 2 H), 1,40 (s, 9H), 0,90-0,76 (m, 2 H), -0,03 (s, 9H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ: -106,35.

259B. terc-butil éster de ácido {(S)-1-[4-(3-Amino-1,2-benzisoxazol-6-il)-5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-

carbâmico: uma modificação do procedimento descrita por Palermo (*Tetrahedron Letters*, **1996**, 37 (17), 2885.) foi utilizada. A um frasco secado por chama contendo uma suspensão de terc-butóxido de potássio (0,913 g, 8,13 mmols) em DMF (16,27 mL) foi adicionado ácido acetoidroxâmico (0,610 g, 8,13 mmols). A suspensão resultante foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente durante 40 minutos e em seguida **259A** (0,929 g, 1,627 mmol) foi adicionado. A suspensão amarela resultante foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente durante 19 horas. A reação foi vertida em gelo, diluída com água e NH₄Cl saturado, e extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas para aproximadamente 100 mL de EtOAc. Metanol (50 mL) foi adicionado e a reação foi agitada durante 3 horas e em seguida concentrada para fornecer um óleo amarelo-claro viscoso pesando 1,10 g. Purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluição gradiente 0-100% de EtOAc:Hex) forneceu 0,712 g (75%) de **259B** como uma espuma branca. LCMS m/z 584,3 (M+H)⁺ e 586,3 (M+2+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (s, 1 H), 7,94 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,27-7,16 (m, 5H), 5,45-5,41 (m, 1 H), 5,29 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 5,19-5,15 (m, 1 H), 4,92 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,42 (d, 2 H, NH₂), 3,45-3,37 (m, 2 H), 3,35-3,23 (m, 2 H), 1,40 (s, 9H), 0,91-0,85 (m, 1 H), 0,82-0,76 (m, 1 H), -0,03 (s, 9H).

259C. 6-[2-((S)-1-Amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-1,2-benzisoxazol-3-ilamina: uma solução incolor clara de **259B** (0,547 g, 0,936

mmol) e PPTS (0,259 g, 1,030 mmol) em MeOH (1,873 mL) foi aquecida para 60 °C durante 8 horas. A reação foi concentrada para fornecer um sólido branco, e o sólido foi dividido entre água e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (1x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas para fornecer um resíduo incolor claro 0,525 g. LCMS m/z 454,4 (M+H)⁺. O resíduo foi dissolvido em 20% de TFA/CH₂Cl₂ (40 mL) para fornecer uma solução incolor clara. Após 30 minutos a reação foi concentrada. Purificação por HPLC preparativa de fase reversa (MeOH:água:0,1% de TFA) forneceu um resíduo claro pesando 0,339 g. LCMS m/z 354,4 (M+H)⁺ e 356,3 (M+2+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, MeOD₄) δ: 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1 H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,59 (dd, J = 9,4, 6,3 Hz, 1 H), 3,39 (dd, J = 13,2, 9,4 Hz, 1 H), 3,34-3,32 (m, 1 H). Este resíduo foi dividido entre EtOAc e NaHCO₃ saturado e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (1x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas para 0,213 g (64%) de **259C** como uma espuma amarela clara.

259D. Exemplo 259 foi preparado como o sal de TFA por acoplamento de **62B** com **259C** de acordo com o procedimento descrito em **62C**. LCMS m/z 586,5 (M+H)⁺ e 588,4 (M+2+H)⁺ e 590,4 (M+4+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,84 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,26-7,23 (m, 2 H), 7,19-7,15 (m, 3H), 6,84 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 5,21 (dd, J = 15,1, 8,0 Hz, 1 H), 3,22 (d, J = 13,7, 6,6 Hz, 1 H), 3,06 (dd, J = 13,2, 8,2 Hz, 1 H).

Exemplo 260

N-((S)-1-[5-(3-Amino-1,2-benzisoxazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 260 foi preparado como o sal de TFA por acoplamento de **63A** com **259C** de acordo com o procedimento descrito em **62C**. LCMS m/z 588,4

(M+H)⁺ e 590,4 (M+2+H)⁺ e 592,4 (M+4+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,44 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,25-7,15 (m, 3H), 7,13-7,10 (m, 2 H), 5,14 (t, J = 7,9 Hz, 1 H),
 5 3,20 (dd, J = 13,6, 7,9 Hz, 1 H), 3,11 (dd, J = 13,6, 7,9 Hz, 1 H), 2,69-2,65 (m, 2 H), 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2 H).

Os seguintes exemplos adicionais na tabela 1 foram preparados utilizando uma combinação dos métodos descritos acima e outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica de síntese orgânica que deve ser
 10 evidente para o técnico experiente.

Exemplo 261

(E)-N-[(S)-1-[5-(3-Amino-1-metil-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida

Exemplo 262

15 **amida de ácido 6-(5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-diidro-quinolina-4-carboxílico**

Exemplo 263

20 **metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-{1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-tiazol-2-il-etil}-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico**

Exemplo 264

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-metil-2 H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbâmico

25 Exemplo 265

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(5-metil-2 H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbâmico

Exemplo 266

30 **metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-{2-(4-cloro-5-metil-2 H-pirazol-3-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico**

Exemplo 267

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(6-oxo-1,6-diidro-piridin-3-il)-etil]-3*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

- 5 **267A.** metil éster de ácido (4-{2-[(S)-1-amino-2-(6-metóxi-piridin-3-il)-etil]-5-cloro-3*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico foi preparado de 6-metoxipiridina-3-carboxialdeído comercialmente disponível por procedimentos similares a **82A-F**. A uma solução do mesmo intermediário (50 mg, 0,124 mmol) em CHCl_3 (5 mL) foi adicionado TMS-I (0,017 mL, 0,124 mmol) e a reação foi
- 10 aquecida a 60 °C durante 72 horas. A mistura reacional foi resfriada com metanol e evaporada. O resíduo resultante foi lavado com sulfeto de sódio e purificado por HPLC de fase reversa para fornecer **267A**. LC/MS m/z 388,2 (M+H)⁺.

- 267B. Exemplo 267:** O composto do título foi preparado de **267A** e **62B** por um procedimento similar a **62E**. LC/MS m/z 620,3 (M+H)⁺.
- 15

Exemplo 268

metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

- 20 **Exemplo 268** foi preparado de **Exemplo 170** por um procedimento similar a **Exemplo 174** utilizando piperazina em lugar de morfolina. LC/MS m/z 639,2 (M+H)⁺.

Exemplo 269

- Ácido** 6-(5-Cloro-2-[(S)-2-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-diidro-quinolina-4-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético
- 25

- Exemplo 269** foi preparado por hidrólise de **Exemplo 270** com NaOH em MeOH. LCMS m/z 679,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 3,27-3,31 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 5,37-5,41 (m, 1 H), 6,74 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,65 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H).
- 30

Exemplo 270

metil éster de ácido 6-(5-Cloro-2-((S)-2-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-diidro-quinolina-4-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético

- 5 **Exemplo 270** foi preparado como o sal de TFA de acordo com a seguinte seqüência. Formação de imidazol de acordo com o procedimento descrito em **82E**, substituindo **82D** com **271B**. Cloração do imidazol e anéis de pirazol por um procedimento similar a **82F**. Desproteção do grupo de Boc de acordo com o procedimento descrito em **1E**. Acoplamento de amida de acordo com o procedimento descrito em **62C** forneceu **Exemplo 270**. LC/MS m/z 693,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,28-3,34 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 5,38-5,41 (m, 1 H), 6,74 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,65 (dd, J = 2,2 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 2,2 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Exemplo 271

Ácido 6-{2-[(S)-1-[(E)-3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-2-oxo-1,2-diidro-quinolina-4-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético

- 20 **271A. metil éster de ácido 6-acetil-2-oxo-1,2-diidro-quinolina-4-carboxílico:** **271A** foi preparado de acordo com o procedimento descrito em **274A**, substituindo 1-(4-cloro-2-iodofenil)-1H-tetrazol com metil éster de ácido 6 -bromo-2-oxo-1,2-diidro-quinolina-4-carboxílico. LCMS m/z 246,2,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,68 (s, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 7,34 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 1,7 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 9,08 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 12,23 (s, 1 H).

- 271B. metil éster de ácido 6 -(2-Bromo-acetil)-2-oxo-1,2-diidro-quinolina-4-carboxílico:** A uma suspensão em refluxo de brometo de cobre (II) (0,730 g, 3,27 mmols) em acetato de etila (6,0 mL) foi adicionada uma suspensão de **271A** (0,444 g, 1,635 mmol) em clorofórmio (6,0 mL). Após 5 horas, a reação foi resfriada para ta e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMF e em seguida água foi adicionada para fornecer uma suspensão

marrom. O sólido foi coletado por filtração, lavado com água, e secado a ar. O sólido foi suspenso em clorofórmio, sonificado, e filtrado para fornecer um **271B** (0,43 g, 60%, 74% puro por HPLC) como um sólido marrom. LCMS m/z 324,0 (M+H)⁺ e 326,0 (M+2+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,95 (s, 3 H), 4,89 (s, 2 H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 12,47 (s, 1 H).

271C. Exemplo 271 foi preparado como o sal de TFA de acordo com a seguinte sequência. Formação de imidazol de acordo com o procedimento descrito em **82E**, substituindo **82D** com **271B**. Desproteção do grupo de Boc de acordo com o procedimento descrito em **1E**. Hidrólise do éster de acordo com o procedimento descrito em **62B**. Acoplamento de amida de acordo com o procedimento descrito em **62C** forneceu **Exemplo 271**. LCMS m/z 611,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,31-3,48 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 5,40-5,44 (m, 1 H), 6,12 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,49-7,51 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,86 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Exemplos 272 e 273 na tabela 1 foram preparados por um procedimento similar a **Exemplo 164**.

Exemplo 272

Ácido 1-[2-((E)-2-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Exemplo 273

Ácido 1-[2-(2-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-etil)-4-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Exemplo 274

metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-but-2-enoilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

274A.1-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-etanona: Um frasco secado por chama contendo 1-(4-cloro-2-iodofenil)-1H-tetrazol (2,15 g, 7,01 mmols), da sín-

tese alternativa de **62B**, e cloreto de *bis*(trifenilfosfina)paládio(II) (0,246 g, 0,351 mmol) foi purgado com argônio. Em seguida, tolueno desgaseificado (23,38 mL) e tributil(1-etoxivinil)estanho (2,61 mL, 7,72 mmols) foram adicionados. A suspensão resultante foi aquecida até o refluxo para fornecer uma
 5 solução amarela-laranja clara. Após 1,5 hora, a suspensão escura foi resfriada para ta, filtrada através de um filtro de membrana de vidro de 0,45 micron, eluindo com EtOAc, e concentrada para fornecer um líquido laranja-marrom-claro. Uma mistura heterogênea do mesmo líquido em uma 1:1 de THF:1,0 N de HCl (100 mL) foi agitada vigorosamente. Após 3 horas, EtOAc
 10 foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com KF saturado e a suspensão resultante foi filtrada para remover o sólido. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para fornecer um sólido preto. Purificação por cromatografia instantânea forneceu **274A** (1,14 g, 73%)
 15 como um sólido não totalmente branco. LCMS m/z 223,0 (M+H)⁺ e 225,0 (M+2+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,92 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3H).

274B. ácido (E)-3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-but-2-enóico: Uma mistura
 20 de 3:1 E-enolato:Z-enolato, separáveis por HPLC de fase reversa, foi preparada reagindo **274A** e 2-(dimetoxifosforil)acetato de terc-butila de acordo com o procedimento para **62A**. Desproteção do E-enolato de acordo com o procedimento para **1E** forneceu **274B**. LCMS m/z 265,0 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,48 (s, 1 H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,71-5,70 (m, 1 H), 2,11 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

274C. Exemplo 274 foi preparado como o sal de TFA por acoplamento de **274B** com a base livre de **52B** de acordo com o procedimento descrito para **62C**. LCMS m/z 617,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 9,43 (s, 1 H),
 30 7,63 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,53 (bs, 4H), 7,29-7,26 (m, 2 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,85 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 5,18 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3H), 3,27-

3,17 (m, 2 H), 1,96 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H).

Exemplo 275

metil éster de ácido[4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(Z)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-but-2-enoilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

- 5 **Exemplo 275** foi preparado pelos procedimentos descritos para **274B** e **274C**, utilizando o Z-enolato produzido em **274B**. LCMS m/z 617,2 ($M+H$)⁺.

Exemplo 276

- 10 **metil éster de ácido [4-(2-((S)-1-[(E)-3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético**

- 276A. terc-butil éster de ácido [(S)-1-(5-Metil-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbâmico:** Uma mistura de terc-butil éster de ácido ((S)-1-Benzil-2-oxo-etil)-carbâmico (7,25 g, 29,0 mmols), aldeído pirúvico (40% em água, 15 mL, 98 mmols) e 7N de amônia (50 mL) em 20 mL de MeOH foi permitida
15 agitar em temperatura ambiente durante a noite. Solvente foi removido sob vácuo para deixar um produto bruto como um sólido marrom. LC/MS m/z 302,3 ($M+H$)⁺.

- 276B. terc-butil éster de ácido [(S)-1-(4-Bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbâmico:** Ao produto bruto de **276A** dissolvido em clorofórmio
20 (250 mL) foi adicionado NBS (5,22 g, 29 mmols) a 0 °C. Após agitar durante 3 horas, a mistura reacional foi lavada com água, salmoura, e secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi passado através de uma almofada de sílica-gel eluindo com 3:7 de acetato de etila:hexanos para fornecer o produto desejado. LC/MS m/z 382,2
25 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,06 (s, 3 H) 3,15 - 3,27 (m, 2 H) 4,79 (q, $J=7,03$ Hz, 1 H) 5,37 (d, $J=7,91$ Hz, 1 H) 7,09 (d, $J=6,59$ Hz, 2 H) 7,17 - 7,27 (m, 3 H) 10,20 (s, br, 1 H).

- 276C. metil éster de ácido {4-[2-((S)-1-terc-Butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico:** A uma solução de **276B**
30 (510 mg, 1,341 mmol) em DME (15 mL) foram adicionados ácido 4-(metoxycarbonilamino)-fenilborônico (392 mg, 2,012 mmols) e carbonato de sódio (355 mg, 3,35 mmols). A mistura foi desgaseificada e purgada com

nitrogênio, e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (34,3 mg, 0,067 mmol) foi adicionado em ta. A mistura reacional foi agitada sob Nitrogênio a 85 °C durante 12 horas. A mistura foi filtrada e solvente foi removido do filtrado para deixar **276C** como o produto bruto. LC/MS *m/z* 451,2 (*M*+*H*)⁺.

- 5 **276D. metil éster de ácido {4-[2-((*S*)-1-Amino-2-fenil-etil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil]-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético:** **276D** foi preparado de **276C** por um procedimento similar a **1E**. LC/MS *m/z* 351,2 (*M*+*H*)⁺.

- 10 **276E. Exemplo 276:** O composto título foi preparado de **276D** e **62B** por um procedimento similar a **62E**. LC/MS *m/z* 583,0 (*M*+*H*)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H, sobreposto com pico de solvente) 3,42 (dd, *J*=13,75, 7,70 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 5,28 (t, *J*=8,25 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J*=15,95 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J*=15,40 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=7,15 Hz, 2 H) 7,26 (t, *J*=7,15 Hz, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,36 (d, *J*=8,80 Hz, 2 H) 7,54
15 - 7,62 (m, 3 H) 7,68 (dd, *J*=8,25, 2,20 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 9,51 (s, 1 H).

Exemplo 277

- metil éster de ácido [4-(2-((*S*)-1-[3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico,**
20 **sal de ácido trifluoroacético**

- Exemplo 277** foi preparado de **276D** e **63A** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS *m/z* 585,1 (*M*+*H*)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,50 - 2,56 (td, *J*=7,15, 2,75 Hz, 2 H) 2,67 (td, *J*=7,15, 2,75 Hz, 2 H) 3,21 (dd, *J*=13,75, 8,80 Hz, 1 H) 3,31 (dd, *J*=13,75, 8,80 Hz, 1 H, sobrepostos
25 com pico de solvente) 3,76 (s, 3 H) 5,16 (t, *J*=8,25 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J*=6,60 Hz, 2 H) 7,21 - 7,30 (m, 3 H) 7,36 (d, *J*=8,25 Hz, 2 H) 7,42 (d, *J*=8,25 Hz, 1 H) 7,47 (dd, *J*=8,25, 2,20 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,60 (d, *J*=8,25 Hz, 2 H) 9,46 (s, 1 H).

Exemplo 278

- 30 **metil éster de ácido [4-(2-((*S*)-1-[(*E*)-3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilolamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético**

metil éster de ácido{4-[2-((S)-1-Amino-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético, foi preparado por desproteção de TFA/DCM de **52A**. **Exemplo 278** foi preparado do mesmo intermediário e **62B** seguindo um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 569 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 3,20 - 3,40 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 5,24 - 5,34 (m, J=7,03 Hz, 1 H) 6,75 - 6,91 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 3 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,54 (d, J=8,35 Hz, 2 H) 7,62 - 7,66 (m, 2 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 7,94 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,85 (s, 1 H).

Exemplo 279

10 metil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinoilamino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 279 foi preparado de **189A** e **254B** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 525 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 1,42 (d, J=7,03 Hz, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,96 - 5,06 (m, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 5 H), 7,86 - 7,88 (m, J=3,52 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 9,39 (d, J=7,47 Hz, 1 H), 9,79 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H).

Exemplo 280

20 2-metóxi-etil éster de ácido [4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilolamino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

280A. 2-metóxi-etil éster de ácido [4-(2-Bromo-acetil)-fenil]-carbâmico:
A uma solução em agitação de 1-(4-aminofenil)etanona (1,0 g, 7,40 mmols) e piridina (0,898 mL, 11,10 mmols) em THF (20 mL), carbonocloridato de 2-metoxietila (1,128 g, 8,14 mmols) foi adicionado. A mistura reacional agitada durante a noite. A mistura reacional foi apreendida em EtOAc, lavada com água seguida por salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para deixar um sólido castanho. Este material foi dissolvido em clorofórmio e tratado com bromo (0,457 mL, 8,88 mmols) em ta. Após agitar durante 1 hora, a mistura reacional foi concentrada. LC/MS mostrou tanto o produto desejado quanto um subproduto bis-bromado; Este material foi continuado sem outra purificação.

280B. 2-[4-(2-metóxi-etoxicarbonilamino)-fenil]-2-oxo-etil éster de ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico: A uma solução em agitação de ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanóico (1,317 g, 6,96 mmols) em DMF (15 mL) em ta, carbonato de cézio (1,360 g, 4,18 mmols) foi adicionado. Após 30 minutos, **280A** (2,2 g, 3,48 mmols) dissolvido em DMF (10 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi dividida entre EtOAc e água:salmoura (1:1). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de sódio, filtrado, e concentrado para fornecer um sólido amarelo. LC/MS m/z 351 (M-H)⁺.

280C. Exemplo 280: O composto título foi preparado por formação de imidazol de **280B** por um procedimento similar àquele descrito para **82E**, cloração por um procedimento similar a **1D**, remoção do Grupo de Boc utilizando TFA/DCM por um procedimento similar a **1E**, e subsequente acoplamento de amida com **62B** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 571 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (d, J=7,15 Hz, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,50 - 3,61 (m, 2 H), 4,18 - 4,25 (m, 2 H), 4,97 - 5,11 (m, 1 H), 6,73 - 6,84 (m, 1 H), 6,85 - 6,98 (m, 1 H), 7,48 - 7,64 (m, 4 H), 7,70 - 7,79 (m, 2 H), 7,91 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,67 (d, J=8,25 Hz, 1 H), 9,80 - 9,93 (m, 2 H), 12,48 - 12,65 (s, 1 H).

Exemplo 281

metil éster de ácido (4-{5-Cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilóilamino]-2-(1 H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 281 foi preparado utilizando as etapas descritas para **Exemplo 131** iniciando de 1 H-pirazol-3-carbaldeído comercialmente disponível. LC/MS m/z 593,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,86 (1 H, s), 9,78 (1 H, s), 8,72 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,92 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,68 - 7,77 (2 H, m), 7,54 - 7,61 (2 H, m), 7,48 - 7,54 (2 H, m), 7,46 (1 H, s), 6,77 - 6,89 (2 H, m), 5,90 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,19 - 5,28 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,22 (1 H, dd, J=14,3, 7,7 Hz), 3,07 (1 H, dd, J=14,6, 7,4 Hz).

Exemplo 282

{{(S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-amida de ácido (E)-3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-but-2-enóico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 282 foi preparado por acoplamento de **274B** e **110A** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 599,2 (M+H)⁺.

Exemplo 283

metil éster de ácido [4-(6-{{(S)-1-[(E)-3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil}-2-oxo-1,2-diidro-piridin-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

Exemplo 283 foi preparado por acoplamento de **64B** (enantiômero A) e **62B** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 596,3 (M+H)⁺.

Exemplo 284

metil éster de ácido [4-(2-{{(S)-3-terc-Butoxicarbonilamino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-propil}-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, sal de ácido trifluoroacético

284A. terc-butil éster de ácido {{(S)-3-Benziloxicarbonilamino-3-[4-cloro-5-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-propil}-carbâmico:

284A foi preparado de **82D** e ácido (S)-2-benziloxicarbonilamino-4-terc-butoxicarbonilamino-butírico por procedimentos similares a **82E-F**. LC/MS m/z 558,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,50 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,40 (m, 3 H) 7,15 - 7,27 (m, 4 H) 4,98 (q, J = 12,65 Hz, 2 H) 4,67 (t, J = 7,42 Hz, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,20 (m, 4 H) 2,95 - 3,09 (m, 2 H) 1,95 - 1,86 (m, 2 H) 1,31 (s, 9 H).

284B. metil éster de ácido {4-[2-{{(S)-1-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propil}-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico:

A uma solução desgaseificada de **284A** (1,42 g, 2,54 mmols) foi adicionado paládio sobre carbono (0,014 g, 0,127 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente sob um balão de hidrogênio durante 5 minutos. A reação foi filtrada através de uma almofada de Celita e evaporada para fornecer **284B**. LC/MS m/z 424,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,50 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,39 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 3,82 (t, J = 7,15 Hz, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 3,21 (s, 1 H) 3,20 (m, 1 H) 2,98 (dd, J = 13,20, 6,60 Hz, 2 H) 2,55 - 2,54

(s, 3 H) 1,81 (dd, $J = 13,20, 6,60$ Hz, 2 H) 1,28 (s, 9 H).

284C. Exemplo 284 foi preparado de **284B** e **62B** por um procedimento similar a **62C**. LC/MS m/z 656,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,57 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,79 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 2 H) 7,57 - 7,61 (m, 2 H) 7,51 - 7,55 (m, 2 H) 6,87 - 6,93 (m, 1 H) 6,80 - 6,86 (m, 1 H) 6,77 (t, $J=5,50$ Hz, 1 H) 5,00 (q, $J=7,70$ Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 2,83 - 2,98 (m, 2 H) 1,94 - 2,02 (m, 1 H) 1,81 - 1,92 (m, 1 H) 1,35 (s, 9 H).

Exemplo 285

Metil éster de ácido [4-(2-((S)-3-amino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-propil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico, bis-sal de ácido trifluoroacético.

Exemplo 285 foi preparado de **Exemplo 284** por tratamento com TFA em DCM para remover o grupo de proteção Boc. LC/MS m/z 556,2 (M+H)⁺.

Exemplos 286-299 na tabela 1 foram preparados em um formato de biblioteca de ácido carboxílico **Exemplo 170** e as aminas comercialmente disponíveis apropriadas utilizando o procedimento seguinte. O ácido foi dissolvido em DMF seco (20 mL) e HATU e DIPEA foram adicionados. A mistura foi agitada durante 2 minutos e a solução foi em seguida adicionada em aminas. As reações foram agitadas durante 6 horas, naquele ponto LC-MS mostrou que as reações foram completas. As amostras foram transferidas em placas de 96 cavidades profundas e purificadas por HPLC de fase reversa.

Exemplo 287

Metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 288

Metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-tiomorfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico

Exemplo 289

Metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-1H-

imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico

Exemplo 290

- Metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(1,3-diidro-isoindol-2-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico.

Exemplo 291

Metil éster de ácido [4-(2-[(S)-3-(4-acetil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-propil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico.

- 10 Exemplo 292

Metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-(2-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-propil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico.

Exemplo 293

- 15 Metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-[3-(4-metóxi-fenoxi)-azetidín-1-il]-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico.

Exemplo 294

- 20 *terc*-butil éster de ácido (1S,4S)-5-[(S)-3-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-propionil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico.

Exemplo 295

- 25 Metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-(8-oxo-1,5,6,8-tetraidro-2 H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-il)-propil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico.

Exemplo 296

- 30 Metil éster de ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-[4-(2-dietilamino-etil)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbâmico.

Exemplo 297

Metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-

fenil)-acriloilamino]-3-(1-metil-hexaidro-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico.

Exemplo 298

5 Metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-((1S,5R)-8-oxo-1,5,6,8-tetraidro-2 H,4*H*-1,5-metano-pirido[1,2-*a*][1,5]diazocin-3-il)-propil]-3*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico.

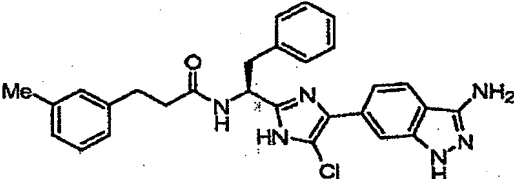
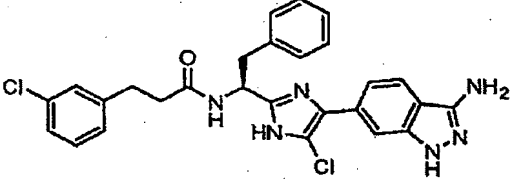
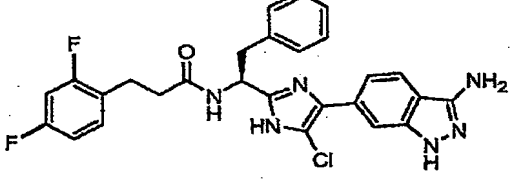
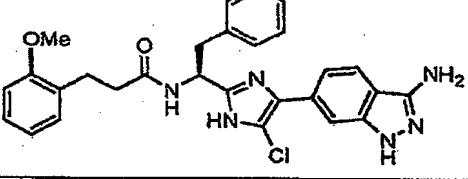
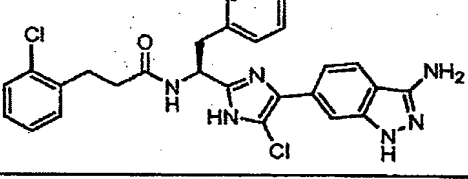
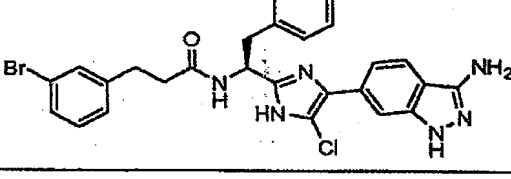
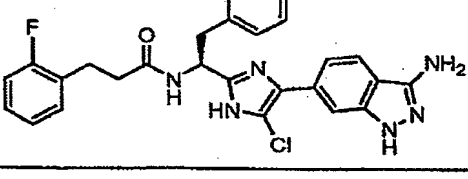
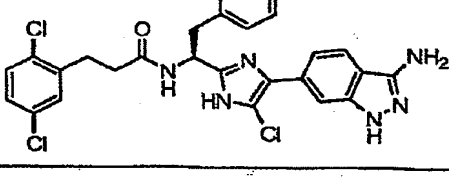
Exemplo 299

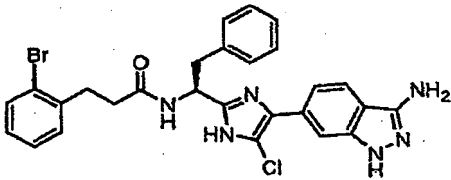
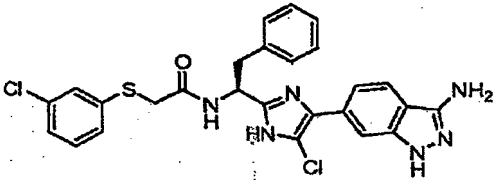
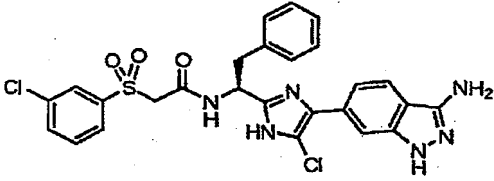
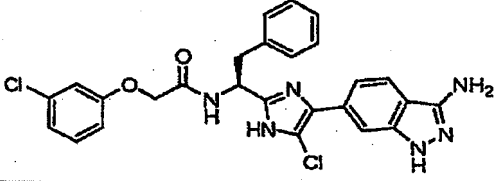
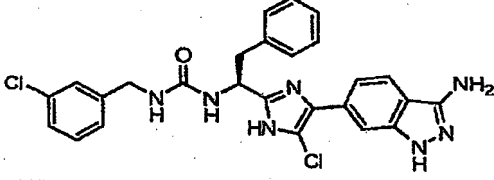
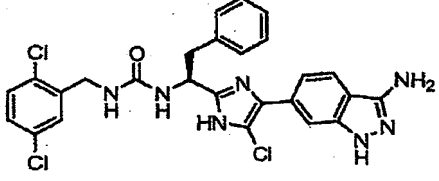
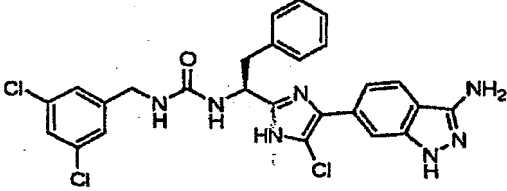
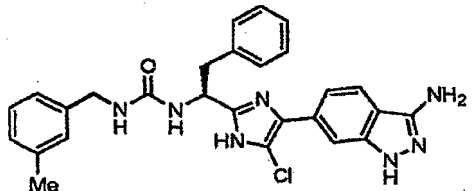
10 Metil éster de ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(1,4-diaza-biciclo[3,2,2]non-4-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbâmico.

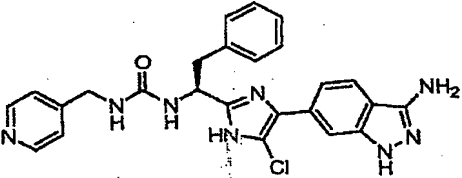
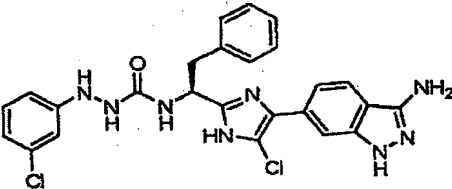
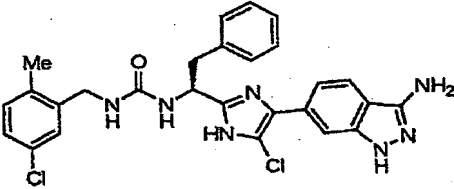
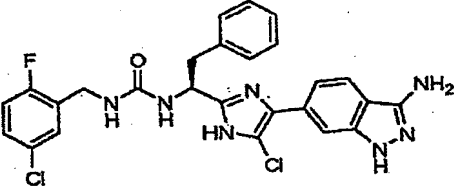
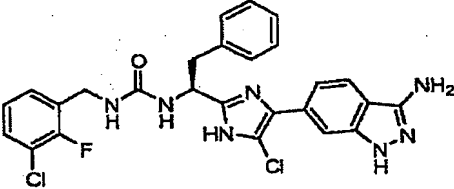
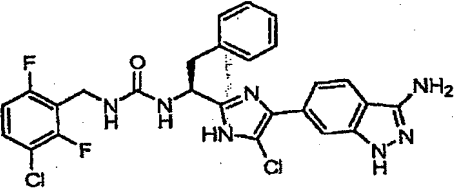
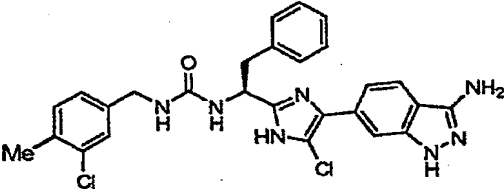
Tabela 1 abaixo sumaria exemplos representativos dos compostos na presente invenção sintetizada como descrito acima.

