



INPI
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0316732-1

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0316732-1

(22) Data do Depósito: 26/11/2003

(43) Data da Publicação do Pedido: 17/06/2004

(51) Classificação Internacional: C07D 207/14

(30) Prioridade Unionista: US 60/463,976 de 18/04/2003; US 60/429,605 de 27/11/2002

(54) Título: COMPOSTO DERIVADO DE 3-AMINOPIRROLIDINA E SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(73) Titular: INCYTE HOLDINGS CORPORATION. Endereço: 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US), 19803

(72) Inventor: CHU-BIAO XUE; BRIAN METCALE; HAO FENG; GANFENG CAO; TAISHING HUANG; CHANGSHENG ZHENG; DARIUS J. ROBINSON; AMY QI HAN

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 13/03/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 13/03/2018

Assinado digitalmente por:
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patente

15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO DERIVADO DE 3-AMINOPIRROLIDINA E SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

O presente pedido reivindica o benefício de prioridade dos pedidos provisórios U.S. Nºs de Série 60/429.605 e 60/463.976 da requerente depositados em 27 de novembro de 2002 e 18 de abril de 2003, respectivamente, cujos conteúdos são aqui incorporados a título de referência para todos os propósitos no mesmo grau como se eles fossem individualmente mencionados.

10 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a moduladores de receptor de quimiocina, por exemplo, antagonistas, e seu uso como agentes medicinais. A presente invenção refere-se ainda a compostos e métodos médicos de tratamento de inflamação e outros distúrbios especialmente aqueles associados com acúmulo de linfócito e monócito, tal como artrite reumatóide, lúpus, doenças enxerto versus hospedeiro e/ou rejeição de transplante. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a derivados de 3-aminopirrolidina e seu uso como moduladores de receptores de quimiocina.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se a compostos bioativos antiinflamatórios e imunomoduladores e suas composições farmacêuticas que agem através de antagonismo do receptor CCR2, (também conhecido como o receptor MCP-1), e então levando à inibição da Proteína-1 Quimioatraente de Monócito (MCP-1). Os novos compostos são os derivados de 3-aminopirrolidina. A invenção refere-se ainda a compostos para uso nas composições, a processos para sua preparação, a intermediários úteis na preparação e ao seu uso como agentes terapêuticos.

Os antagonistas/moduladores de receptor de quimiocina da invenção podem ser eficazes como agentes terapêuticos e/ou agentes de prevenção para doenças, tais como aterosclerose, asma, fibrose pulmonar, miocardite, colite ulcerativa, psoríase, asma, colite ulcerativa, nefrite (nefropatia), esclerose múltipla, lúpus, lúpus eritematoso sistêmico, hepatite, pancreatite, sarcoidose, transplante de órgão, doença de Crohn, endometriose, falência

cardíaca congestiva, meningite viral, infarto cerebral, neuropatia, doença de Kawasaki e sepsia onde a infiltração de tecido de leucócitos sangüíneos, tais como monócitos e linfócitos, desempenham um papel principal no início, progresso e manutenção da doença.

- 5 A presente invenção também provê compostos bioativos imunomoduladores e suas composições farmacêuticas que agem através de antagonismo do receptor CCR5.

Antecedentes da Invenção

- 10 A migração e transporte de leucócitos dos vasos sangüíneos para tecidos doentes parecem ser um componente crítico para o início de respostas inflamatórias de luta contra doenças normais. O processo, também conhecido como recrutamento de leucócito, está também relacionado com o início e progressão de doenças inflamatórias ameaçadoras à vida, bem como autoimunes debilitantes. A patologia resultante dessas doenças
- 15 deriva do ataque das defesas do sistema imune do corpo em tecidos normais. Desse modo, prevenção e bloqueio de recrutamento de leucócito para tecidos alvos em doença inflamatória e autoimune seriam uma abordagem altamente eficaz para intervenção terapêutica.

- 20 As classes diferentes de células de leucócito que estão envolvidas em respostas imunes celulares incluem monócitos, linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Na maioria dos casos, os linfócitos são a classe de leucócito que inicia, coordena e mantém respostas inflamatórias crônicas, e então são geralmente a classe mais importante de células para bloquear entrada em locais inflamatórios. Os linfócitos atraem monócitos para os locais de tecido, que, coletivamente com os linfócitos, são responsáveis pela
- 25 maioria do dano de tecido real que acontece em doença inflamatória. Infiltração dos linfócitos e/ou monócitos é sabida levar a uma ampla faixa de doenças crônicas, autoimunes, e também à rejeição de transplante de órgão. Essas doenças incluem, mas não estão limitadas a, artrite reumatóide, dermatite de contato crônica, doença inflamatória do intestino, lúpus, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, aterosclerose, psoríase, sarcoidose, fibrose pulmonar idiopática, dermatomiosite, penfigóide da pele e doenças rela-
- 30

cionadas (por exemplo, pênfigo vulgar, p. foliáceo, p. eritematoso), glomerulonefrite, vasculite, hepatite, diabetes, rejeição de aloenxerto e doença enxerto-versus-hospedeiro.

O processo através do qual os leucócitos deixam a corrente sangüínea e se acumulam nos locais inflamatórios e dão início a uma doença tem pelo menos três etapas que foram descritas como (1) rolagem "rolling", (2) ativação/adesão firme e (3) migração transendotelial [Springer, T.A., *Nature* 346:425-433 (1990); Lawrence e Springer, *Cell* 65:859-873 (1991); Butcher, E.C., *Cell* 67:1033-1036 (1991)]. A segunda etapa é mediada no nível molecular por receptores quimioatraentes. Receptores quimioatraentes na superfície de leucócitos então se ligam a citocinas quimioatraentes que são secretadas pelas células no local de dano ou infecção. Ligação de receptor ativa leucócitos, aumenta a capacidade de adesão das moléculas de adesão que fazem a mediação da migração transendotelial e promove migração direcionada das células em direção à fonte de citocina quimioatraente.

Citocinas quimiotáticas (fatores quimioatraentes/de ativação de leucócito) também conhecidas como quimiocinas, também conhecidas como intercrinas e citocinas SIS, são um grupo de fatores de polipeptídeo inflamatório/imunomodulador, de peso molecular de 6-15 kDa, que são liberados por uma ampla variedade de células tal como macrófagos, monócitos, eosinófilos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliais vasculares, células musculares lisas e células masto, em locais inflamatórios (revisado em Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998) e Rollins, *Blood*, 90, 909-928 (1997)). Também quimiocinas foram descritas em Oppenheim, J.J. e outros, *Annu. Rev. Immunol.*, 9:617-648 (1991); Schall e Bacon, *Curr. Opin. Immunol.*, 6:865-873 (1994); Baggiolini, M. e outros, e *Adv. Immunol.*, 55:97-179 (1994). As quimiocinas têm a habilidade em estimular a migração celular direcionada, um processo conhecido como quimiotaxia. Cada quimiocina contém quatro resíduos de cisteína (C) e duas ligações dissulfeto internas. As quimiocinas podem ser agrupadas em duas subfamílias, com base em se os dois resíduos cisteína amino terminal estão imediatamente adjacentes (família CC) ou separados por um aminoácido (família CXC). Essas diferenças se

relacionam com a organização das duas subfamílias em grupos de gene separados. Dentro de cada grupo de gene, as quimiocinas tipicamente mostram similaridades de sequência entre 25 a 60%. As quimiocinas CXC, tal como interleucina-8 (IL-8), proteína-2 de ativação de neutrófilo (NAP-2) e
 5 proteína de atividade estimuladora de crescimento de melanoma (MCSA) são quimiotáticas principalmente para neutrófilos e linfócitos T, enquanto que as quimiocinas CC, tal como RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , as proteínas quimiotáticas de monócito (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 e MCP-5) e as eotaxinas (-1 e -2) são quimiotáticas para, dentre outros tipos de célula, macrófagos, linfócitos T, eosinófilos, células dendríticas e basófilos. Existem também as
 10 quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C) e fractalcina (uma quimiocina CXXXC) que não se encaixam em nenhuma das subfamílias de quimiocina principais.

MCP-1 (também conhecida como MCAF (abreviação para fator
 15 quimiotático e de ativação de macrófago) ou JE) é uma quimiocina produzida por monócitos/macrófagos, células musculares lisas, fibroblastos e células endoteliais vasculares e causam migração celular e adesão celular de monócitos (vide, por exemplo, Valente, A.J. e outros, *Biochemistry*, 1988, 27, 4162; Matsushima, K. e outros, *J. Exp. Med.*, 1989, 169, 1485; Yoshimura, T. e
 20 outros, *J. Immunol.*, 1989, 142, 1956; Rollins, B.J. e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 1988, 85, 3738; Rollins, B.J. e outros, *Blood*, 1991, 78, 1112; Jiang, Y. e outros, *J. Immunol.*, 1992, 148, 2423; Vaddi, K. e outros, *J. Immunol.*, 1994, 153, 4721), linfócitos T de memória (vide, por exemplo, Carr, M.W. e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 1994, 91, 3652), linfócitos T (vide, por exemplo, Loetscher, P. e outros, *FASEB J.*, 1994, 8, 1055) e células
 25 assassinas naturais (vide, por exemplo, Loetscher, P. e outros, *J. Immunol.*, 1996, 156, 322; Allavena, P., e outros, *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 3233), bem como mediação da liberação de histamina pelos basófilos (vide, por exemplo, Alam, R., e outros, *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 723; Bischoff, S.C., e
 30 outros, *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 1271; Kuna, P., e outros, *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 489). Ainda, alta expressão de MCP-1 foi descrita em doenças onde o acúmulo de monócito/macrófago e/ou células T é imaginado ser im-

- portante no início ou progressão de doença, tal como aterosclerose (vide, por exemplo, Hayes, I.M., e outros, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, 397; Takeya, M. e outros, *Hum. Pathol.*, 1993, 24, 534; Yla-Herttuala, S., e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 5252; Nelken, N.A., *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 1121), artrite reumatóide (vide, por exemplo, Koch, A. E., e outros, *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 772; Akahoshi, T. e outros, *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 762; Robinson, E. e outros, *Clin. Exp. Immunol.*, 101, 398), nefrite (vide, por exemplo, Noris, M., e outros, *Lab. Invest.*, 1995, 73, 804; Wada, T. e outros., *Kidney Int.*, 1996, 49, 761; Gesualdo, L., e outros, *Kidney Int.*, 1997, 51, 155), nefropatia (vide, por exemplo, Saitoh A., e outros, *J. Clin. Lab. Anal.*, 1998, 12, 1; Yokoyama, H. e outros, *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 493), fibrose pulmonar, sarcoidose pulmonar (vide, por exemplo, Sugiyama, Y. e outros, *Internal Medicine*, 1997, 36, 856), asma (vide, por exemplo, Karina M. e outros, *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1997, 7, 254; Stephane T. H., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 1377; Sousa, A.R. e outros, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1994, 10, 142), esclerose múltipla (vide, por exemplo, McManus, C. e outros, *J. Neuroimmunol.*, 1998, 86, 20), psoríase (vide, por exemplo, Gillitzer, R. e outros, *J. Invest. Dermatol.*, 1993, 101, 127), doença inflamatória do intestino (vide, por exemplo, Grimm, M. C. e outros, *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59, 804; Reinecker, H. C. e outros, *Gastroenterology*, 1995, 106, 40), miocardite (vide, por exemplo, Seino, Y. e outros, *Cytokine*, 1995, 7, 301), endometriose (vide, por exemplo, Jolicoeur, C. e outros, *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 125), adesão intraperitoneal (vide, por exemplo, Zeyneloglu, H. B. e outros, *Human Reproduction*, 1998, 13, 1194), falência cardíaca congestiva (vide, por exemplo, Aurust, P. e outros, *Circulation*, 1998, 97, 1136), doença crônica do fígado (vide, por exemplo, Marra, F. e outros, *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 423), meningite viral (vide, por exemplo, Lahrtz, F. e outros, *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27, 2484), doença Kawasaki (vide, por exemplo, Wong, M. e outros, *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1179) e sepsia (vide, por exemplo, Salkowski, C. A e outros, *Infect. Immun.*, 1998, 66, 3569). Ainda, anticorpo anti-MCP-1 foi descrito mostrar um efeito inibidor ou um efeito terapêutico em modelos de animal de artrite reumatóide (vide, por exemplo,

- Schimmer, R.C. e outros, *J. Immunol.*, 1998, 160, 1466; Schrier, D.J., *Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 359; Ogata, H. e outros, *J. Pathol.*, 1997, 182, 106), esclerose múltipla (vide, por exemplo, Karpus, W. J. e outros, *J. Leukoc. Biol.*, 1997, 62, 681), nefrite (vide, por exemplo, Lloyd, C. M. e outros, *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1371; Wada, T., e outros, *FASEB J.*, 1996, 10, 1418), Asma (vide, por exemplo, Gonzalo, J.A. e outros, *J. Exp. Med.*, 1998, 188, 157; Lukacs, N.W., *J. Immunol.*, 1997, 158, 4398), aterosclerose (vide, por exemplo, Guzman, L. A. e outros, *Circulation*, 1993, 88 (supl.), 1-371), hipersensibilidade do tipo retardado (vide, por exemplo, Rand, M.L. e outros, *Am. J. Pathol.*, 1996, 148, 855), hipertensão pulmonar (vide, por exemplo, Kimura, H. e outros, *Lab. Invest.*, 1998, 78, 571), e adesão intraperitoneal (vide, por exemplo, Zeyneloglu, H.B. e outros., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, 438). Um antagonista de peptídeo de MCP-1, MCP-1(9-76) foi também descrito inibir artrite no modelo de camundongo (vide Gong, J.H., *J. Exp.*, 4 ed., 1997, 186, 131), bem como estudos em camundongos deficientes em MCP-1 mostraram que MCP-1 é essencial para recrutamento de monócito *in vivo* (vide Lu, B. e outros, *J. Exp. Med.*, 1998, 187, 601; Gu, L. e outros, *Moll. Cell*, 1998, 2, 275).

- A literature publicada indica que quimiocinas tal como MCP-1 e MIP-1 α atraem monócitos e linfócitos para locais de doença e fazem a mediação de sua ativação e então são imaginados estar intimamente envolvidos no início, progressão e manutenção de doenças envolvendo profundamente monócitos e linfócitos, tal como aterosclerose, restenose, artrite reumatóide, psoríase, asma, colite ulcerativa, nefrite (nefropatia), esclerose múltipla, fibrose pulmonar, miocardite, hepatite, pancreatite, sarcoidose, doença de Crohn, endometriose, falência cardíaca congestiva, meningite viral, infarto cerebral, neuropatia, doença Kawasaki e sepsia (vide, por exemplo, Rovin, B.H. e outros, *Am. J. Kidney. Dis.*, 1998, 31, 1065; Lloyd, C. e outros, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1998, 7, 281; Conti, P., e outros, *Allergy and Asthma Proc.*, 1998, 19, 121; Ransohoff, R. M., e outros, *Trends Neurosci.*, 1998, 21, 154; MacDermott, R.P. e outros, *Inflammatory Bowel Diseases*, 1998, 4, 54).

As quimiocinas se ligam a receptores de superfície de célula es-

pecíficos pertencentes à família de sete proteínas de domínio de transmembrana acopladas à proteína G (revisto em Horuk, *Trends. Pharm. Sci.*, 15, 159-165 (1994)) que são chamados "receptores de quimiocina". Quando da ligação de seus ligantes cognatos, os receptores de quimiocina transduzem

5 em sinal intracelular através das proteínas G triméricas associadas, resultando em, dentre outras respostas, um aumento rápido na concentração de cálcio intracelular, mudanças no formato celular, expressão maior de moléculas de adesão celular, desgranulação e promoção de migração celular.