Tabela 1

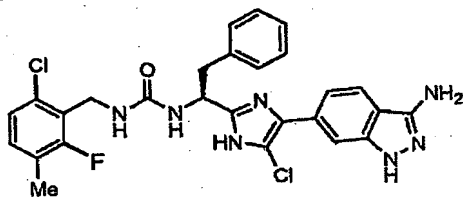
Ex. Nº	Estrutura	(M+H) ⁺
1		485,32
2		517,35
3		515,37

4		499.37
5		519.33
6		521.34
7		515.38
8		519.36
9		564.37
10		503.36
11		553.98

12		563.34
13		537.34
14		569.28
15		521.38
16		520.03
17		554.35
18		554.96
19		499.93

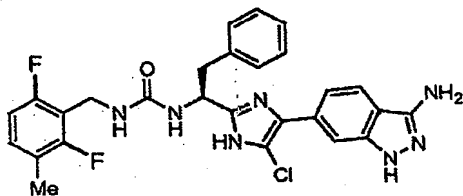
20		487.43
21		521.38
22		534.31
23		538.29
24		537.97
25		556.29
26		534.31

27



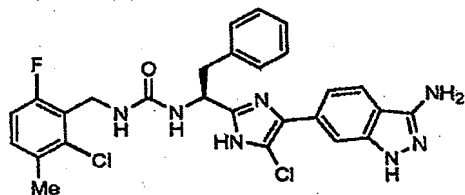
552.23

28



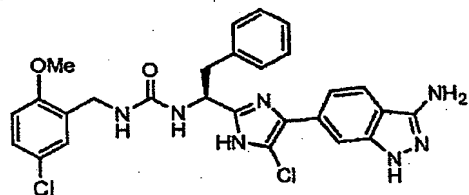
536.28

29



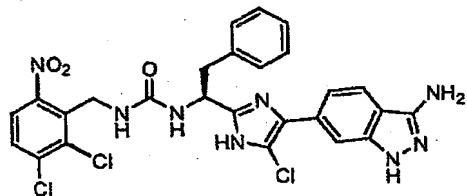
552.22

30



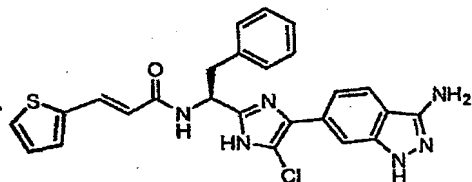
549.92

31



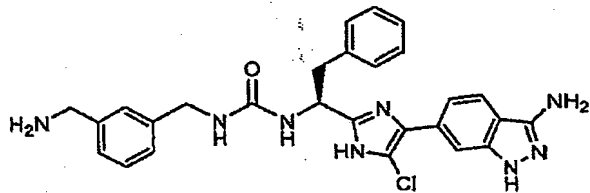
598.83

32

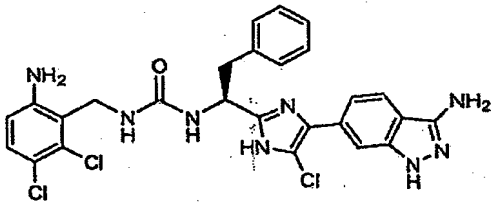
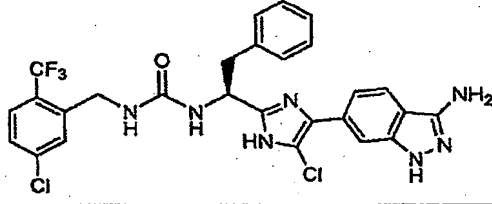
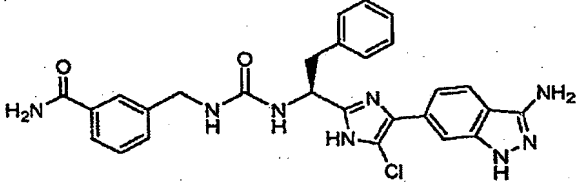
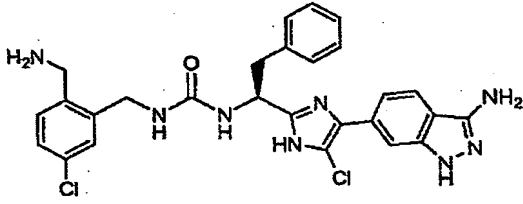
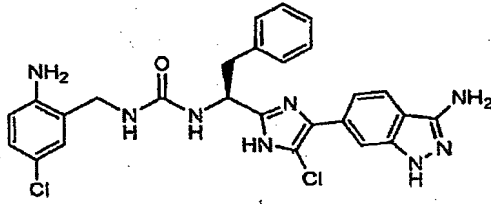
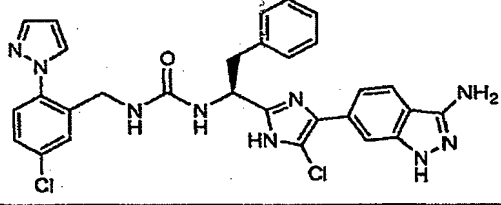
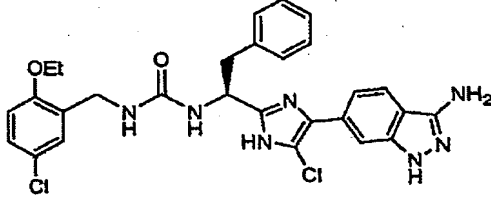


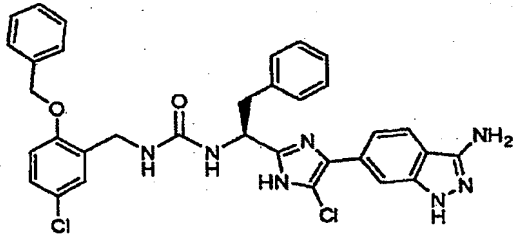
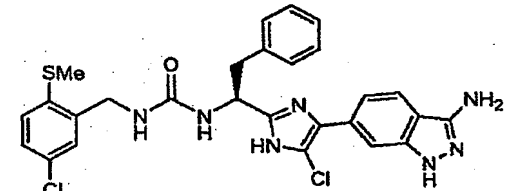
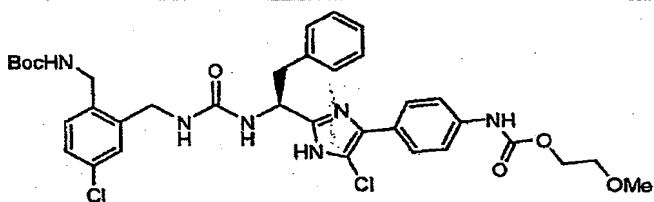
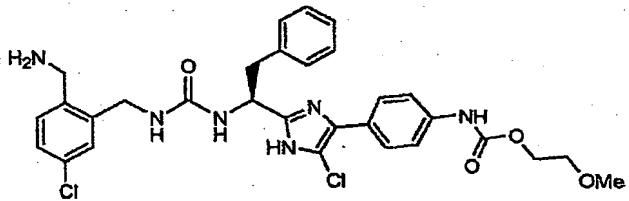
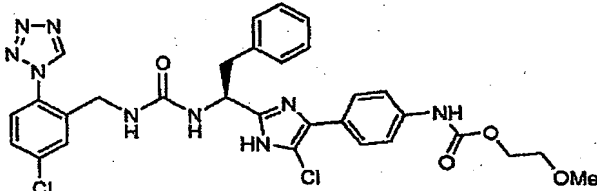
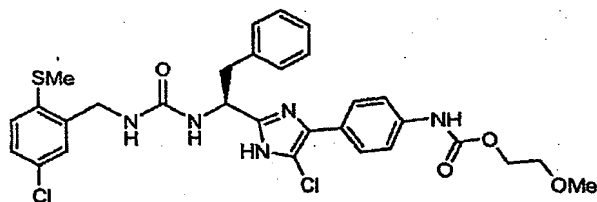
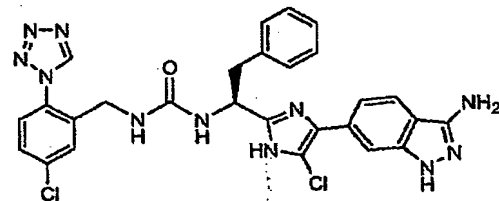
489.03

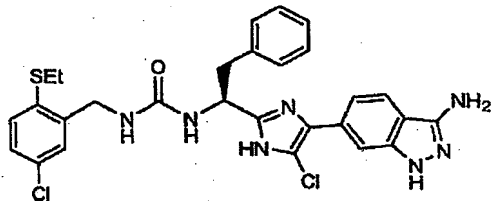
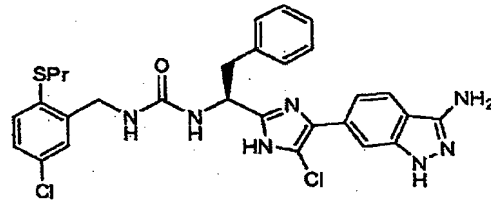
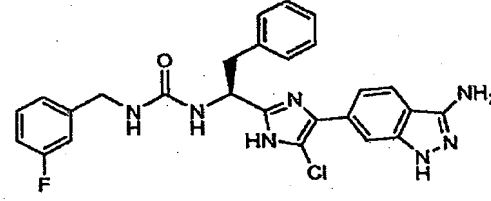
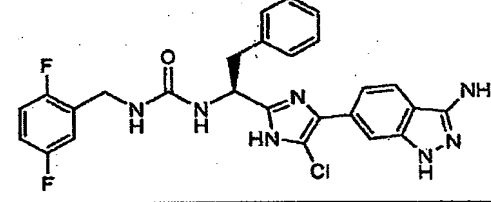
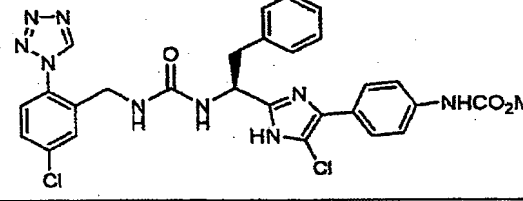
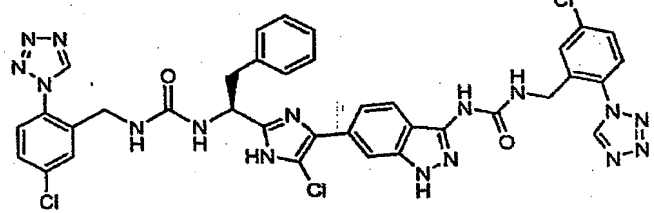
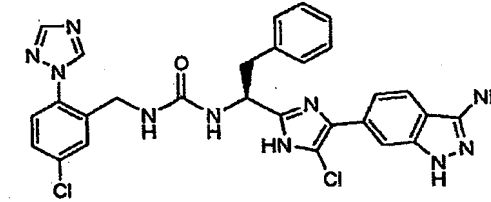
33

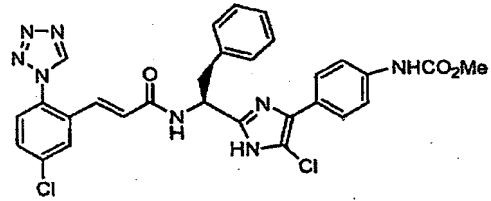
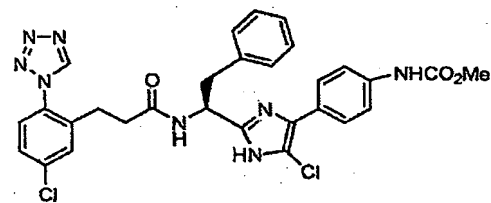
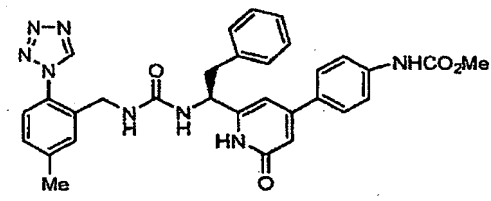
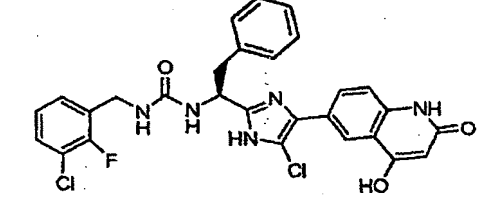
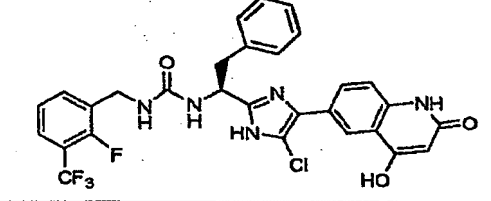
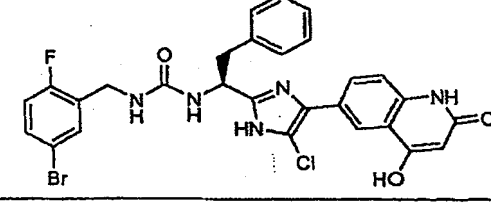
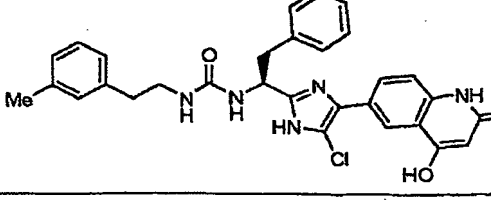


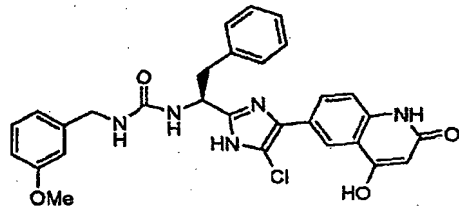
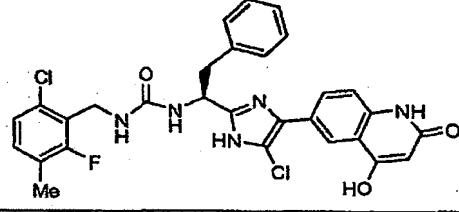
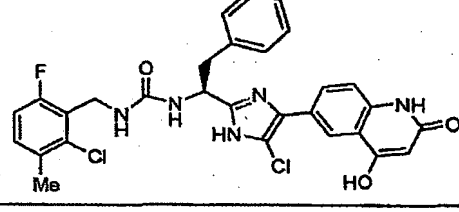
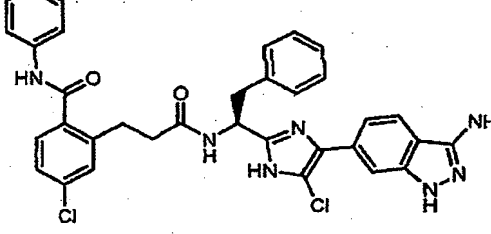
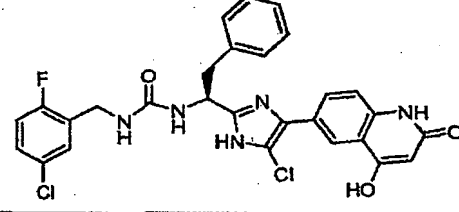
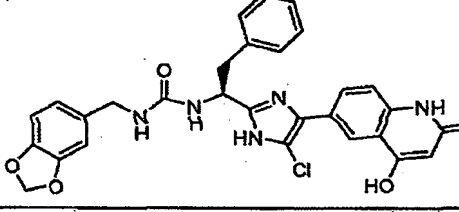
515.3

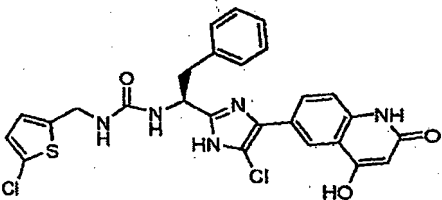
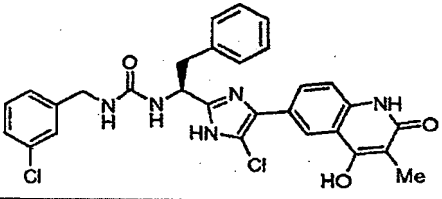
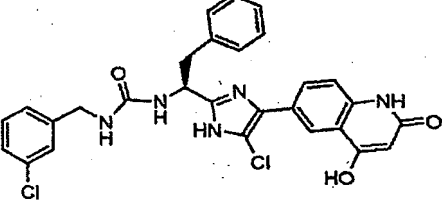
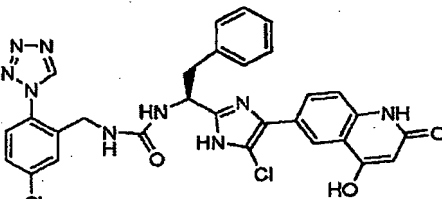
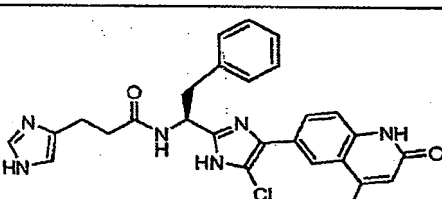
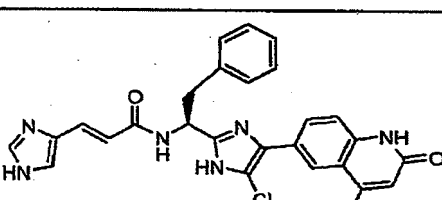
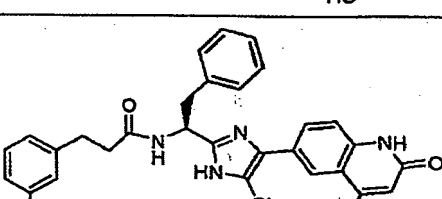
34		569.2
35		588.1
36		529.2
37		549.1
38		535.1
39		586.1
40		564.7

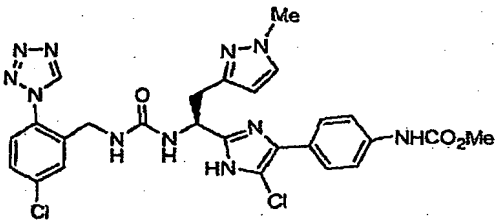
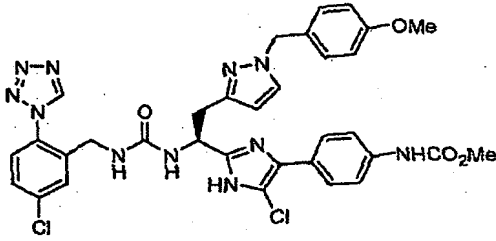
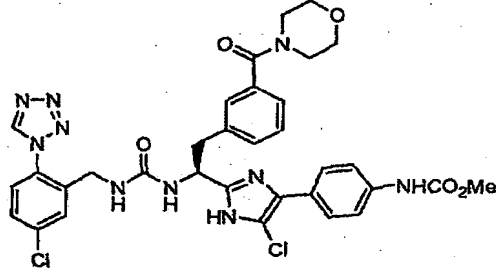
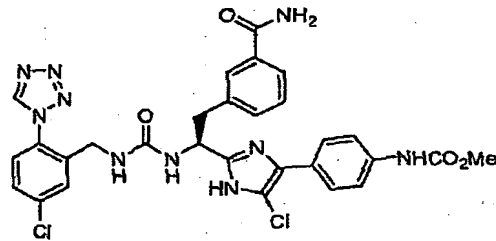
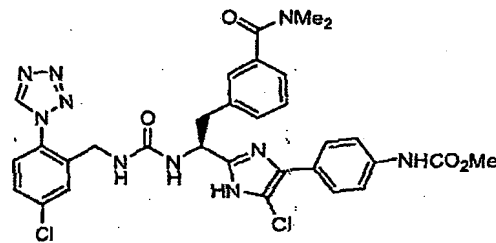
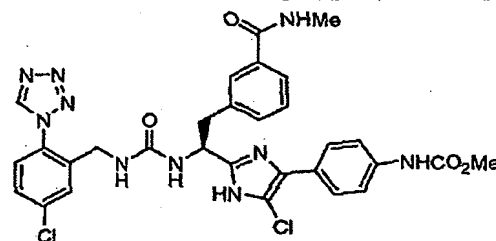
41		626.7
42		566.6
43		711.1
44		611.1
45		650.2
46		628.1
47		588.1

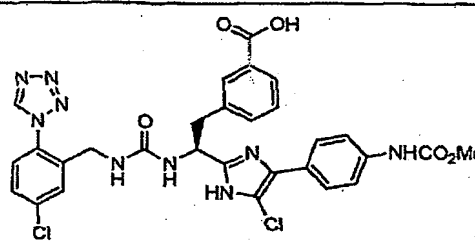
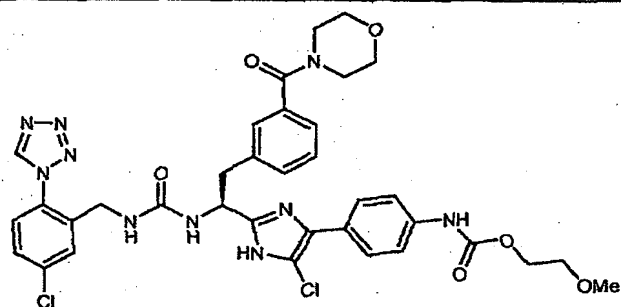
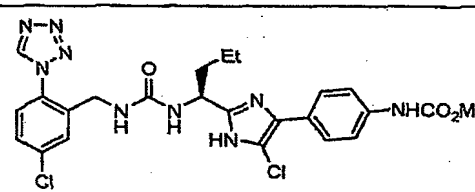
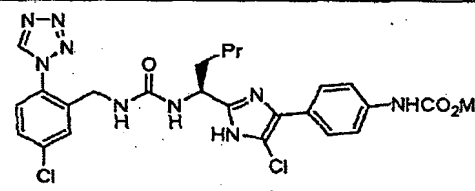
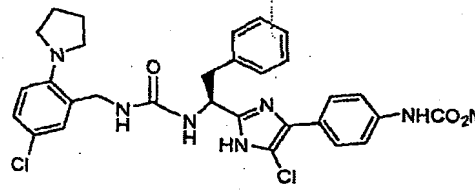
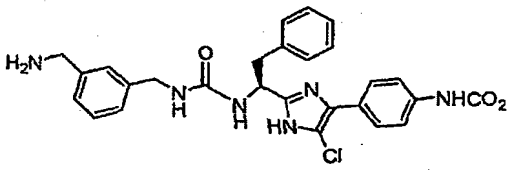
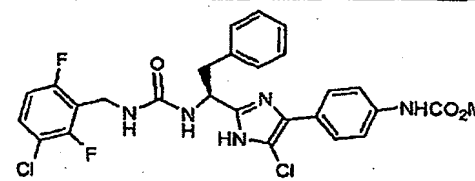
48		580.3
49		594.3
50		504.2
51		522.3
52		606.15
53		823.19
54		587.2

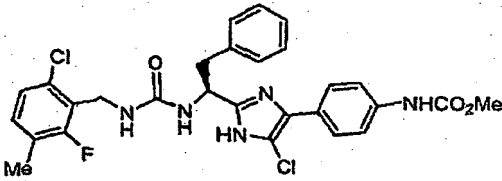
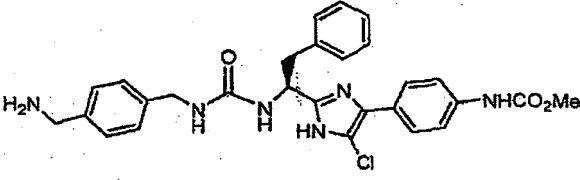
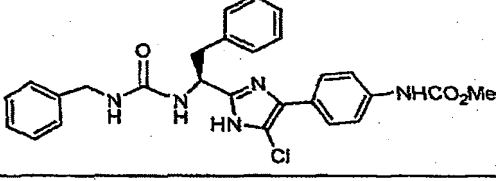
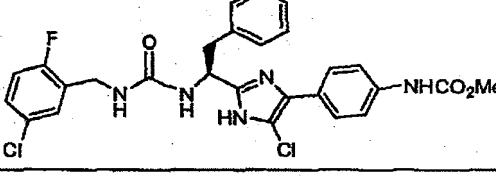
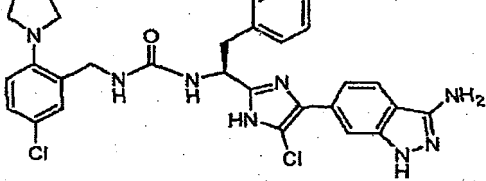
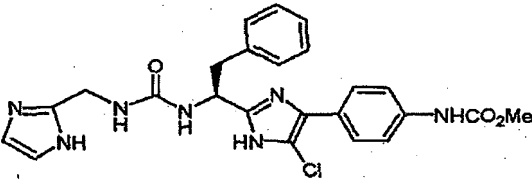
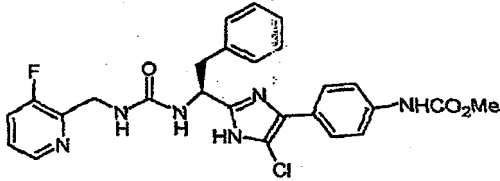
62		603.1
63		605.2
64		579.3
65		566.14
66		600.26
67		612.09
68		542.32

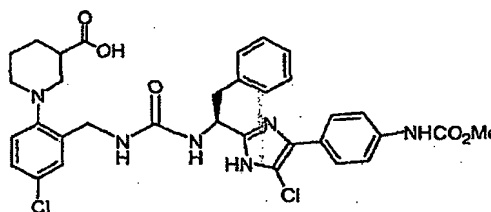
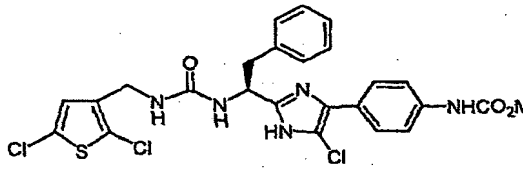
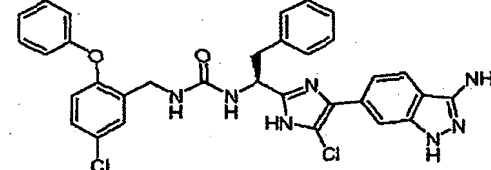
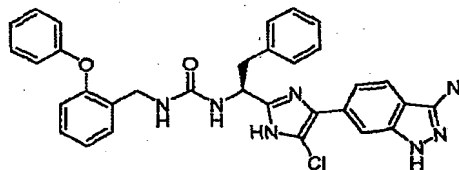
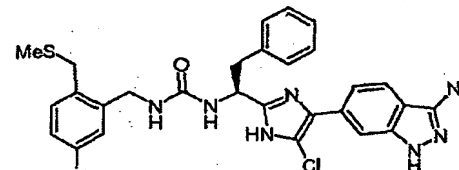
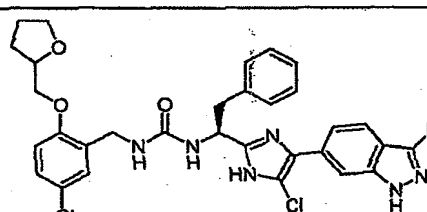
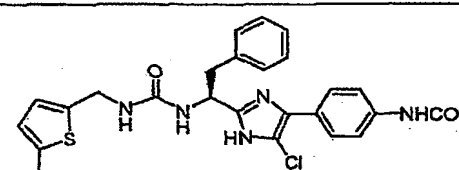
69		544.24
70		580.20
71		580.21
72		638.3
73		566.21
74		558.27

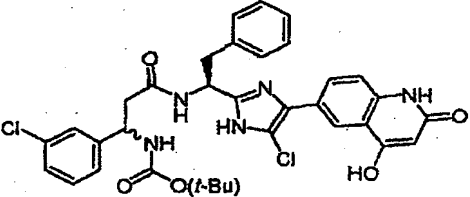
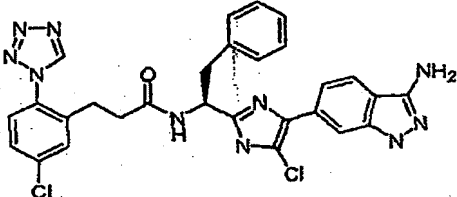
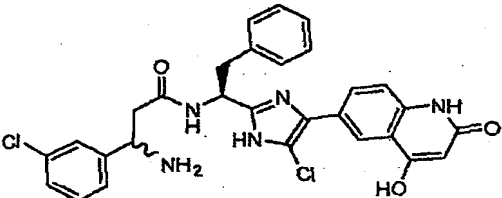
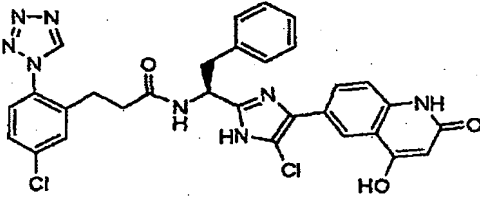
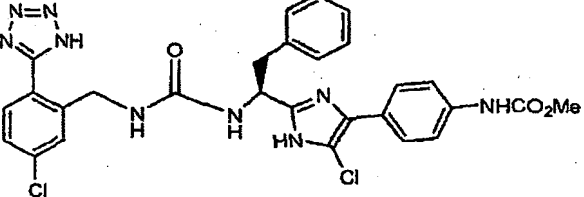
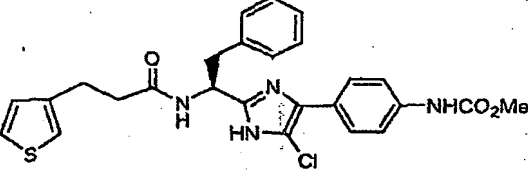
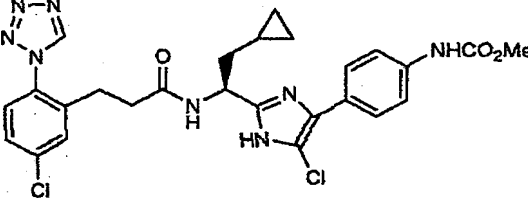
75		554.31
76		562.05
77		548.26
78		616.26
79		502.99
80		500.96
81		547.34

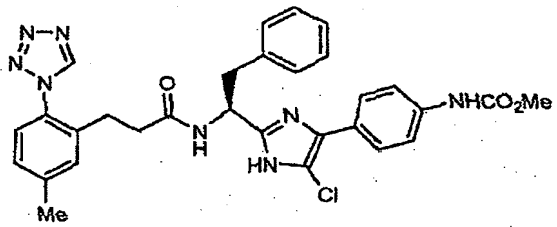
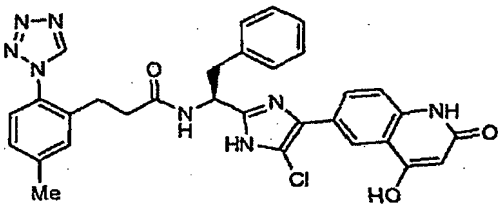
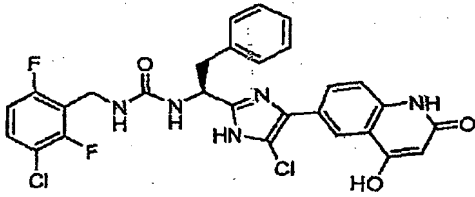
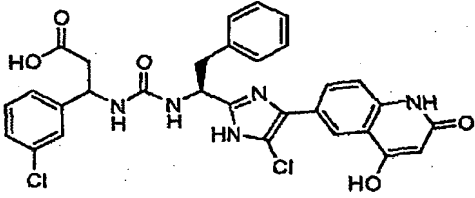
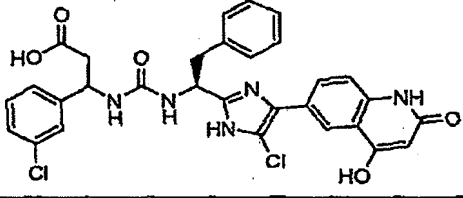
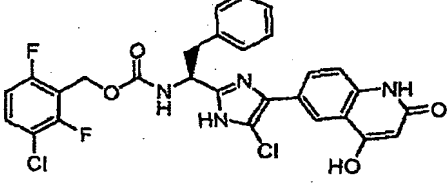
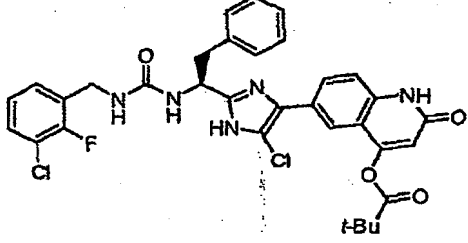
82		610.4
83		716.5
84		719.4
85		649.2
86		677.2
87		663.2

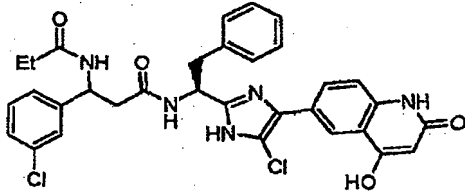
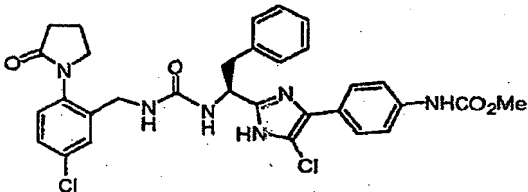
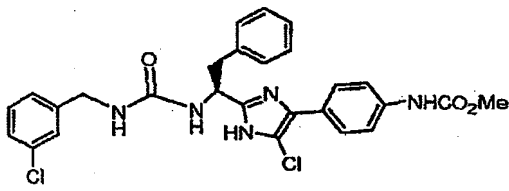
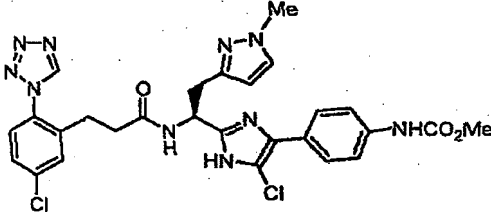
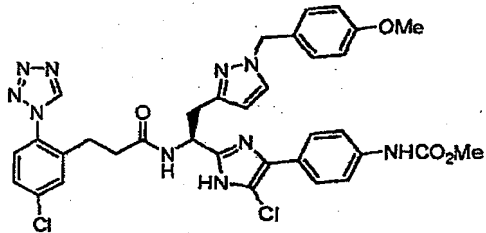
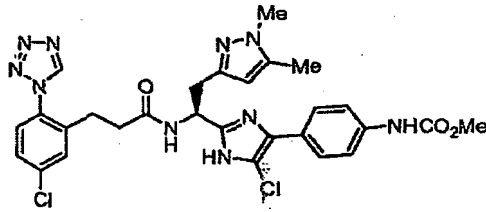
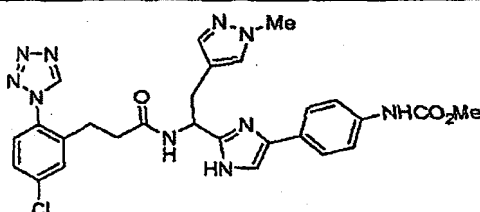
88		650.1
89		763.2
90		558.4
91		572.3
92		607.3
93		532.92
94		573.83

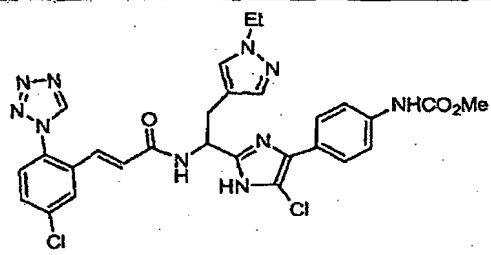
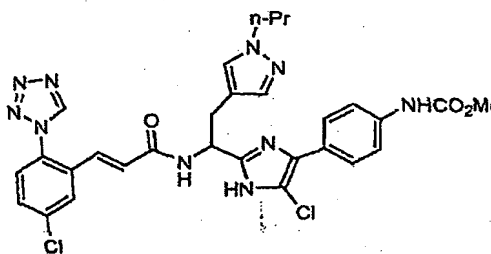
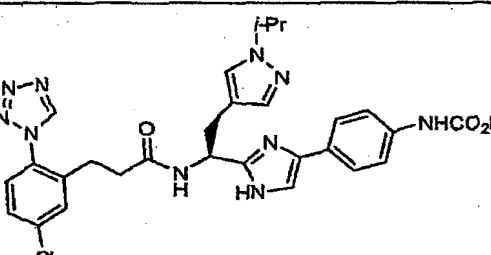
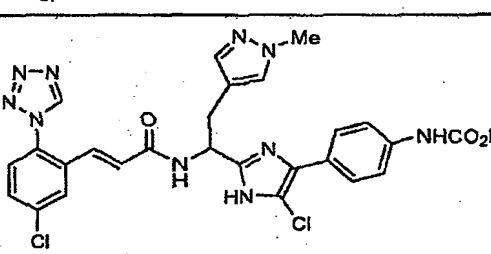
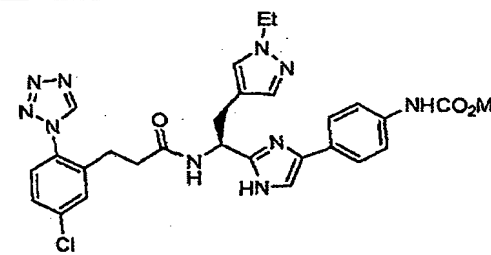
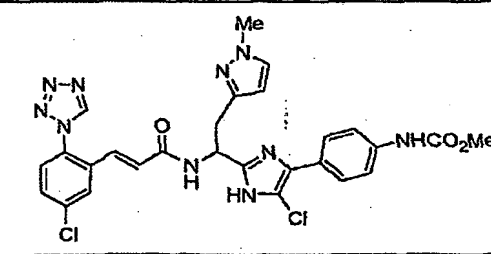
95		569.85
96		532.91
97		503.89
98		555.75
99		589.3
100		494.3
101		523.3

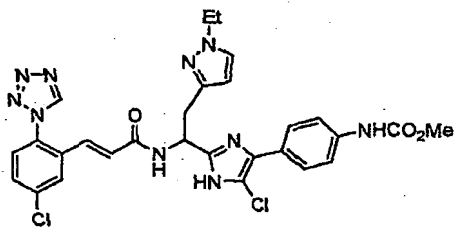
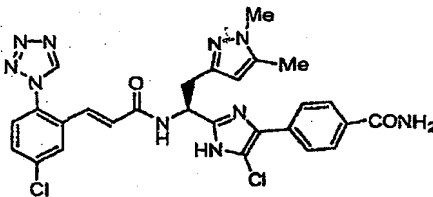
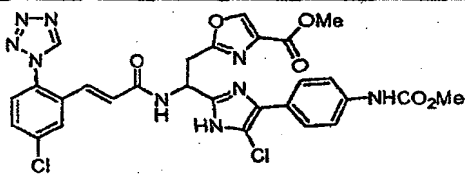
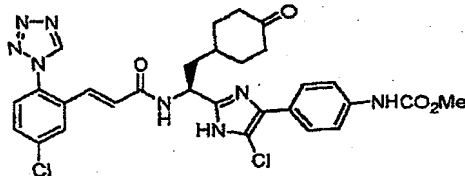
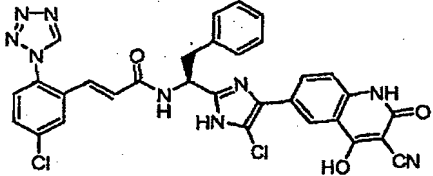
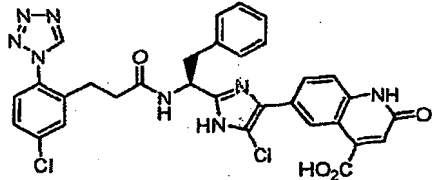
102		665.4
103		578.2
104		612.2
105		578.2
106		580.3
107		620.3
108		544.2

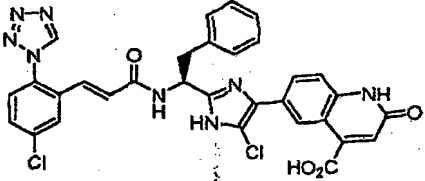
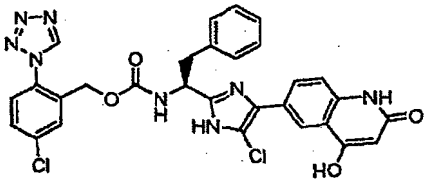
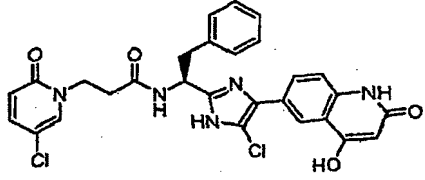
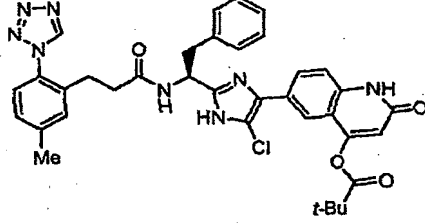
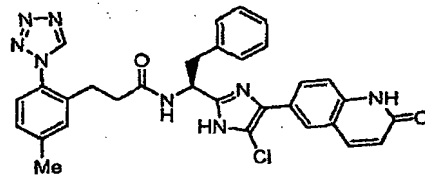
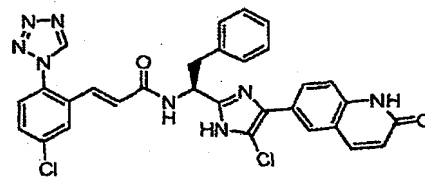
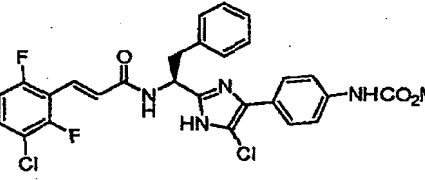
109		662.36
110		587.2
112		562.27
113		615.33
114		606.5
115		509.3
116		569

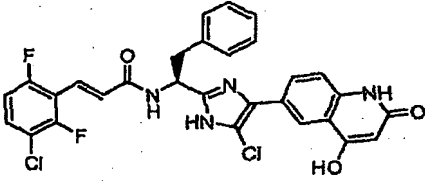
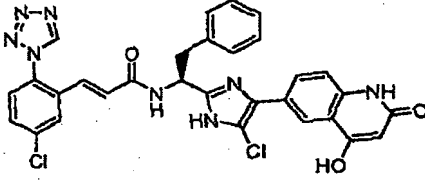
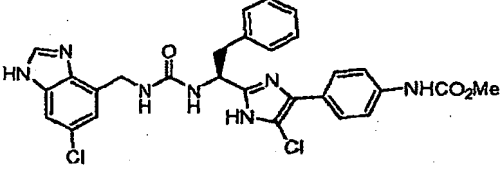
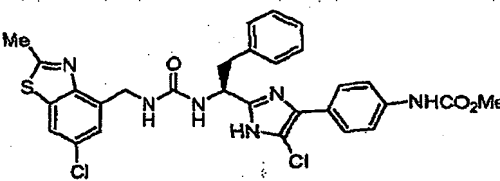
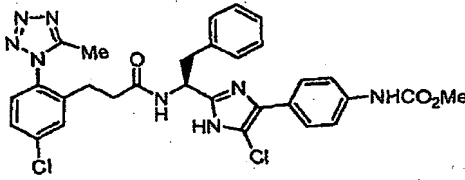
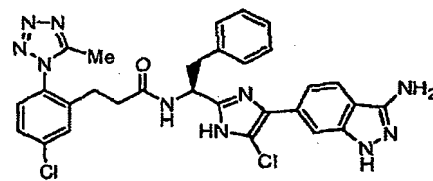
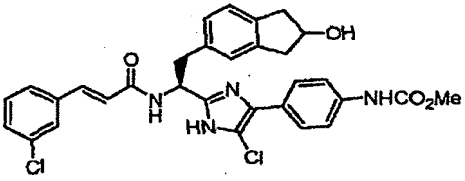
117		585.3
118		595.4
119		584.27
120		606.32
121		606.31
122		585.3
123		650.3

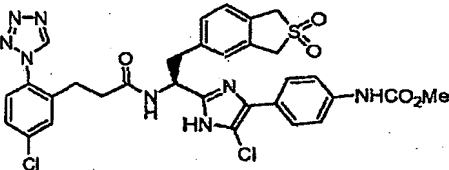
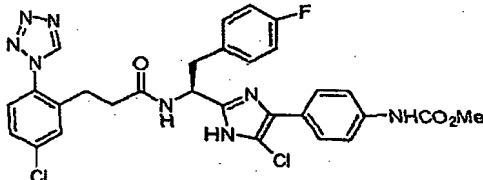
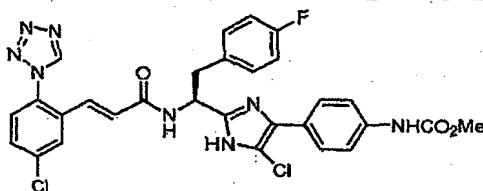
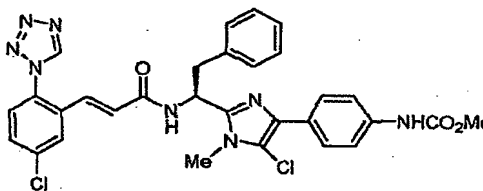
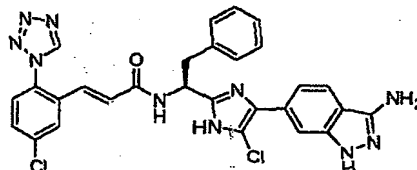
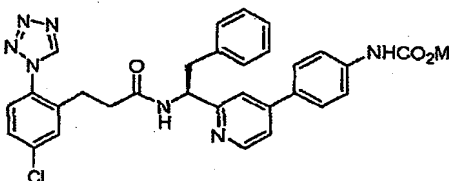
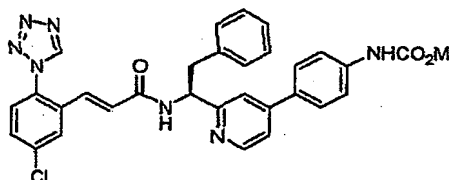
124		618.4
125		621.5
126		538.5
127		609.5
128		715.6
129		623.6
130		575.6

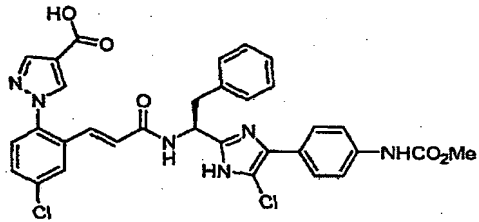
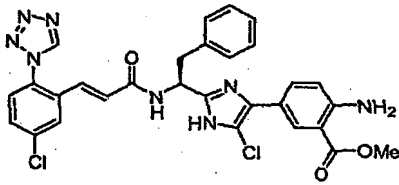
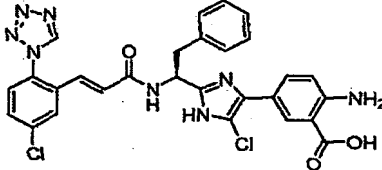
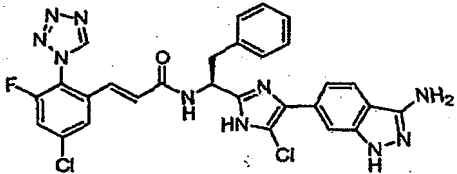
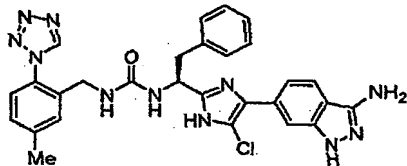
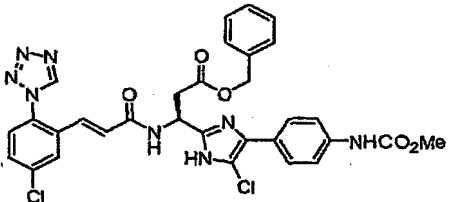
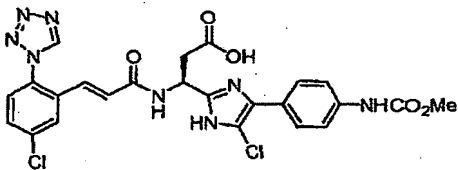
131		621.0
132		635.0
133		603.6
134		607.0
135		589.4
136		607.3

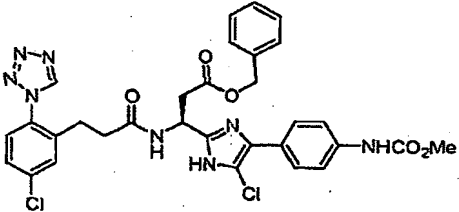
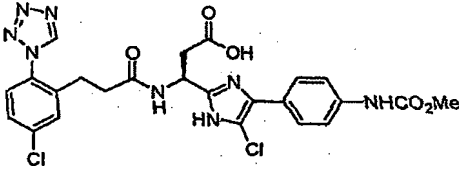
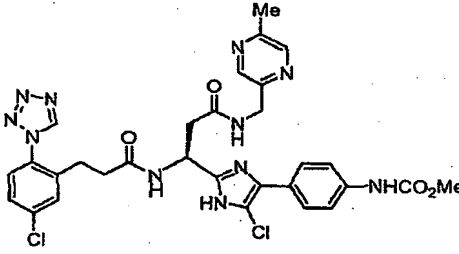
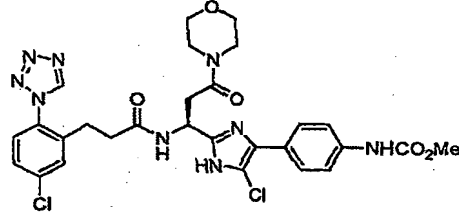
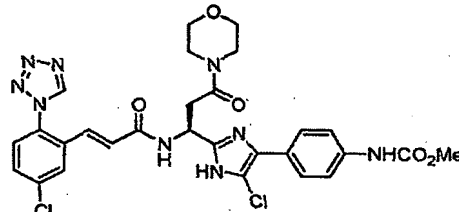
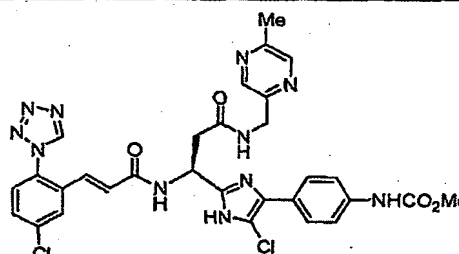
137		621.1
138		591.0
139		652.1
140		623.0
141		638.2
142		643.3

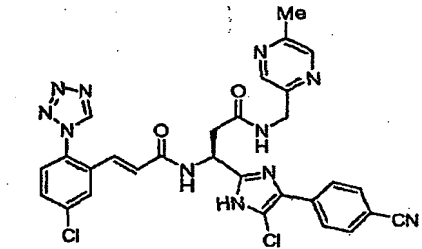
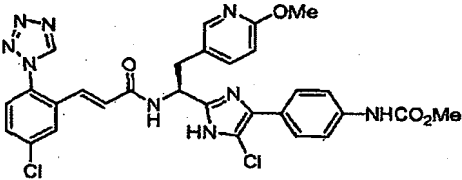
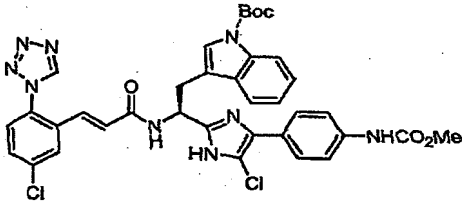
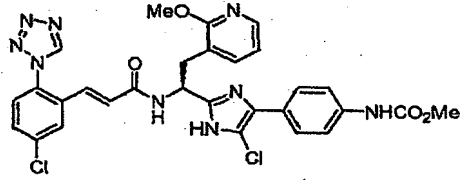
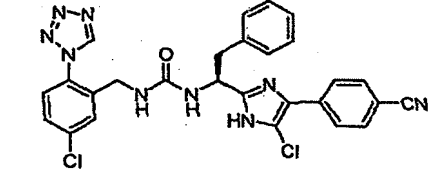
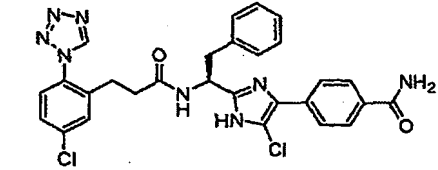
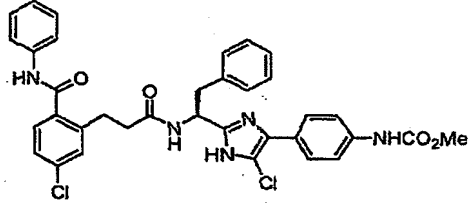
143		641.2
144		617.6
145		564.3
146		679.4
147		579.5
148		599.5
149		571.0

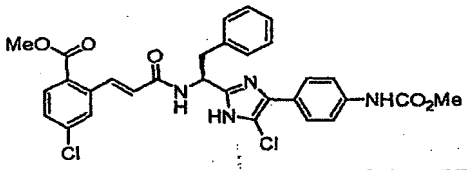
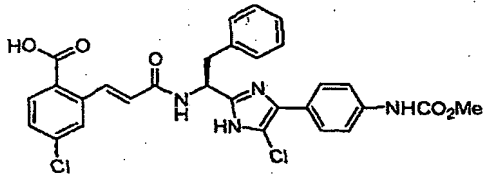
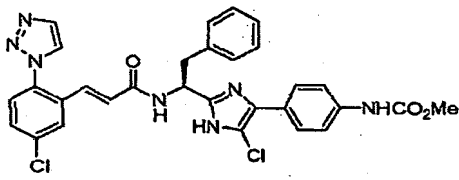
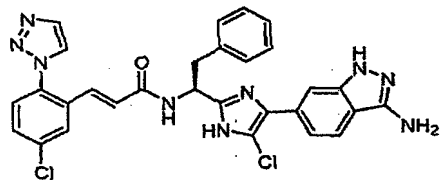
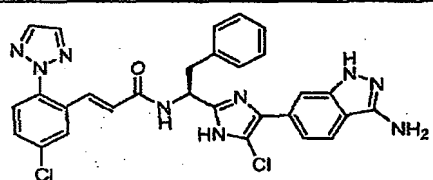
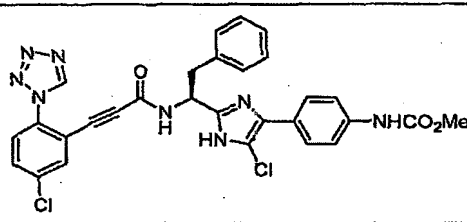
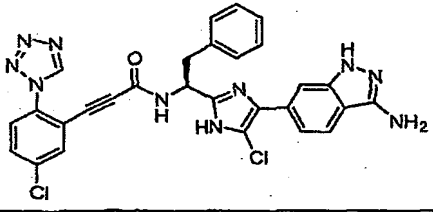
150		581.1
151		613.1
152		578.5
153		629.5
154		619.6
155		601.6
156		591.2

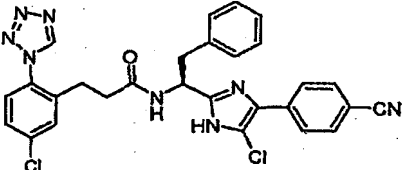
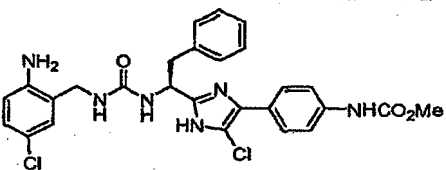
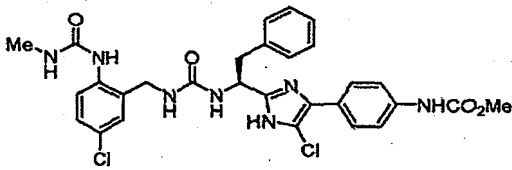
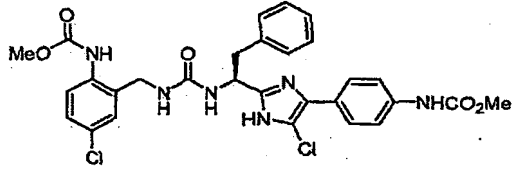
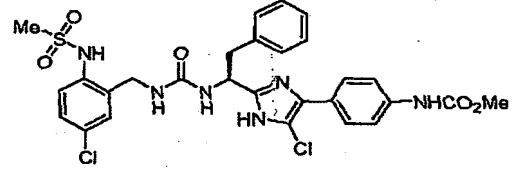
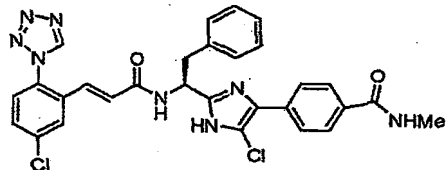
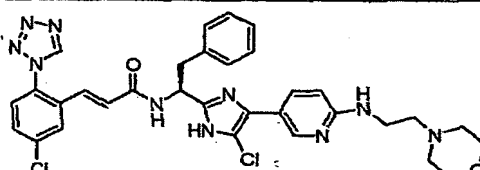
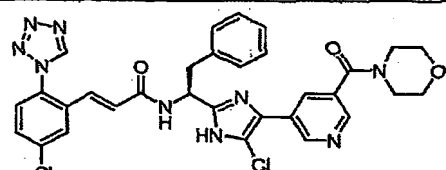
157		695.14
158		623.15
159		621.13
160		617.16
161		585.2
162		582.3
163		580.3

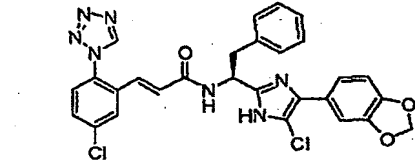
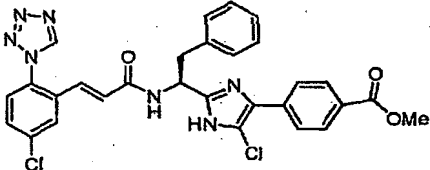
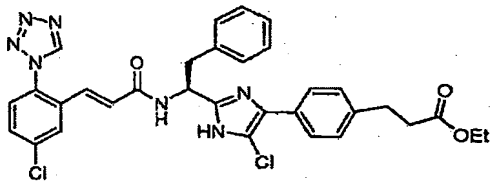
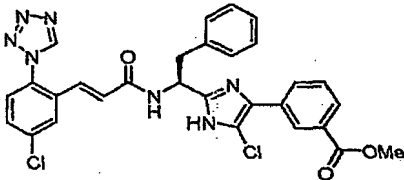
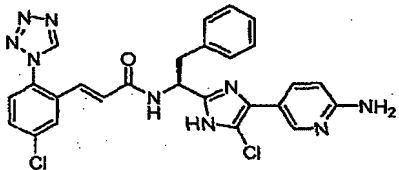
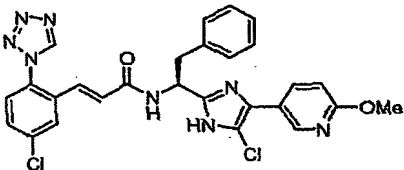
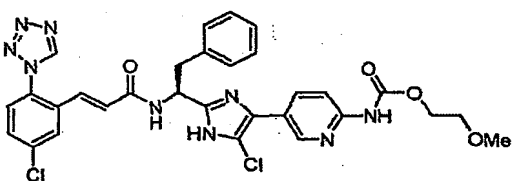
164		645.2
165		603.2
166		589.2
167		603.2
168		568.3
169		661.3
170		571.0

171		663.3
172		573.3
173		678.6
174		642.3
175		640.4
176		676.3

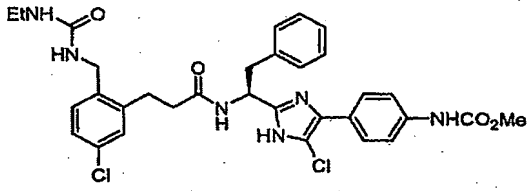
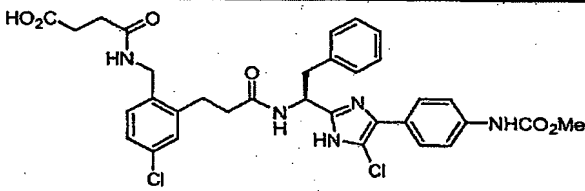
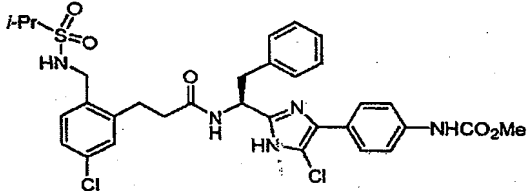
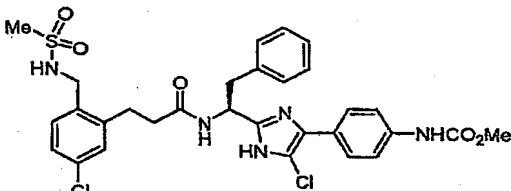
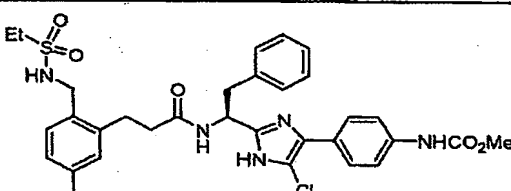
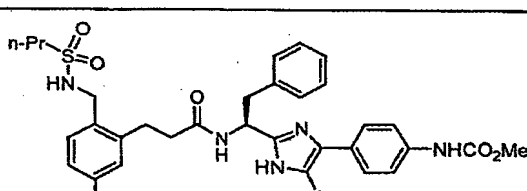
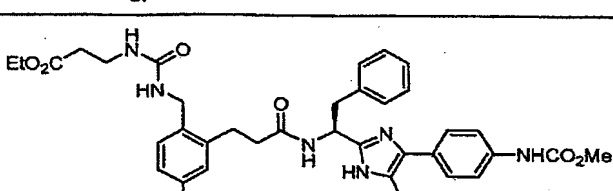
177		628.0
178		634.3
179		742.4
180		634.0
181		558.2
182		575.2
183		656.3

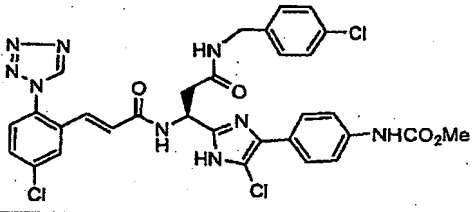
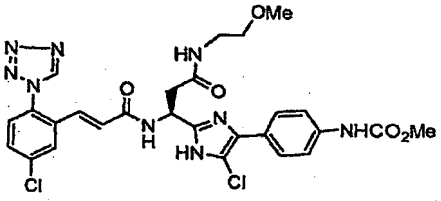
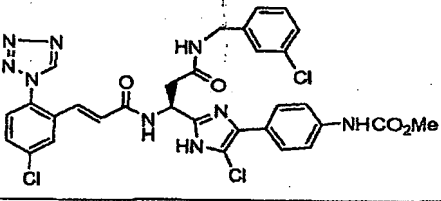
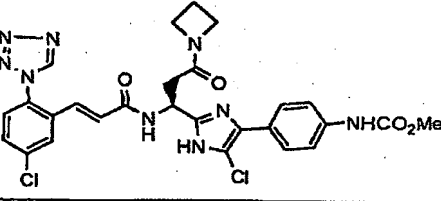
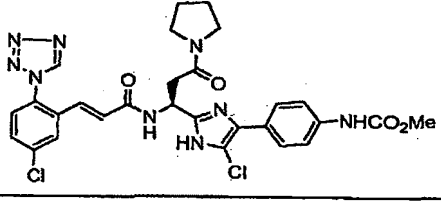
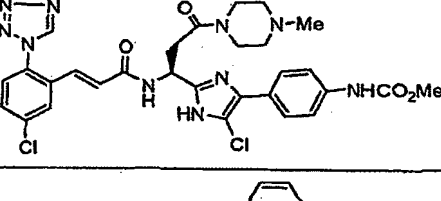
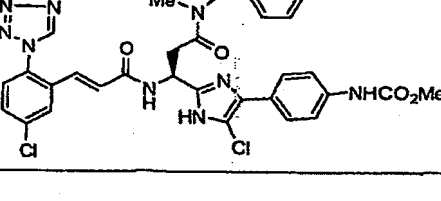
184		593.2
185		579.2
186		602.2
187		584.2
188		584.2
189		601.4
190		583.2