Genes codificando receptores de quimiocinas específicas foram

10 clonados, e é sabido que esses receptores são sete receptores de transmembrana acoplados à proteína G presentes em várias populações de leucócito. Até agora, pelo menos cinco receptores de quimiocina CXC (CXCR1-CXCR5) e oito receptores de quimiocina CC (CCR1-CCR8) foram identificados. Por exemplo, IL-8 é um ligante para CXCR1 e CXCR2, MIP-1 α é aquele para

15 CCR1 e CCR5, e MCP-1 é aquele para CCR2A e CCR2B (para referência, vide, por exemplo, Holmes, W.E. e outros, *Science*, 1991, 253, 1278-1280; Murphy, P.M. e outros, *Science*, 253, 1280-1283; Neote, K. e outros, *Cell*, 1993, 72, 415-425; Charo, I.F. e outros., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 2752-2756; Yamagami, S. e outros, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994,

20 202, 1156-1162; Combadiere, C. e outros, *The Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270, 16491-16494, Power, C.A. e outros, *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 19495-19500; Samson, M. e outros, *Biochemistry*, 1996, 35, 3362-3367; Murphy, P.M., *Annual Review of Immunology*, 1994, 12, 592-633). Foi descrito que inflamação do pulmão e formação de granuloma são suprimidas em

25 camundongos deficientes em CCR1 (vide Gao, J.L. e outros, *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1959; Gerard, C. e outros, *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2022) e recrutamento de macrófagos e formação de lesão aterosclerótica menores em camundongos deficientes em CCR2 (vide Boring, L. e outros, *Nature*, 1998, 394, 894; Kuziel, W.A. e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1997, 94, 12053;

30 Kurihara, T. e outros., *J. Exp. Med.*, 1997, 186, 1757; Boring, L. e outros, *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2552).

Desse modo, drogas que inibem a ligação de quimiocinas, tal

como MCP-1 e/ou MIP-1 α a esses receptores, por exemplo, antagonistas de receptor de quimiocina, podem ser úteis como agentes farmacêuticos que inibem a ação de quimiocinas, tal como MCP-1 e/ou MIP-1 α sobre as células alvo, mas a técnica anterior é silenciosa com relação a derivados de 3-aminopirrolidina tendo tais efeitos farmacológicos. A identificação de compostos que modulam a função de CCR2 e/ou CCR5 representa uma excelente abordagem de construção de droga para o desenvolvimento de agentes farmacológicos para o tratamento de condições e doenças inflamatórias associadas com ativação de CCR2 e/ou CCR5, tal como artrite reumatóide, lúpus e outras doenças inflamatórias. A presente invenção provê uma necessidade há muito sentida no campo de moduladores e antagonistas de receptor de quimiocina.

Objetivos da Invenção

Com o acima em mente, é um importante objetivo da presente invenção prover antagonistas de receptor de quimiocina e moduladores de receptor de quimiocina para tratamento de artrite reumatóide.

Um outro objetivo principal da invenção é prover antagonistas de receptor de quimiocina e seu uso como agentes medicinais.

Um objetivo adicional da invenção é prover moduladores de receptor de quimiocina e seu uso como agentes medicinais.

Um objetivo adicional da presente invenção é prover derivados de 3-aminopirrolidina.

Um outro objetivo da invenção refere-se a compostos e métodos médicos de tratamento de inflamação.

Um objetivo adicional da invenção provê compostos bioativos antiinflamatórios e imunomoduladores e suas composições farmacêuticas que agem através de antagonismo do receptor CCR2.

Um objetivo adicional da invenção provê derivados de 3-aminopirrolidina e seu uso como moduladores de receptores de quimiocina.

Um objetivo ainda adicional da invenção provê derivados de 3-aminopirrolidina e seu uso no tratamento e prevenção de aterosclerose e restenose.

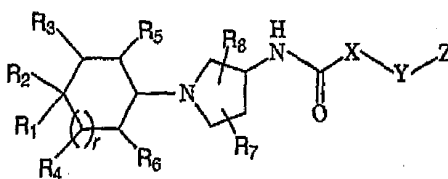
Um objetivo adicional da invenção provê derivados de 3-amino-pirrolidina e seu uso como moduladores do receptor CCR5.

Um outro objetivo principal da invenção provê compostos bioativos de 3-aminopirrolidina e suas composições farmacêuticas que agem através de antagonismo do receptor CCR5.

Outros objetivos e modalidades da presente invenção serão discutidos abaixo. No entanto, é importante notar que muitas modalidades adicionais da presente invenção não descritas nesse pedido podem no entanto se encaixar no espírito e escopo da presente invenção e/ou reivindicações.

10 Sumário da Invenção

A presente invenção provê, em sua modalidade mais ampla, compostos tendo a Fórmula I:



I

seus enantiômeros, diastereômeros, misturas enantiomericamente enriquecidas, suas misturas racêmicas, pró-drogas, formas cristalinas, formas não-cristalinas, suas formas amorfas, seus solvatos, seus metabólitos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde:

X é selecionado do grupo consistindo em arila, arila mono ou polissubstituída, heterociclo heteroarila, heteroarila mono ou polissubstituída, carbociclo, carbociclo mono ou polissubstituído $(CR_9R_{10})_n$ onde $n=0,5$;

20 Y é uma ligação ou é selecionado do grupo consistindo em oxigênio, enxofre, nitrogênio, ligação amida, ligação tioamida, sulfonamida, cetona, -CHOH-, -CHO-alkila, oxima ou uma uréia;

Z é selecionado do grupo consistindo em carbociclo, uma arila, heterociclo ou uma heteroarila, com 0-3 substituintes R_{11} onde R_{11} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: halogênio, alkila, alquênica, alquinila, alcóxi, alcóxialquila, alquiltioalquila, tioalquila, mono-, di- ou trihaloalquila, mono-, di- ou trialcóxi, nitro, amino, amino mono- ou dissubstitu-

ido, aminoalquila mono- ou dissubstituída, carboxila, carboxila esterificada, carboxamido, sulfonamida mono- ou dissubstituída, alquilcarbonila, alquilsulfonila cíclica, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquilcarbonila, alquilcarbonila cíclica, arilcarbonila, heteroarilcarbonila, tiocarboxamido, ciano e R_{11a} -arila ou

5 R_{11a} -heteroarila, onde R_{11a} é H, halogênio, OH, amino, amino mono- ou dissubstituído, mono-, di- ou tri-haloalquila, alcóxi, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, carboxamida, sulfonamida, carbamato, uréia ou ciano;

R_1 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: carbociclo, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, arilal-

10 quenila, heteroarilalquenila, arilalquinila, hetero-arilalquinila, arilaminocarbonila, heteroarilaminocarbonila, arilcarboxamido, heteroaril-carboxamido, arilureído, heteroarilureído, arilóxi, heteroarilóxi, arilalcóxi, heteroarilalcóxi, arilamino ou heteroarilamino e onde os ditos grupos carbociclo, heterociclo, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila podem ser substituídos com 0-3

15 substituintes R_{1a} , onde R_{1a} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: halogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcoxialquila, alquiltioalquila, hidroxialquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, nitro, amino, amino mono- ou dissubstituído, aminoalquila mono- ou dissubstituída, aminocarbonila, aminocarbonila mono- ou dissubstituída, a-

20 minocarbonila cíclica, aminossulfonila, aminossulfonila mono- ou dissubstituída, alquilcarbonila, alquilcarbonila cíclica, arilcarbonila, hetero-arilcarbonila, alquilsulfonila, alquilsulfonila cíclica, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, ácido carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, aril-carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquila,

25 heteroarilalquila, ariloxialquila, heteroariloxialquila, ariltioalquila, heteroariltioalquila, carbamato, carbamato mono- ou dissubstituído, R_{1b} -arila ou R_{1b} -heteroarila, onde R_{1b} é H, halogênio, OH, amino, amino mono- ou dissubstituído, mono-, di- ou tri-haloalquila, alcóxi, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, hidroxialquila, alcoxialquila, aminoalquila, aminoalquila mono- ou dissubstituída,

30 carboxamida, sulfonamida, carbamato, uréia ou ciano;

R_2 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, amino, amino mono- ou dissubstituído, OH, carboxila, carboxila esterificada,

carboxamida, carboxamida N-monossubstituída e carboxamida N,N-dissubstituída, ciano, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, tioalquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, halogênio, arila ou heteroarila;

5 opcionalmente R_1 e R_2 podem ser ligados um ao outro para formarem um espirociclo;

R_3 , R_4 , R_5 e R_6 são independentemente selecionados do grupo consistindo em: H, amino, OH, alquila, haloalquila, dihaloalquila, trihaloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcóxi e tioalquila, opcionalmente R_1 e R_3 podem ser ciclizados para formarem um carbociclo ou heterociclo tendo 0-3 substituintes R_a , onde R_a é selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila, alcóxi, tioalquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, nitro, amino, carboxila, carboxila esterificada, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arila e heterociclo mono, dissubstituídos ou polissubstituídos contendo opcionalmente 0-3 R_b , onde R_b é selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila, alcóxi, tioalquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, nitro, amino, carboxila, carboxila esterificada, carboxamido, tiocarboxamido e ciano;

 opcionalmente R_3 e R_4 ou R_5 e R_6 são ciclizados para formarem um sistema bicíclico em ponte tendo uma ponte etileno;

20 opcionalmente R_3 e R_6 são ciclizados para formarem um sistema bicíclico em ponte tendo um grupo metileno ou um grupo etileno ou um heteroátomo selecionado do grupo consistindo em N, O e S;

R_7 e R_8 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C_1 - C_8 alquila, opcionalmente C_1 - C_8 alquila pode ser interrompida por oxigênio ou enxofre; alcóxi, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, alcoxialquila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalcóxi, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, heteroariloxialquila, arilalcoxialquila ou heteroarilalcoxialquila;

 opcionalmente R_7 e R_8 podem ser ciclizados para formarem um espirocarbociclo ou espiroeterociclo;

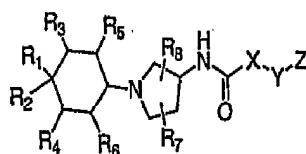
30 R_9 e R_{10} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, OH, amino, alcóxi, amino mono- ou dissubstituído, alquila, alque-

nila, alquinila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, um carbociclo ou um heterociclo;

opcionalmente R_9 e R_{10} podem ser ciclizados para formarem um carbociclo ou heterociclo; e

5 $r=0-3$.

A presente invenção também provê compostos da Fórmula II:

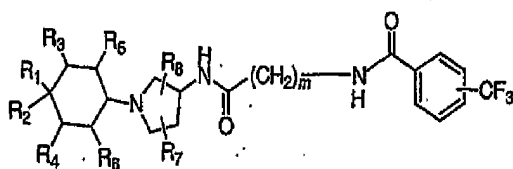


II

onde X, Y, Z e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e R_8 são conforme descrito em mais detalhes abaixo com relação à descrição das modalidades preferidas; por questão de sumário é suficiente dizer que cada um dos grupos substituintes é definido como um subconjunto mais preferido do grupo substituinte correspondente conforme definido para os compostos da Fórmula I.

10

A presente invenção refere-se também a um composto da Fórmula III:



III

onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e R_8 e m são descritos em mais detalhes abaixo com relação à descrição das modalidades preferidas; por questão de sumário é suficiente dizer que cada um dos grupos substituintes é definido como um subconjunto mais preferido do grupo substituinte correspondente conforme definido para os compostos da Fórmula I.

15

A presente invenção também refere-se a composições farmacêuticas que compreendem compostos antiinflamatórios e/ou imunomoduladores das Fórmulas I, II e III conforme mostrado acima, que agem através de antagonismo do receptor CCR2, (também conhecido como o receptor MCP-1),

20

desse modo inibindo a Proteína-1 Quimioatraente de Monócito (MCP-1).

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreendem compostos antiinflamatórios e/ou imunomoduladores da Fórmula I, II ou III conforme acima mostrado, que agem através de antagonismo do receptor CCR5 (também conhecido como o receptor MCP-1), desse modo inibindo a Proteína-1 Quimioatraente de Monócito (MCP-1).

A presente invenção refere-se também a compostos da Fórmula I, II ou III que são moduladores da função de receptor de quimiocina CCR2 e são úteis na prevenção ou tratamento de condições e doenças inflamatórias, tal como artrite reumatóide, doenças alérgicas, psoríase, dermatite atópica, lúpus e asma.

A presente invenção também descreve compostos das Fórmulas I, II e III que são moduladores da função do receptor de quimiocina CCR5 e são úteis na prevenção ou tratamento de condições e doenças inflamatórias, tal como artrite reumatóide, doenças alérgicas, psoríase, dermatite atópica, lúpus e asma.

A invenção refere-se ainda a um método para modulação da atividade de receptor de quimiocina em um mamífero compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I, II ou III.

A invenção provê também composições farmacêuticas compreendendo compostos selecionados do grupo das Fórmulas I, II e III e o uso desses compostos e composições na prevenção ou tratamento de doenças onde os receptores de quimiocina CCR2 estão envolvidos.

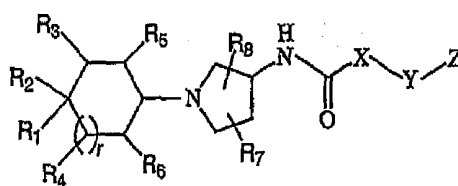
A invenção provê ainda composições farmacêuticas compreendendo compostos selecionados do grupo das Fórmulas I, II e III e o uso desses compostos e composições na prevenção ou tratamento de doenças onde os receptores de quimiocina CCR5 estão envolvidos.

A invenção provê ainda um método para o tratamento de inflamação, artrite reumatóide, lúpus, lúpus eritematoso sistêmico, aterosclerose, restenose, distúrbios imunes e rejeição de transplante em um mamífero com necessidade compreendendo administrar a tal mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica contendo um

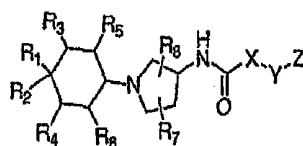
composto de acordo com as Fórmulas I, II e III em mistura com um excipiente, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

Descrição das Modalidades Preferidas

A presente invenção refere-se a compostos tendo as estruturas químicas I e II que seguem:



I



II

seus enantiômeros, diastereômeros, misturas enantiomericamente enriquecidas, suas misturas racêmicas, pró-drogas, formas cristalinas, formas não-cristalinas, suas formas amorfas, seus solvatos, seus metabólitos e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, onde:

X é selecionado do grupo consistindo em arila, arila mono ou polissubstituída, heterociclo heteroarila, heteroarila mono ou polissubstituída, carbociclo, carbociclo mono ou polissubstituído $(CR_9R_{10})_n$ onde $n=0,5$;

Y é uma ligação ou é selecionado do grupo consistindo em oxigênio, enxofre, nitrogênio, ligação amida, ligação tioamida, sulfonamida, cetona, -CHOH-, -CHO-alquila, oxima ou uma uréia;

Z é selecionado do grupo consistindo em carbociclo, uma arila, heterociclo ou uma heteroarila com 0-3 substituintes R_{11} onde R_{11} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: halogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcoialquila, alquiltioalquila, tioalquila, mono-, di- ou trihaloalquila, mono-, di- ou trialoalcóxi, nitro, amino, amino mono- ou dissubstituído, aminoalquila mono- ou dissubstituída, carboxila, carboxila esterificada, carboxamido, carboxamido mono- ou dissubstituído, carbamato, car-

bamato mono- ou dissubstituído, sulfonamida, sulfonamida mono- ou dissubstituída, alquilcarbonila, alquilsulfonila cíclica, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquilcarbonila, alquilcarbonila cíclica, arilcarbonila, heteroarilcarbonila, tiocarboxamido, ciano e R_{11a} -arila ou R_{11a} -heteroarila, onde R_{11a} é H, halogênio, OH, amino, amino mono- ou dissubstituído, mono-, di- ou tri-haloalquila, alcóxi, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, carboxamida, sulfonamida, carbamato, uréia ou ciano;

R_1 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: carbociclo, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, arilalquenila, heteroarilalquenila, arilalquinila, hetero-arilalquinila, arilaminocarbonila, heteroarilaminocarbonila, arilcarboxamido, heteroaril-carboxamido, arilureído, heteroarilureído, arilóxi, heteroarilóxi, arilalcóxi, heteroarilalcóxi, arilamino ou heteroarilamino e onde os ditos grupos carbociclo, heterociclo, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila podem ser substituídos com 0-3 substituintes R_{1a} , onde R_{1a} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: halogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcóxi-alquila, alquiltioalquila, hidroxialquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, nitro, amino, amino mono- ou dissubstituído, aminoalquila mono- ou dissubstituída, aminocarbonila, aminocarbonila mono- ou dissubstituída, aminocarbonila cíclica, aminossulfonila, aminossulfonila mono- ou dissubstituída, alquilcarbonila, alquilcarbonila cíclica, arilcarbonila, hetero-arilcarbonila, alquilsulfonila, alquilsulfonila cíclica, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, ácido carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, aril-carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquila, heteroarilalquila, ariloxialquila, heteroariloxialquila, ariltioalquila, heteroariltioalquila, carbamato, carbamato mono- ou dissubstituído, R_{1b} -arila ou R_{1b} -heteroarila, onde R_{1b} é H, halogênio, OH, amino, amino mono- ou dissubstituído, mono-, di- ou tri-haloalquila, alcóxi, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, hidroxialquila, alcóxi-alquila, aminoalquila, aminoalquila mono- ou dissubstituída, carboxamida, sulfonamida, carbamato, uréia ou ciano;

R_2 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H, amino, amino mono- ou dissubstituído, OH, carboxila, carboxila esterifica-

da, carboxamida, carboxamida N-monossobstituída e carboxamida N,N-disubstituída, ciano, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, tioalquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, halogênio, arila ou heteroarila;

opcionalmente R_1 e R_2 podem ser ligados um ao outro para formarem um espirociclo;

R_3 , R_4 , R_5 e R_6 são independentemente selecionados do grupo consistindo em: H, amino, OH, alquila, haloalquila, dihaloalquila, trihaloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, mono-, di- ou trihaloalcóxi e tioalquila,

opcionalmente R_1 e R_3 podem ser ciclizados para formarem um carbociclo ou heterociclo tendo 0-3 substituintes R_a , onde R_a é selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila, alcóxi, tioalquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, nitro, amino, carboxila, carboxila esterificada, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arila e heterociclo mono, dissobstituídos ou polissobstituídos contendo opcionalmente 0-3 R_b , onde R_b é selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila, alcóxi, tioalquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, nitro, amino, carboxila, carboxila esterificada, carboxamido, tiocarboxamido e ciano;

opcionalmente R_3 e R_4 ou R_5 e R_6 são ciclizados para formarem um sistema bicíclico em ponte tendo uma ponte etileno;

opcionalmente R_3 e R_6 são ciclizados para formarem um sistema bicíclico em ponte tendo um grupo metileno ou um grupo etileno ou um heteroátomo selecionado do grupo consistindo em N, O e S;

R_7 e R_8 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C_1 - C_8 alquila, opcionalmente C_1 - C_8 alquila pode ser interrompida por oxigênio ou enxofre; alcóxi, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, alcóxi, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, alcoxialquila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalcóxi, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, heteroariloxialquila, arilalcóxi ou heteroarilalcóxi;

opcionalmente R_7 e R_8 podem ser ciclizados para formarem um espirocarbociclo ou espiroeterociclo;

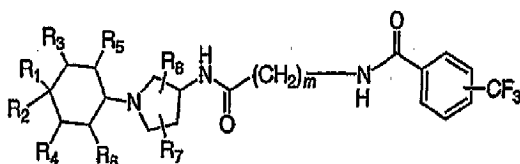
R_9 e R_{10} são independentemente selecionados do grupo consis-

tindo em H, OH, amino, alcóxi, amino mono- ou dissustituído, alquila, alquenila, alquinila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, um carbociclo ou um heterociclo;

opcionalmente R_9 e R_{10} podem ser ciclizados para formarem um carbociclo ou heterociclo; e

$r=0-3$.

A presente invenção refere-se também a um composto da Fórmula III:



III

seus enantiômeros, diastereômeros, misturas enantiomericamente enriquecidas, suas misturas racêmicas, pró-drogas, formas cristalinas, formas não-cristalinas, suas formas amorfas, seus solvatos, seus metabólitos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde:

R_1 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: um carbociclo, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, arilalquenila, heteroarilalquenila, arilalquinila, hetero-arilalquinila, arilaminocarbonila, heteroarilaminocarbonila, arilcarboxamido, heteroaril-carboxamido, arilureído, heteroarilureído, arilóxi, heteroarilóxi, arilalcóxi, heteroarilalcóxi, arilamino ou heteroarilamino e onde os ditos grupos carbociclo, heterociclo, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila podem ser substituídos com 0-3 substituintes R_{1a} , onde R_{1a} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: halogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcoxialquila, alquiltioalquila, hidroxialquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, nitro, amino, amino mono- ou dissustituído, aminoalquila mono- ou dissustituída, aminocarbonila, aminocarbonila mono- ou dissustituída, aminocarbonila cíclica, aminossulfonila, aminossulfonila mono- ou dissustituída, alquilcarbonila, alquilcarbonila cíclica, arilcarbonila, hetero-arilcarbonila, alquilsulfonila, alquilsulfonila cíclica, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, áci-

do carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, aril-carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquila, heteroarilalquila, ariloxialquila, heteroariloxialquila, ariltioalquila, heteroariltioalquila, carbamato, carbamato mono- ou dissustituído, R_{1b} -arila ou

5 R_{1b} -heteroarila, onde R_{1b} é H, halogênio, OH, amino, amino mono- ou dissustituído, mono-, di- ou tri-haloalquila, alcóxi, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, hidroxialquila, alcoxialquila, aminoalquila, aminoalquila mono- ou dissustituída, carboxamida, sulfonamida, carbamato, uréia ou ciano;

R_2 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: H,

10 amino, amino mono- ou dissustituído, OH, carboxila, carboxila esterificada, carboxamida, carboxamida N-monossustituída e carboxamida N,N-dissustituída, ciano, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, tioalquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, halogênio, arila ou heteroarila;

opcionalmente R_1 e R_2 podem ser ligados um ao outro para formarem um espirociclo;

15

R_3 , R_4 , R_5 e R_6 são independentemente selecionados do grupo consistindo em: H, amino, OH, alquila, haloalquila, dihaloalquila, trihaloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcóxi e tioalquila,

20 opcionalmente R_1 e R_3 podem ser ciclizados para formarem um carbociclo ou heteroarila tendo 0-3 substituintes R_a , onde R_a é selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila, alcóxi, tioalquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, nitro, amino, carboxila, carboxila esterificada, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arila e heterociclo mono,

25 dissustituídos ou polissustituídos contendo opcionalmente 0-3 R_b , onde R_b é selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila, alcóxi, tioalquila, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, nitro, amino, carboxila, carboxila esterificada, carboxamido, tiocarboxamido e ciano;

opcionalmente R_3 e R_4 ou R_5 e R_6 são ciclizados para formarem

30 um sistema bicíclico em ponte tendo uma ponte etileno;

opcionalmente R_3 e R_6 são ciclizados para formarem um sistema bicíclico em ponte tendo um grupo metileno ou um grupo etileno ou um hete-

roátomo selecionado do grupo consistindo em N, O e S;

R_7 e R_8 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_8 alquila, opcionalmente C_1-C_8 alquila pode ser interrompida por oxigênio ou enxofre; alcóxi, mono-, di- ou tri-haloalquila, mono-, di- ou tri-haloalcóxi, alcoxialquila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalcóxi, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, heteroariloxialquila, arilalcoxialquila ou heteroarilalcoxialquila;

opcionalmente R_7 e R_8 podem ser ciclizados para formarem um espirocarbociclo ou espiroeterociclo; e

10 $m=0-5$.

Conforme acima definido, com relação a compostos das Fórmulas I e II, X é selecionado do grupo consistindo em arila, arila mono ou polissubstituída, heterociclo, heteroarila, heteroarila mono ou polissubstituída, carbociclo, carbociclo mono ou polissubstituído $(CR_9R_{10})_n$ onde $n=0-5$. O

15 termo grupos arila pretende incluir grupos carbocíclicos aromáticos, tal como fenila, bifenilila, indenila, naftila e aromático fundido a heterocíclicos, tal como 2-benzotienila, 3-benzotienila, 2-benzofuranila, 3-benzofuranila, 2-indolila, 3-indolila, 2-quinolinila, 3-quinolinila, 2-benzotiazol, 2-benzoxazol, 2-benzimidazol, 1-isoquinolinila, 4-quinolinila, 1-isoindolila, 3-isoindolila e acridinila.

20 O termo heterocíclico pretende incluir anéis aromáticos e não-aromáticos, por exemplo, contendo de 3 a 20, de preferência de 4 a 10 átomos no anel, pelo menos um dos quais é um heteroátomo, tal como oxigênio, enxofre, fósforo ou nitrogênio. Exemplos de tais grupos incluem furila, tienila, pirrolila, pirrolidinila, imidazolila, triazolila, tiazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila,

25 pirazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzotienila ou benzofurila. Outros exemplos incluem anéis heterocíclicos não-aromáticos que são anéis carbocíclicos não-aromáticos que incluem um ou mais heteroátomos, tal como nitrogênio, oxigênio ou enxofre no anel. O anel pode ser de cinco, seis,

30 sete ou oito membros. Exemplos incluem 2-tetraidrofuranila, 3-tetraidrofuranila, 2-tetraidrotiofenila, 3-tetraidrotiofenila, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila,

3-pirrolidinila, 1-piperazinila, 2-piperazinila, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-piperidinila e 4-tiazolidinila. Nos casos onde X e Z têm o mesmo significado, então as definições idênticas se aplicam às suas definições. Ainda, quando os grupos heteroarila ou heterocíclicos são heterociclos contendo nitrogênio, o nitrogênio pode ser modificado para existir na forma do $N \rightarrow O^-$ (N óxidos) e tais óxidos pretendem ser incluídos no escopo da presente invenção. Nos casos de heterociclos contendo enxofre, os óxidos de enxofre também pretendem estar incluídos no escopo da presente invenção.

Os substituintes nos grupos arila, grupos arilalquila, grupos heteroarila, grupo heteroarilalquila e grupos heterocíclicos da invenção são selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila, alcóxi, monoaloalcóxi, dialoalcóxi, trialoalcóxi, tioalquila e monoaloalquila, dihaloalquila, trihaloalquila, nitro, amino, carboxila, carboxila esterificada, carboxamida, tiocarboxamida e ciano. Mais em particular os substituintes podem ser também selecionados do grupo consistindo em trifluormetila, C_{1-4} alquila, halo, trifluormetóxi, fluormetóxi, difluormetóxi, C_{1-5} alcóxi, C_{1-5} alcanoíla, C_{1-5} alcanoilóxi, C_{1-5} alquilamino, di(C_{1-5} alquil)-amino, C_{1-5} alcanoilamino, nitro, carbóxi, carbamoíla, C_{1-5} alcóxicarbonila, tiol, C_{1-5} sulfonamido, carbamoil C_{1-5} alquila, N-(C_{1-5} alquil)carbamoil C_{1-5} alquila, N-(C_{1-5} alquil)₂ carbamoil- C_{1-5} alquila, hidróxi C_{1-5} alquila ou C_{1-5} alcóxi C_{1-4} alquila.

O termo halo ou halogênio, sozinhos ou como parte de um outro substituinte, significa, a menos que de outro modo declarado, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Similarmente, termos, tal como haloalquila, pretendem incluir monoaloalquila e polialoalquila. Por exemplo, o termo halo(C_{1-4}) alquila pretende incluir trifluormetila, 2,2,2-trifluoretila, 4-clorobutila, 3-bromopropila e similar.

O termo alquila quando usado sozinho ou como um sufixo inclui estruturas de cadeia reta e ramificadas, tal como grupos alquila primários, grupos alquila secundários e grupos alquila terciários. Esses grupos podem conter até 15, de preferência até 8 e com mais preferência até 4 átomos de carbono. Similarmente, os termos alquenila e alquinila referem-se a estruturas de cadeia reta ou ramificadas insaturadas contendo, por exemplo, de a

partir de 2 a 12, de preferência de a partir de 2 a 6 átomos de carbono. Porções cíclicas, tal como cicloalquila, cicloalquenila e cicloalquinila são similares em natureza mas têm pelo menos 3 átomos de carbono. Exemplos de radicais hidrocarbono saturados incluem grupos, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, sec-butila, ciclohexila, (ciclohexil) metila, ciclopropilmetila, homólogos e isômeros de, por exemplo, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila e similar. Exemplos de grupos, alquila insaturados incluem vinila, 2-propenila, crotila, 2-isopentenila, 2-(butadienila), 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienila), etinila, 1- e 3-propinila, 3-butinila e os homólogos e isômeros superiores. No presente pedido, cicloalquila pretende também incluir grupos adamantila e outros compostos em ponte. Os termos alcóxi, alquilamino e alquiltio (ou tioalcóxi) são usados em seu sentido convencional e referem-se àqueles grupos ligados ao restante da molécula através de um átomo de oxigênio, um grupo amino ou um átomo de enxofre, respectivamente. Desse modo, termos, tal como alcóxi e tioalquila compreendem porções alquila conforme acima definido ligadas à funcionalidade apropriada.

Outros substituintes adequados que podem ser usados em muitos anéis de carbono da presente invenção, tal como anel heterocíclico cicloalifático, aromático, não-aromático ou grupo benzila incluem, por exemplo, -OH, halogênio (-Br, -Cl, -I e -F) -O(grupo alifático, alifático substituído, benzila, benzila substituído, fenila, fenila substituído, aromático ou aromático substituído), -CN, -NO₂, -COOH, -NH₂, -NH(grupo alifático, grupo alifático substituído, benzila, benzila substituído, fenila, fenila substituído, aromático ou aromático substituído), -N(grupo alifático, grupo alifático substituído, benzila, benzila substituída, fenila, fenila substituída, aromático ou aromático substituído)₂, -COO(grupo alifático, grupo alifático substituído, benzila, benzila substituída, fenila, fenila substituída, aromático ou aromático substituído), -CONH₂, -CONH(grupo alifático, grupos alifático substituído, benzila, benzila substituído, fenila, fenila substituído, aromático ou aromático substituído)), -SH, -S(grupo alifático, alifático substituído, benzila, benzila substituído, fenila, fenila substituído, aromático ou aromático substituído) e -NH—C = NH)-

NH₂. Um anel heterocíclico não-aromático substituído, grupo benzílico ou grupo aromático pode ter também um grupo alifático ou alifático substituído como um substituinte. Um grupo alquila substituído ou alifático pode ser também um anel heterocíclico não-aromático, grupo benzila, benzila substituído, aromático ou aromático substituído como um substituinte. Um anel heterocíclico não-aromático substituído pode ter também =O, =S, =NH ou =N(grupo alifático, aromático ou aromático substituído) como um substituinte. Um anel heterocíclico alifático substituído, aromático substituído, não-aromático substituído ou grupo benzila substituído pode ter mais de um substituinte.

O substituinte carbociclo conforme definido por R₁ pretende incluir cicloalquila de 3-10 átomos de carbono e sistemas em ponte bicíclicos e multicíclicos, tal como norbornanila, adamantila e biciclo[2.2.2]octila. O substituinte carbociclo conforme definido em R₁ pode ser também ainda substituído com um anel heterociclo ou heteroarila, tal como piridila, pirrolidinila e todos aqueles definidos sob X acima.