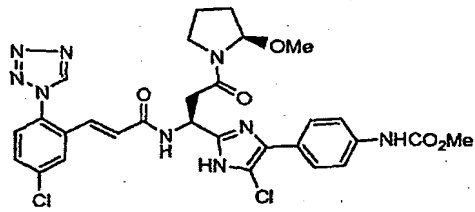
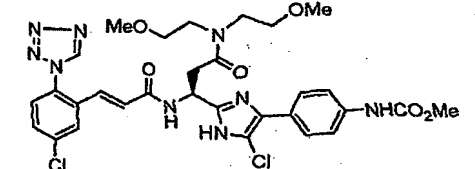
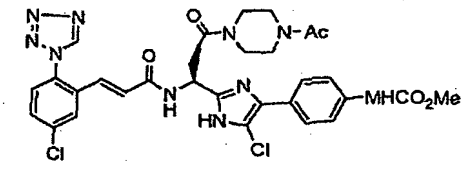
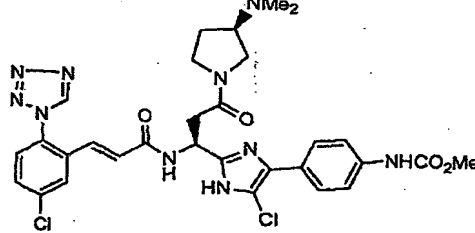
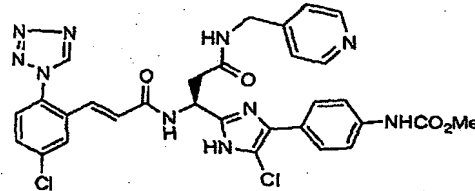
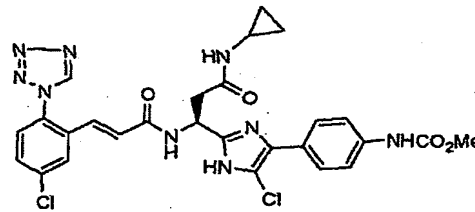
191		557.2
192		553.2
193		610.2
194		611.2
195		631.1
196		26.71
197		659.2
198		644.2

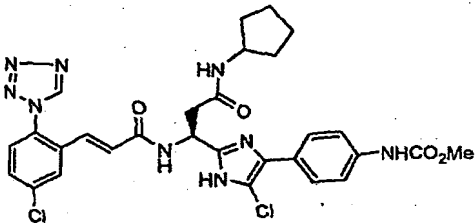
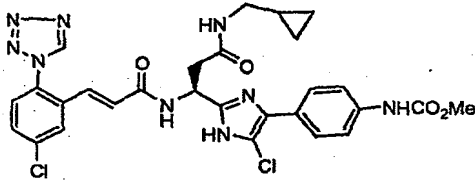
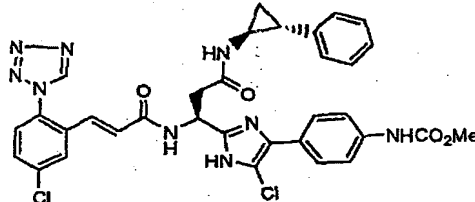
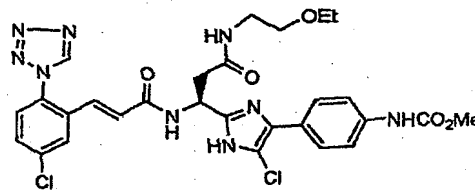
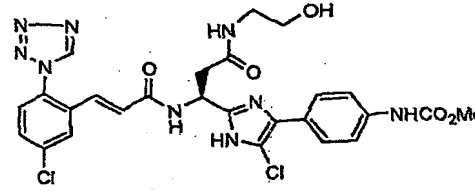
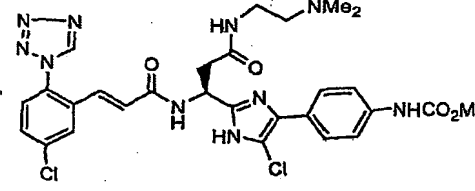
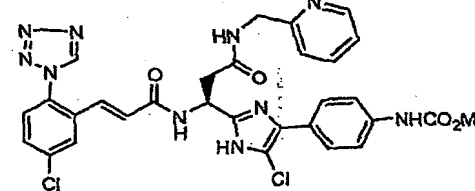
199		574.1
200		588.1
201		630.2
202		588.1
203		546.1
204		561.1
205		648.2

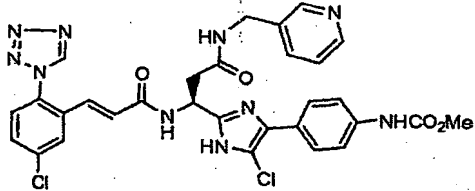
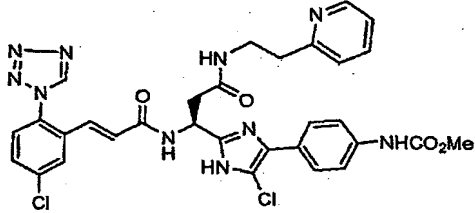
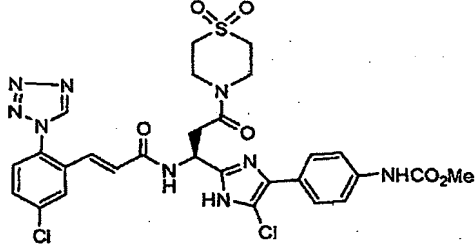
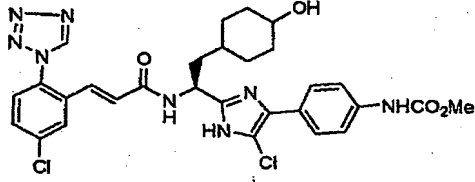
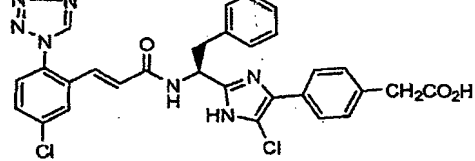
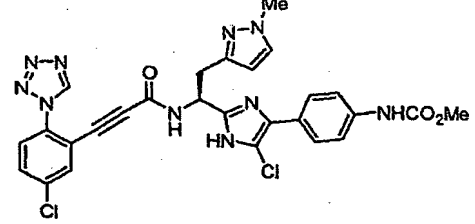
206	 <chem>NCC1=CC=C(Cl)C=C1CCC(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)c3nc(Cl)c(c4ccc(NC(=O)OC)cc4)[nH]3</chem>	566.2
207	 <chem>CCOC(=O)c1nn[nH]1Cc2ccc(Cl)c(c2)/C=C/C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)c4nc(Cl)c(c5c[nH]c6c(N)nn[nH]65)[nH]4</chem>	656.2
208	 <chem>OC(=O)c1nn[nH]1Cc2ccc(Cl)c(c2)/C=C/C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)c4nc(Cl)c(c5c[nH]c6c(N)nn[nH]65)[nH]4</chem>	628.1
209	 <chem>CCOC(=O)c1nn[nH]1Cc2ccc(Cl)c(c2)/C=C/C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)c4nc(Cl)c(c5ccc(NC(=O)OC)cc5)[nH]4</chem>	674.2
210	 <chem>OC(=O)c1nn[nH]1Cc2ccc(Cl)c(c2)/C=C/C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)c4nc(Cl)c(c5ccc(NC(=O)OC)cc5)[nH]4</chem>	646.2
211	 <chem>CN1C=NC(=O)C1c2ccc(cc2c3nc(Cl)c(c4c[nH]c5c6c7nn[nH]7Cc8ccc(Cl)c(c8)/C=C/C(=O)N[C@@H](Cc9ccccc9)c3n4)[nH]5)C(=O)N</chem> ·TFA	654.2
212	 <chem>CCOC(=O)NCc1ccc(Cl)cc1CCC(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)c3nc(Cl)c(c4ccc(NC(=O)OC)cc4)[nH]3</chem>	638.1

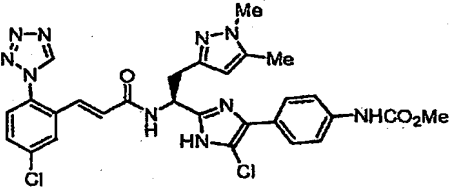
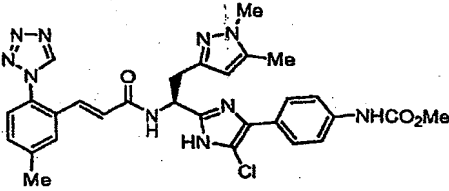
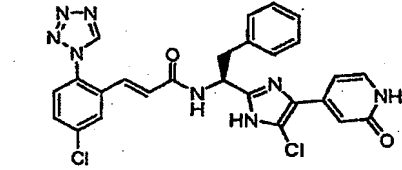
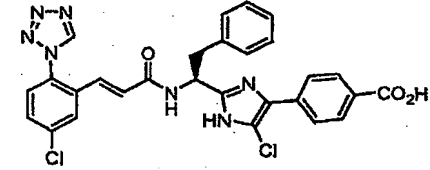
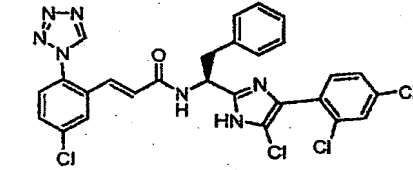
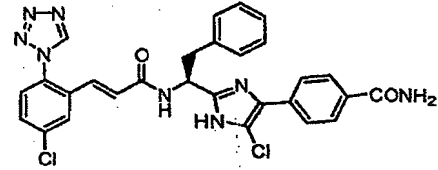
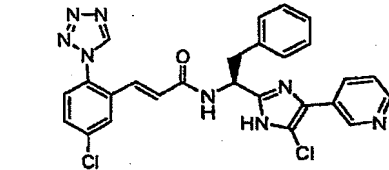
213		637.2
214		666.2
215		672.2
216		644.1
217		648.1
218		672.1
219		709.2

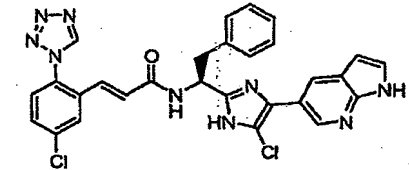
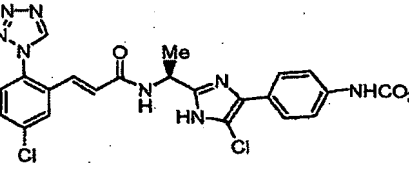
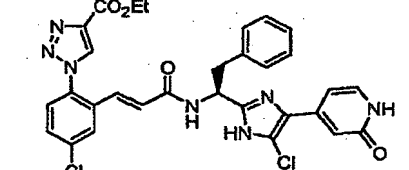
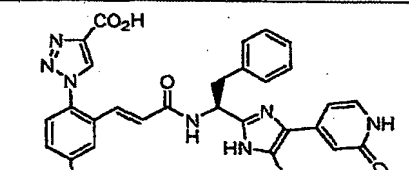
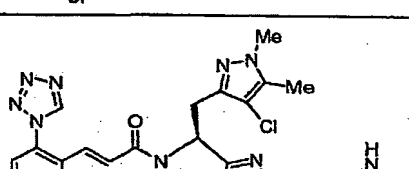
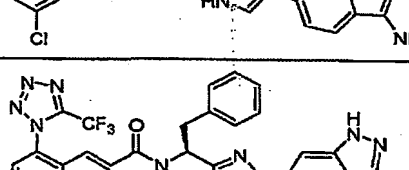
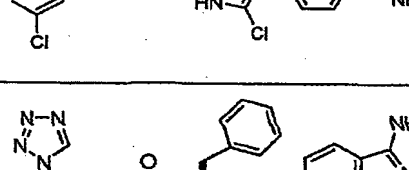
220		694.2
221		628.23
222		694.2
223		610.2
224		624.2
225		653.2
226		672.3

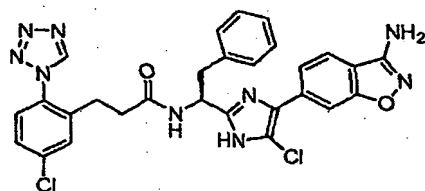
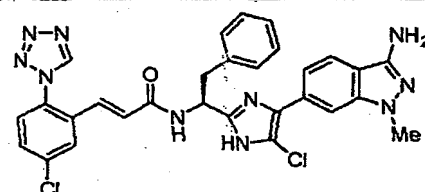
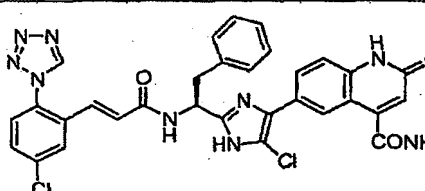
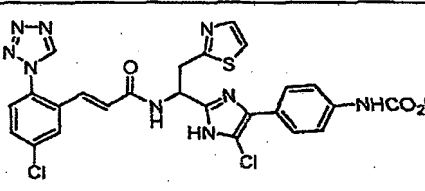
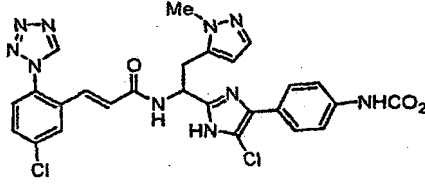
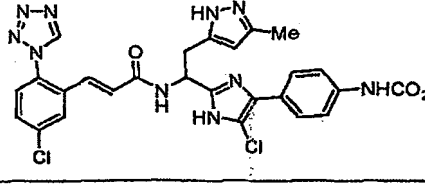
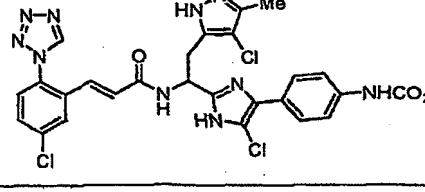
227		666.1
228		686.2
229		681.23
230		667.3
231		661.5
232		610.5

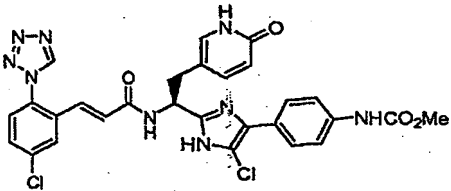
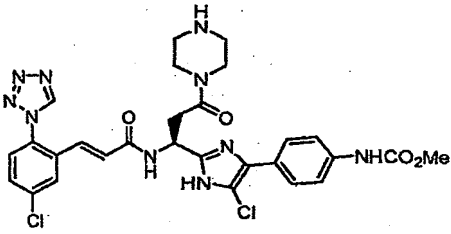
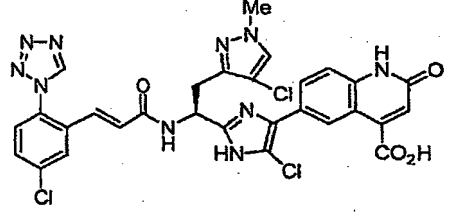
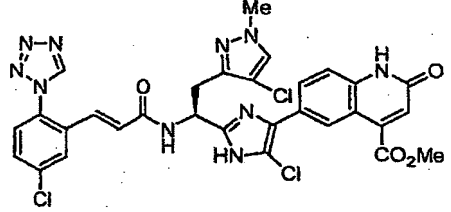
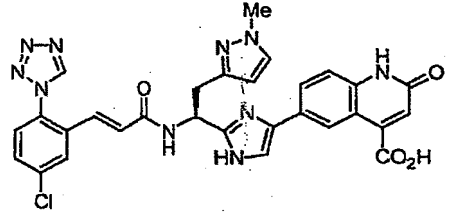
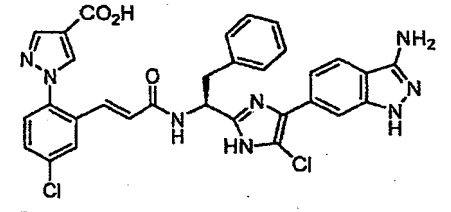
233		638.5
234		624.5
235		686.5
236		642.5
237		614.4
238		641.4
239		661.4

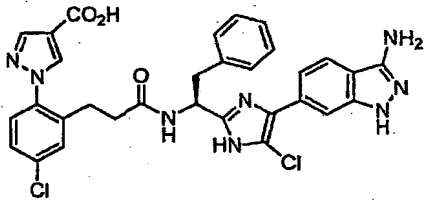
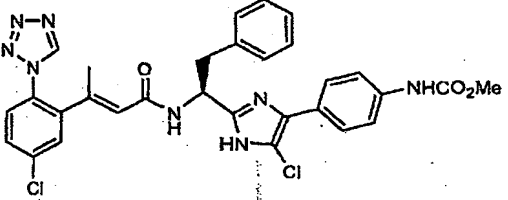
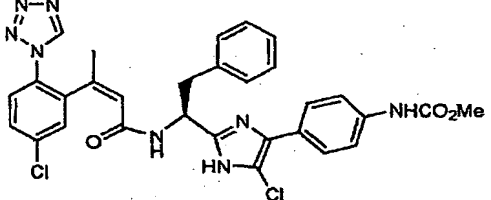
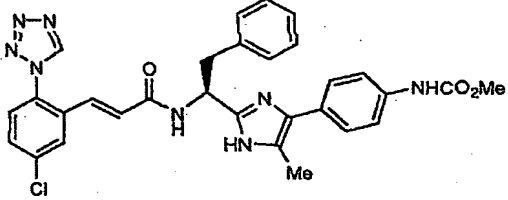
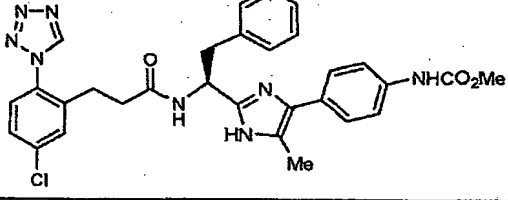
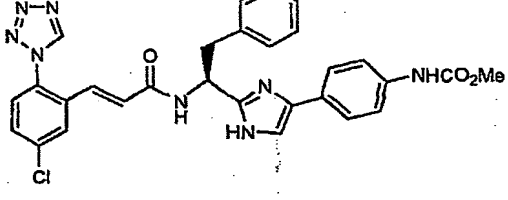
240		661.4
241		675.5
242		688.4
243		627.5
244		602
245		605.0

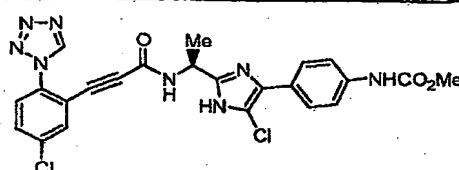
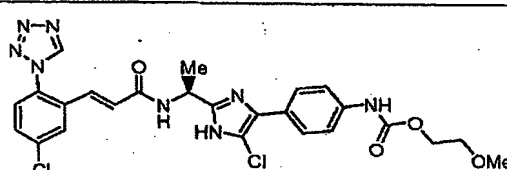
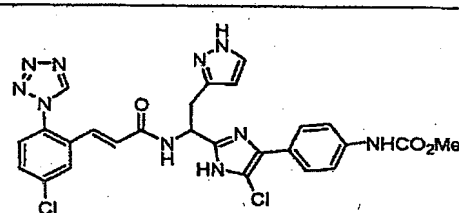
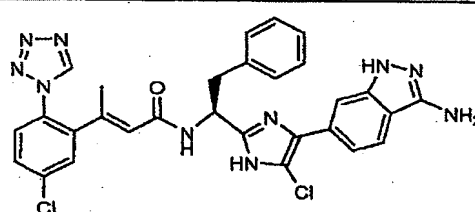
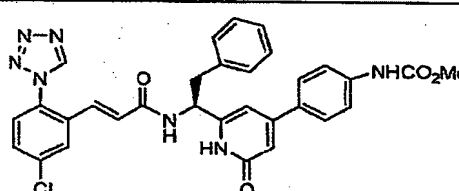
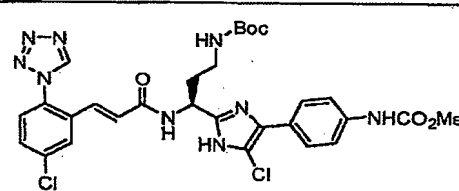
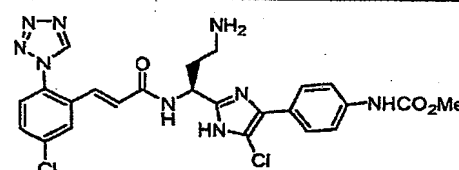
246		621.1
247		601.1
248		547.1
249		574
250		564
251		573
252		531

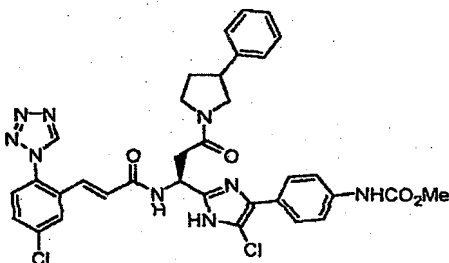
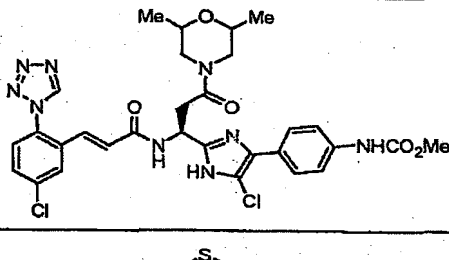
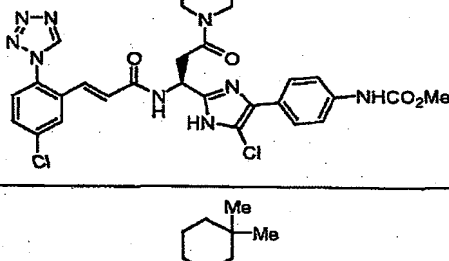
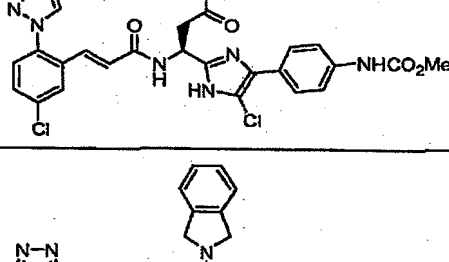
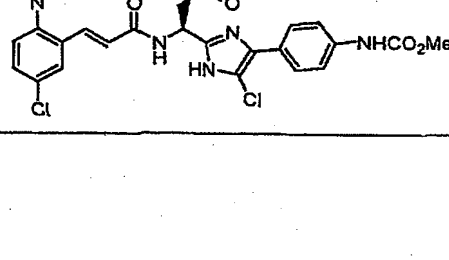
253		570
254		527
255		618
256		590
257		603.0
258		653.2
259		586.5

260		588.4
261		599.2
262		640.4
263		609.9
264		607.0
265		607.4
266		643.5

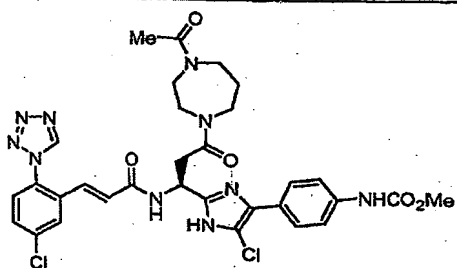
267		620.3
268		639.2
269		679.1
270		693.3
271		611.3
272		627.2

273		629.2
274		617.2
275		617.2
276		583.0
277		585.1
278		569

279		525
280		571
281		593.1
282		599.2
283		596.3
284		656.3
285		556.2

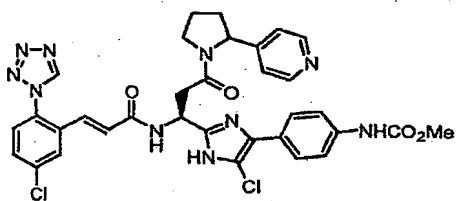
286		700.16
287		668.11
288		656.1
289		666.21
290		672.15

291



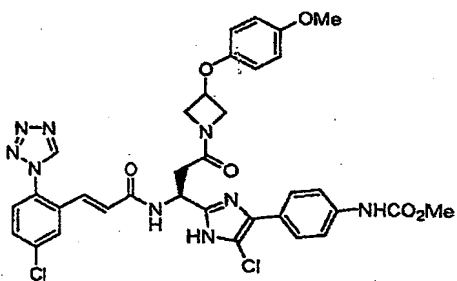
695.19

292



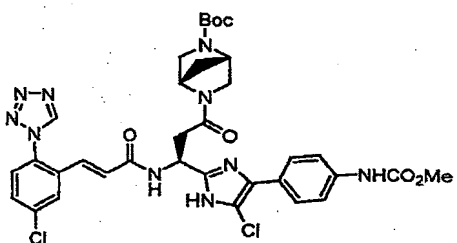
701.18

293



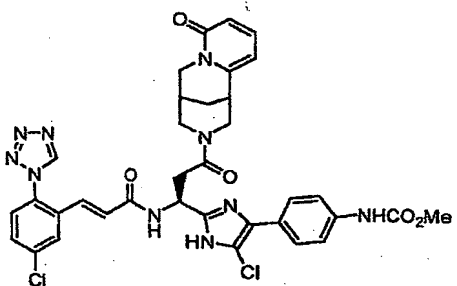
732.16

294

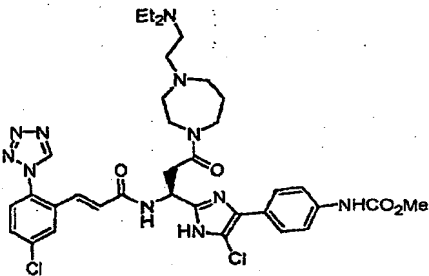
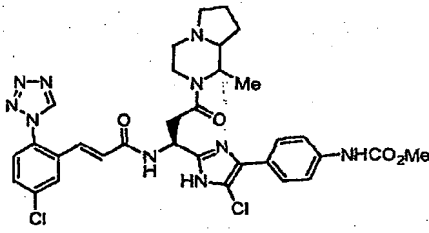
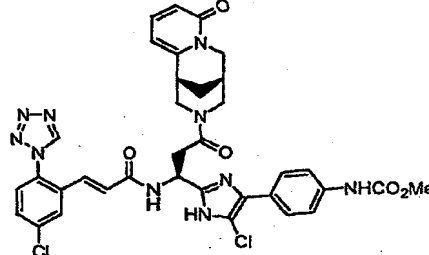
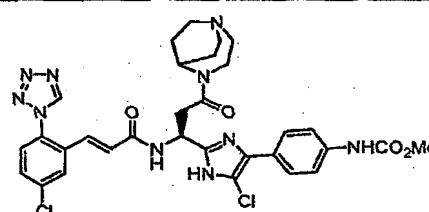


751.21

295



743.17

296		752.26
297		693.22
298		743.14
299		679.2

Utilidade

Os compostos desta invenção são inibidores de fator Xla e são úteis como anticoagulantes para o tratamento ou prevenção de distúrbios tromboembólicos em mamíferos (isto é, distúrbios associados com o fator Xla). Em geral, um distúrbio tromboembólico é uma doença circulatória causada por coágulos de sangue (isto é, doenças envolvendo a formação de fibrina, ativação de plaqueta, e/ou agregação de plaqueta). O termo "distúrbios tromboembólicos" como aqui usado inclui distúrbios tromboembólicos cardiovasculares arteriais, distúrbios cardiovascular venosos ou tromboembólicos cerebovasculares, e distúrbios tromboembólicos nas câmaras do coração ou na circulação periférica. O termo "distúrbios tromboembólicos" co-

mo aqui usado também inclui distúrbios específicos selecionados de, porém não limitados a, angina instável ou outras síndromes coronarianas agudas, fibrilação atrial, primeiro ou recorrente infarto do miocárdio, morte súbita isquêmica, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial oclusiva periférica, trombose venosas, trombose de veia profunda, tromboflebite, embolismo arterial, trombose arterial coronariana, trombose arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo dos rins, embolismo pulmonar, e trombose resultante de implantes médicos, dispositivos, ou procedimentos em que o sangue é exposto a uma superfície artificial que promove a trombose. Os implantes ou dispositivos médicos incluem, porém não estão limitados a: válvulas protéticas, válvulas artificiais, sondas de demora, *stents*, oxigenadores de sangue, desvios, portas de acesso vascular, dispositivos de auxílio e corações artificiais ou câmaras de coração, e enxertos de vaso. Os procedimentos incluem, porém não estão limitados a: desvio cardiopulmonar, intervenção coronariana percutânea, e hemodiálise.

Observou-se que a trombose inclui oclusão de vaso (por exemplo, após um desvio) e reoclusão (por exemplo, durante ou após angioplastia coronariana transluminal percutânea). Os distúrbios tromboembólicos podem resultar de condições incluindo, porém não limitadas à aterosclerose, cirurgia ou complicações cirúrgicas, imobilização prolongada, fibrilação arterial, trombofilia congênita, câncer, diabetes, efeitos de medicações ou hormônios, e complicações de gravidez. O efeito anticoagulante de compostos da presente invenção é acreditado ser devido à inibição de serina proteases envolvidas na cascata de coagulação e/ou sistema de ativação de contato, mais especificamente, a inibição dos fatores de coagulação: fator XIa, fator VIIa, fator IXa, fator Xa, calicreína de plasma ou trombina.

O termo "trombose", como aqui usado, refere-se à formação ou presença de um trombo (plural trombos); coagulação dentro de um vaso sanguíneo que pode causar isquemia ou infarto de tecidos supridos pelo vaso. O termo "embolismo", como aqui usado, refere-se a bloqueio súbito de uma artéria por um coágulo ou material estranho que foi trazido para seu sítio de alojamento pela corrente sanguínea. O termo "tromboembolismo",

como aqui usado, refere-se à obstrução de um vaso sangüíneo com material trombótico transportado pela corrente sangüínea do sítio de origem para obstruir outro vessel. O termo "acidente vascular cerebral", como aqui usado, refere-se a acidente vascular cerebral embólico ou acidente vascular cerebral aterotrombótico que surgem de trombose oclusiva na carótida *com-*
5 *munis*, carótida interna, ou artérias intracerebrais.

Os compostos desta invenção também são inibidores de calicreína de plasma e são úteis como agentes antiinflamatórios para o tratamento ou prevenção de doenças associadas com uma ativação do sistema de ati-
10 vação de contato (isto é, distúrbios associados com calicreína de plasma). Em geral, um distúrbio do sistema de ativação de contato é uma doença causada pela ativação de sangue nas superfícies artificiais, incluindo válvulas protéticas ou outros implantes, sondas de demora, *stents*, desvios cardiopulmonares, hemodiálise, microorganismo (por exemplo, bactérias, vírus),
15 ou outros procedimentos em que o sangue é exposto a uma superfície artificial que promove a ativação de contato, coágulos sangüíneos (isto é, doenças envolvendo a formação de fibrina, ativação de plaquetas, e/ou agregação de plaquetas). A ativação de contato pode também ocorrer sobre as superfícies celulares, receptores celulares ou matrizes extracelulares, doenças
20 do sistema de ativação de contato também incluem síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse, síndrome da insuficiência respiratória aguda, angioedema hereditário ou outras deficiências herdadas ou adquiridas de componentes de ativação de contato ou seus inibidores (calicreína de plasma, fator XIIa, cininogênio de peso molecular elevado, inibidor de C1-
25 esterase). Ela pode também incluir inflamações agudas e crônicas de articulações, vasos, ou outros órgãos mamíferos.

A eficácia de compostos da presente invenção como inibidores dos fatores de coagulação XIa, VIIa, IXa, Xa, calicreína de plasma ou trombina, pode ser determinada usando uma serina protease purificada relevan-
30 te, respectivamente, e um substrato sintético apropriado. A taxa de hidrólise do substrato cromogênico ou fluorogênico pela serina protease relevante foi avaliada tanto na ausência quanto na presença de compostos da presente

invenção. A hidrólise do substrato resultou na liberação de pNA (para nitroanilina), que foi monitorada espectrofotometricamente avaliando-se o aumento em absorvência a 405 nm, ou a liberação de AMC (metilcoumarina de metila), que foi monitorada espectrofluorometricamente por avaliação do aumento em emissão a 460 nm com excitação a 380 nm. Um decréscimo na taxa de absorção ou mudança de fluorescência na presença de inibidor o de inibição de enzima. Tais métodos são conhecidos por alguém versado na técnica. Os resultados do mesmo ensaio são expressos como a constante inibidora, K_i .