Exemplos específicos de substituintes R₁ incluem fenila, piridin-2-ila, 4-metilfenila, 3-metil-fenila, 2-metilfenila, 4-bromofenila, 3-bromofenila, 4-clorofenila, 3-cloro-fenila, 4-trifluormetilfenila, 3-trifluormetilfenila, 2-trifluormetilfenila, 2-metoxifenila, 3-piridila, 4-piridila, 2-metóxi-5-piridila, 2-etóxi-5-piridila, 3,4-metilenodioxifenila, 4-fluorfenila, 3-trifluormetil-1H-pirazol-1-ila, 3-fluorfenila, 4-metoxifenila, 3-metoxifenila, piridin-4-ila, piridin-3-ila, 5-metilpiridin-2-ila, 6-metilpiridin-2-ila, quinolin-4-ila, 3-metil-1H-pirazol-1-ila, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ila, 4-trifluormetilfenila, 3-trifluormetilfenil, 3,4 metileno-dioxifenila, 4-cianofenila, 4-(metilaminocarbonil)fenila, 1-oxidopiridin-4-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, 4-metilpiridin-2-ila, 5-metil-piridin-2-ila, 6-metilpiridin-2-ila, 6-metoxipiridin-2-ila, 6-metoxipiridin-3-ila, 6-metilpiridin-3-ila, 6-etilpiridin-3-ila, 6-isopropilpiridin-3-ila, 6-ciclopropilpiridin-3-ila, 1-oxidopiridin-3-ila, 1-oxidopiridin-2-ila, 3-cianofenila, 3-(metilaminocarbonil)-fenila, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenila, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-ila, 6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-ila, 4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)fenila, 6-(azetin-1-il)piridin-3-ila, 5-cianopiridin-2-ila, 6-cianopiridin-3-ila, 5-(metóxi-metil)piridin-2-ila, 5-(1-hidróxi

- 1-metiletil)piridin-2-ila, 5-dimetilaminometila, 4-etilaminocarbonilfenila, 4-isopropilaminocarbonilfenila, 4-terc-butilamino-carbonilfenila, 4-dimetilaminocarbonil-fenila, 4-(azetidin-1-il)carbonilfenila, 4-(pirrolidin-il)carbonilfenila, 4-(morfolin-4-il)carbonilfenila, 4-(dimetil-aminocarbonil)-2-metilfenila, 2-metil-4-(metilamino-carbonil)fenila, 3-metil-4(metilaminocarbonil)fenila, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-metilfenila, 3-metil-4(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenila, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-fluorfenila, 4-[(2,2,2-trifluoretil)aminocarbonil]fenila, 3-flúor-4-metilaminocarbonil-fenila, 4-etil-aminocarbonil-3-fluorfenila, 3-metilaminocarbonilfenila, 3-dimetil-aminocarbonilfenila, 5-dimetilaminocarbonil-2-metoxifenila, 2-metóxi-5-metilaminocarbonilfenila, 3-(metilaminocarbonilamino)fenila, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ila, 6-dimetilaminopiridin-3-ila, 6-isopropilaminopirid-3-ila, 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il, 6-ciclopropilaminopiridin-3-ila, 6-etoxipiridin-3-ila, 6-(2-fluoretóxi)piridin-3-ila, 6-(2,2-difluoretóxi)piridin-3-ila, 6-(2,2,2-trifluoretóxi)-piridin-3-ila, 4-iodofenila, 5(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-piridila, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-2-piridila, 5-dimetilaminocarbonil-2-piridila, 4-metilaminocarbonilaminofenila, 6-(1-hidróxi-1-metiletil)piridin-3-ila, 4-(1-hidróxi-1-metiletil)-fenila, 4-(metoximetil)fenila, 3-flúor-4-(metoximetil)fenila, 4-(dimetil-amino)fenila, 4-(dimetilamino)-3-fluorfenila, 1H-indazol-5-ila, 1-metil-1H-indazol-5-ila, 2-metil-1H-indazol-5-ila, 1,3-tiazol-2-ila, 5-etil-1,3-tiazol-2-ila, 5-(metil-aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-ila, 1,3-tiazol-5-ila, 2-(metoxicarbonilamino)-1,3-tiazol-5-ila, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-ila, 5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ila, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ila, 5-aminocarbonil-1,3-tiazol-2-ila, 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ila, 5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ila, 5-alil-1,3-tiazol-2-ila, 5-propil-1,3-tiazol-2-ila, 5-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ila, 5-fenil-1,3-tiazol-2-ila, 5-metil-1,3-tiazol-2-ila, 5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-ila, 5-(1-hidróxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-ila, 5-metoximetil-1,3-tiazol-2-ila, 5-(2-piridil)-1,3-tiazol-2-ila, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-ila, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-ila, 2-metil-1,3-tiazol-5-ila, 2-(1-hidróxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-ila, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-ila, 2-etóxi-1,3-tiazol-5-ila, 2-etil-1,3-tiazol-5-ila, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-5-ila, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-ila, 2-metóxi-metil-1,3-tiazol-5-ila, 2-isobutil-1,3-tiazol-5-ila, 2-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-5-ila, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ila, 2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ila, 2-(3-piridil)-1,3-tia-

- zol-5-ila, 2-(2-piridil)-1,3-tiazol-5-ila, 4-metil-1,3-tiazol-2-ila, 1,3-benzo-tiazol-2-ila, pirimidin-5-ila, pirimidin-2-ila, piridazin-4-ila, piridazin-3-ila, pirazin-2-ila, 2-metoxipirimidin-5-ila, 2-etoxipirimidin-5-ila, 2-(2-fluoretóxi)pirimidin-5-ila, 2-metilpirimidin-5-ila, 2-etilpirimidin-5-ila, 2-isopropilpirimidin-5-ila, 2-ciclopropil-
- 5 pirimidin-5-ila, pirimidin-4-ila, 4-(pirimidin-5-il)fenila, 4-(1,3-oxazol-2-il)fenila, 4-(1H-imidazol-1-il)fenila, 4-(morfolin-4-il)fenila, 5-(pirazin-2-il)piridin-2-ila, 4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenila, 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenila, 6-bromopiridin-3-ila, 5-bromopiridin-2-ila, 4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ila, 3'-(metilsulfonil)bifenil-4-ila, 3'-(metóxi-carbonil)-bifenil-4-ila, 4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-
- 10 il)fenila, 4'-(dimetil-amino)-bifenil-4-ila, 4-(piridin-3-il)fenila, 4-(1H-pirazol-4-il)fenila, 4-(3,3'-bipiridin-6-ila), 4-(3,4'-bipiridin-6-ila, 5-(3-acetilfenil)piridin-2-ila, 5-[3-(dimetil-amino)fenil]piridin-2-ila, 5-[3(trifluormetil)fenil]piridin-2-ila, 5-[4-(metil-sulfonil)fenil]piridin-2-ila, 5-(4-metóxi-fenil)piridin-2-ila, 5-(3-metóxi-fenil)-piridin-2-ila, 5-[3-(aminocarbonil)fenil]piridin-2-il, 5-(4-flúor-fenil)piridin-
- 15 2-ila, 5-(3,4-difluorfenil)piridin-2-ila, 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-ila, 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ila, 5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-ila, 5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-ila, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-ila, 5-(2-formil-fenil)piridin-2-ila, 4-(2'-formilbifenil-4-ila, 5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-ila, 6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-ila, 4-(1,3-tiazol-2-il)fenila, 5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-ila, 6-
- 20 (1,3-tiazol-2-il)piridin-3-ila, 6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-ila, 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ila, 6-fenilpiridin-3-ila, 5-(pirimidin-5-il)piridin-2-ila, 5-(pirimidin-2-il)piridin-2-ila, 5-(3-aminocarbonilfenil)piridin-2-ila, 4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenila, 4-(1H-imidazol-4-il)fenila, 5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-ila, 2'-(hidroximetil)bifenil-4-ila, 5-[2-[(dimetilamino)metil]fenil]piridin-2-ila, 2'-[(dimetila-
- 25 mino)metil]bifenil-4-ila, 5-fluormetilpirazin-2-ila, 5-difluor-metil-pirazin-2-ila, 5-metilpirazin-2-ila, 2-metilpirimidin-5-ila, 2-fluormetil-pirimidin-5-ila, 2-difluormetilpirimidin-5-ila, 2-trifluormetilpirimidin-5-ila, 2-ciclopropilpirimidin-5-ila, isotiazol-5-ila, 3-metilisotiazol-5-ila, 3-fluormetil-isotiazol-5-ila, 4-(dimetilamino-carbonil)fenila, 4-(metilaminocarbonil)fenila, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenila, 4-
- 30 (piperidin-1-ilcarbonil)fenila, 3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenila, 5-(pirrolidin-1-il-carbonil)piridin-2-ila, 5-(dimetilaminocarbonil)piridin-2-ila, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-piridin-2-ila, quinolin-4-ila, 6-metoxipiridin-3-ila, 6-(morfolin-4-il)

piridin-3-ila, 4-(dimetil-aminometil)fenila, 5-(dimetilaminometil)piridin-2-ila, 5-(dimetil-aminocarbonil)-piridin-2-ila, 4-[hidróxi(piridin-3-il)metil]fenila, 6-[(hidróxi-(piridin-3-il)metil)]piridin-3-ila, 6-(dimetilaminocarbonil)piridin-3-ila, 4-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)fenila, 4-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)fenila, 5-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)-piridin-2-ila, 6-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-ila, fenóxi, benzilóxi, 2-tienila, 5-(metóxi-metil)-1,3-tiazol-2-ila, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1, 3-tiazol-2-ila, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-ila, 2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il, 5(metoximetil)-1,3-tiazol-ila, 4-(pirimidin-2-il)fenila, 4-(pirimidin-4-il)fenila e 5-(metoximetil)piridin-2-ila.

10 Os termos R_3 e R_4 ou R_5 e R_6 são ciclizados para formarem um sistema bicíclico em ponte tendo uma ponte etileno que é pretendida incluir o sistema biciclo[2.2.2]octila e todas suas formas isoméricas, adamantila e todas suas formas isoméricas que podem ser opcionalmente substituídas com heterociclo, heteroarila, hidroxila, amino, halogênio, bem como aqueles
15 substituintes que provêem moléculas estáveis, tal como C_1 - C_5 alcóxi, halogênio, haloalquila e todos aqueles substituintes conforme acima definido.

Os termos R_3 e R_6 são ciclizados para formarem um sistema bicíclico em ponte tendo um grupo metileno ou um heteroátomo selecionado do grupo consistindo em N, O e S é pretendido incluir norbornanila e todos
20 aqueles sistemas em ponte estáveis tendo também os heteroátomos definidos acima. Eles podem também ser opcionalmente substituídos com heterociclo, heteroarila, hidroxila, amino, halogênio, bem como aqueles substituintes que provêem moléculas estáveis tal como C_1 - C_5 alcóxi, halogênio, haloalquila e todos aqueles substituintes conforme acima definido.

25 Quando R_7 e R_8 são independentemente selecionados de um grupo alcóxi, tal como OR, R pode ser selecionado do grupo consistindo em H, but-2-in-1-ila, benzila, piridin-2-ilmetila, piridin-3-ilmetila, propóxi e etóxi.

A menos que de outro modo indicado, os compostos providos na fórmula acima pretendem incluir sais farmaceuticamente aceitáveis, suas
30 pró-drogas, enantiômeros, diastereômeros, suas misturas racêmicas, formas cristalinas, formas não-cristalinas, suas formas amorfas e seus solventes.

O termo sais farmaceuticamente aceitáveis pretende incluir sais

dos compostos ativos que são preparados com ácidos ou bases relativamente não-tóxicos, dependendo dos substituintes particulares encontrados nos compostos descritos aqui. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, sais de adição de base podem ser

5 obtidos através de contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, ou pura ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis incluem sais de sódio, potássio, cálcio, amônio, amino orgânico, ou sal de magnésio, ou um sal similar. Quando os compostos da presente invenção

10 contêm funcionalidades relativamente básicas, os sais de adição ácidos podem ser obtidos através de contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, ou puro ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição ácidos farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tal como ácido

15 clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, fosfórico, ácidos fosfóricos parcialmente neutralizados, sulfúrico, sulfúrico parcialmente neutralizado, iodídrico ou fosforoso e similar, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não-tóxicos, tal como ácido acético, propiônico, isobutírico, maléico, malônico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico,

20 benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico e similar. Também incluídos são sais de aminoácidos, tal como arginato e similar, e sais de ácidos orgânicos, tal como ácidos glicurônico ou galacturônico e similar. Certos compostos específicos da presente invenção podem conter ambas funcionalidades básica e ácida que permitem que os compostos se-

25 jam convertidos em sais de adição de base ou ácidos.

As formas neutras dos compostos da presente invenção podem ser regeneradas através de contato do sal com uma base ou ácido e isolamento do composto de origem da maneira convencional. A forma de origem do composto difere das várias formas de sal em certas propriedades físicas,

30 tal como solubilidade em solventes polares, mas de outra maneira os sais são equivalentes à forma de origem do composto para os propósitos da presente invenção.

Conforme acima mencionado, alguns dos compostos da presente invenção possuem átomos de carbono quirais ou assimétricos (centros ópticos) ou ligações duplas: os racematos, diastereômeros, isômeros geométricos e isômeros ópticos individuais são todos pretendidos estar compreendidos no escopo da presente invenção.

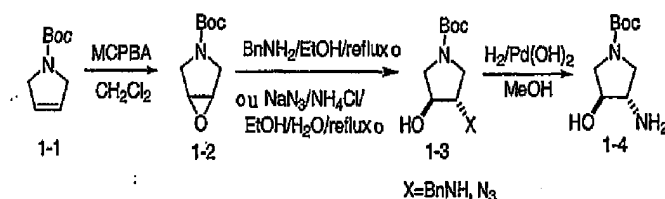
Alguns dos compostos da Fórmula I, II ou III podem existir em formas não-solvatadas, bem como formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas não-solvatadas e são pretendidas estar compreendidas no escopo da presente invenção. Certos compostos da presente invenção podem existir em formas cristalinas ou amorfas múltiplas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para usos compreendidos pela presente invenção e são pretendidas estar dentro do escopo da presente invenção.

Em adição às formas de sal, a presente invenção provê compostos que podem estar em uma forma de pró-droga. Pró-drogas dos compostos descritos aqui são aqueles compostos que sofrem mudanças químicas rapidamente sob condições fisiológicas para prover os compostos da presente invenção. Ainda, pró-drogas podem ser convertidas nos compostos da presente invenção através de métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente *ex-vivo*. Por exemplo, pró-drogas podem ser lentamente convertidas nos compostos da presente invenção quando postas em um reservatório de emplastro transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequado.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados de várias maneiras bem conhecidas de um versado na técnica de síntese orgânica. Uma variedade de intermediários 3-aminopirrolidina pode ser obtida a partir de fontes comerciais ou sintetizados usando os métodos descritos nos Esquemas 1-6. *terc*-Butil *trans*-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato 1-4 pode ser sintetizado partindo de *terc*-butil 2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato 1-1 (Esquema 1). Epoxidação de 1-1 usando um oxidante, tal como ácido *m*-cloroperbenzóico (mCPBA) seguido por abertura do anel com benzilamina ou azida de sódio provê *terc*-butil *trans*-3-benzilamino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato ou *terc*-butil *trans*-3-azido-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato 1-3.

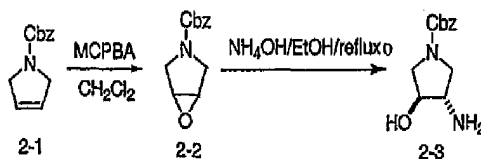
Hidrogenação usando um catalisador, tal como paládio sobre carbono ou hidróxido de paládio produz o composto **1-4**.

Esquema 1



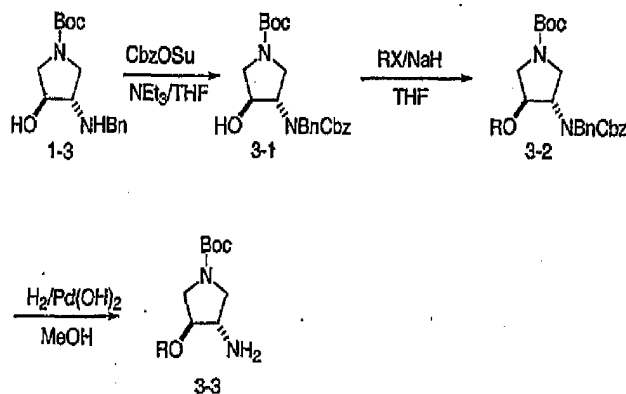
Benzil *trans*-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxila **2-3** pode ser sintetizada usando o protocolo mostrado no Esquema 2. Epoxidação de benzil 3-pirrolina-1-carboxilato **2-1** usando um oxidante, tal como mCPBA seguido por abertura do anel com hidróxido de amônio dá o composto **2-3**.

Esquema 2



Introdução de uma alquila em 4-hidróxi em pirrolidina pode ser realizada usando a seqüência mostrada no Esquema 3. A reação do intermediário **1-3** com N-(benziloxycarbonilóxi)succinimida (CbzOSu) dá origem a **3-1**. Após alquilação do grupo hidroxila com um haleto de alquila usando hidreto de sódio, os grupos benzila e Cbz são removidos através de hidrogenação usando um catalisador de paládio, tal como hidróxido de paládio para dar os derivados de 3-alcóxipirrolidina da fórmula **3-3**.

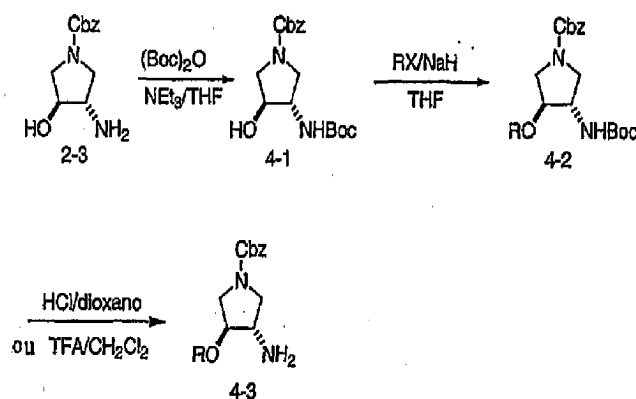
Esquema 3



Alternativamente, alquilação em 4-hidróxi em pirrolidina pode ser realizada usando o método descrito no Esquema 4. Proteção Boc do intermediário **2-3** seguido por alquilação com um haleto de alquila usando hidreto de sódio como base produz o intermediário **4-2**. Tratamento de **4-2** com um

5 ácido, tal como HCl em dioxano ou TFA dá compostos da fórmula **4-3**.

Esquema 4

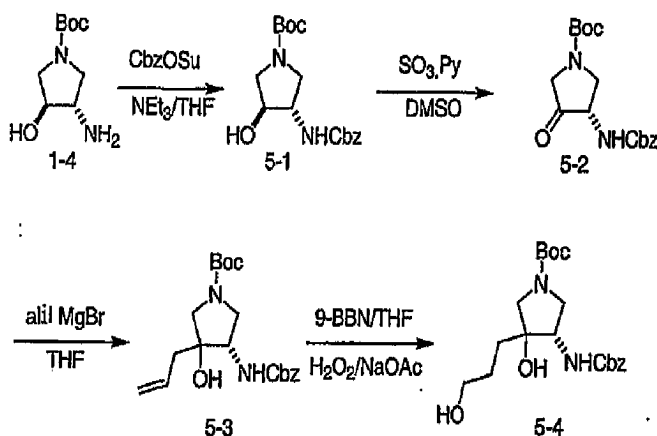


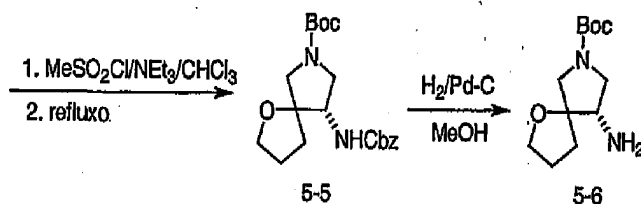
Derivados de espiropirrolidina tal como composto da fórmula **5-6** podem ser sintetizados usando a sequência mostrada no Esquema 5. Proteção Cbz do intermediário **1-4** seguido por oxidação usando um oxidante, tal como

10 complexo de piridina trióxido de enxofre produz a cetona **5-2**. Adição de brometo de alil magnésio a cetona **5-2** provê o álcool terciário **5-3**. A olefina em **5-3** é convertida em um álcool através de tratamento com 9-BBN/ H_2O_2 . Após tratamento do álcool resultante com cloreto de metanossulfonila, a mistura de reação é submetida a um refluxo para dar um produto de fechamento de

15 de anel **5-5**. Remoção do Cbz através de hidrogenação dá o composto **5-6**.

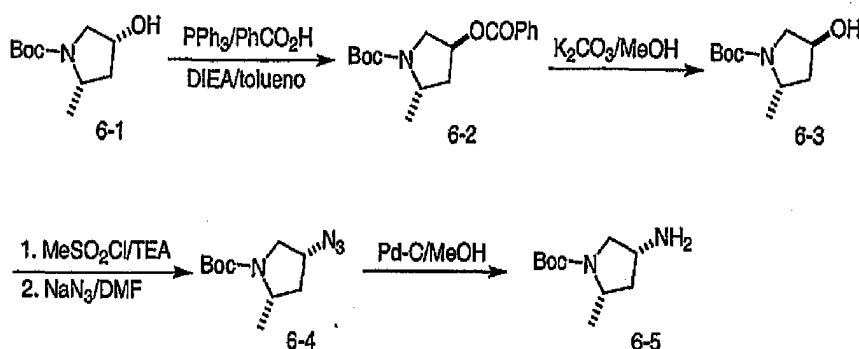
Esquema 5



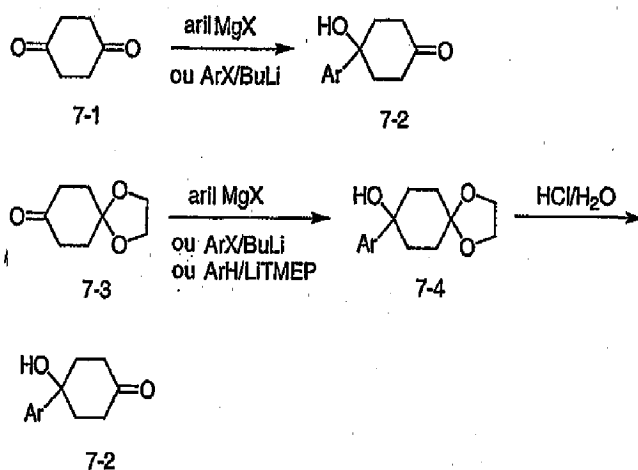


Derivados de 3-aminopirrolidina substituídos com 5-álquila, tal como compostos da fórmula **6-5** podem ser preparados usando a sequência mostrada no Esquema 6. O composto **6-1**, que é sintetizado seguindo os procedimentos descritos na literatura (T. Rosen e outros, J. Med. Chem., 1998, 31, 1598-1611), é submetido a um acoplamento Mitsunobu com ácido benzóico para dar o éster **6-2**. Hidrólise do éster usando $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ produz o álcool **6-3**. Reação do álcool com cloreto de metanossulfonila seguido por tratamento do mesilato resultante com azida de sódio em uma temperatura elevada provê o composto azido **6-4**. Conversão do azido em **6-4** em um grupo amino através de hidrogenação usando um catalisador, tal como Pd-C dá compostos da fórmula **6-5**.

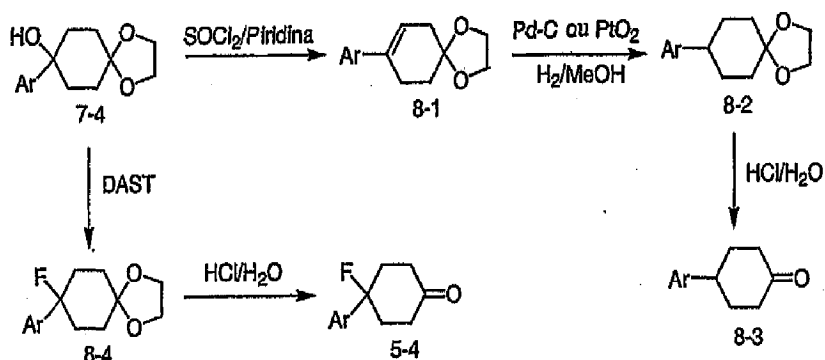
Esquema 6



Uma variedade de derivados de ciclohexanona pode ser sintetizada usando os protocolos descritos nos Esquemas **7-19**. Os compostos da fórmula **7-2** podem ser preparados através da adição de um haleto de aril magnésio ou haleto de arila/ BuLi a 1,4-ciclohexanodiona **7-1**. Alternativamente, **7-2** pode ser sintetizado através da adição de um haleto de aril magnésio, um haleto de arila/ BuLi ou um heteroaril/ $\text{tetrametilpiridina}$ de lítio a 1,4-ciclohexanodiona mono-etileno cetel **7-3** seguido por tratamento ácido do cetel **7-4** resultante.

Esquema 7

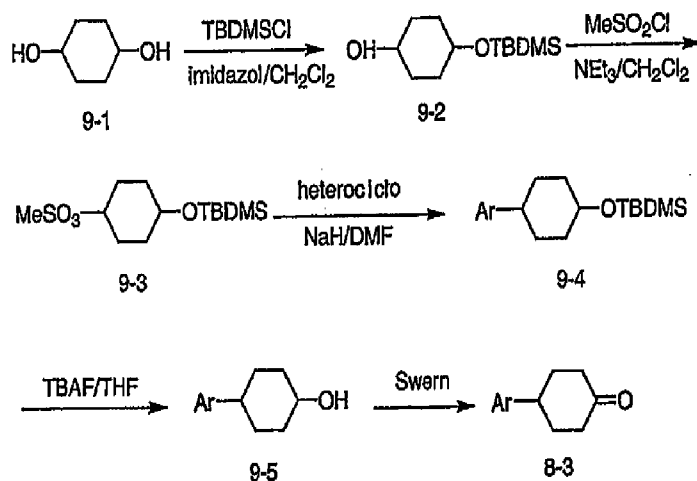
Derivados de 4-arilcicloexanona das fórmulas **8-3** e **8-5** podem ser sintetizados seguindo os procedimentos mostrados no Esquema 8. O intermediário **7-4** é submetido a um tratamento com um agente de desidratação, tal como cloreto de tionila/piridina seguido por redução da olefina resultante através de hidrogenação usando um catalisador, tal como Pd-C ou PtO₂. Tratamento do intermediário **7-4** com DAST converte o grupo hidróxi em um grupo flúor. Remoção do cetel em **8-2** e **8-4** através de tratamento com um ácido provê as cetonas das fórmulas **8-3** e **8-5**.

10 Esquema 8

Alternativamente, compostos da fórmula **8-3** podem ser preparados usando os procedimentos descritos no esquema 9. *Mono*-proteção de cicloexan-1,4-diol **9-1** com *terc*-butildimetilsilila (TBDMS) seguido por mesilação provê o mesilato **9-3**. Deslocamento do mesilato com uma heteroarila, tal como pirazol, imidazol, triazol ou tetrazol dá origem ao intermediário **9-4**.

Remoção do grupo TBDMS usando TBAF seguido por oxidação Swern dá compostos da fórmula **8-3**.

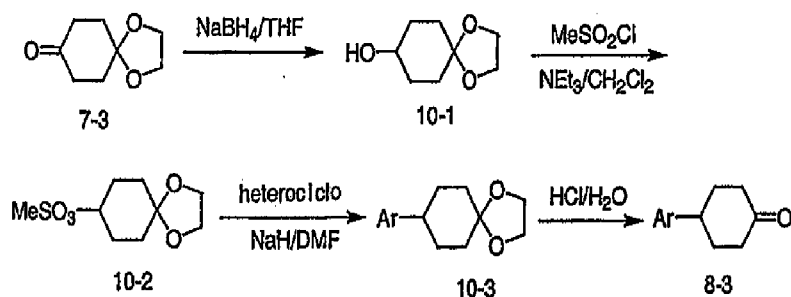
Esquema 9



Ar = pirazol, imidazol, triazol ou tetrazol substituído

- 5 Alternativamente, compostos da fórmula **8-3** podem ser sintetizados de acordo com o Esquema 10. Redução de cetona **7-3** usando um agente de redução, tal como borohidreto de sódio produz o álcool **10-1** que é convertido em um mesilato **10-2** através de tratamento com cloreto de metanossulfonila. Deslocamento do mesilato **10-2** com um heterociclo, tal como
- 10 pirazol, imidazol, triazol ou tetrazol provê o intermediário **10-3** que é convertido em compostos da fórmula **8-3** através de tratamento com um ácido, tal como HCl.

Esquema 10

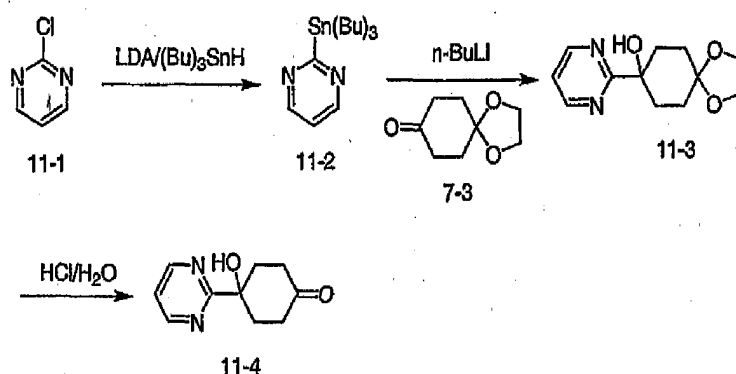


Ar = pirazol, imidazol, triazol ou tetrazol substituído

- 15 4-Hidróxi-4-(pirimidin-2-il)cicloexanona **11-4** pode ser sintetizada usando um método mostrado no Esquema 11. 2-Cloropirimidina **11-1** é submetida a um tratamento com $\text{LDA}/(\text{Bu})_3\text{SnH}$ para dar o derivado de estânip-

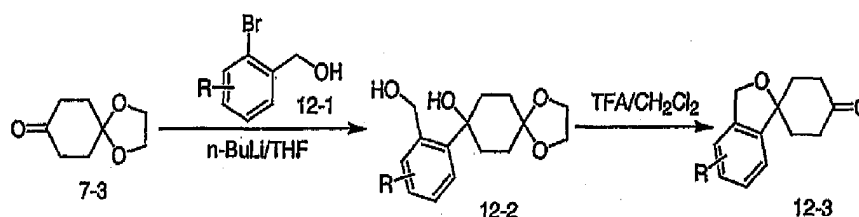
rimidina **11-2**. Tratamento de **11-2** com *n*-butillítio seguido por extinção com 1,4-cicloexanodiona mono-etileno cetal **7-3** provê o intermediário cetal **11-3**. Desproteção do cetal usando um ácido, tal como HCl dá a cetona **11-4**.