10 As determinações de Fator Xla foram feitas em 50 mM de tampão HEPES em pH 7,4 contendo 145 mM de NaCl, 5 mM de KCl, e 0,1% de PEG 8000 (polietileno glicol; JT Baker ou Fisher Scientific). Determinações foram feitas usando Fator Xla humano purificado em uma concentração final de 75-200 pM (Haematologic Technologies) e o substrato sintético S-2366
15 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Cromogenix) em uma concentração de 0,0002-0,00025 M. Em geral, os compostos preferidos da presente invenção, tais como os compostos particulares descritos nos exemplos acima, foram identificados ser ativos e exibem K_i 's de igual a ou menor do que 15 μ M no ensaio de Fator Xla, desse modo demonstrando a utilidade dos compostos da presente invenção como inibidores especialmente eficazes de coagulação Fator Xla. Compostos mais preferidos têm K_i 's igual a ou menor do que 5 μ M, preferivelmente igual a ou menor do que 1 μ M, mais preferivelmente igual a ou menor do que 0,5 μ M.

Determinações do Fator VIIa foram feitas em 0,005 M de cloreto de cálcio, 0,15 M de cloreto de sódio, 0,05 M de tampão de HEPES contendo 0,5% de PEG 8000 em um pH of 7,4. As determinações foram feitas usando Fator VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) ou Fator VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) em uma concentração de ensaio final de 2-5 nM, fator de tecido solúvel recombinante em uma concentração
25 de 18-35 nM e o substrato sintético H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; Cromogenix ou BMPM-2; AnaSpec) em uma concentração de 0,001 M. Em geral, compostos testados no ensaio de Fator VIIa são considerados ser ativos se
30

eles exibirem um K_i igual a ou menor do que 15 μ M.

Determinações de Fator IXa foram feitas em 0,005 M de cloreto de cálcio, 0,1 M de cloreto de sódio, 0,05 M de base TRIS e 0,5% PEG 8000 em um pH de 7,4. Determinações feitas utilizando o Fator IXa humano purificado (Haematologic Technologies) em uma concentração de ensaio de 20-100 nM e o substrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) ou Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) em uma concentração de 0,0004-0,0005 M. Em geral, compostos testados no ensaio de Fator IXa são considerados ser ativos se eles exibirem um K_i igual a ou menor do que 15 μ M.

As determinações de Fator Xa foram feitas em tampão de fosfato de sódio a 0,1 M em um pH de 7,4 contendo 0,2 M de cloreto de sódio e PEG 8000 a 0,5%. Determinações foram feitas utilizando o Fator Xa humano purificado (Haematologic Technologies) em uma concentração de ensaio final de 150-1000 pM e o substrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (gama-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; Cromogenix) em uma concentração de 0,0002-0,0003 M. Em geral, os compostos testados no ensaio de Fator Xa são considerados ser ativos se eles exibirem um K_i igual a ou menor do que 15 μ M.

As determinações de calicreína de plasma foram feitas em tampão de fosfato de sódio a 0,1 M em um pH de 7,4 contendo cloreto de sódio a 0,2 M e 0,5% PEG 8000. As determinações foram feitas utilizando calicreína humana purificada (Enzyme Research Laboratories) em uma concentração de ensaio final de 200 pM e o substrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Fe-Arg-pNA; Cromogenix) em uma concentração de 0,00008-0,0004 M. O valor K_m utilizado para cálculo de K_i foi de 0,00005 a 0,00007 M. Em geral, os compostos testados no ensaio de calicreína de plasma são considerados ser ativos se eles exibirem um K_i igual a ou menor do que 15 μ M.

As determinações de trombina foram feitas em 0,1 M de tampão de fosfato de sódio em um pH de 7,4 contendo cloreto de sódio a 0,2 M e PEG 8000 a 0,5%. Determinações foram feitas utilizando alfa-trombina humana purificada (Haematologic Technologies or Enzyme Research Laboratories) em uma concentração de ensaio final de 200-250 pM e o substrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Cromogenix) em uma concentração de

0,0002 M. Em geral, os compostos testados no ensaio de trombina são considerados ser ativos se eles exibirem um K_i igual a ou menor do que 15 μM .

Em geral, os compostos preferidos da presente invenção têm demonstrado valores K_i iguais a ou menores do que 15 μM em pelo menos um dos ensaios acima, desse modo confirmando a utilidade dos compostos da presente invenção como inibidores eficazes da cascata de coagulação e/ou sistema de ativação de contato, e úteis como anticoagulantes para a prevenção ou tratamento de distúrbios tromboembólicos em mamíferos e/ou como agentes antiinflamatórios para a prevenção ou tratamento de distúrbios inflamatórios em mamíferos.

A constante Michaelis, K_m , para hidrólise de substrato por cada protease foi determinada a 25 °C utilizando o Método de Lineweaver e Burk. Valores de K_i foram determinados deixando a protease reagir com o substrato na presença do inibidor. As reações foram deixadas prosseguir durante períodos de 20-180 minutos (dependendo da protease) e as velocidades (taxa de absorvência ou mudança de fluorescência versus o tempo) foram avaliadas. As seguintes ligações foram usadas para calculate valores K_i :

$(v_0 - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$ para um inibidor competitivo com um sítio de ligação; ou

$v_s/v_0 = A + ((B-A)/1 + ((IC_{50}/(I)^n)))$ e

$K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$ para um inibidor competitivo

onde:

v_0 é a velocidade do controle na ausência de inibidor;

v_s é a velocidade na presença de inibidor;

I é a concentração de inibidor;

A é a atividade mínima restante (geralmente bloqueada em zero);

B é a atividade máxima restante (geralmente bloqueada em 1,0);

n é o coeficiente Hill, uma medida do número e cooperatividade de sítios de ligação de inibidor potencial;

IC_{50} é a concentração de inibidor que produz 50% de inibição sob as condições de ensaio;

K_i é a constante de dissociação da enzima: complexo inibidor;

S é a concentração de substrato; e

K_M é uma constante Michaelis para o substrato.

A eficácia de compostos da presente invenção como agentes antitrombóticos pode ser determinada usando modelos de trombose *in vivo* relevante, incluindo Modelos de Trombose de Artéria Carótida Eletricamente Induzida *In Vivo* e Modelos de Trombose de Desvio Arteriovenoso de Coelho *In Vivo*.

Modelo de Trombose de Artéria Carótida Eletricamente Induzida *In Vivo* (ECAT):

O modelo de ECAT de coelho, descrito por Wong e outro, (*J Pharmacol Exp Ther* 2000, 295, 212-218), pode ser usado neste estudo. Coelhos Branco New Zealand Machos são anestesiados com cetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) e xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estes anestésicos são suplementados como necessário. Uma sonda de fluxo eletromagnético é colocada em um segmento de uma artéria carótida isolada para monitorar o fluxo de sangue. Agentes ou veículo de teste serão fornecidos (i.v., i.p., s.c., ou oralmente) antes do início da trombose. A formação de trombo é induzida por estimulação elétrica da artéria carótida durante 3 minutos a 4 mA usando um eletrodo bipolar de aço inoxidável externo. O fluxo de sangue da carótida é medido continuamente durante um período de 90 minutos para monitorar a oclusão induzida por trombo. O fluxo de sangue da carótida total durante 90 minutos é calculado por norma trapezoidal. O fluxo de carótida médio durante 90 minutos é então determinado convertendo-se o fluxo de sangue de carótida total durante 90 minutos para o percentual de fluxo de sangue de carótida de controle total, que resultaria se o fluxo de sangue de controle fosse mantido continuamente durante 90 minutos. O ED₅₀ (dose que aumentou o fluxo de sangue da carótida médio durante 90 minutos para 50% do controle) de compostos são estimados por um programa de regressão quadrada mínima não linear utilizando a equação de Emax de sigmoid Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Modelo de Trombose de Desvio Arteriovenoso de Coelho *In Vivo* (AV)

O modelo de desvio AV de coelho, descrito por Wong e outro,

(Wong, P. C. e outro, *J Pharmacol Exp Ther* 2000, 292, 351-357), pode ser usado neste estudo. Coelhos Brancos New Zealand Machos são anestesiados com cetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) e xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estes anestésicos são suplementados como necessário. A artéria femoral, veia jugular e veia femoral são isoladas e cateterizadas. Um dispositivo de desvio AV carregado de salina é conectado entre as cânulas femoral arterial e a femoral venosa. O dispositivo de desvio AV consiste em uma parte externa de sonda (comprimento = 8 cm; diâmetro interno = 7,9 mm) e uma parte interna da sonda (comprimento = 2,5 cm; diâmetro interno = 4,8 mm). O desvio AV contém um fio de seda 2-0 de 8 cm de comprimento (Ethicon, Somerville, NJ). O sangue flui da artéria femoral por meio do desvio AV na veia femoral. A exposição de fluxo de sangue para um fio de seda induz a formação de um trombo significativo. Quarenta minutos depois, o desvio é desconectado e o fio de seda coberto com trombo é pesado. Os agentes ou veículos de teste serão mencionados (i.v., i.p., s.c., ou oralmente) antes da abertura do desvio AV. A percentagem de inibição de formação de trombo é determinada para cada grupo de tratamento. Os valores ID₅₀ (dose que produz 50% de inibição de formação de trombo) são estimados por um programa de regressão quadrada mínima não linear utilizando a equação de E_{max} sigmóide Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

O efeito antiinflamatório dos mesmos compostos pode ser demonstrado em um ensaio de extravasamento de corante Evans Blue utilizando camundongos deficientes de inibidor de C1-esterase. Neste modelo, os camundongos são dosados com um composto da presente invenção, Evans Blue é injetado por meio da veia do rabo, e o extravasamento do corante blue é determinado por recursos espectrofotométrico de extratos de tecido.

A capacidade dos compostos da presente invenção para reduzir ou prevenir a síndrome de resposta inflamatória sistêmica, por exemplo, como observado durante procedimentos cardiovasculares em-bomba, pode ser testada em sistemas de perfusão *in vitro*, ou por procedimentos cirúrgicos em-bomba em mamíferos maiores, incluindo cães e babuínos. "Read-outs"

para avaliar o benefício dos compostos da presente invenção incluem, por exemplo, perda de plaquetas reduzida, complexos de plaqueta / célula de sangue branco reduzidos, níveis de elastase de neutrófilo reduzidos em plasma, ativação reduzida de fatores de complemento, e ativação reduzida e/ou consumo de proteínas de ativação de contato (calicreína de plasma, fator XII, fator XI, cininogênio de peso molecular elevado, inibidores de C1-esterase).

A utilidade dos compostos da presente invenção para reduzir ou prevenir a morbidez e/ou mortalidade de sepse pode ser avaliada injetando-se um hospedeiro mamífero com bactérias ou viroses ou extratos destas e compostos da presente invenção. *Read-outs* da eficácia incluem mudanças no LD50 e a preservação de pressão sangüínea.

Os compostos da presente invenção podem também ser úteis como inibidores de serina proteases adicionais, notavelmente trombina humana, calicreína de plasma humano e plasmina humana. Por causa de sua ação inibidora, estes compostos são indicados para uso na prevenção ou tratamento de reações fisiológicas, incluindo coagulação de sangue, fibrinólise, regulação da pressão sangüínea e inflamação, e cicatrização de ferimento catalisada pela classe supracitada de enzimas. Especificamente, os compostos têm utilidade como fármacos para o tratamento de doenças que surgem de atividade de trombina elevada das serine proteases anteriormente mencionadas, tal como infarto do miocárdio, e como reagentes usados como anticoagulantes no processamento de sangue em plasma para diagnóstico e outros propósitos comerciais.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Estes incluem outros agentes anticoagulantes ou inibidores de coagulação, agentes antiplaqueta ou inibidores de plaqueta, agentes antiinflamatórios, inibidores de trombina, ou agentes trombolíticos ou fibrinolíticos.

Os compostos são administrados a um mamífero em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Por "quantidade terapeuticamente eficaz" entende-se uma quantidade de um composto da presente invenção que,

quando administrado sozinho ou em combinação com um agente terapêutico adicional a um mamífero, é eficaz para tratar (isto é, prevenir, inibir ou melhorar) a condição de doença tromboembólica e/ou condição de doença inflamatória ou tratar o progresso da doença em um hospedeiro.

5 Por "administrado em combinação" ou "terapia de combinação" é entendido que o composto da presente invenção e um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados concomitantemente ao mamífero que está sendo tratado. Quando administrado em combinação cada componente pode ser administrado ao mesmo tempo ou sequencialmente em
10 qualquer ordem em diferentes pontos no tempo. Desse modo, cada componente pode ser administrado separadamente, porém suficientemente em momentos próximos a fim de fornecer o efeito terapêutico desejado.

Os compostos que podem ser administrados em combinação com os compostos da presente invenção incluem, porém não estão limitados
15 a, agentes anticoagulantes, antitrombina, agentes antiplaquetas, agentes fibrinolíticos, agentes hipolipidêmicos, agentes antihipertensivos, e agentes antiisquêmicos.

Outros agentes anticoagulantes (ou agentes inibidores de coagulação) que podem ser usados em combinação com os compostos desta
20 invenção incluem warfarina, heparina (ou heparina não fracionada ou qualquer heparina de baixo peso molecular comercialmente disponível, por exemplo, LOVENOX®), pentassacarídeo sintético, inibidores de trombina de ação direta incluindo hirudina e argatroban, bem como outros inibidores de fator VIIa, inibidores de fator IXa, inibidores de fator Xa (por exemplo, Arixtra®,
25 apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, e aqueles descritos nos WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919, e WO 00/076970), inibidores de fator XIa, e inibidores de TAFI e PAI-1 ativados conhecidos na técnica.

O termo agentes antiplaquetas (ou agentes inibidores de plaquetas), como aqui usado, denota agentes que inibem a função de plaqueta, por
30 exemplo, inibindo a agregação, adesão ou secreção do conteúdo de grânulo de plaquetas. Tais agentes incluem, porém não estão limitados aos vários

fármacos antiinflamatórios não-esteroidais conhecidos (NSAIDS) tais como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenac, droxicam, fentanil, ibuprofeno, indometacina, cetorolac, mefenamato, morfina, naproxen, fenacetina, piroxicam, sufentanila, sulfinpirazona, sulindac, e sais farmaceuticamente aceitáveis ou pró-fármacos dos mesmos. Dos NSAIDS, a aspirina (ácido acetilsalicílico ou AAS), e piroxicam são os preferidos. Outros agentes inibidores de plaqueta adequados incluem antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa (por exemplo, tirofiban, eptifibatida, abciximab, e integrelina), antagonistas de receptor de tromboxano-A₂ (por exemplo, ifetroban), inibidores de sintetase de tromboxano-A, inibidores de fosfodiesterase-III (PDE-III) (por exemplo, dipiridamol, cilostazol), e inibidores de PDE-V (tal como sildenafil), antagonistas de receptor 1 ativado por protease (PAR1) (por exemplo, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 e SCH-205831), e sais farmaceuticamente aceitáveis ou pró-fármacos dos mesmos.

Outros exemplos de agentes antiplaquetas adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção, com ou sem aspirina, antagonistas de receptor de ADP (difosfato de adenosina), preferivelmente antagonistas dos receptores purinérgicos P₂Y₁ e P₂Y₁₂, com P₂Y₁₂ sendo ainda mais preferido. Os antagonistas de receptor de P₂Y₁₂ preferidos incluem clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, e AZD-6140, e sais farmaceuticamente aceitáveis ou pró-fármacos dos mesmos. Ticlopidina e clopidogrel são também compostos preferidos, visto que eles são conhecidos serem mais suaves do que a aspirina sobre o trato gastro-intestinal em uso. O clopidogrel é um agente ainda mais preferido.

O termo inibidores de trombina (ou agentes anti-trombina), como aqui usado, denota inibidores da trombina de serina protease. Inibindo a trombina, vários processos mediados por trombina, tais como ativação de plaqueta mediada por trombina (isto é, por exemplo, a agregação de plaquetas, e/ou a secreção de conteúdos de grânulo de plaqueta incluindo serotonina) e/ou formação de fibrina são rompidos. Diversos inibidores de trombina são conhecidos por alguém versado na técnica e estes inibidores são contemplados para serem usados em combinação com os presentes compos-

tos. Tais inibidores incluem, porém não estão limitados a, derivados de boroarginina, boro-peptídeos, heparinas, hirudina, argatroban, dabigatran, AZD-0837, e aqueles descritos nos WO 98/37075 e WO 02/044145, e sais farmacologicamente aceitáveis e pró-fármacos dos mesmos. Derivados de boroarginina e boro-peptídeos incluem derivados de N-acetila e peptídeo de ácido borônico, tais como derivados de ácido α -aminoborônico de terminal C de lisina, ornitina, arginina, homoarginina e os correspondentes análogos de isotiourônio dos mesmos. O termo hirudina, como aqui usado, inclui derivados ou análogos adequados de hirudina, referidos aqui como hirulogos, tais como disulfatohirudina.

O termo agentes trombolíticos (ou fibrinolítico) (ou trombolíticos ou fibrinolíticos), como aqui usado, denota agentes que lisam coágulos de sangue (trombos). Tais agentes incluem ativador de plasminogênio de tecido (TPA, natural ou recombinante) e formas modificadas dos mesmos, anistreplase, urocinase, estreptocinase, tenecteplase (TNK), lanoteplase (nPA), inibidores de fator VII, inibidores de trombina, inibidores de fatores IXa, Xa, e XIa, PAI-I (isto é, inibidores de inativadores de ativador de plasminogênio de tecido), inibidores de TAFI ativado, inibidores de α -2-antiplasmina, e complexo de ativador de estreptocinase de plasminogênio anisoleado, incluindo sais farmacologicamente aceitáveis ou pró-fármacos dos mesmos. O termo anistreplase, como aqui usado, refere-se a complexo de ativador de estreptocinase de plasminogênio anisoleado, como descrito, por exemplo, no Pedido de Patente Européia nº 028.489, a descrição dos quais é pelo presente incorporada aqui por referência. O termo urocinase, como aqui usado, é destinado a denotar tanto a urocinase de cadeia dual quanto simples, a última também sendo referida aqui como pró-urocinase.

Exemplos de agentes antiarrítmico adequados para uso em combinação com os presentes compostos incluem: agentes Classe I (tal como propafenona); agentes Classe II (tal como carvediol e propranolol); agentes Classe III (tal como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes Classe IV (tal como diltiazem e verapamil); abridores de canal de K^+ tais como inibidores de I_{ACh} , e inibidores de I_{Kur} (por exemplo, compostos

tais como aqueles descritos no WO01/40231).

Exemplos de agentes anti-hipertensivos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem bloqueadores alfa adrenérgicos; bloqueadores beta adrenérgicos; bloqueadores de canal de cálcio (por exemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina e mibefradil); diuréticos (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benztiiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triantreneno, amilorida, espironolactona);
5 inibidores de renina; inibidores de enzima conversora de angiotensina (ACE) (por exemplo, captopril, lisinopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas de receptor de angiotensina AT-1 (por exemplo, irbesartan, losartan, valsartan); antagonistas de receptor de ET-A (por exemplo, sitaxsentan, atrsentan e compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos nºs 5.612.359 e 6.043.265); an-
10 tagonistas de ET-A/AT-1 dual (por exemplo, compostos descritos no WO 00/01389); inibidores de endopeptidase neutra (NEP); inibidores de vasopepsidase (inibidores de ACE/NEP dual, por exemplo, omapatrilat, gemopatrilat, nitratos) e β -bloqueadores (por exemplo, propranolol, nadolo, ou carvedilol).
20

Exemplos de bloqueadores de canal de cálcio adequados (tipo-L ou tipo-T) para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina e mibefradil.

Exemplos de glicosídeos cardíacos adequados para uso em
25 combinação com os compostos da presente invenção incluem digitalis e ouabain.

Exemplos de diuréticos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem: clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benztiiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triantreneno, amilorida, e
30 espironolactona.

Exemplos de antagonistas de receptor mineralocorticóide adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem espironolactona e eplirinona.

Exemplos de agentes antidiabéticos para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem: biguanidas (por exemplo, metformina); inibidores de glucosidase (por exemplo, acarbose); insulinas (incluindo secretagogos de insulina ou sensibilizantes de insulina); meglitinidas (por exemplo, repaglinida); sulfoniluréias (por exemplo, glimepirida, gliburida e glipizida); combinações de biguanida/gliburida (por exemplo, gluco-
10 vance), tiazolidinadionas (por exemplo, troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gama, agonistas duais de PPAR alfa/gama, inibidores de SGLT2, inibidores de proteína de ligação de ácido graxo (aP2) tais como aqueles descritos no WO 00/59506, inibidores de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), e dipeptidil peptidase IV
15 (DPP4).

Exemplos de agentes antidepressores adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem nefazodona e sertralina.

Exemplos de agentes antiinflamatórios adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem: prednisona;
20 dexametasona; enbrel; inibidores de proteína tirosina cinase (PTK); inibidores de ciclooxigenase (incluindo inibidores de NSAIDs, e COX-1 e/ou COX-2); aspirina; indometacina; ibuprofeno; piroxicam; naproxen; celecoxib; e/ou rofecoxib.

Exemplos de agentes antiosteoporose adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem alendronato e raloxifeno.
25

Exemplos de terapias adequados de substituição de hormônio para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem
30 estrogênio (por exemplo, estrogênios conjugados) e estradiol.

Exemplos de agentes antiobesidade adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem orlistat, inibi-

dores de aP2 (tais como aqueles descritos no WO 00/59506), e antagonistas de CB1 de receptor canabinóide (por exemplo, rimonabant, AVE-1625, SR-147778, e CP-945598).

Exemplos de agentes antiansiedade adequados para uso em
5 combinação com os compostos da presente invenção incluem diazepam, lorazepam, buspirona, e pamoato de hidroxizina.

Exemplos de agentes antiproliferativos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem ciclosporina A, paclitaxel, adriamicina; epitilonas, cisplatina, e carboplatina.

10 Exemplos de agentes de redução de colesterol/lipídeo adequados e terapias de perfil de lipídeo para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem inibidores de HMG-CoA redutase (por exemplo, pravastatina, lovastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, e outras estatinas), seqüestranes (por exemplo, colestiramina
15 e colestipol), ácido nicotônico, derivados de ácido fenofíbrico (por exemplo, genfibrozil, clofibrat, fenofibrato e benzafibrato), probucol, inibidores de absorção de colesterol, e inibidores de proteína de transferência de éster de colesterol (por exemplo, CP-529414).

Exemplos de agentes antiúlcera e agentes de doença de refluxo
20 gastroesofágico para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem famotidina, ranitidina, e omeprazol.

Administração dos compostos da presente invenção (isto é, um primeiro agente terapêutico) em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional (isto é, um segundo agente terapêutico), preferivelmente
25 te fornece uma vantagem de eficácia sobre os compostos e agentes sozinhos, preferivelmente enquanto permitindo o uso de doses inferiores de cada. Uma dosagem inferior minimiza o potencial de efeitos colaterais, desse modo fornecendo uma margem aumentada de segurança. É preferido que pelo menos um dos agentes terapêuticos seja administrado em uma dose
30 sub-terapêutica. É ainda mais preferido que todos os agentes terapêuticos sejam administrados em doses subterapêuticas. Subterapêutica destina-se a significar uma quantidade de um agente terapêutico que sozinho não fornece

o efeito terapêutico desejado para a condição ou doença que está sendo tratada. Combinação sinérgica destina-se a significar que o efeito observado da combinação é maior do que a soma dos agentes individuais administrados sozinhos.

5 Os compostos da presente invenção são também úteis como compostos padrão ou de referência, por exemplo como uma qualidade padrão ou de controle, em testes ou ensaios que envolvem a inibição de trombina, Fator VIIa, IXa, Xa, XIa, e/ou calicreína de plasma. Tais compostos podem ser fornecidos em um *kit* comercial, por exemplo, para uso em pesquisa
10 farmacêutica envolvendo trombina, Fator VIIa, IXa, Xa, XIa, e/ou calicreína de plasma. XIa. Por exemplo, um composto da presente invenção pode ser usado como uma referência em um ensaio para comparar sua atividade conhecida a um composto com uma atividade desconhecida. Isto assegura ao experimentador que o ensaio estava sendo realizado adequadamente e fornece uma base para comparação, especialmente se o composto teste foi um
15 derivado do composto de referência. Quando desenvolvendo nossos ensaios ou protocolos, compostos de acordo com a presente invenção podem ser usados para testar sua eficácia.

Os compostos da presente invenção podem também ser usados
20 em ensaios diagnósticos envolvendo trombina, Fator VIIa, IXa, Xa, XIa, e/ou calicreína de plasma. Por exemplo, a presença de trombina, Fator VIIa, IXa, Xa XIa, e/ou calicreína de plasma em uma amostra desconhecidas pode ser determinada pela adição do substrato cromogênico relevante, por exemplo, S2366 ao Fator XIa, para uma série de soluções contendo amostra de teste
25 e opcionalmente um dos compostos da presente invenção. Se a produção de pNA for observada nas soluções contendo amostra de teste, porém não na presença de um composto da presente invenção, então alguém concluiria que o Fator XIa estava presente.

Compostos da presente invenção extramamente potentes e seletivos, aqueles tendo valores K_i menores do que ou igual a 0,001 μM contra a protease alvo e maior do que ou igual a 0,1 μM contra as outras proteases, podem também ser usados em ensaios diagnósticos envolvendo a quantifi-
30

cação de trombina, Fator VIIa, IXa, Xa, XIa, e/ou calicreína de plasma em amostras de soro. Por exemplo, a quantidade de Fator XIa em amostras de soro pode ser determinada por titulação cuidadosa de atividade de protease na presença do substrato cromogênico relevante, S2366, com um inibidor de Fator XIa potente e seletivo da presente invenção.

A presente invenção também abrange um artigo de fabricação. Como aqui usado, o artigo de fabricação destina-se a incluir, porém não está limitado a, *kits* e embalagens. O artigo de fabricação da presente invenção, compreende: (a) um primeiro recipiente; (b) composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente, em que a composição, compreende: um primeiro agente terapêutico, compreendendo: um composto da presente invenção ou a sal farmaceuticamente aceitável form dos mesmos; e, (c) um suplemento de embalagem estabelecendo que a composição farmacêutica pode ser usada para o tratamento de um distúrbio tromboembólico e/ou inflamatório (como previamente definido). Em outra modalidade, o suplemento de embalagem estabelece que a composição farmacêutica pode ser usada em combinação (como previamente definido) com um segundo agente terapêutico para tratar um distúrbio tromboembólico e/ou inflamatório. O artigo de fabricação pode também compreender: (d) um segundo recipiente, em que componentes (a) e (b) são localizados dentro do segundo recipiente e o componente (c) é localizado dentro ou fora do segundo recipiente. Localizado dentro dos primeiro e segundo recipientes significa que o respectivo recipiente retem o item dentro de seus limites.

O primeiro recipiente é um receptáculo usado para reter a composição farmacêutica. Este recipiente pode ser para fabricação, armazenagem, expedição, e/ou venda individual/em grande quantidade. O primeiro recipiente é destinado a tampar a garrafa, jarra, frascote, frasco, seringa, tubo (por exemplo, para uma preparação de creme), ou qualquer outro recipiente usado para fabricar, reter, armazenar, ou distribuir um produto farmacêutico.

O segundo recipiente é aquele usado para reter o primeiro recipiente e, opcionalmente, o suplemento de embalagem. Exemplos do segun-

do recipiente incluem, porém não estão limitados a, caixas (por exemplo, papelão ou plástico), engradados, caixas de papelão, bolsas (por exemplo, bolsas de papel ou plástico), sacolas, e sacos. O suplemento de embalagem pode ser fisicamente preso ao exterior do recipiente por meio de fita, cola, grampo, ou outro método de fixação, ou ele pode repousar no interior do segundo recipiente sem qualquer recurso físico de ligação ao primeiro recipiente. Alternativamente, o suplemento de embalagem é localizado no exterior do segundo recipiente. Quando localizado no exterior do segundo recipiente, é preferível que o suplemento de embalagem seja fisicamente preso por meio de fita, cola, grampo ou outro método de fixação. Alternativamente, ele pode ser adjacente a ou tocar o exterior do segundo recipiente sem ser fisicamente preso.

O suplemento de embalagem é um rótulo, etiqueta, marcador, etc. que cita informação com relação à composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente. A informação citada será geralmente determinada pela agência reguladora que controla a área em que o artigo de fabricação deve ser vendido (por exemplo, o United States Food e Drug Administration). Preferivelmente, o suplemento de embalagem especificamente cita as indicações para as quais a composição farmacêutica foi aprovada. O suplemento de embalagem pode ser feito de qualquer material sobre o qual uma pessoa pode ler a informação contida nele ou sobre ele. Preferivelmente, o suplemento de embalagem é um material imprimível (por exemplo, papel, plástico, papelão, lâmina de metal, papel reforçado por adesivo ou plástico, etc.) sobre o qual a informação desejada foi formada (por exemplo, impressa ou aplicada).

Dosagem e Formulação

Os compostos desta invenção podem ser administrados em tais formas de dosagem oral como comprimidos, cápsulas (cada das quais inclui formulações de liberação controlada ou liberação cronometrada), pílulas, pós, grânulos, elixíres, tinturas, suspensões, xaropes, e emulsões. Eles podem também ser administrados em forma intravenosa (em bolo ou infusão), intraperitoneal, subcutânea, ou intramuscular, todos usando formas de do-

sagem bem conhecidas por aqueles versados nas técnicas farmacêuticas. Eles podem ser administrados sozinhos, porém geralmente serão administrados com um veículo farmacêutico selecionado com base na rotina de administração escolhida e prática farmacêutica padrão.

5 O regime de dosagem para os compostos da presente invenção variará, de fato, dependendo de fatores conhecidos, tais como as características farmacodinâmicas do agente particular e seu modo e rotina de administração; as espécies, idade, sexo, saúde, condição médica, e peso do recipiente; a natureza e extensão dos sintomas; o tipo de tratamento concomitante; a frequência de tratamento; a rotina de administração, a função renal e
10 hepática do paciente, e o efeito desejado. Um médico ou veterinário pode determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco requerido para prevenir, controlar, ou deter o progresso dos distúrbios tromboembólicos.

 A título de orientação geral, a dosagem oral diária de cada ingrediente ativo, quando usado para os efeitos indicados, variará entre cerca
15 de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal, preferivelmente entre cerca de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por dia, e mais preferivelmente entre cerca de 0,1 a 20 mg/kg/dia. Intravenosamente, as doses mais preferidas variarão de cerca de 0,001 a cerca de 10 mg/kg/minuto durante uma infusão de
20 frequência constane. Os compostos desta invenção podem ser administrados em uma dose única diária, ou a dosagem total diária pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia.

 Os compostos desta invenção podem ser administrados em forma intranasal por meio do uso tópico de veículos intranasais adequados, ou
25 por meio de rotinas transdérmicas, usando emplastos de pele transdérmicos. Quando administrada na forma de um sistema de liberação transdérmica, a administração de dosagem será, de fato, contínua em vez de intermitente em todo o regime de dosagem.