Esquema 11



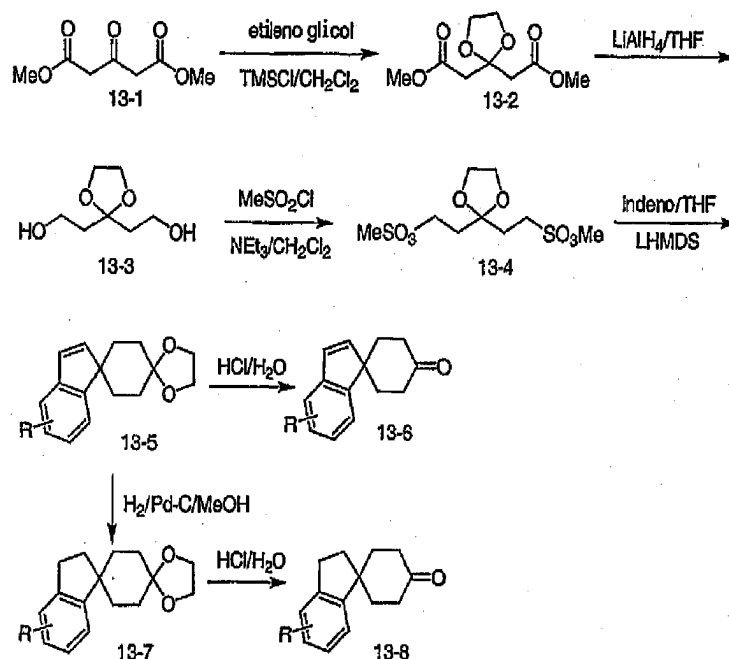
- 5 Derivados de espirocicloexanona da fórmula **12-3** podem ser sintetizados usando os procedimentos mostrados no Esquema 12. Tratamento de álcool 2-bromobenzila *R*-substituído **12-1** com *n*-butil lítio e adição da solução resultante a 1,4-cicloexanodiona monoetileno cetal **7-3** produz o aducto **12-2**. Tratamento de **12-2** com $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ resulta em um fechamento de anel e remoção simultânea do cetal para dar a espirocetona **12-3**.
- 10

Esquema 12



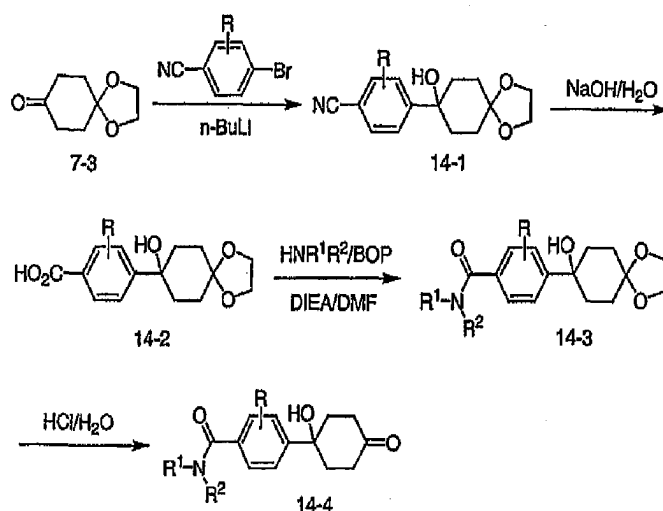
- Espirocetonas das fórmulas **13-6** e **13-8** podem ser obtidas usando os procedimentos descritos no Esquema 13. Seguindo proteção da cetona em **13-1** usando etileno glicol/TMSCl, o diéster **13-2** é reduzido em um diol **13-3** usando um agente de redução, tal como hidreto de alumínio lítio. O diol resultante é convertido em dimesilato **13-4** que é reagido com um derivado indeno usando LHMDs para dar o intermediário espiroindeno **13-5**. Hidrogenação de **13-5** dá origem ao derivado espiroindano **13-7**. Desproteção do cetal em **13-5** e **13-7** usando um ácido, tal como HCl dá as cetonas **13-6** e **13-8** correspondentes.
- 15
- 20

Esquema 13



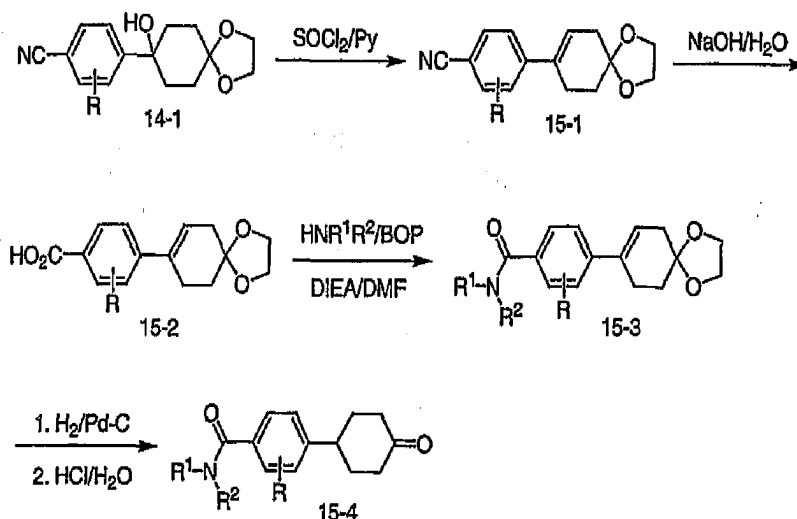
O Esquema 14 descreve a síntese de composto da fórmula **14-4**. Tratamento de 4-cianofenilbrometo R-substituído com n-butil lítio seguido por resfriamento brusco com 1,4-cicloexanodiona monoetileno cetral **7-3** produz o intermediário **14-1**. Seguindo hidrólise do grupo ciano com uma base, o ácido carboxílico resultante é acoplado com uma amina usando um agente de acoplamento, tal como BOP para dar a amida **14-3**. Tratamento do cetral **14-3** com um ácido provê as cetonas da fórmula **14-4**.

Esquema 14



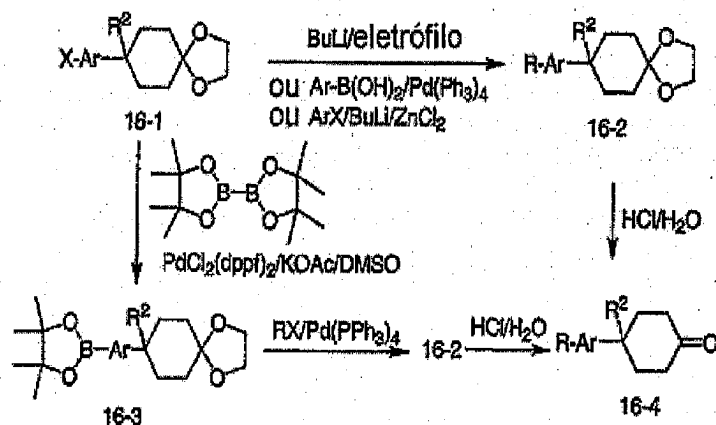
- Compostos das fórmulas **15-4** podem ser preparados conforme mostrado no Esquema 15. Desidratação do intermediário hidróxi **14-1** através de tratamento com cloreto de tionila/piridina provê o intermediário olefina **15-1**. Hidrólise do ciano em **15-1** usando uma base é seguida por acoplamento do ácido carboxílico resultante com uma amina, provendo o intermediário amida **15-3**. Compostos da fórmula **15-4** são então obtidos através de hidrogenação de **15-3** usando um catalisador, tal como Pd-C seguido por tratamento com um ácido.

Esquema 15



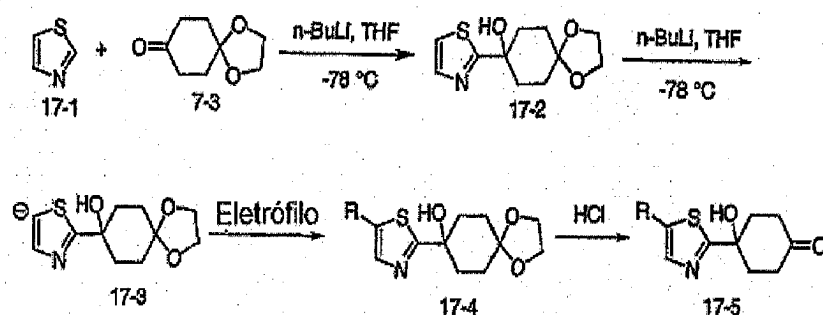
- Introdução de um substituinte na arila ou heteroarila na posição 4 de cicloexanona pode ser realizada a partir do intermediário cetral **16-1** onde X é um bromo ou um iodo. Tratamento de **16-1** com butil lítio seguido por resfriamento brusco com um eletrófilo, tal como haleto de alquila, aldeído, cetona, isocianato, cloroformato ou carbonato, acoplamento Suzuki de **16-1** com um ácido borônico ou reação de **16-1** com arylZnX (X=haleto) produz o derivado arila **16-2** R-substituído. Alternativamente, compostos da fórmula **16-2** podem ser gerados convertendo **16-1** em um éster borônico seguido por acoplamento Suzuki do éster borônico resultante com RX (X=Br, I). Tratamento do cetral **16-2** com um ácido provê a cetona **16-4**.

Esquema 16



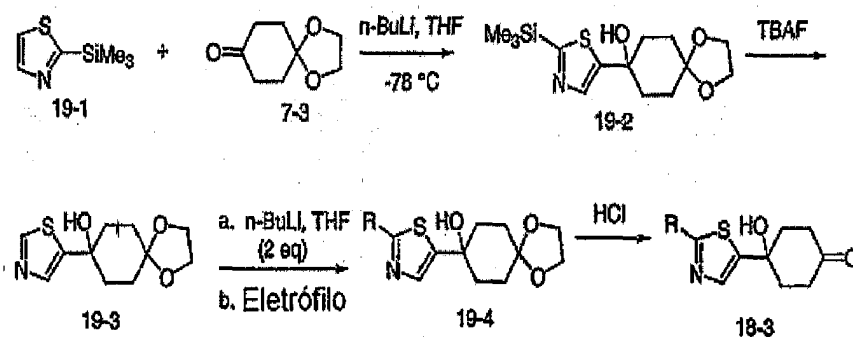
Quando Ar em **16-4** é um resíduo tiazol, introdução do substituinte R pode ser realizada seguindo os procedimentos descritos nos Esquemas 17-19. Derivados 1,3-tiazol-2-ila 5-R-substituídos da fórmula **17-5** podem ser obtidos usando uma seqüência mostrada no Esquema 17. Tratamento de 1,3-tiazol com *n*-butil lítio seguido por resfriamento brusco com 1,4-cicloexanodiona *mono*-etileno cetal **7-3** gera o intermediário **17-2**. Litação na posição 5 no tiazol seguido por resfriamento brusco com um eletrófilo, tal como haleto de alquila, um isocianato, dióxido de carbono, um aldeído ou uma cetona dá origem ao intermediário **17-4**. Conversão do cetal em cetona **17-5** é realizada através de tratamento com um ácido.

Esquema 17



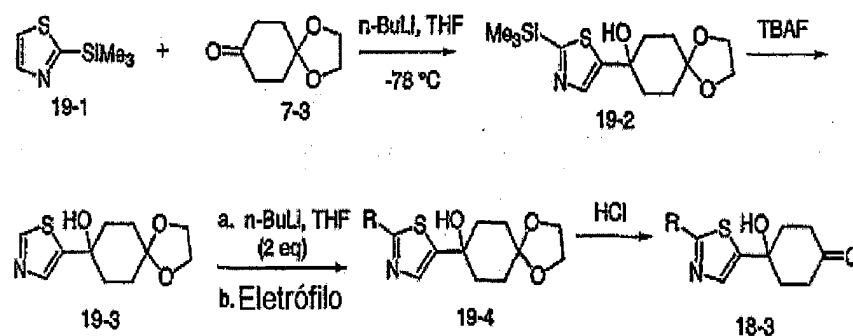
Síntese de derivados 1,3-tiazol-5-ila 2-R-substituídos da fórmula **18-3** envolve litiação de **18-1** seguido por resfriamento brusco com 1,4-cicloexanodiona *mono*-etileno cetal e conversão do cetal resultante em uma cetona.

Esquema 18



Alternativamente, compostos da fórmula **18-3** podem ser obtidos seguindo uma sequência mostrada no Esquema 19. Litação do tiazol **19-1** protegido com 2-trimetilsilila seguido por resfriamento brusco com **7-3** dá origem ao intermediário **19-2**. Seguindo remoção do grupo trimetilsilila usando o TBAF, litiação de **19-3** seguido por resfriamento brusco com um eletrófilo, tal como haleto de alquila, aldeído, cetona, isocianato, cloroformato ou carbonato provê o derivado tiazol **19-4** 5-R-substituído. Tratamento de **19-4** com um ácido dá a cetona **18-3**.

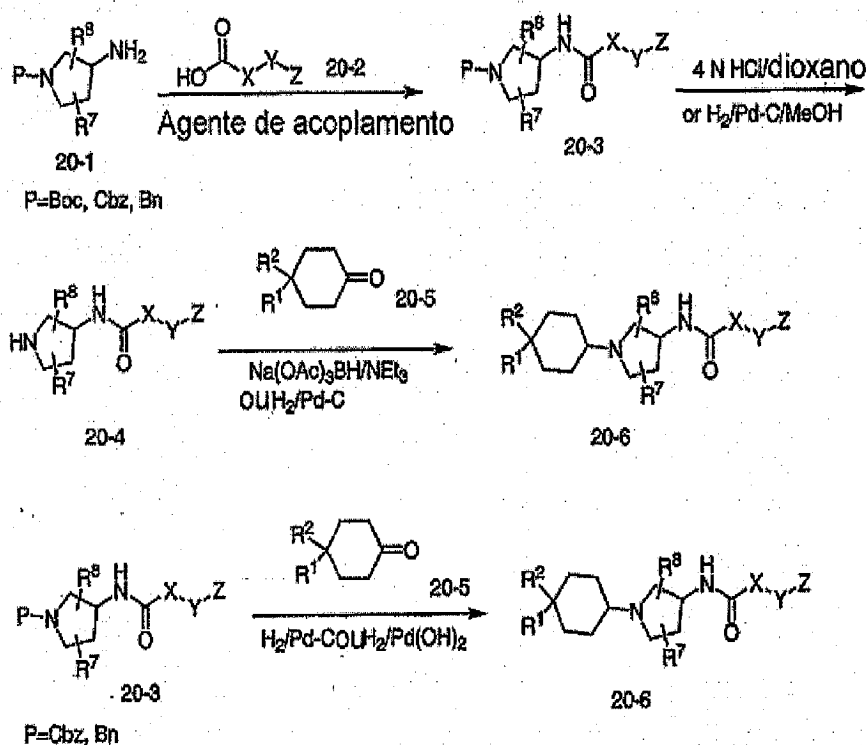
10 Esquema 19



Os compostos finais da fórmula I podem ser obtidos através de montagem dos intermediários 3-aminopirrolidina com os intermediários cicloexanona conforme mostrado no Esquema 20. Acoplamento de derivados 3-aminopirrolidina **20-1** com um ácido carboxílico da fórmula **20-2** usando um agente de acoplamento, tal como BOP, cloroformato ou EDC dá origem à amida **20-3**. Após remoção do grupo de proteção (P) no nitrogênio pirrolidina usando um ácido ou hidrogenação, aminação reductiva da pirrolidina **20-4**

- resultante com uma cetona da fórmula **20-5** usando um agente de redução, tal como triacetoxiboroidreto de sódio ou hidrogenação catalítica provê os compostos alvo da fórmula **20-6**. Alternativamente, compostos da fórmula **20-6** podem ser obtidos através de aminação redutiva de **20-3** (P=Cbz, Bn) com uma cetona da fórmula **20-5** através de hidrogenação usando um catalisador, tal como Pd-C ou Pd(OH)₂.