 Os compostos são tipicamente administrados em mistura com
30 diluentes, excipientes, ou veículos farmacêuticos adequados (coletivamente referidos aqui como veículos farmacêuticos) adequadamente selecionados com respeito à forma pretendida de administração, isto é, comprimidos orais,

cápsulas, elixíres, xaropes e similares, e consistente com as práticas farmacêuticas convencionais.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de fármaco ativo pode ser combinado com um
5 veículo farmacêuticamente aceitável, oral, não-tóxico tal como lactose, amido, sacarose, glicose, metilcelulose, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio; sulfato de cálcio, manitol, sorbitol e similares; para administração em forma líquida, os componentes de fármaco orais podem ser combinados com
10 qualquer veículo inerte farmacêuticamente aceitável oral, não-tóxico, tais como etanol, glicerol, água, e similares. Além disso, quando desejado ou necessário, agentes aglutinantes adequados, lubrificantes, disintegrates, e agentes colorantes podem também ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais tais como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como
15 acácia, tragacanto, ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras, e similares. Lubrificantes usados nestas formas de dosagens incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, e similares. Disintegrantes incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma de xantano, e similares.
20

Os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tais como veículos unilamelares pequenos, vesículas unilamelares grandes, e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formadas de uma variedade de fosfolipídeos,
25 tais como colesterol, estearilamina, ou fosfatidilcolinas.

Compostos da presente invenção podem também ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de fármaco alvejáveis. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, ou polietileneóxido-
30 polilisina substituído com resíduos palmitoíla. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis na obtenção de liberação controlada de um fármaco, por e-

xemplo, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros de polilático e ácido poliglicólico, caprolactona de poliepsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetais, polidiidropiranos, policianoacilatos, e copolímeros de bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

- 5 As formas de dosagem (composições farmacêuticas) adequadas para administração podem conter de cerca de 1 miligrama a cerca de 1000 miligramas de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Nestas composições farmacêuticas o ingrediente ativo ordinariamente estará presente em uma quantidade de cerca de 0,1-95% em peso com base no peso total da
- 10 composição.

- As cápsulas de gelatina podem conter o ingrediente ativo e veículos em pó, tais como lactose, amido, derivados de celulose, estearato de magnésio, ácido esteárico, e similares. Diluentes similares podem ser usados para preparar comprimidos prensados. Tanto os comprimidos quanto as
- 15 cápsulas podem ser preparadas como produtos de liberação controlada para prover liberação contínua de medicação durante um período de horas. Os comprimidos prensados podem ser revestidos de açúcar ou revestidos de película para mascarar qualquer sabor desagradável e proteger o comprimido da atmosfera, ou revestido entérico para desintegração seletiva no trato
- 20 gastrointestinal.

 As formas de dosagem líquida para administração oral podem conter colorantes e saborizantes para aumentar a aceitação do paciente.

- Em geral, água, um óleo adequado, salina, dextrose aquosa (glicose), e soluções de açúcar relacionadas e glicóis tais como propileno glicol
- 25 ou polietileno glicóis são veículos adequados para soluções parenterais. Soluções para administração parenteral preferivelmente contêm um sal solúvel em água do ingrediente ativo, agentes estabilizantes adequados, e se necessário, substâncias de tampão. Agentes antioxidantes tais como bissulfeto de sódio, sulfito de sódio, ou ácido ascórbico, ou sozinhos ou combinados,
- 30 são agentes estabilizantes adequados. São também usados o ácido cítrico e seus sais e EDTA de sódio. Além disso, soluções parenterais podem conter conservantes, tais como cloreto de benzalcônio, metil- ou propil-parabeno, e

clorobutanol.

Veículos farmacêuticos adequados são descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, um texto de referência padrão neste campo.

5 Onde os compostos desta invenção são combinados com outros agentes anticoagulantes, por exemplo, uma dosagem diária pode ser de cerca de 0,1 a 100 miligramas do composto da presente invenção e cerca de 0,1 a 7,5 miligramas do segundo anticoagulante, por quilograma de peso corporal do paciente. Para uma forma de dosagem de comprimido, os com-
10 postos desta invenção geralmente podem estar presente em uma quantidade de cerca de 5 a 100 miligramas por unidade de dosagem, e o segundo anti-coagulante em uma quantidade de cerca de 1 a 50 miligramas por unidade de dosagem.

 Onde os compostos da presente invenção são administrados em
15 combinação com um agente antiplaqueta, por meio de orientação geral, tipicamente uma dosagem diária pode ser de cerca de 0,01 a 25 miligramas do composto da presente invenção e cerca de 50 a 150 miligramas do agente anti-plaquetas, preferivelmente cerca de 0,1 a 1 miligrama do composto da presente invenção e cerca de 1 a 3 miligramas de agentes antiplaquetas,
20 por quilograma de peso corporal do paciente.

 Onde os compostos da presente invenção são administrados em combinação com agente trombolítico, tipicamente uma dosagem diária pode ser de cerca de 0,1 a 1 miligrama do composto da presente invenção, por quilograma de peso corporal do paciente e, no caso dos agentes trombolíti-
25 cos, a dosagem usual do agente trombolítico quando administrado sozinho pode ser reduzida em cerca de 50-80% quando administrado com um composto da presente invenção.

 Onde dois ou mais dos segundos agentes terapêuticos anteriores são administrados com o composto da presente invenção, geralmente a
30 quantidade de cada componente em uma dosagem diária típica e forma de dosagem típica pode ser reduzida com relação à dosagem usual do agente quando administrado sozinho, em vista do efeito aditivo ou sinérgico dos a-

gentes terapêuticos quando administrados em combinação.

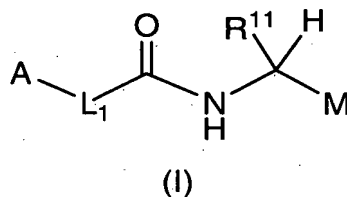
Particularmente quando fornecido como uma unidade de dosagem única, existe o potencial para uma interação química entre os ingredientes ativos combinados. Por esta razão, quando o composto da presente invenção e um segundo agente terapêutico são combinados em uma unidade de dosagem única eles são formulados tal que embora os ingredientes ativos sejam combinados em uma unidade de dosagem única, o contato físico entre os ingredientes ativos seja minimizado (isto é, reduzido). Por exemplo, um ingrediente ativo pode ser revestido por entérico. O entérico revestindo um dos ingredientes ativos, é possível não apenas minimizar o contato entre os ingredientes ativos combinados, porém também, é possível controlar a liberação de um dos mesmos componentes no trato gastrointestinal de modo que um dos mesmos componentes não seja liberado no estômago, porém de preferência seja liberado nos intestinos. Um dos ingredientes ativos pode também ser revestido com um material que afeta uma liberação controlada em todo o trato gastrointestinal e também serve para minimizar o contato físico entre os ingredientes ativos combinados. Além disso, o componente de liberação controlada pode ser adicionalmente revestido por entérico, de modo que a liberação do mesmo componente ocorra apenas nos intestinos. Ainda outro método envolveria a formulação de um produto de combinação no qual o um componente é revestido com um polímero de liberação controlada e/ou entérica, e o outro componente seja também revestido com um polímero tal como um grau de baixa viscosidade de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou outros materiais apropriados como conhecido na técnica, a fim de também separar os componentes ativos. O revestimento polímero serve para formar uma barreira adicional para interação com o outro componente.

Estas bem como outras maneiras de minimizar o contato entre os componentes de produtos de combinação da presente invenção, se administrados em uma forma de dosagem única ou administrados em formas separadas, porém ao mesmo tempo pela mesma maneira, será facilmente evidente para aqueles versados na técnica, visto que ligados à presente descrição.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta Fórmula

(I):



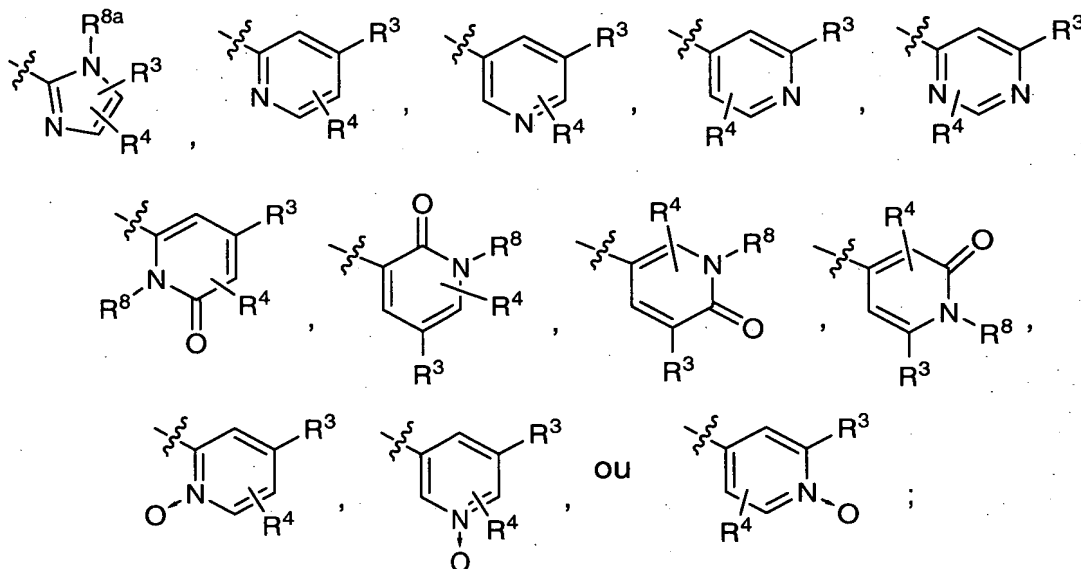
ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou sol-
vatos destes, em que:

A é um C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 1 R¹ e 0 a 3 R², ou um heterociclo de 5 a 12 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 1 R¹ e 0 a 3 R²; contanto que, quando A for um hete-
rociclo contendo um ou mais átomos de nitrogênio, A não seja ligado a L₁ por meio de qualquer um dos átomos de nitrogênio no anel A;

L₁ é -CH(R⁵)CH₂-, -CH(NR⁷R⁸)CH₂-, -C(R⁵)=CH-, -C≡C-, -OCH₂-, -CR⁵R⁶NH-, -CH₂O-, -SCH₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NR¹⁰-, ou -NHNH-;

contanto que quando L₁ for -CH₂O-, então A seja diferente de uma fenila não substituída;

M é



R¹ é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, -(CH₂)_rOR^a,

$-(CH_2)_rSR^a$, CN, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-C(=NR^8)NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_pNR^8R^9$,
ou C_{1-6} alquila substituída com 0 a 1 R^{1a} ;

R^{1a} é F, OCF_3 , CF_3 , OR^a , SR^a , CN, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$,
 $-NR^8C(O)R^c$,

5 $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^c$, ou $-(CF_2)_rCF_3$;

R^2 é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br,
 OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-(CH_2)_rSR^a$, $-(CH_2)_rC(O)R^a$,
 $-(CH_2)_rC(O)OR^a$,

$-(CH_2)_rOC(O)R^a$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)R^c$,

10 $-(CH_2)_rNR^8C(O)OR^c$, $-NR^8C(O)NR^8R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$,
 $-S(O)R^c$,

$-S(O)_2R^c$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 1 R^{2a} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3 a 7
membros opcionalmente substituído com 0 a 2 R^{2b} , ou $-(CH_2)_r$ - heterociclo
de 5 a 7 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos
15 selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com
0 a 2 R^{2b} ;

alternadamente, quando grupos R^1 e R^2 são substituintes nos átomos adja-
centes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles
são ligados para formar um carbociclo ou heterociclo de 5 a 7 membros
20 compreendendo átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos selecionados de
N, O, e $S(O)_p$ e substituído com 0 a 2 R^9 ;

R^{2a} é F, OCF_3 , CF_3 , OR^a , SR^a , CN, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$,
 $-NR^8C(O)R^c$,

$-NR^8C(O)OR^c$, $-NR^8C(O)NR^8R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^c$, ou

25 $-(CF_2)_rCF_3$;

R^{2b} é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Br, Cl,
 OCF_3 , CF_3 ,

$-(CH_2)_rOR^a$, $-(CH_2)_rSR^a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$,

$-(CH_2)_rOC(O)R^a$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)OR^c$,

30 $-(CH_2)_rS(O)_pNR^8R^9$, $-(CH_2)_rNR^8SO_2R^c$, C_{1-4} alquila ou $-(CF_2)_rCF_3$;

R^3 é, independentemente em cada ocorrência, $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} car-
bociclo substituído com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , ou $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a

12 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d};

R^{3a} é, independentemente em cada ocorrência, =O, =NR⁸, F, Cl,

5 Br, I, OCF₃, CF₃,

-(CH₂)_rCN, NO₂, -(CH₂)_rSR^{3b}, -(CH₂)_rSR^{3b}, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -NHC(O)NR⁸R⁹,
 -(CH₂)_rC(O)OR^{3b}, -C(O)C₁₋₄ alquila, -SO₂NHR^{3b}, -SO₂NHCOR^{3c},
 -SO₂NHCO₂R^{3c}, -CONHSO₂R^{3c}, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^{3b}, -(CH₂)_rNR⁸CO₂ R^{3c}, -
 (CH₂)_rS(O)_pNR⁸R⁹,

10 -(CH₂)_rNR⁸S(O)_pR^{3c}, -NHSO₂CF₃, -S(O)R^{3c}, -S(O)₂R^{3c}, -(CH₂)_rOC(O)R^{3b},
 -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rOC(O)NR⁸R⁹, -NHCOCF₃, -NHSO₂R^{3c},
 -CONHOR^{3b}, C₁₋₄ haloalquila, C₁₋₄ haloalquilóxi-, C₁₋₆ alquila substituída por R^{3e}, C₂₋₆ alquenila substituída por R^{3e}, C₁₋₆ alquinila substituída por R^{3e}, C₃₋₆ cicloalquila substituída por 0 a 1 R^{3d}, -(CH₂)_r-C₆₋₁₀ carbociclo substituído por
 15 0 a 3 R^{3d} ou -(CH₂)_r- heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3d};

alternadamente, quando dois grupos R^{3a} são substituídos nos átomos adjacentes, eles são tomados juntamente com os átomos aos quais
 20 eles são ligados para formar um C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 2 R^{3d}, ou a heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{3d};

R^{3b} é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ alquenila substituído com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ alquinila substituída com 0 a 2 R^{3d}, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 3 R^{3d}, ou -(CH₂)_r- heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o
 25 referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3d};

30 R^{3c} é, independentemente em cada ocorrência, C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ alquenila substituído com 0 a 2 R^{3d}, C₂₋₆ alquinila substituída com 0 a 2 R^{3d}, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ carbociclo substituído com 0 a 3 R^{3d},

ou $-(CH_2)_r$ - heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{3d} ;

R^{3d} é, independentemente em cada ocorrência, H, =O, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-(CH_2)_rOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^8C(O)R^c$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^7R^8$, $-NR^8S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^c$, $-S(O)_pR^c$, $-(CF_2)_rCF_3$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2 R^e , C_{2-6} alquenila substituída com 0 a 2 R^e , C_{2-6} alquinila substituída com 0 a 2 R^e , $-(CH_2)_rC_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ - heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^d ;

R^{3e} é, independentemente em cada ocorrência, H, $-(CH_2)_rOR^a$, F, =O, CN, NO_2 , $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^8C(O)R^c$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^c$, $-S(O)_pR^c$, $-(CF_2)_rCF_3$, $-(CH_2)_rC_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ - heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^d ;

R^4 é, independentemente em cada ocorrência, H, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-(CH_2)_rSR^a$, $-(CH_2)_rC(O)R^a$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-NR^8(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)_2R^b$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, ou C_{1-4} alquila substituída com 0 a 2 R^{4a} ;

R^{4a} é, independentemente em cada ocorrência, H, F, =O, C_{1-6} alquila, OR^a , SR^a , CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, ou $-S(O)_2R^c$;

R^5 é, independentemente em cada ocorrência, H, F, CF_3 , $-(CH_2)_rOR^a$, =O, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-(CH_2)_rCO_2R^a$, $-(CH_2)_rCONR^8R^9$, ou C_{1-4} alquila;

R^6 é, independentemente em cada ocorrência, H, F, ou C_{1-4} alquila;

R^7 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclo, $-(CH_2)_n$ -(heteroarila de 5 a 10 membros), $-C(O)R^c$, $-CHO$, $-C(O)_2R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-CONR^8R^c$, $-OCONHR^c$, $-C(O)O-(C_{1-4}$ alquil)OC(O)-(C_{1-4} alquila), ou $-C(O)O-(C_{1-4}$ alquil)OC(O)-(C_{6-10} arila); onde a referida alquila, carbociclo, heteroarila, e arila são substituídos com 0 a 2 R^f ; onde a referida heteroarila compreende: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$;

R^8 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, $-(CH_2)_n$ -fenila, ou $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$; onde a referida alquila, fenila e heterociclo são opcionalmente substituído com 0 a 2 R^f ;

alternativamente, R^7 e R^8 , quando ligados ao mesmo nitrogênio, combinam-se para formar um heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 0 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^f ;

R^{8a} é H;

R^9 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, ou $-(CH_2)_n$ -fenila; onde as referidas alquila e fenila são opcionalmente substituídas com 0 a 2 R^f ;

alternativamente, R^8 e R^9 , quando ligados ao mesmo nitrogênio, combinam-se para formar um heterociclo de 5 a 12 membros compreendendo: átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos adicionais selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^d ;

R^{10} é, independentemente em cada ocorrência, H ou C_{1-6} alquila substituída com 0 a 3 R^{10a} ;

R^{10a} é, independentemente em cada ocorrência, H, $=O$, C_{1-4} alquila, OR^a , SR^a , F, CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, ou $-S(O)_pR^c$;

R^{11} é C_{1-4} haloalquila, $-C(O)NR^8R^9$, $-CH_2C(O)NR^8R^9$, $-CH_2CH_2C(O)NR^8R^9$, $-C(O)R^a$, $-CH_2C(O)R^a$, $-CH_2CH_2C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-CH_2C(O)OR^a$,

5 $-CH_2CH_2C(O)OR^a$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 3 R^{11c} , C_{2-6} alquenila substituída com 0 a 3 R^{11a} , C_{2-6} alquinila substituída com 0 a 3 R^{11a} , $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclo substituído com 0 a 3 R^{11b} , ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{11b} ;

10 R^{11a} é, independentemente em cada ocorrência H, $=O$, OR^a , $S-R^a$, F, CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-NR^8C(O)OR^c$,

$-NR^8CHO$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-4} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalquilóxi-, $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 3 R^d ;

20 R^{11b} é, independentemente em cada ocorrência, H, $=O$, $=NR^8$, OR^a , $-CH_2OR^a$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $-C(CH_3)_2OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(O)R^b$, $-NR^8C(O)_2R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalquilóxi-, $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 3 R^d ;

25 alternadamente, quando dois grupos R^{11b} são substituintes nos átomos adjacentes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um heterociclo de 5 a 7 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$ e substituído com 0 a 2 R^g ;

30 R^{11c} é, independentemente em cada ocorrência H, $=O$, OR^a , $S-R^a$, F, CF_3 , CN, NO_2 , $-NR^7R^8$, $-NR^8C(O)R^c$, $-NR^8C(O)OR^c$, $-NR^8CHO$, -

$S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-4} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalquilóxi-, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^d , ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 3 R^d ;

R^a é, independentemente em cada ocorrência, H, CF_3 , C_{1-6} alquila, $-(CH_2)_r-C_{3-7}$ cicloalquila, $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ arila, ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde os referidos grupos cicloalquila, arila ou heterociclo são opcionalmente substituído com 0 a 2 R^f ;

R^b é, independentemente em cada ocorrência, CF_3 , OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-6} alquila, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 2 R^d , ou $-(CH_2)_r$ heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$ e substituído com 0 a 3 R^d ;

R^c é, independentemente em cada ocorrência, CF_3 , C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2 R^f , C_{3-6} cicloalquila substituída com 0 a 2 R^f , C_{6-10} arila, heteroarila de 5 a 10 membros, $(C_{6-10} \text{ aril})-C_{1-4}$ alquila, ou (heteroarila de 5 a 10 membros)- C_{1-4} alquila, onde a referida arila é substituída com 0 a 3 R^f e e as referidas heteroarilas compreende: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$ e substituído com 0 a 3 R^f ;

R^d é, independentemente em cada ocorrência, H, $=O$, $=NR^8$, OR^a , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-NR^7R^8$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^8C(O)R^c$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2NR^8R^9$, $-NR^8SO_2NR^8R^9$, $-NR^8SO_2-C_{1-4}$ alquila, $-NR^8SO_2CF_3$, $-NR^8SO_2$ -fenila, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p-C_{1-4}$ alquila, $-S(O)_p$ -fenila, $-(CF_2)_rCF_3$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2 R^e , C_{2-6} alquenila substituído com 0 a 2 R^e , ou C_{2-6} alquinila substituída com 0 a 2 R^e ;

R^e é, independentemente em cada ocorrência, $=O$, OR^a , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-NR^7R^8$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^8C(O)R^c$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2NR^8R^9$, $-NR^8SO_2NR^8R^9$, $-NR^8SO_2-C_{1-4}$ alquila, $-NR^8SO_2CF_3$, $-NR^8SO_2$ -fenila, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p-C_{1-4}$ alquila, $-S(O)_p$ -fenila, ou $-(CF_2)_rCF_3$;

R^f é, independentemente em cada ocorrência, H, $=O$,

$-(CH_2)_rOR^9$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-NR^9R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$,
 $-NR^9C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^9$, $-SO_2NR^9R^9$, $-NR^9SO_2NR^9R^9$, $-NR^9SO_2-C_{1-4}$ alqui-
 la, $-NR^9SO_2CF_3$, $-NR^9SO_2$ -fenila, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p-C_{1-4}$ alquila, $-S(O)_p$ -fenila,
 $-(CF_2)_rCF_3$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquênila, C_{2-6} alquinila, $-(CH_2)_n$ -fenila, ou -
 5 $(CH_2)_n$ - heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono
 e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$;

R^9 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, ou
 $-(CH_2)_n$ -fenila;

n, em cada ocorrência, é selecionado de 0, 1, 2, 3, e 4;

10 p, em cada ocorrência, é selecionado de 0, 1, e 2; e

r, em cada ocorrência, é selecionado de 0, 1, 2, 3, e 4;

contanto que:

quando M é um anel de imidazol, L_1 é $-C(R^5R^6)NH-$ ou $-CH_2O-$, e
 R^3 é fenila não-substituída, então R^{11} é diferente de $-CH_2-(3-indolila)$;

15 M é um anel de imidazol, L_1 é $-CH=CH-$, A é fenila substituída
 por halogênio, e R^{11} é $-CH_2-(piridila)$, então R^{3a} é diferente de morfólila que
 é opcionalmente substituída.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pe-
 lo fato de que o composto é de acordo com a Fórmula (I), ou estereoisôme-
 20 ros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes, em
 que:

R^3 é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída
 com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , naftila substituída com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} ,
 1,2,3,4-tetraidronaftila substituída com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , ou $-(CH_2)_r$ -
 25 heterociclo de 5 a 12 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4
 heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_p$, onde o referido heterociclo é
 substituído com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} ;

R^4 é, independentemente em cada ocorrência, H, Me, Et, Pr, F,
 Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$, OR^a , SR^a , -
 30 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$,
 $-NR^7R^8$, $-(CH_2)_rNH_2$, $-NR^8(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$,
 $-NR^8C(O)OR^c$, $-NR^8C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, ou $-S(O)_2R^c$; e

R^{11} é C_{1-4} haloalquila, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 2 R^{11c} , C_{2-6} alquenila substituída com 0 a 2 R^{11a} , C_{2-6} alquinila substituída com 0 a 2 R^{11a} ,

- 5 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ carbociclo substituído com 0 a 3 R^{11b} , ou $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{11b} .

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de acordo com a Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes, em que:

R^1 é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , OCH_3 , CH_3 , Et, NH_2 , $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ou $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;

- 15 R^2 é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, C_{1-6} alquila substituída com 0 a 1 R^{2a} , ou a heterociclo de 5 a 7 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{2b} ;

- alternadamente, quando grupos R^1 e R^2 são substituintes nos átomos adjacentes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um carbociclo ou heterociclo de 5 a 7 25 membros compreendendo átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$ e substituído com 0 a 2 R^9 ;

- R^3 é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída com 0 a 2 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , naftila substituída com 0 a 2 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , 1,2,3,4-tetraidronaftila substituída com 0 a 2 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , ou um heterociclo de 5 a 12 membros substituído com 0 a 2 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d} , onde o referido 30 heterociclo é selecionado de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridina, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolina, indazol, 7-azaindol,

benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzisoxazol, benzoxazol, quina-
 zolina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, diidroftalazina, diidroi-
 soquinolina, diidroquinolina, diidroquinolinona, diidroindol, diidrobenzimida-
 zol, diidrobenzoxazina, diidroquinazolina, diidroquinoxalina, benzotiazina,
 5 benzoxazina, tetraidrobenzazepina, diidroazabenzocicloepeno, e tetraidro-
 quinolina;

R^{3a} é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br,
 Me, CN, OH, OMe,
 -OC(O)(t-Bu), -CH₂OMe, CF₃, COMe, CO₂ H, CO₂Me, -CH₂CO₂ H,
 10 -(CH₂)₂CO₂ H, -CH₂CO₂Me, -CH₂CO₂Et, -CH₂CH₂CO₂Et, -CH₂CN, NH₂,
 -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, -NHCOMe, -NHCO₂Me, -NHCO₂Et, -NHCH₂CH₂CO₂ H,
 -NHCO₂(i-Pr), -NHCO₂(i-Bu), -NHCO₂(t-Bu), -NHCO₂Bn, -NHCO₂CH₂CH₂
 OMe,
 -NHCO₂CH₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CO₂ H, -NHCO₂CH₂CH₂CO₂ H,
 15 -NHCO₂CH₂CH₂OH, -NHCO₂CH₂CH₂NH₂, -NHCO₂CH₂-tetraidrofuran-2-ila,
 -NHCO₂CH₂CH₂CH(Me)OMe, -NHCO₂CH₂CH₂C(O)NH₂,
 -NHC(O)NHCH₂CH₂-morfolino, -NHC(O)NHCH₂-pirid-4-ila,
 -NHCO₂CH₂-pirid-4-ila, -NHCO₂CH₂-pirid-3-ila, -NHCO₂CH₂-pirid-2-ila,
 -NHCO₂CH₂-(piperidin-4-ila), -NHC(O)NHCH₂CH₂-pirid-4-ila,
 20 -NHCO₂CH₂CH₂-pirid-4-ila, -NHCO₂CH₂CH₂-morfolino,
 -CH₂NHCO₂Me, -NHC(O)NHMe, -NHC(O)N(Me)₂, -NHC(O)NHCH₂
 CH₂OMe,
 4-[(1-carbamoil-ciclopropanocarbonil)-amino]-, -NHCO₂Me, -SO₂NH₂,
 -SO₂NHMe, -SO₂NHCH₂CH₂OH, -SO₂NHCH₂CH₂OMe, -CONH₂, -CONHMe,
 25 -CON(Me)₂, -C(O)NHCH₂CH₂OMe, -CH₂CONH₂, -CO(N-morfolino),
 -NHCH₂CH₂(N-morfolino), -NR⁷R⁸, -NH(1 H-imidazol-2-ila), 1 H-tetrazol-5-
 ila, tetrazol-1-ila, pirimidin-5-ila, N-morfolino, ou -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 6
 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos sele-
 cionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a
 30 1 R^{3d};

R^4 é, independentemente em cada ocorrência, H, F, Cl, Br, OH,
 OMe, NH₂, Me, Et, CF₃, -CH₂OH, -C(O)₂ H, CO₂Me, CO₂Et, -C(O)NH₂,

-C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, ou -CH₂CO₂H; e

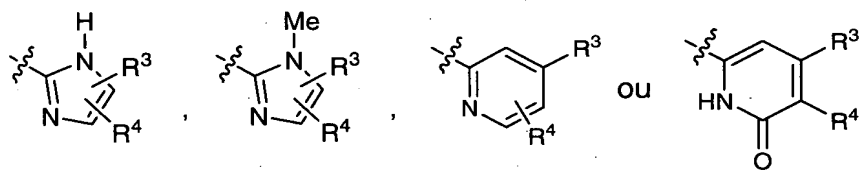
R¹¹ é C₁₋₄ haloalquila, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 2 R^{11c}, -(CH₂)_r-C₃₋₇ cicloalquila substituída com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indanila substituída com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indenila substituída com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-fenila substituída com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-naftila substituída com 0 a 2 R^{11b}, ou -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{11b}.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de acordo com a Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes, em que:

A é substituído com 0 a 1 R¹ e 0 a 3 R² e selecionado de: C₃₋₇ cicloalquila, fenila, naftila, 1,2,3,4-tetraidronaftila, pirrolidinila, piridila, indazolila, indolila, imidazolila, furanila, tienila, benzimidazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzotiofenila, 3,4-metilenodióxi-fenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, e pirazolila;

L₁ é -CH₂CH₂-, -CH(NH₂)CH₂-, -CH(NHCOMe)CH₂-, -CH(NHCOEt)CH₂-, -CH(NHCO₂(*t*-Bu))CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH(CH₂CO₂H)NH-, -CH₂O-, -NHNH-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- ou -OCH₂-;

M é



R¹ é, independentemente em cada ocorrência, F, Cl, Br, CF₃, NH₂, -CH₂NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, SR^a, OR^a, ou C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 1 R^{1a};

R² é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br, CF₃, Me, Et, OR^a, CN, NO₂, NR⁷R⁸, -CH₂OMe, -SR^a, -CH₂SMe, -C(O)OR^a, -CH₂NR⁷R⁸, -SO₂NH₂,

- SO₂Me, -NH₂SO₂R^c, -CH₂NH₂SO₂R^c, -C(O)NR⁸R⁹, -NHC(O)R^c,
 -CH₂NHC(O)R^c,
 -NHC(O)OR^c, -CH₂NHC(O)OR^c, -NHC(O)NHR^c, -CH₂NHC(O)NHR^c, ou a
 heterociclo de 5 a 7 membros substituído com 0 a 2 R^{2b} e selecionado de:
- 5 pirrolidinila,
 2-oxo-1-pirrolidinila, piperidinila, pirazolila, triazolila, e tetrazolila;
 alternadamente, quando grupos R1 e R2 são substituintes nos átomos adja-
 centes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles
 são ligados para formar a heterociclo de 5 a 6 membros compreendendo
- 10 átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p;
 R³ é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída
 com 0 a 2 R^{3a}, naftila substituída com 0 a 2 R^{3a}, 1,2,3,4-tetraidro-naftila subs-
 tituída com 0 a 3 R^{3a} e 0 a 1 R^{3d}, ou um heterociclo de 5 a 12 membros
 compreendendo: átomos de carbono e 1-2 heteroátomos selecionados de N,
 15 O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{3a};
 R^{3a} é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br,
 Me, CN, OH, OMe,
 -OC(O)(t-Bu), CH₂OMe, CF₃, COMe, CO₂ H, CO₂Me, -CH₂CO₂ H, -
 (CH₂)₂CO₂ H,
- 20 -CH₂CO₂Me, -CH₂CO₂Et, -CH₂CH₂CO₂Et, -CH₂CN, NH₂, -CH₂NH₂, -
 CH₂NMe₂,
 -NHCOMe, -NHCO₂Me, -NHCO₂Et, -NHCH₂CH₂CO₂ H, -NHCO₂(i-Pr),
 -NHCO₂(i-Bu), -NHCO₂(t-Bu), -NHCO₂Bn, -NHCO₂CH₂CH₂OMe,
 -NHCO₂CH₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CO₂ H, -NHCO₂CH₂CH₂CO₂ H,
 25 -NHCO₂CH₂CH₂OH, -NHCO₂CH₂CH₂NH₂, -NHCO₂CH₂-tetraidrofurano-2-ila,
 -NHCO₂CH₂CH₂CH(Me)OMe, -NHCO₂CH₂CH₂C(O)NH₂,
 -NHC(O)NHCH₂CH₂-morfolino, -NHC(O)NHCH₂-pirid-4-ila,
 -NHCO₂CH₂-pirid-4-ila, -NHCO₂CH₂-pirid-3-ila, -NHCO₂CH₂-pirid-2-ila,
 -NHCO₂CH₂-(piperidin-4-ila), -NHC(O)NHCH₂CH₂-pirid-4-ila,
- 30 -NHCO₂CH₂CH₂-pirid-4-ila, -NHCO₂CH₂CH₂-morfolino, -CH₂NHCO₂Me,
 -NHC(O)NHMe, -NHC(O)N(Me)₂, -NHC(O)NHCH₂CH₂OMe,
 4-[(1-carbamoil-ciclopropanocarbonil)-amino]-, -NH₂SO₂Me, -SO₂NH₂,

-SO₂NHMe, -SO₂NHCH₂CH₂OH, -SO₂NHCH₂CH₂OMe, -CONH₂, -CONHMe,

-CON(Me)₂, -C(O)NHCH₂CH₂OMe, -CH₂CONH₂, -CO(N-morfolino),

-NHCH₂CH₂(N-morfolino), -NR⁷R⁸, -NH(1 H-imidazol-2-ila), 1 H-tetrazol-5-

5 ila, tetrazol-1-ila, pirimidin-5-ila, ou N-morfolino, ou -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 6 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 1 R^{3d};

alternativamente, dois dos grupos R^{3a} localizados nos átomos adjacentes, 10 eles são tomados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados para formar um heterociclo de 5 a 10 membros compreendendo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S(O)_p, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 2 R^{3d};

R⁴ é, independentemente em cada ocorrência, H, F, Cl, Br, OMe, 15 NH₂, CF₃, Me, Et, CO₂H, CO₂Me, ou CO₂Et;

R^{8a} é H;

R¹¹ é C₁₋₄ haloalquila, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, 20 -CH₂CH₂C(O)OR^a, C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 2 R^{11c}, -CH₂OBn, -CH₂SBn, -(CH₂)_r-C₃₋₇ cicloalquila substituída com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-fenila substituída com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indanila substituída com 0 a 2 R^{11b},

-(CH₂)_r-indenila substituída com 0 a 2 R^{11b}, -(CH₂)_r-naftila substituída com 0 a 2 R^{11b}, ou -(CH₂)_r-heteroarila de 5 a 10 membros substituído com 0 a 2 R^{11b} 25 e selecionados de tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, isoxazolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, quinolinila, isoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, e 2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofenila;

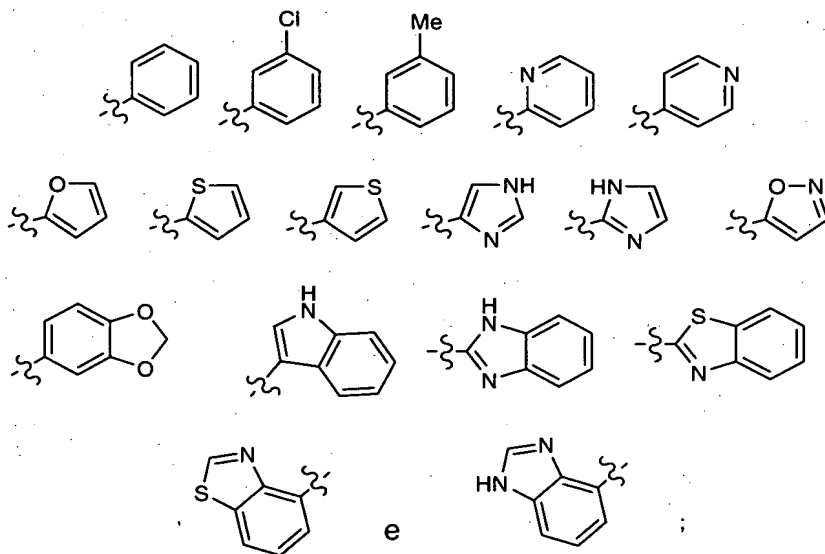
30 R^{11b} é, independentemente em cada ocorrência, H, =O, F, Cl, Br, CF₃, OH, OMe, OEt, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OMe, O(*i*-Pr), OCF₃, OCHF₂, CN, OPh, OBn, NO₂, NH₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR⁷R⁸, -

$\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$,
 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, C_{1-6} alquila, ou $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ carbociclo
 substituído com 0 a 3 R^d ; e

- alternadamente, quando dois grupos R^{11b} são substituintes nos átomos adja-
 5 centes, eles podem ser tomados juntamente com os átomos aos quais eles
 são ligados para formar um heterociclo de 5 a 7 membros compreendendo
 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e $\text{S}(\text{O})_p$ e
 substituído com 0 a 2 R^g .