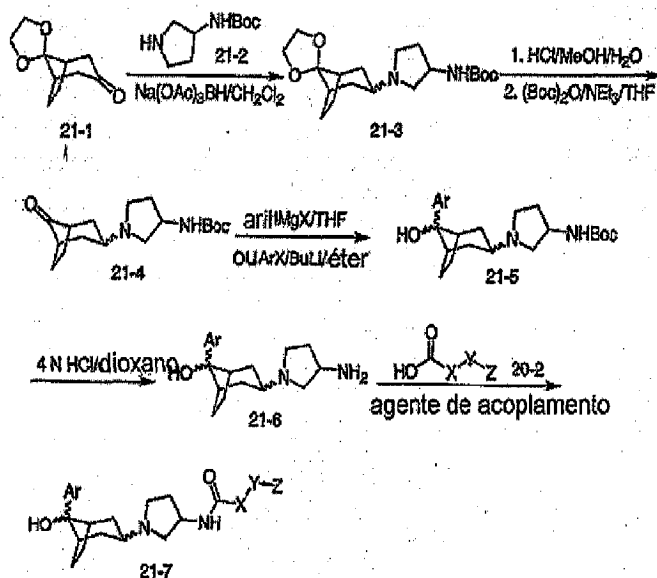
Esquema 20



- Alternativamente, uma variedade de compostos finais da fórmula I pode ser sintetizada usando os procedimentos mostrados no Esquema 21.
- 10 Aminação redutiva de 3-*tert*-butoxicarbonilaminopirrolidina **21-2** com a cetona **21-1** (M. Povarny e outros, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1311-1312) usando um agente de redução, tal como triacetoxiboroidreto de sódio provê o intermediário **21-3**. Tratamento de **21-3** com um ácido em solução aquosa converte o cetel em uma cetona e remove o grupo Boc simultaneamente. A
- 15 amina resultante é reagida com di-*tert*-butil dicarbonato para dar o intermediário amino cetona Boc-protégido **21-4**. Adição de arilMgX ou ArX/BuLi à cetona **21-4** dá origem ao álcool **21-5**. Remoção de Boc usando um ácido, tal como HCl 4N em dioxano seguido por acoplamento da amina resultante

21-6 com um ácido carboxílico da fórmula **20-2** usando um agente de acoplamento, tal como BOP dá os compostos alvo da fórmula **21-7**.

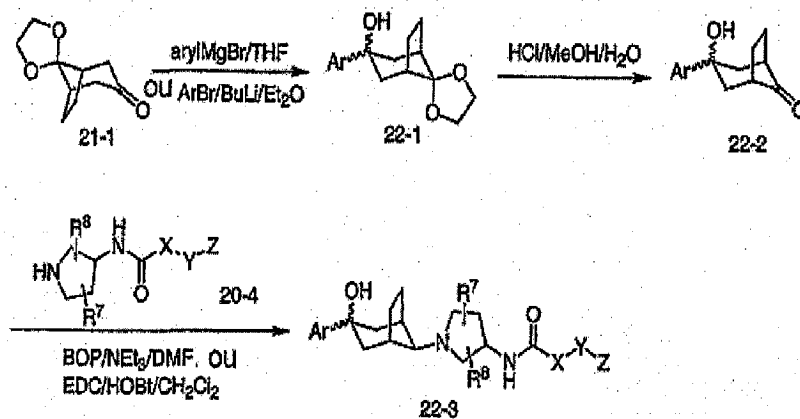
Esquema 21



Alternativamente, uma variedade de compostos finais da fórmula

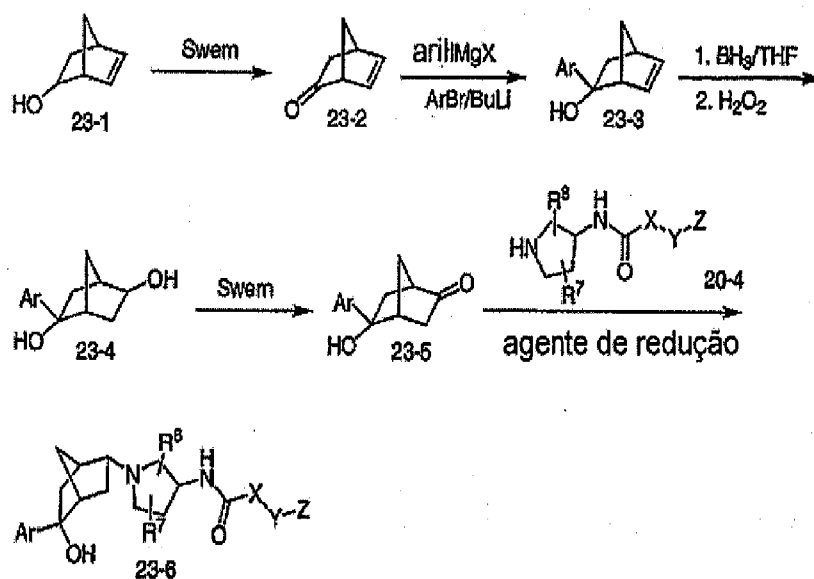
- 5 I pode ser preparada usando o método dado no Esquema 22. Adição de arilMgX ou ArX/BuLi à cetona **21-1** (M. Povarny e outros, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1311-1312) produz o álcool **22-1**. O cetal em **22-1** é convertido em uma cetona através de tratamento com um ácido, tal como HCl em solução aquosa. A cetona resultante **22-2** é submetida a uma aminação reductiva com o intermediário pirrolidina **20-4** usando um agente de redução, tal como triacetoxiboridreto de sódio para dar o composto alvo da fórmula **22-3**.
- 10

Esquema 22



Alternativamente, uma variedade de compostos da fórmula I pode ser sintetizada de acordo com o Esquema 23. Oxidação Swern de 5-norbornen-2-ol (**23-1**) (G.T. Wang e outros, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 2052-2056) seguido pela adição de ArMgX ou ArX/BuLi à cetona resultante **23-2** dá origem ao álcool terciário **23-3** (C.J. Collins, B.M. Benjamin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 1652-1661). A olefina em **23-3** é convertida em um álcool **23-4** através de tratamento com borano/peróxido de hidrogênio (C.J. Collins, B.M. Benjamin, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 4358-4366). Oxidação Swern do álcool provê a cetona **23-5** que é submetida a uma aminação redutiva com um derivado pirrolidina **20-4** usando um agente de redução, tal como triacetoxiboridreto de sódio para dar os compostos alvo da fórmula **23-6**.

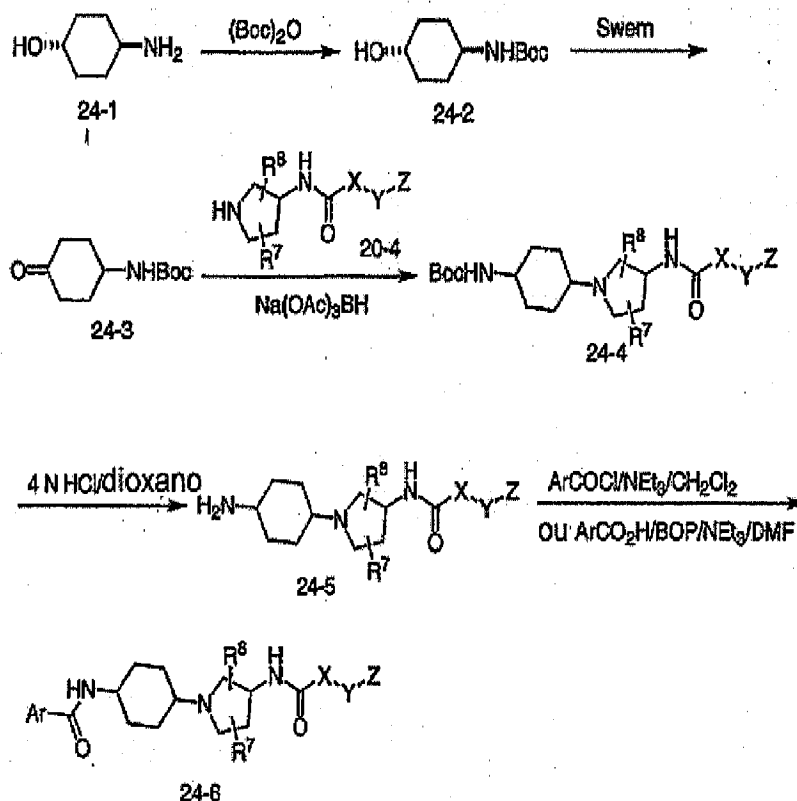
Esquema 23



Alternativamente, uma variedade de compostos da fórmula I pode ser sintetizada usando o protocolo mostrado no Esquema 24. Reação de *trans*-4-aminocicloexanol **24-1** com di-*tert*-butil dicarbonato dá origem a *trans*-4-*tert*-butoxicarbonilaminocicloexanol **24-2** que é submetido a uma oxidação Swern para dar a cetona **24-3**. Aminação redutiva da cetona **24-3** com um derivado pirrolidina **20-4** usando um agente de redução, tal como triacetoxiboridreto de sódio provê o intermediário **24-4**. Após remoção do Boc em **24-4** usando um ácido, tal como HCl 4N em dioxana, a amina resultante **24-5** é acilada com um cloreto de ácido aril carboxílico ou ácido aril

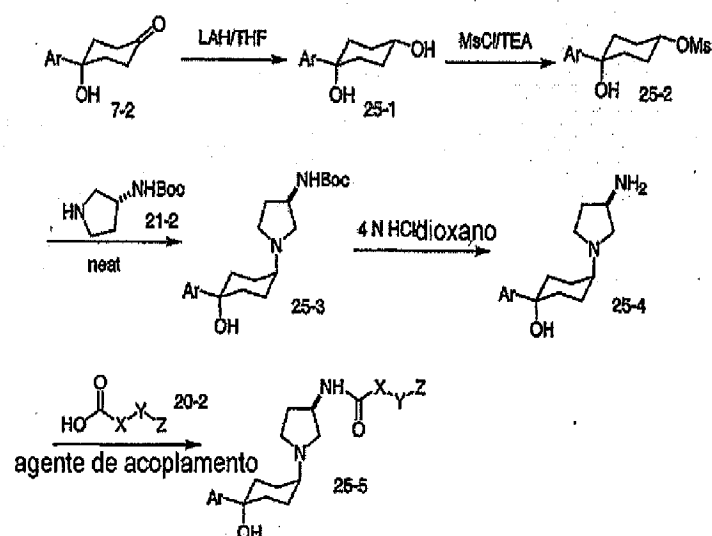
carboxílico usando um agente de acoplamento, tal como BOP para dar os compostos alvo da fórmula 24-6.

Esquema 24



- Alternativamente, compostos da fórmula I podem ser gerados
- 5 através da sequência mostrada no Esquema 25. Redução do intermediário cetona **7-2** usando um agente de redução, tal como hidreto de alumínio lítio ou boroidreto de sódio produz o *cis* diol **25-1**. Mesilação seletiva pode ser conseguida através de tratamento de **25-1** com um equivalente de cloreto de metanossulfonila para dar o monomesilato **25-2**. Deslocamento do mesilato
 - 10 com um derivado de 3-aminopirrolidina tal como **21-2** provê o derivado cicloexano *trans*-1,4-dissubstituído **25-3**. Remoção do grupo Boc usando um ácido seguido por acoplamento da amina resultante com um ácido carboxílico da fórmula **20-2** dá os compostos finais da fórmula **25-5**.

Esquema 25

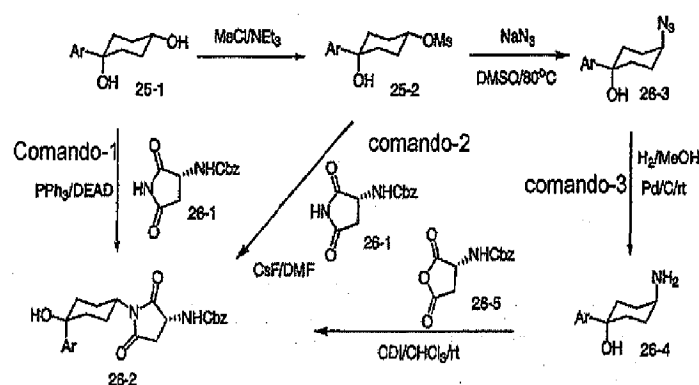


Alternativamente, compostos da fórmula I podem ser sintetizados conforme descrito nos Esquemas 26-27. O intermediário **26-2** pode ser obtido através de três caminhos (Esquema 26). O caminho 1 envolve um

5 acoplamento Mitsunobu do álcool **25-1** com uma succinimida **26-1** que é preparada através de tratamento da D-asparagina com cloreto de tionila/metanol (esterificação) seguido por ciclização usando uma base, tal como NaOH. O caminho 2 envolve deslocamento do intermediário mesilato **25-2** com a succinimida **26-1** na presença de uma base, tal como CsF. No cami-

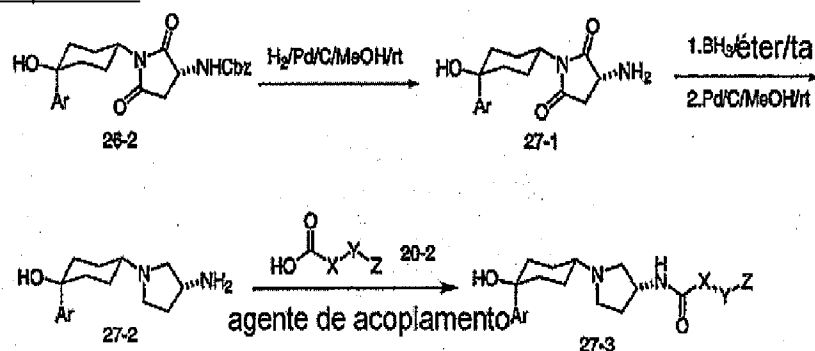
10 nho 3, o mesilato **25-2** é deslocado com azida de sódio e o intermediário azido resultante **26-3** é reduzido em uma amina (**26-4**) através de hidrogenação. Abertura de anel de anidrido de ácido D-aspartico **26-5** com **26-4** seguido por fechamento de anel com carbonildiimidazol provê o intermediário **26-2**.

Esquema 26



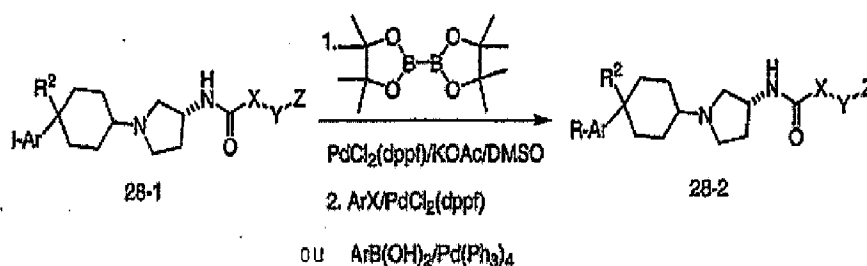
Transformação do intermediário **26-2** no produto final **27-3** pode ser conseguida usando o método dado no Esquema 27. Seguindo remoção do grupo Cbz em **26-2** através de hidrogenação, a succinimida **27-1** é reduzida em uma pirrolidina através de tratamento com borano seguido por descomplexação através de hidrogenação. Acoplamento da amina resultante **27-2** com um ácido carboxílico da fórmula **20-2** usando um agente de acoplamento, tal como BOP, cloroformato ou EDC provê os compostos finais da fórmula **27-3**.

Esquema 27



Alternativamente, compostos finais da fórmula I podem ser preparados usando um protocolo conforme mostrado no Esquema 28. Quando o resíduo Ar na ciclohexila em **28-1** carrega um grupo iodo, o iodo pode ser convertido em um éster de ácido borônico. Acoplamento do éster de ácido borônico resultante com ArX ($\text{X}=\text{Br}, \text{I}$) na presença de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ provê os compostos da fórmula **28-2** R-substituídos. Alternativamente, compostos da fórmula **28-2** podem ser obtidos através de acoplamento Suzuki de um ácido borônico com **28-1**.