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 4, caracteriza-
 10 do pelo fato de que o composto é de acordo com a Fórmula (I), ou estereoi-
 sômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos des-
 tes, em que:

A é substituído com 0 a 2 R^2 e selecionado de:



- R^2 é, independentemente em cada ocorrência, =O, F, Cl, Br, Me,
 15 CF_3 , OMe, OEt, OPh, OBn, SMe, SEt, S(n-Pr), SBn, $-\text{CH}_2\text{SMe}$, SO_2Me ,
 NH_2 , $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, NO_2 , CO_2H , CO_2Me , CONH_2 , $-\text{CH}_2\text{NHCOPh}$,
 $-\text{NHCO}_2\text{Me}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Et}$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(i\text{-Pr})$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(t\text{-Bu})$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Bn}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2$
 CO_2H , $-\text{CONHPh}$, $-\text{NHCONHMe}$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHEt}$, $-\text{CH}_2\text{NHCONH}$
 20 $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCONHPh}$, $-\text{CH}_2\text{NHCONH}(4\text{-Cl-Ph})$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHBn}$, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$,
 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Et}$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{n-Pr})$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(i\text{-Pr})$,

- CH₂NHSO₂(n-pentila), -CH₂NHSO₂Ph, -CH₂NHSO₂(4-NHCOMe-Ph),
 -CH₂NHSO₂(4-Cl-Bn), -CH₂NHSO₂CH₂CH₂Ph, -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(2-Cl-Ph),
 -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(3-Cl-Ph), -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(4-Cl-Ph),
 5 -CH₂NHSO₂(3,4-dimetil-isoxazol-4-ila), 1-pirrolidinila, 2-oxo-1-pirrolidinila,
 3-carbóxi-N-piperidinila, pirazol-1-ila, 4-carbóxi-pirazol-1-ila, 1,2,3-triazol-1-ila,
 1,2,4-triazol-1-ila, 1,2,3-triazol-2-ila, 4-carbóxi-1,2,3-triazol-1-ila,
 4-(etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-ila, tetrazol-1-ila, tetrazol-5-ila, 5-Me-tetrazol-
 10 1-ila, 5-CF₃-tetrazol-1-ila, ou -OCH₂(2-tetraidrofuranela);

- R³ é, independentemente em cada ocorrência, fenila substituída com 0 a 2 R^{3a}, naftila substituída com 0 a 2 R^{3a}, 1,2,3,4-tetraidro-naftila substituída com 0 a 2 R^{3a}, ou um heterociclo de 5 a 12 membros substituído com 0 a 2 R^{3a} e selecionado de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridinona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolin-1-ona, indazol, 1
 15 *H*-indazole-3-ona, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, 3*H*-quinazolin-4-ona, ftalazina, 2 *H*-ftalazin-1-ona, 2 *H*-3,4-diidroftalazin-1-ona, 1 *H*-quinolin-4-ona, 1 *H*-quinolin-2-ona, 2 *H*-3,4-diidroisoquinolin-1-ona, 3,4-
 20 diidro-1*H*-quinolin-2-ona, 1,3-diidroindol-2-ona, 3*H*-benzoxazol-2-ona, 1,3-diidrobenzimidazol-2-ona, 1,4-diidro-3,1-benzoxazin-2-ona, 3,4-diidro-1*H*-quinazolin-2-ona, 1,3-diidro-quinazolina-2,4-diona, 1,4-diidro-quinoxalina-2,3-diona, 4*H*-benzo[1,4]tiazina-3-ona, 2 *H*-benzo[1,4]tiazin-3(4*H*)-ona, 4*H*-1,4-benzoxazin-3-ona,
 25 1,3,4,5-tetraidro-1-benzazepin-2-ona, 1,3,4,5-tetraidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, 8,9-diidro-5*H*-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona, benzimidazol-2-ona, 1,3-diidrobenzimidazol-2-ona, 3*H*-benzoxazol-2-ona, 3*H*-quinazolin-4-ona, e 1,2,3,4-tetraidroquinolina; e

- R⁴ é, independentemente em cada ocorrência, H, Me, F, Br, Cl,
 30 CF₃, CO₂ H, CO₂Me, ou CO₂Et.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de acordo com a Fórmula (I), ou estereoisôme-

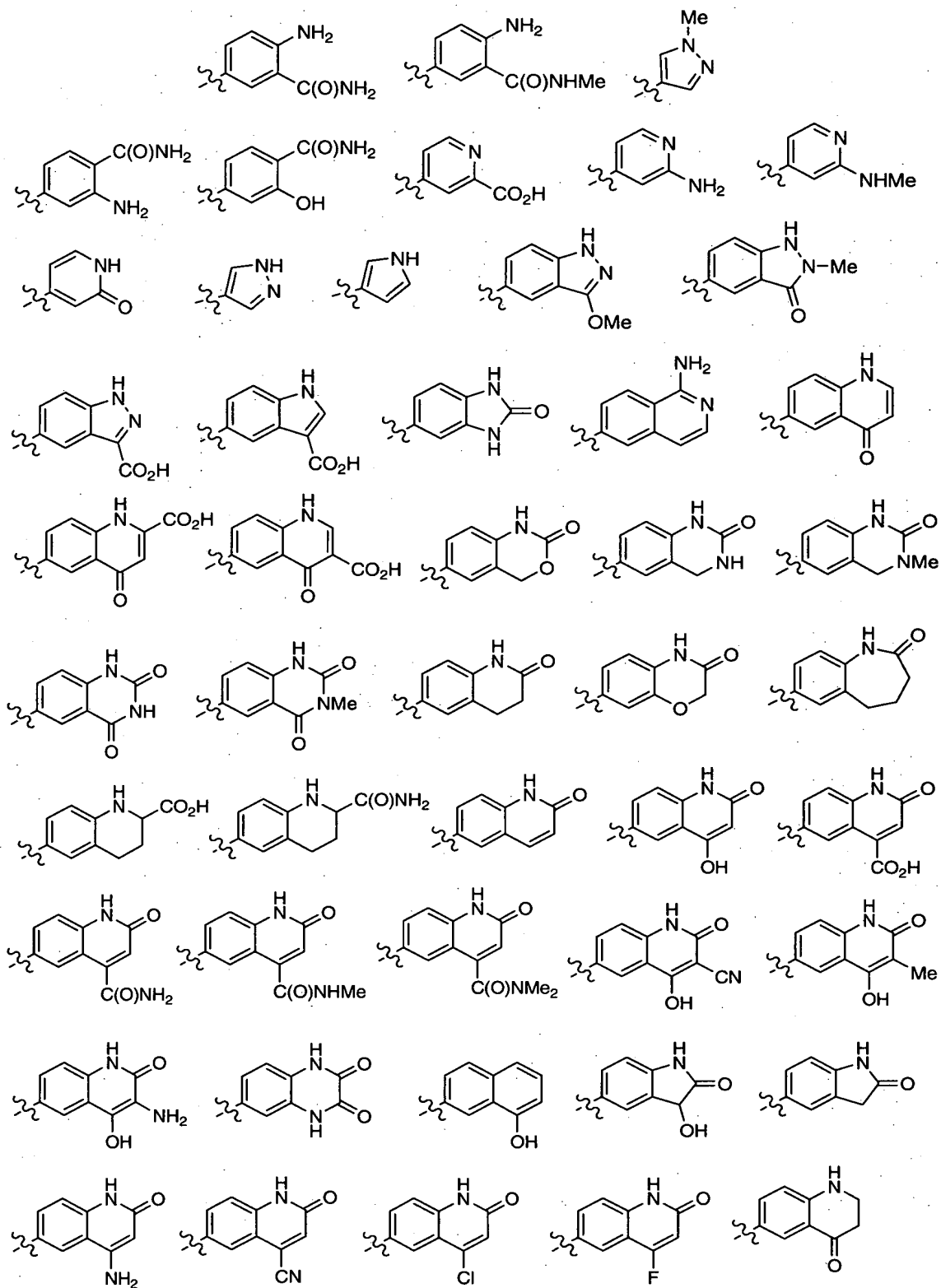
ros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes, em que:

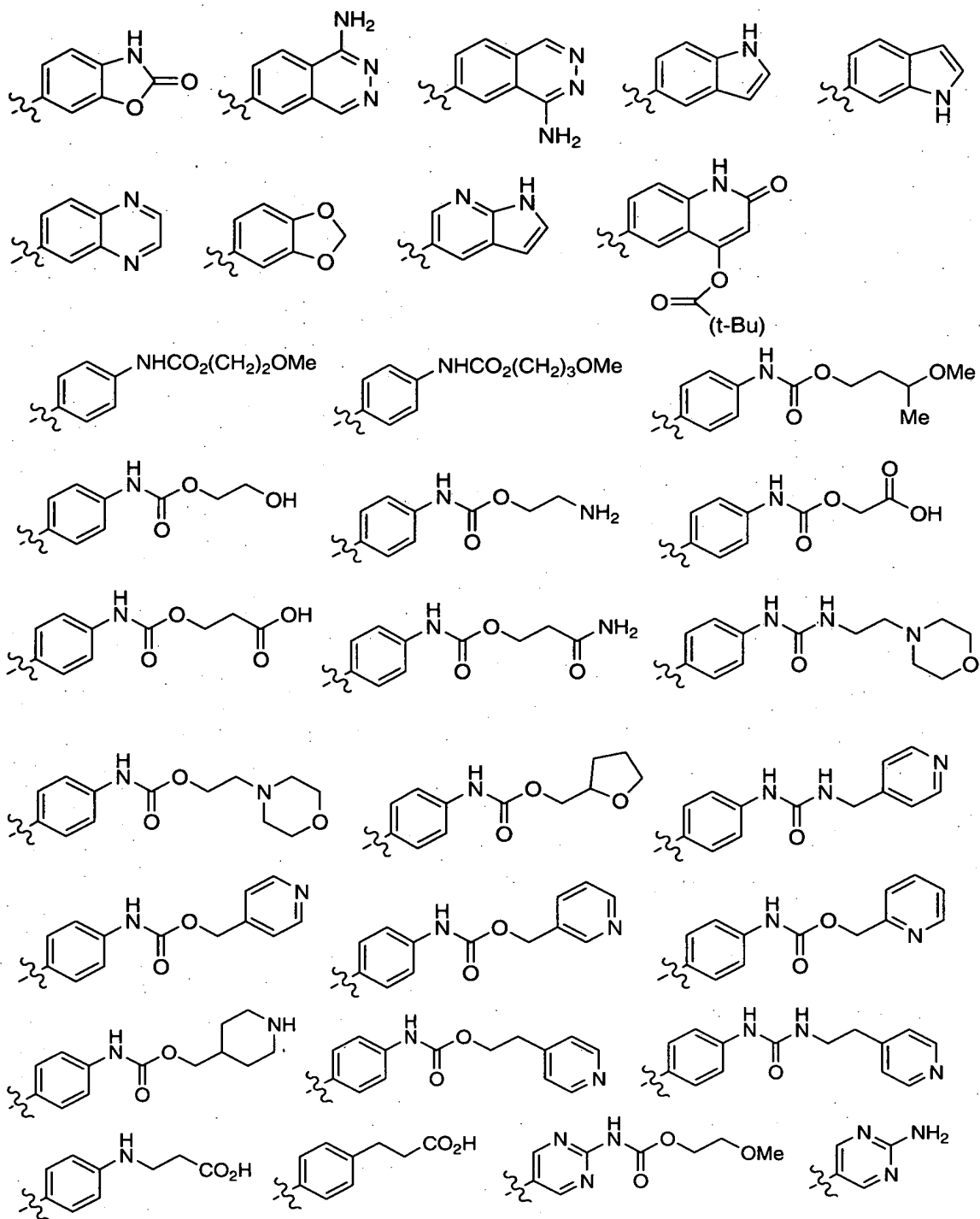
- A é fenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 2-clorofenila, 3-clorofenila, 2-bromofenila, 3-bromofenila, 3-metilfenila, 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 3-aminometilfenila,
- 5 4-aminometilfenila, 2-carbóxi-5-clorofenila, 2-metoxicarbonil-5-clorofenila, 2-(N-(metoxicarbonil)-amino)-5-clorofenila, 2-(N-(etoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenila,
- 2-(N-(isopropoxycarbonil)-aminometil)-5-clorofenila, 2-(N-(*terc*-butoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenila, 2-(N-(fenilcarbonil)-aminometil)-5-clorofenila, 2-
- 10 (N-(benzoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenila, 2-((N-(3-propanóico acid)carbonil)-aminometil)-5-clorofenila,
- 2-(3-metilureído)-5-clorofenila, 2-(3-etilureidometil)-5-clorofenila,
- 2-[3-(2-etoxicarbonil-etil)-ureidometil]-5-clorofenila, 2-(3-fenilureído)metil)-5-clorofenila,
- 15 2-(3-(4-clorofenil)ureído)metil)-5-clorofenila, 2-(3-benzilureído)metil)-5-clorofenila,
- 2-(N-(metilsulfonil)-amino)-5-clorofenila, 2-(N-(metilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
- 20 2-(N-(etilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila, 2-(N-(*n*-propilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila, 2-(N-(isopropilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
- 2-(N-(*n*-pentilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila, 2-(N-(fenilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila, 2-((N-(4-metilcarbonilaminofenil)sulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
- 25 2-(N-(4-clorobenzilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
- 2-(N-(fenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila, 2-(N-(2-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila, 2-(N-(3-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
- 2-(N-(4-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
- 30 2-(N-(3,4-dimetil-isoxazol-4-il)-aminometil)-5-clorofenila,
- 2-(N-(3,4-dimetil-isoxazol-4-ilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenila,
- 3-carbamoil-fenila, 2,4-difluorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,5-diclorofenila, 3,5-

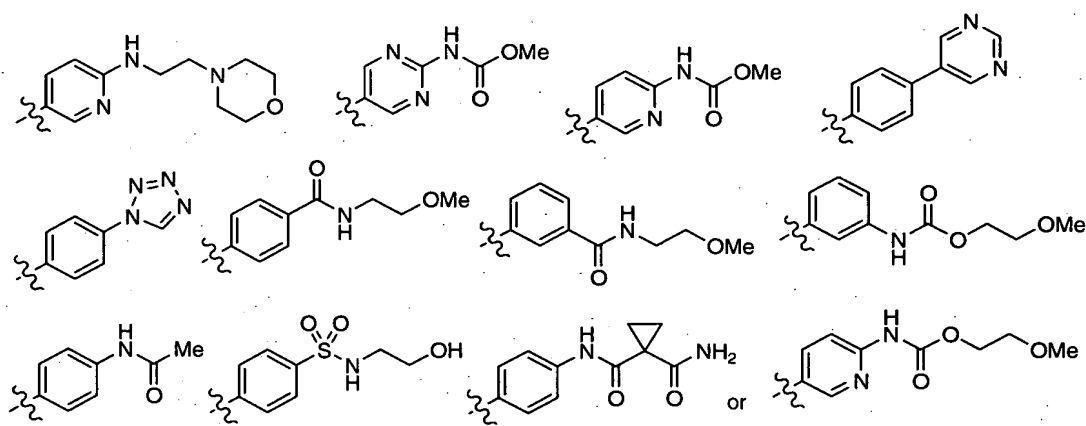
- diclorofenila, 5-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-metilfenila, 2-metil-5-clorofenila, 2-metóxi-5-clorofenila, 2-etóxi-5-clorofenila, 2-benzilóxi-5-clorofenila, 2-metiltio-5-clorofenila, 2-etiltio-5-clorofenila, 2-propiltio-5-clorofenila, 2-benziltio-5-clorofenila, 2-metiltiometil-5-clorofenila, 2-
- 5 (2-oxo-1-pirrolidinil)-5-clorofenila, 3-trifluorometil-2-fluorofenila, 2-trifluorometil-5-clorofenila, 5-bromo-2-fluorofenila, 2-amino-5-clorofenila, 2-aminometil-5-clorofenila, 2-metilsulfonil-5-clorofenila, 2-metilsulfonamida-5-clorofenila, 2-fenilcarbamoil-5-clorofenila, 2-(3-carbóxi-N-piperidinil)-5-clorofenila, 2,6-difluoro-3-metilfenila,
- 10 2-cloro-6-flúor-3-metilfenila, 2-flúor-6-cloro-3-metilfenila, 2,6-difluoro-3-clorofenila, 2,3-dicloro-6-aminofenila, 2,3-dicloro-6-nitrofenila, 2-fenoxifenila, 2-fenóxi-5-clorofenila, 2-(N-pirrolidinil)-5-clorofenila, 2-(pirazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(4-carbóxi-pirazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenila,
- 15 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenila, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenila, 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenila, 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila, 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenila, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(tetrazol-5-il)-5-clorofenila, 2-(5-
- 20 metil-tetrazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-metilfenila, 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-5-clorofenila,
- 2-(2-tetraidrofuranyl-metóxi)-5-clorofenila, 3,4-metilenodióxi-fenila, ciclopentil,
- 25 2-oxo-1-pirrolidinila, 2-furanila, 2-tienila, 3-tienila, 5-cloro-2-tienila, 5-cloro-3-tienila, 2,5-dicloro-3-tienila, 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 3-cloro-5-isoxazolila, 4-piridila, 3-flúor-2-piridila, 2(1 *H*)-oxo-5-cloropiridin-1-ila, 1-indolila, 3-indolila, 2-benzimidazolila, 6-clorobenzimidazol-4-ila, 2-metil-6-clorobenzotiazol-4-ila ou 2,6-diclorobenzotiazol-4-ila;
- 30 L_1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHNH}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{OCH}_2-$;

- R^3 é, independentemente em cada ocorrência, fenila, 3-bifenila, 4-bifenila, 3-aminofenila, 4-aminofenila, 3-N,N-dimetilaminofenila, 4-fenoxifenila, 4-benziloxifenila, 4-(*t*-butoximetil)-fenila, 4-metilsulfonilfenila,
- 5 3-cianofenila, 4-cianofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 3-bromofenila, 4-bromofenila, 3-hidroxifenila, 4-hidroxifenila, 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 4-metoxifenila, 3-trifluorometilfenila, 4-trifluorometilfenila, 3-carboxifenila, 4-carboxifenila, 3-metoxycarbonilfenila, 4-metoxycarbonilfenila,
- 10 3-carboximetilfenila, 4-carboximetilfenila, 4-metoxycarbonilmetilfenila, 3-etoxycarbonilmetilfenila, 4-etoxycarbonilmetilfenila, 4-etoxycarboniletilfenila, 3-carbamoilfenila, 4-carbamoilfenila, 3-aminocarbonilmetilfenila, 4-aminocarbonilmetilfenila, 4-metilaminocarbonilfenila, 4-dimetilaminocarbonilmetilfenila,
- 15 4-amidinofenila, 3-metilcarbonilaminofenila, 4-metilcarbonilaminofenila, 4-metoxycarbonilaminofenila, 4-aminosulfonilfenila, 3-metilsulfonilaminofenila, 4-metilsulfonilamino, 2,4-difluorofenila, 3-flúor-4-cianofenila, 4-amino-3-carboxifenila, 4-amino-3-metoxycarbonilfenila, 2,4-diclorofenila, 3-ciano-5-fluorofenila,
- 20 3-flúor-4-carbamoilfenila, 3-carbóxi-4-cianofenila, 3-fenil-4-carbamoilfenila, 4-(2-oxo-1-piperidino)-fenila, tiazol-2-ila, thien-2-ila, 4-metoxycarbonil-tiazol-2-ila, 4-carbamoil-tiazol-2-ila, 1-benzil-pirazol-4-ila, 5-fenil-oxazol-2-ila, 5-carbamoil-thien-2-ila, 5-carbóxi-thien-2-ila, pirid-2-ila, pirid-3-ila, pirid-4-ila, 6-amino-pirid-3-ila, benzimidazol-2-ila, 6-metóxi-pirid-3-ila, 1-metil-
- 25 benzimidazol-2-ila, benzoxazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, 3-amino-benzisoxazol-6-ila, 3-amino-benzisoxazol-5-ila, indazol-5-ila, indazol-6-ila, 3-amino-indazol-5-ila, 3-hidróxi-indazol-5-ila, 3-amino-indazol-6-ila, 3-amino-1-metil-indazol-6-ila, 3-amino-4-flúor-indazol-6-ila, 3-amino-5-flúor-indazol-6-ila,
- 30 3-amino-7-flúor-indazol-6-ila, 4-imino-3,4-diidro-2 H-ftalazin-1-on-7-ila, 3-(5-tetrazolil)-fenila, 2,3-diidro-isoindol-1-on-6-ila, quinolin-5-ila, quinolin-6-ila, quinolin-8-ila, isoquinolin-5-ila, 2 H-isoquinolin-1-on-6-ila, 2,4-

diaminoquinazolin-7-ila, 4-NH₂-quinazolin-7-ila,







R^4 é, independentemente em cada ocorrência, H, Me, F, Br, Cl, CF_3 , CO_2H , CO_2Me , ou CO_2Et ; e

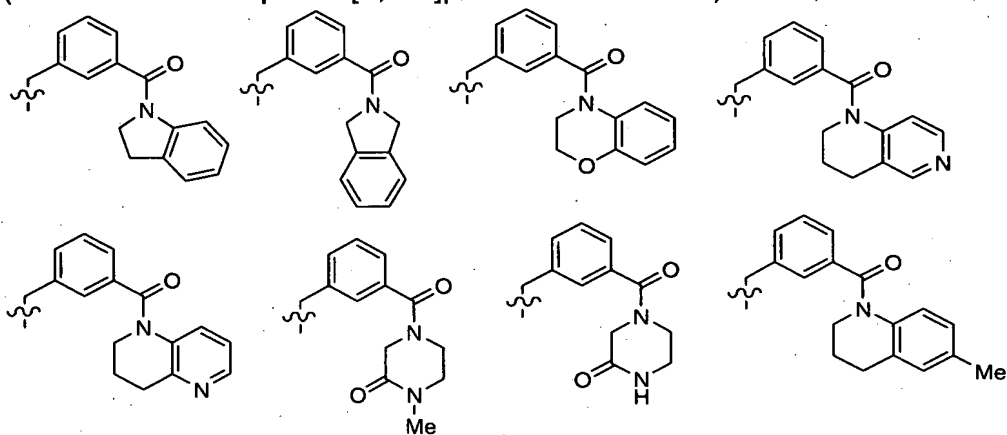
R^{11} é metila, cicloexilmetila,

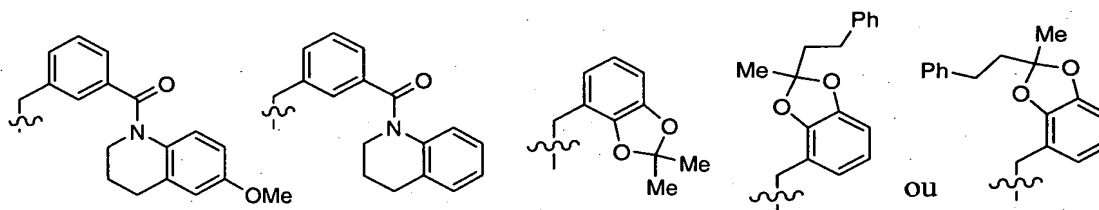
- 5 carboximetila, benzilaminocarboniletila, N-fenetilaminocarboniletila, N-benzil-N-metilaminocarboniletila, N-[(piridin-2-il)metil]aminocarboniletila, N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]aminoetila, N-(tiazol-2-ilmetil)aminocarboniletila,
- 10 N-(ciclopropilmetil)aminocarbonilmetila, benzila, fenetila, 2-fluorobenzila, 3-fluorobenzila, 4-fluorobenzila, 2-clorobenzila, 3-clorobenzila, 4-clorobenzila, 2-bromobenzila, 3-bromobenzila, 4-bromobenzila, 3-carboxibenzila, 3-carbamoilbenzila, 3-(N-metilcarbamoil)-benzila, 3-(N-etilcarbamoil)-benzila,
- 15 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-benzila, 3-tetrazolil-benzila, 2-metilbenzila, 3-metilbenzila, 4-metilbenzila, 3-trifluorometilbenzila, 4-trifluorometilbenzila, 2-aminobenzila, 3-aminobenzila, 2-nitrobenzila, 3-nitrobenzila, 4-nitrobenzila, 3-metoxibenzila, 4-metoxibenzila, 3-difluorometoxibenzila, 2-trifluorometoxibenzila, 3-trifluorometoxibenzila, 2-fenoxibenzila, 3-fenoxibenzila, 2-benziloxibenzila, 3-benziloxibenzila, 4-benziloxibenzila, 4-fenilcarbonilbenzila, 3-metoxicarbonilbenzila, 3-metilcarbonilamino-benzila, 2-fenilcarbonilamino-benzila, 2-benzilcarbonilamino-benzila, 3-benzilcarbonilamino-benzila, 3-(benzoil-metil-amino)-benzila, 3-(2-feniletil)carbonilamino-benzila, 2-fenilsulfonilamino-benzila,
- 20 3-fenilsulfonilamino-benzila, 3-[N-metil-N-fenilaminosulfonil]-benzila,
- 25

- 3-[benzenossulfonil-metil-amino]-benzila, 3-isobutilaminocarbonil-benzila,
 3-t-butilcarbonilamino-benzila, 3-isopentilaminocarbamoil-benzila,
 3-(2-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-(3-metilfenil)carbamoil-benzila,
 3-(4-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-(4-fluorofenil)carbamoil-benzila,
 5 3-(1-naftil)carbamoil-benzila, 3-benzilcarbamoil-benzila, 3-(4-
 clorofenil)metilcarbamoil-benzila, 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-benzila, 3-
 (2-feniletil)carbamoil-benzila,
 3-[2-(4-metoxifenil)etil]carbamoil-benzila, 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-
 benzila,
 10 3-[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil-benzila, 3-[2-(4-clorofenil)etil]carbamoil-
 benzila,
 3-[metil-(piridin-2-iletil)]carbamoil-benzila, 3-(3-fenilpropil)carbamoil-benzila,
 3-(etil-metil-carbamoil)-benzila, 3-(isopropil-metil-carbamoil)-benzila, 3-
 (isobutil-metil-carbamoil)-benzila, 3-(metil-fenil-carbamoil)-benzila, 3-[(metil-
 15 (3-metilfenil)-carbamoil]-benzila,
 3-[metil-(4-metilfenil)-carbamoil]-benzila, 3-(benzil-metil-carbamoil)-benzila,
 3-[(3-clorobenzil)-metil-carbamoil]-benzila, 3-[(4-clorobenzil)-metil-carbamoil]-
 benzila,
 3-[metil-fenetil-carbamoil]-benzila, 3-(etil-fenil-carbamoil)-benzila,
 20 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(4-fenil-piperidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(3,4-diidro-2 H-quinolin-1-ilcarbonil)- benzila, 3-[(2-metoxietil)-metil-
 carbamoil]-benzila,
 3-(4-metóxi-piperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-benzila,
 3-(morfolin-4-ilsulfonil)-benzila, 3-[(N-(2-metoxietil), N-metilamino)sulfonil]-
 25 benzila,
 3-(N,N-dimetilaminosulfonil)-benzila, 3-(azetidin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-(3-metóxi-azetidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(3-hidróxi-pirrolidin-1-ilcarbonil)-
 benzila,
 3-[(4-tetraidropirani)metilcarbonil]-benzila, 3-[(2-hidroxietil)-metil-carbamoil]-
 30 benzila,
 3-(3-hidróxi-azetidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)-
 benzila,

- 3-[4-(N,N-dimetilamino)-piperidin-1-ilcarbonil]-benzila, 3-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-[3-(N,N-dimetilamino)-pirrolidin-1-ilcarbonil]-benzila, 2-fenil-benzila,
- 3-fenil-benzila, 4-fenil-benzila, 3-fenetil-benzila, benziloximetila, benziltiometila, 1-naftilmetila, 2-naftilmetila, tiazol-4-ilmetila, pirid-2-ilmetila, pirid-3-ilmetila, pirid-4-ilmetila, 1-benzil-imidazol-4-ilmetila, benzotiazol-2-ilmetila, 3-[(2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonil)-benzila, (benziloxicarbonil)metila, (1-metilpirazol-3-il)metila, (1-metilpirazol-4-il)metila, (1-metilpirazol-5-il)metila, (3-metilpirazol-5-il)metila, (1-etilpirazol-4-il)metila,
- 10 (1-n-propilpirazol-4-il)metila, (1-isopropilpirazol-4-il)metila, 1-etilpirazol-3-ilmetila, 3-pirazolilmetila, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metila, (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metila, (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metila, (4-cloro-1-metil-3-pirazolil)metila, [1-(4-metoxibenzil)-pirazol-3-il]metila, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metila, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metila, [1-(4-metoxibenzil)-5-metil-pirazol-3-il]metila,
- 15 (3-trifluorometilpirazol-5-il)metila, [1-(4-metoxibenzil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metila, [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metila, [(1-metil-5-carbóxi)-pirazol-3-il]metila,
- 20 [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metila, [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metila, tiazol-2-ilmetila, tiazol-4-metila, (2-metoxipiridin-3-il)metila, (6-metoxipiridin-3-il)metila, (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metila, morfolin-4-ilcarbonilmetila, (2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonilmetila, N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila,
- 25 2-hidróxi-indan-5-ilmetila, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetila, piperazin-1-ilcarbonilmetila, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetila, pirrolidin-1-ilcarbonilmetila, 2-metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetila, aziridin-1-ilcarbonilmetila, [3-(4-metoxifenóxi)-azetidin-1-il]carbonilmetila, 2-hidroxi-etilaminocarbonilmetila, 2-metoxi-etilaminocarbonilmetila,
- 30 2-etoxi-etilaminocarbonilmetila, bis(2-metoxi-etil)aminocarbonilmetila, 4-dimetilaminopirrolidin-1-ilcarbonilmetila, (3-fenil-pirrolidin-1-

- il)carbonilmetila,
 (3,3-dimetil-piperidin-1-il)carbonilmetila, [2-(4-piridila)-pirrolidin-1-il]carbonilmetila, 4-clorofenilaminocarbonilmetila, 3-clorofenilcarbonilmetila, *N*-metil-*N*-benzilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, ciclopropilmetilaminocarbonilmetila, ciclopentilaminocarbonilmetila, (*trans*-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetila, *N,N*-dimetilaminoetilaminocarbonilmetila, *N*-((piridin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila, *N*-((piridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila,
 10 *N*-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetila, *N*-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonilmetila,
N-((6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila,
 (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)carbonilmetila, (tiomorfolin-4-il)carbonilmetila, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-3-ilmetila, 1 *H*-indol-3-ilmetila, 2,2-dioxo-2,3-diidro-1*H*-2λ⁶-benzo[*c*]tiofen-5-ilmetila, 4,4,4-trifluorobutila, ciclopropilmetila,
 15 (4-hidróxi)cicloexilmetila,
 4-oxo-cicloexilmetila, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)etila, 2-aminoetila,
 (1,3-diidro-isoindol-2-il)carbonilmetila, (4-acetil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)carbonilmetila,
 20 (4-(2-*N,N*-dietilaminoetil)-perhidro-1,4-diazepin-1-il)carbonilmetila,
 (6-oxo-7,10-diaza-triciclo[7,2,1,0^{2,7}]dodeca-2,4-dien-10-ilcarbonil)metila,
 (1,4-diaza-biciclo[3,2,2]nonano-4-carbonil)metila,
 (5-*t*-butoxicarbonil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)metila,
 (1-metil-hexaidro-pirrol[1,2-*a*]pirazin-2-ilcarbonil)metila,





7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de acordo com a Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes, em

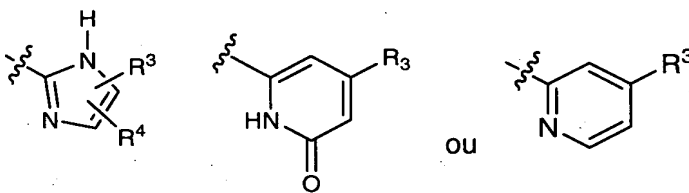
5 que:

A é 3-clorofenila, 3-bromofenila, 3-metilfenila, 3-metoxifenila, 2,5-diclorofenila, 5-cloro-2-fluorofenila, 5-bromo-2-fluorofenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 2-metil-5-clorofenila, 2-metóxi-5-clorofenila, 2-metiltio-5-clorofenila, 2-etiltio-5-clorofenila, 2-propiltio-5-clorofenila, 2-benziltio-5-clorofenila, 2-amino-5-clorofenila, 2-aminometil-5-clorofenila, 2,6-difluoro-3-metilfenila, 2-cloro-6-flúor-3-metilfenila, 2-flúor-6-cloro-3-metilfenila, 2,6-difluoro-3-clorofenila, 2,3-dicloro-6-nitrofenila, 5-cloro-2-tienila, 3,4-metilenodioxifenila, 2-metoxicarbonil-5-clorofenila,

15 6-clorobenzimidazol-4-ila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenila, 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila, 2-[(4-carbóxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenila,

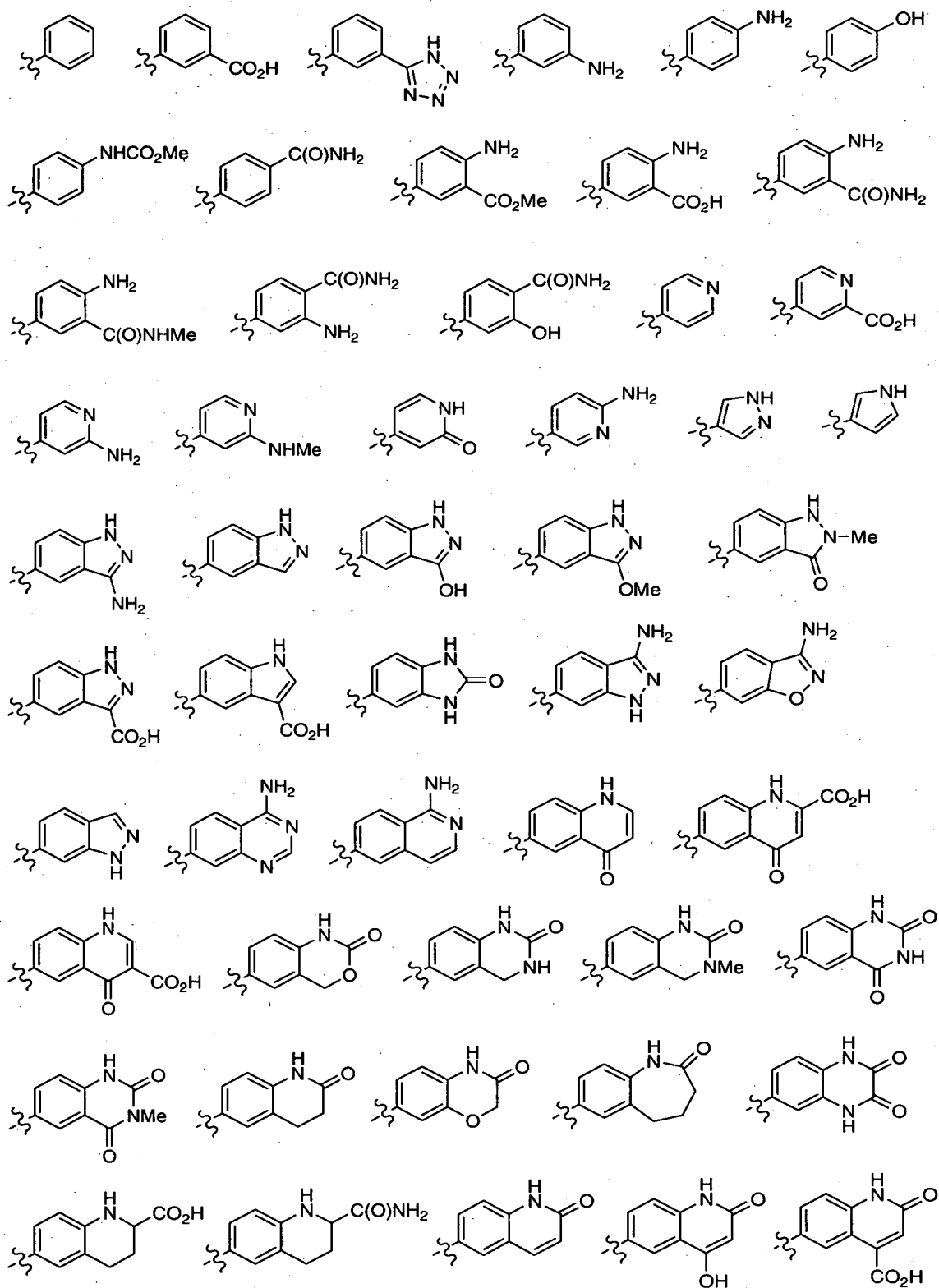
20 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenila, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-clorofenila, 2-(tetrazol-1-il)-3-flúor-5-metilfenila, ou 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenila;

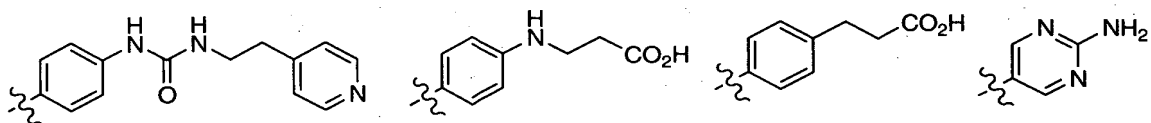
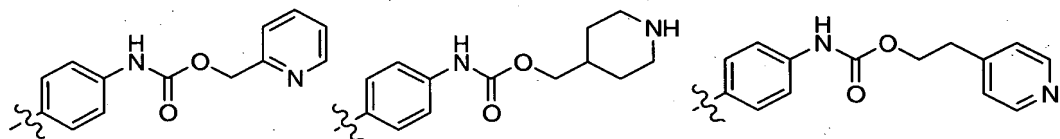
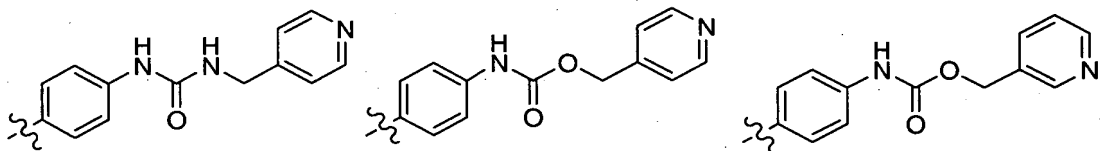
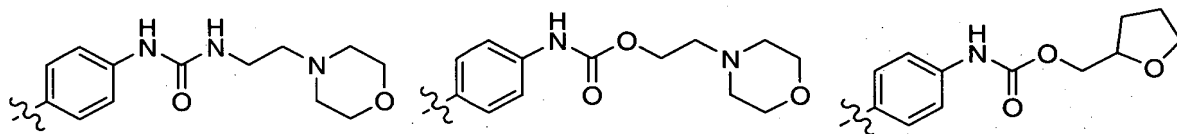
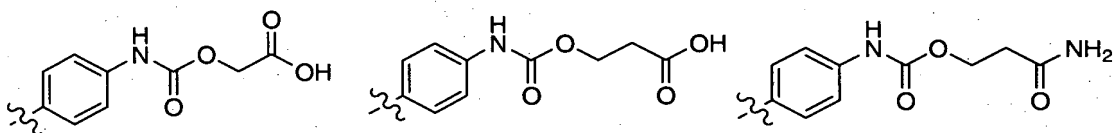
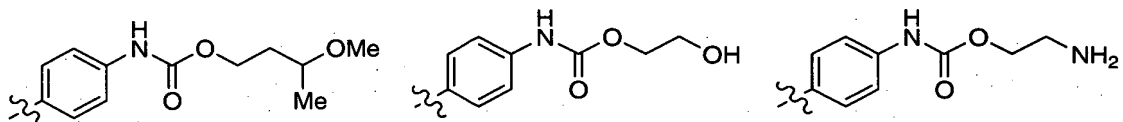
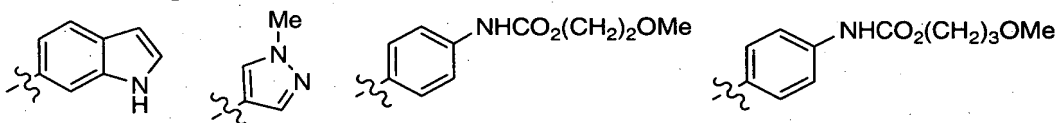
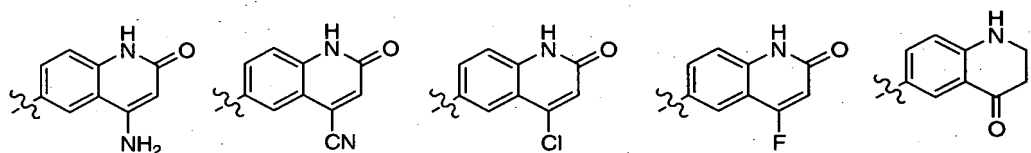
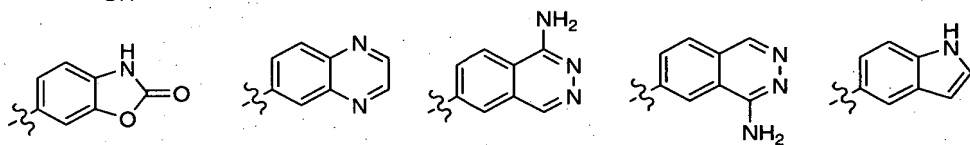
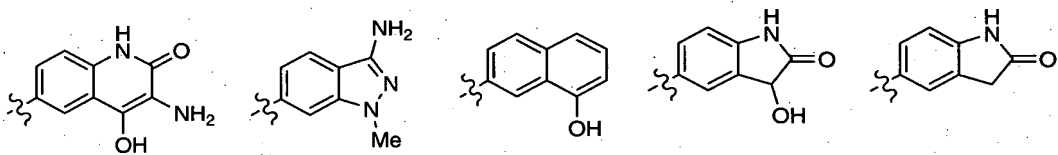
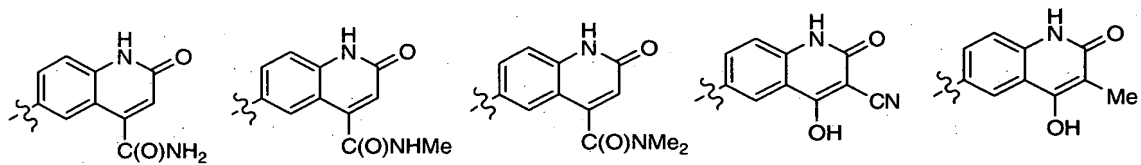
L_1 é $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C(Me)=CH-$, $-C\equiv C-$, ou $-CH_2NH-$;

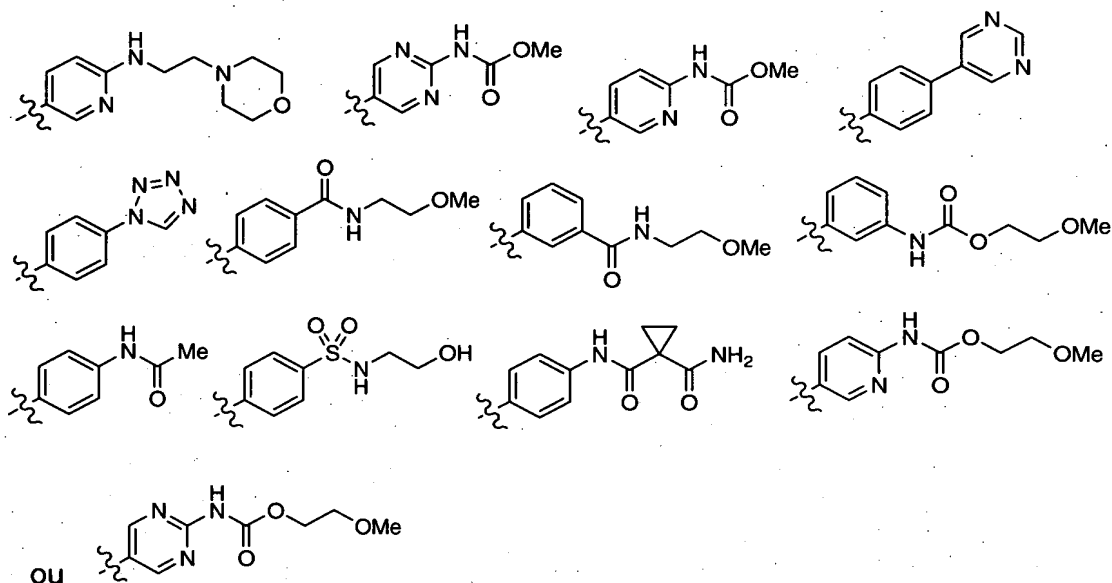


M é

R^3 é, independentemente em cada ocorrência,







R^4 é H, Me ou Cl; e

R^{11} é metila, carboximetila, ciclopropilmetila, benzila,

4-flúor-benzila, (benziloxicarbonil)metila, 3-carbóxi-benzila, 3-carbamoil-

5 benzila,

3-(N-metilcarbamoil)-benzila, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-benzila,

(1-metilpirazol-3-il)metila, (1-metilpirazol-4-il)metila, (1-etilpirazol-4-il)metila,

(1-n-propilpirazol-4-il)metila, (1-isopropilpirazol-4-il)metila, 1-etilpirazol-3-

ilmetila, 3-pirazolilmetila, 1-(4-metoxibenzil)-pirazol-3-il]metila, (1,5-

10 dimetilpirazol-3-il)metila,

(1,3-dimetilpirazol-5-il)metila, [1-(4-metoxibenzil)-5-metil-pirazol-3-il]metila,

(3-trifluorometilpirazol-5-il)metila, [1-(4-metoxibenzil)-3-trifluorometilpirazol-5-

il]metila,

(3-metilpirazol-5-il)metila, (1-metilpirazol-5-il)metila, (2-metoxipiridin-3-

15 il)metila, (6-metoxipiridin-3-il)metila, (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metila,

morfolin-4-ilcarbonilmetila,

N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-aminocarbonilmetila, N-((piridin-2-il)metil)-

aminocarbonilmetila, N-((piridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila,

N-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetila, N-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonil-

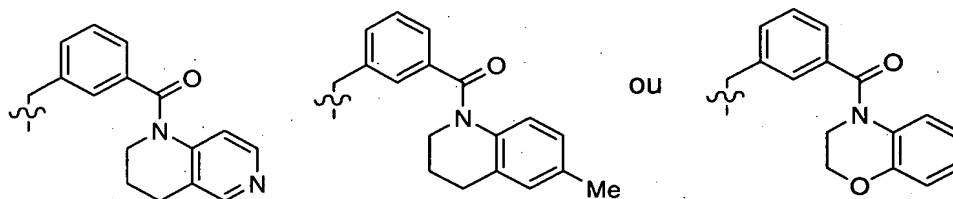
20 metila,

4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetila, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetila,

pirrolidin-1-ilcarbonilmetila, 2-metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetila, aziridin-1-

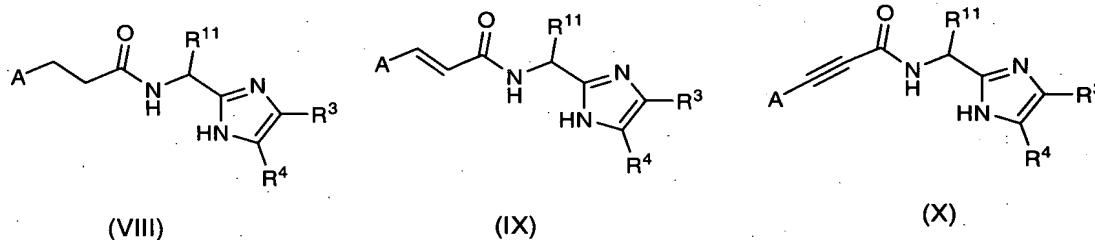
- ilcarbonilmetila,
 2-hidroxietilaminocarbonilmetila, 2-metoxietilaminocarbonilmetila,
 bis(2-metoxietil)aminocarbonilmetila, 4-dimetilaminopirrolidin-1-ilcarbonilme-
 tila,
- 5 4-clorofenilaminocarbonilmetila, 3-clorofenilcarbonilmetila,
N-metil-*N*-benzilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, ciclo-
 propilmetilaminocarbonilmetila, ciclopentilaminocarbonilmetila,
 (*trans*-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetila, *N,N*-dimetilaminoetilaminocar-
 bonilmetila,
- 10 1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)carbonilmetila, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-
 indol-3-ilmetila, 1 *H*-indol-3-ilmetila, 2,2-dioxo-2,3-diidro-1*H*-2 λ^6 -
 benzo[c]tiofen-5-ilmetila,
 (4-hidróxi)cicloexilmetila ou 4-oxo-cicloexilmetila, cicloexilmetila, fenetila, 2-
 fluorobenzila, 3-fluorobenzila, 2-clorobenzila, 3-(*N*-etilcarbamoil)-benzila, 3-
 15 metilbenzila, 4-metilbenzila, 3-metoxibenzila, 3-difluorometoxibenzila, 3-
 trifluorometóxi-benzila, 3-metoxicarbonilbenzila,
 3-metilcarbonilamino-benzila, 3-benzilcarbonilamino-benzila,
 3-(benzoil-metil-amino)-benzila, 3-(2-feniletil)carbonilamino-benzila,
 2-fenilsulfonilamino-benzila, 3-fenilsulfonilamino-benzila,
- 20 3-[*N*-metila, *N*-fenilaminosulfonil]-benzila, 3-(benzenossulfonil-metil-amino)-
 benzila, 3-(2-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-(3-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-
 (4-metilfenil)carbamoil-benzila, 3-(4-fluorofenil)carbamoil-benzila, 3-(1-
 naftil)carbamoil-benzila,
 3-benzilcarbamoil-benzila, 3-(4-clorofenil)metilcarbamoil-benzila,
- 25 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-benzila, 3-(2-feniletil)carbamoil-benzila,
 3-[2-(4-metoxifenil)etil]carbamoil-benzila, 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-
 benzila,
 3-[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil-benzila, 3-[2-(4-clorofenil)etil]carbamoil-
 benzila,
- 30 3-[metil-(piridin-2-iletil)]carbamoil-benzila, 3-(3-fenilpropil)carbamoil-benzila,
 3-(etil-metil-carbamoil)-benzila, 3-(isopropil-metil-carbamoil)-benzila, 3-
 (isobutil-metil-carbamoil)-benzila, 3-(metil-fenil-carbamoil)-benzila, 3-[(metil-

- (3-metilfenil)-carbamoil]-benzila,
 3-[metil-(4-metilfenil)-carbamoil]-benzila, 3-(benzil-metil-carbamoil)-benzila,
 3-[(3-clorobenzil)-metil-carbamoil]-benzila, 3-[(4-clorobenzil)-metil-carbamoil]-
 benzila,
 5 3-[metil-fenetil-carbamoil]-benzila, 3-(etil-fenil-carbamoil)-benzila,
 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(3,4-diidro-2 H-quinolin-1-ilcarbonil)-
 benzila,
 3-[(2-metoxietil)-metil-carbamoil]-benzila, 3-(4-metóxi-piperidin-1-ilcarbonil)-
 benzila, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-benzila, 3-(morfolin-4-ilsulfonil)-benzila,
 10 3-[(N-(2-metoxietil), N-metilamino)sulfonil]-benzila, 3-(N,N-dimetila-
 minosulfonil)-benzila, 3-(azetidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-(3-metóxi-azetidin-1-
 ilcarbonil)-benzila,
 3-(3-hidróxi-pirrolidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-[(4-tetraidropiranil)metilcarbonil]-
 benzila,
 15 3-[(2-hidroxietil)-metil-carbamoil]-benzila, 3-(3-hidróxi-azetidin-1-ilcarbonil)-
 benzila,
 3-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)-benzila, 3-[4-(N,N-dimetilamino)-piperidin-1-
 ilcarbonil]-benzila, 3-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-benzila,
 3-[3-(N,N-dimetilamino)-pirrolidin-1-ilcarbonil]-benzila, 1-naftilmetila,
 20 2-naftilmetila, tiazol-4-ilmetila, pirid-2-ilmetila, pirid-3-ilmetila, pirid-4-ilmetila,
 1-benzil-imidazol-4-ilmetila, benzotiazol-2-ilmetila, 3-[(2,6-dimetilmorfolin-1-
 ilcarbonil)-benzila, (benziloxicarbonil)metila, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metila,
 (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metila, (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metila,
 [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metila, [(1-metil-5-carbóxi)-pirazol-3-
 25 il]metila,
 [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metila, [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metila,
 tiazol-2-ilmetila, tiazol-4-metila, 2-hidróxi-indan-5-ilmetila, 2-
 etoxietilaminocarbonilmetila,
 4,4,4-trifluorobutila, N-((6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetila,
 30 (tiomorfolin-4-il)carbonilmetila, (2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonilmetila, pipe-
 razin-1-ilcarbonilmetila, (4-cloro-1-metil-3-pirazolil)metila,



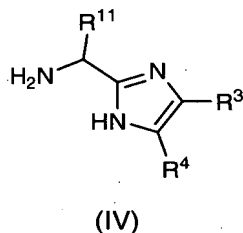
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado dos exemplos citados ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes.

5 9. Processo para preparar compostos de fórmulas (VIII), (IX) ou (X):



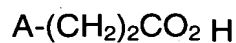
ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, ou solvato destes, em que A, R³, R⁴, e R¹¹ são como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende:

10 contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IV)



ou sais de HCl ou TFA destes, em que R³, R⁴, e R¹¹ são cada qual iguais ao definido na reivindicação 1;

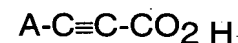
com ácidos carboxílicos de acordo com as fórmulas (V), (VI) ou (VII)



(V)



(VI)



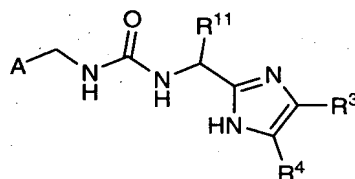
(VII)

em que A é igual ao como definido na reivindicação 1;

alternadamente, contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IV) com os correspondentes haletos de carbonila, preferivelmente cloretos de carbonila, ou com os correspondentes anidridos carboxílicos mistos dos ácidos

carboxílicos de acordo com a Fórmula (V), (VI) ou (VII) em solventes inertes, se apropriado, na presença de um agente de ativação ou acoplamento e/ou uma base para fornecer compostos de acordo com as fórmulas gerais (VIII), (IX) ou (X), respectivamente.

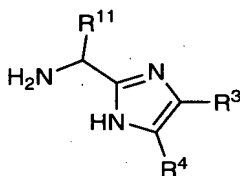
- 5 10. Processo para preparar compostos de acordo com a Fórmula (XII):



(XII)

ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, ou solvato destes, em que A, R³, R⁴, e R¹¹ são como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende:

- 10 contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IV)



(IV)

ou sais de HCl ou TFA destes, em que R³, R⁴, e R¹¹ são como definido na reivindicação 1;

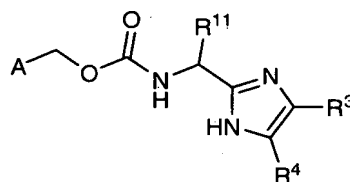
em um solvente inerte com p-nitrocloroformiato ou carbonildimidiazol para formar uma espécie de acilamina ativada, que é também reagida, ou in situ

- 15 ou após o isolamento, em um solvente inerte, se apropriado na presença de uma base, com aminas de acordo com a Fórmula ACH₂NH₂, em que A é como definido na reivindicação 1;

alternadamente, contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IV) com reagentes de isocianato de acordo com a Fórmula ACH₂N=C=O,

- 20 em que A é como definido na reivindicação 1, para fornecer compostos de acordo com as fórmulas gerais XII.

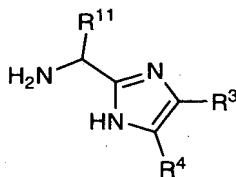
11. Processo para preparar compostos de Fórmula (XI):



(XI)

ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável, ou solvato destes, em que A, R³, R⁴, e R¹¹ são como definidos na reivindicação 1; caracterizado pelo fato de que compreende:

contatar os compostos de acordo com a Fórmula (IV)



(IV)

- 5 ou sais de HCl ou TFA destes, em que R³, R⁴, e R¹¹ são como definido na reivindicação 1;
com reagentes de cloroformiato de acordo com a Fórmula ACH₂OC(O)Cl em que A é como definido na reivindicação 1.

- 10 12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes.

- 15 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia.

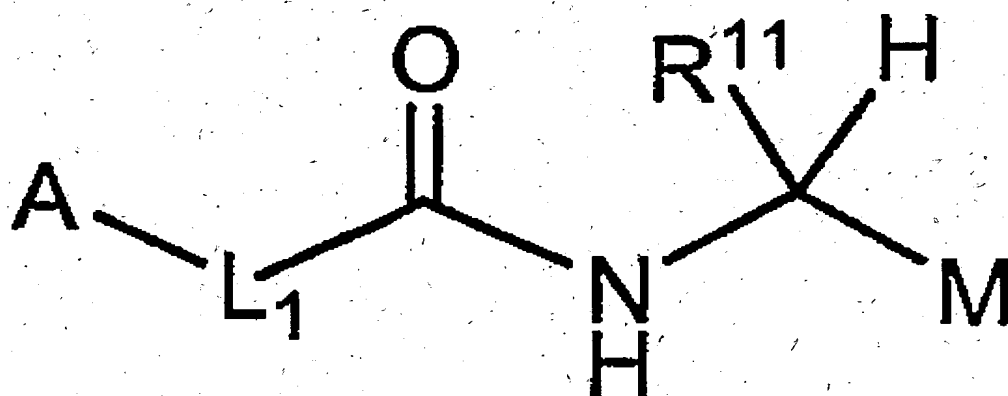
- 20 14. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos destes, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio tromboembólico.

15. Uso de um composto como definido na reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o distúrbio tromboembólico é selecionado do grupo que consiste em distúrbios tromboembólicos cardiovasculares arteri-

ais, distúrbios tromboembólicos cardiovasculares venosos, e distúrbios tromboembólicos nas câmaras do coração ou na circulação periférica.

16. Uso de um composto como definido na reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o distúrbio tromboembólico é selecionado de
- 5 angina instável, uma síndrome coronariana aguda, fibrilação atrial, primeiro infarto do miocárdio, recurrent infarto do miocárdio, morte súbita isquêmica, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial oclusiva periférica, trombose venosas, trombose de veia profunda, tromboflebite, embolismo arterial, trombose arterial coronariana,
- 10 trombose arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo dos rins, embolismo pulmonar, e trombose resultante de implantes médicos, dispositivos, ou procedimentos em que o sangue é exposto a uma superfície artificial que promove a trombose.

PI0620010-9

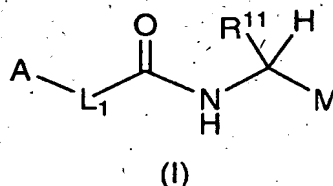


(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS ANÁLOGOS DE ARILPROPIONAMIDA, ARILACRILAMIDA, ARILPROPINAMIDA, OU ARILMETILURÉIA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS MESMOS".

A presente invenção fornece compostos de acordo com a Fórmula (I):



ou um estereoisômero, tautômero, sal farmacêuticamente aceitável ou forma de solvato dos mesmos, em que as variáveis A, L₁, M e R¹¹ são como definido aqui. Os compostos de acordo com a Fórmula (I) são inibidores seletivos de enzimas serina protease da cascata de coagulação e/ou sistema de ativação de contato; por exemplo trombina, fator Xa, fator XIa, fator IXa, fator VIIa e/ou calicreína de plasma. Em particular, ela refere-se a compostos que são inibidores de fator XIa seletivos ou inibidores duais de fXIa e calicreína de plasma. Esta invenção também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e métodos de tratar distúrbios tromboembólicos e/ou inflamatórios usando as mesmas.