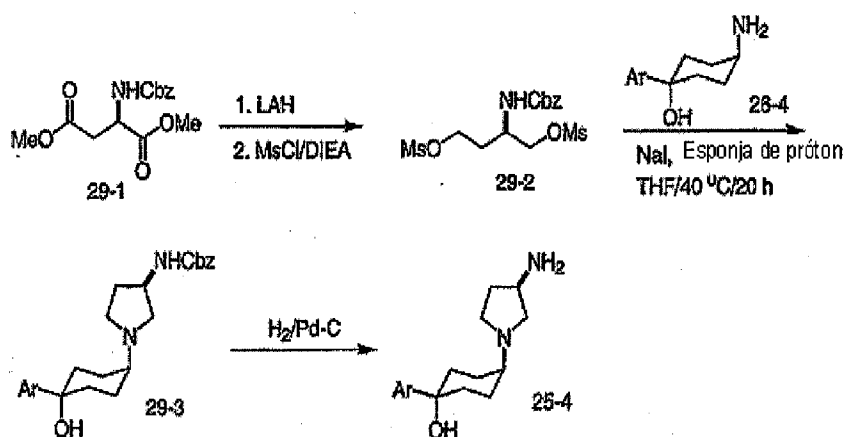
Esquema 28



Alternativamente, intermediários da fórmula **25-4** podem ser ob-

tidos de acordo com o Esquema 29. Redução de dimetil éster do ácido D-aspartico N-Cbz protegido **29-1** usando um agente de redução, tal como LAH seguido por tratamento do diol resultante com cloreto de metanossulfonila provê o dimesilato **29-2**. Tratamento do intermediário amino **26-4** com o dimesilato **29-2** na presença de NaI e Próton Sponge produz o derivado de pirrolidina **29-3**. Remoção do grupo Cbz em **29-3** através de hidrogenação usando um catalisador, tal como Pd-C dá os intermediários da fórmula **25-4**.

Esquema 29



Alternativamente, compostos da fórmula I podem ser preparados usando o protocolo mostrado no Esquema 30. Aminação reductiva de um derivado pirrolidina da fórmula **30-1** com um derivado cetona da fórmula **30-2** usando um agente de redução, tal como triacetoxiboroidreto de sódio dá origem ao intermediário **30-3**. Desproteção do grupo de proteção P (P=Boc ou Cbz) seguido por acoplamento da amina resultante com um ácido carboxílico da fórmula **20-2** dá compostos da fórmula **30-5**.

Os compostos da presente invenção podem ser moduladores de receptor MCP-1, por exemplo, antagonistas, e podem ser capazes de inibir a ligação de MCP-1 a seu receptor. Surpreendentemente, os compostos bloqueiam a migração de célula T *in vitro* e têm efeitos dramáticos sobre o recrutamento de células inflamatórias em modelos múltiplos de doenças inflamatórias. Desse modo, os compostos da fórmula I são úteis como agente para o tratamento de doença inflamatória, especialmente aquelas associadas com acúmulo de linfócito e/ou monócito, tal como artrite, artrite reumatóide, esclerose múltipla, dor neuropática, aterosclerose e rejeição de trans-

plante. Ainda, esses compostos podem ser usados no tratamento de distúrbios de hipersensibilidade alérgica, tal como asma e rinite alérgica caracterizados por ativação de basófilo e recrutamento de eosinófilo, bem como para o tratamento de restenose e distúrbios imunes crônicos ou agudos.

- 5 Modulação da atividade do receptor de quimiocina, conforme usado no contexto da presente invenção, pretende compreender antagonismo, agonismo, antagonista parcial e/ou agonismo parcial da atividade associada com um receptor de quimiocina particular, de preferência o receptor CCR2. O termo composição conforme aqui usado pretende incluir um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, de combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Por farmacologicamente aceitável se quer dizer que o veículo, diluente ou excipiente deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais ao seu recipiente.

- 15 Os compostos da fórmula I da presente invenção e suas composições são úteis na modulação da atividade de receptor de quimiocina, particularmente CCR2. Desse modo, os compostos da presente invenção são aqueles que inibem pelo menos uma função ou característica de uma proteína CCR2 de mamífero, por exemplo, uma proteína CCR2 humana. A habilidade de um composto em inibir tal função pode ser demonstrada em um ensaio de ligação (por exemplo, ligação de ligante ou ligação de promotor), um ensaio de sinalização (por exemplo, ativação de uma proteína G de mamífero, indução de aumento rápido e transiente na concentração de cálcio livre citosólico) e/ou função de resposta celular (por exemplo, estimulação de quimiotaxia, exocitose ou liberação de mediador inflamatório pelos leucócitos).

A invenção é ilustrada pelos exemplos que seguem, que não pretendem ser limitantes de modo algum.

30 Exemplos

Reagentes e solventes usados abaixo podem ser obtidos de fontes comerciais, tal como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA). Re-

- sultados de espectrometria de massa são descritos como a razão de massa sobre a carga, seguido pela abundância relativa de cada íon (em parênteses). Nas tabelas, um valor m/e único é descrito para o íon $M+H$ (ou, conforme notado, $M-H$) contendo os isótopos atômicos mais comuns. Padrões de isótopo correspondem à fórmula esperada em todos os casos.

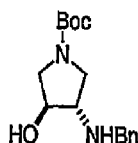
Exemplo 1

Etapas a

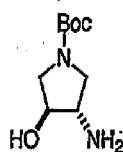


- tert-Butil 6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato.** A uma solução de ácido 3-cloroperoxibenzóico (13,0 g, 75,3 mmoles) em CH_2Cl_2 (50 mL) resfriada em um banho gelado foi adicionada em gotas uma solução de *tert*-butil 2,5-diidropirrolcarboxilato (5 g, 29,5 mmoles) em CH_2Cl_2 (50 mL). A mistura foi agitada no banho frio por 30 minutos em temperatura ambiente da noite para o dia. O sólido foi filtrado. O filtrado foi lavado duas vezes com uma solução de $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_3$ e salmoura, seco em $MgSO_4$ e concentrado. Cromatografia em sílica-gel eluindo com EtOAc a 20% em hexanos proveu 4,75 g do composto desejado como um óleo. EM calculado: $(M+H)^+$ 186, encontrado: 186.

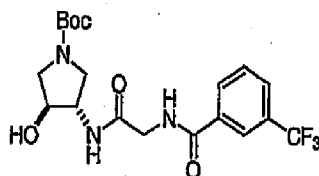
Etapas B



- tert-Butil (3S,4S)-3-(Benzilamino)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato.** Uma solução do epóxido (4,6 g, 24,9 mmoles) da Etapa A e benzilamina (5,2 g, 48,6 mmoles) em etanol foi agitada a 85°C da noite para o dia. O solvente foi removido através de concentração sob pressão reduzida para dar um sólido. O sólido foi lavado com um solvente misto de 50% de EtOAc/hexanos para prover 6,2 g do composto desejado. EM calculado $(M+H)^+$: 293, encontrado: 293.

Etapa C**tert-Butil (3S,4S)-3-Amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato.**

Uma solução do intermediário (5,4 g, 18,5 mmoles) da etapa B, Pd(OH)₂/C (0,3 g) em MeOH (200 mL), foi agitada sob hidrogênio a 378,125 kPa (55 psi) da noite para o dia. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado para dar 3,7 g do produto desejado como um sólido. EM calculado (M+H)⁺: 203, encontrado: 203.

Etapa D

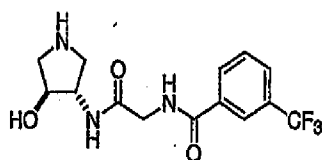
tert-Butil (3S,4S)-3-Hidróxi-4-[[[3-(trifluormetil)benzoil] amino}acetil]-amino]pirrolidina-1-carboxilato. A uma solução de cloreto de 3-(trifluormetil)benzoila (21 g, 98,7 mmoles) em tolueno (400 mL) resfriada em um banho frio foi adicionada uma solução de cloridrato de metil éster de glicina (11,5 g, 94 mmoles) e trietilamina (100 ml) em água (210 mL) e THF (65 mL). Após ser agitada em temperatura ambiente por 8 horas, as duas fases foram separadas, a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com NaHCO₃ e salmoura, seca em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi tomado em MeOH (150 mL) e THF (300 mL). A isso foi adicionada uma solução de NaOH 2N (300 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia, acidificada com HCl concentrado (pH=2) e extraída com EtOAc duas vezes. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ e concentrada. Cristalização a partir de EtOAc/hexano proveu 18 g do produto desejado ácido (3-trifluormetilbenzoil-amino)acético como um sólido. EM calculado (M+H)⁺: 248, encontrado: 248.

A uma solução do ácido carboxílico (3,2 g, 13 mmoles) obtido acima e o álcool amino (2,02 g, 10 mmoles) obtido da Etapa C em DMF (15

mL) resfriada em um banho frio foi adicionado NEt_3 (4,2 mL, 30 mmoles) seguido por BOP (5,8 g, 13 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Salmoura (100 mL) foi adicionada à mistura. A solução foi extraída com EtOAc duas vezes. A fase orgânica foi lavada com

5 NaHCO_3 e salmoura, seca em MgSO_4 e concentrada. Cromatografia em sílica-gel eluindo primeiro com 70% de EtOAc/hexanos e então com MeOH/EtOAc a 20% proveu 3,7 g do produto desejado como um sólido. EM calculado: $(\text{M}+\text{H})^+$: 432, encontrado: 332 $(\text{M}+\text{H}-\text{Boc})^+$.

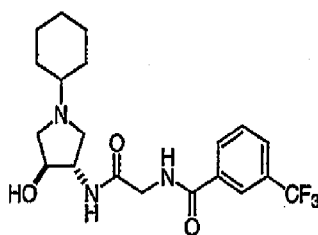
Etapa E



10 **N-(2-((3S,4S)-4-Hidroxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** O produto (3,7 g, 8,6 mmoles) da Etapa D foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 mL) e TFA (10 mL). Após ser agitado em temperatura ambiente por 40 minutos, os voláteis foram removidos através de concentração sob pressão reduzida para dar o produto desejado como um óleo. EM

15 calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 332, encontrado: 446 $(\text{M}+\text{H}+\text{TFA})^+$.

Etapa F

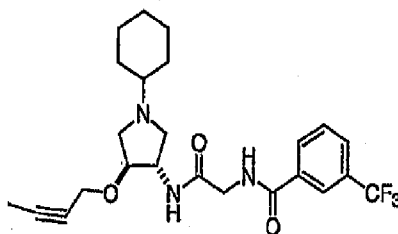


N-(2-((3S,4S)-1-Ciclohexil-4-hidroxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. A uma solução do intermediário (444 mg, 1 mmol) da Etapa E e cicloexanona (196 mg, 2 mmoles) em THF (5 mL) foi

20 adicionado NEt_3 (0,42 mL, 3 mmoles) seguido por $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (424 mg, 2 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia e vertida em solução de NaCl. A solução resultante foi extraída com EtOAc duas vezes. As camadas de EtOAc combinadas foram lavadas com NaHCO_3 e salmoura, secas em MgSO_4 e concentradas. Purificação em sílica-gel deu

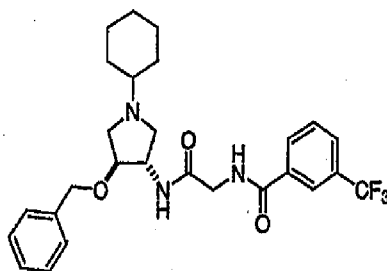
324 mg do produto desejado. EM calculado $(M+H)^+$: 414, encontrado: 414.

Exemplo 2

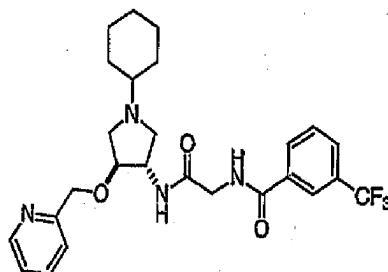


- N-(2-((3S,4S)-4-(But-2-in-1-ilóxi)-1-cicloexilpirrolidin-3-il] amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** A uma solução do composto do
- 5 Exemplo 1 (41 mg, 0,1 mmol) em THF (3 mL) resfriada em um banho frio foi adicionado NaH (16 mg, 0,4 mmol) seguido por brometo de 2-butinila (9,6 μ L, 0,11 mmol). Após ser agitada no banho de gelo por 3 horas, NH_4Cl saturado foi adicionado seguido por EtOAc. A camada de EtOAc foi separada, lavada com salmoura, seca em MgSO_4 e concentrada. Purificação através
- 10 de HPLC de fase reversa deu o composto do título como um pó. EM calculado $(M+H)^+$: 466, encontrado: 466.

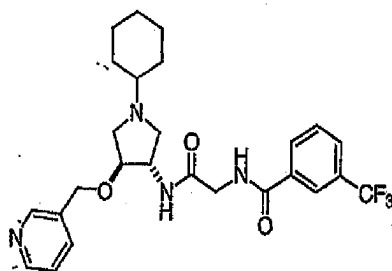
Exemplo 3



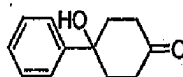
- N-(2-((3S,4S)-4-(Benzilóxi)-1-cicloexilpirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** O composto do título foi preparado através de alquilação do composto do Exemplo 1 com brometo de benzila
- 15 seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2. EM calculado $(M+H)^+$: 504, encontrado: 504.

Exemplo 4

N-(2-(((3S,4S)-1-Ciclohexil-4-(piridin-2-ilmetóxi)pirrolidin-3-il] amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela para o Exemplo 3. EM calculado
5 (M+H)⁺: 505, encontrado: 505.

Exemplo 5

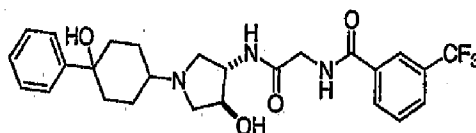
N-(2-(((3S,4S)-1-Ciclohexil-4-(piridin-3-ilmetóxi)pirrolidin-3-il] amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela para o Exemplo 3. EM calculado
10 (M+H)⁺: 505, encontrado: 505.

Exemplo 6Etapa A

4-Hidróxi-4-fenilcicloexanona. A uma solução de 1,4-cicloexanodiona (6,72 g, 60 mmoles) em THF (100 mL) resfriada em um banho frio
15 foi adicionada uma solução 1M de brometo de fenil magnésio em THF (20 mL, 20 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e resfriada bruscamente com uma solução de NH₄Cl. A solução resultante foi extraída com EtOAc três vezes. A fase orgânica combinada foi lavada

com salmoura, seca em MgSO_4 e concentrada. Purificação em sílica-gel eluindo com 1:1 de EtOAc/hexanos deu 0,83 g (22%) do composto do título. EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 190, encontrado: 173 $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$.

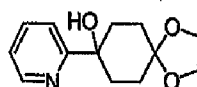
Etapa B



- 5 **N-(2-(((3S,4S)-4-Hidróxi-1-(4-hidróxi-4-fenilcicloexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** A uma solução de cetona da Etapa A (198 mg, 1,1 mmol) e o intermediário pirrolidina da Etapa E no Exemplo 1 (331 mg, 1 mmol) em THF foi adicionado $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (424 mg, 2 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia e vertida em uma solução de NaCl. A solução resultante foi extraída com EtOAc duas vezes. As camadas de EtOAc combinadas foram lavadas com NaHCO_3 e salmoura, secas em MgSO_4 e concentradas. Purificação em sílica-gel deu 150 mg do isômero de movimento rápido (isômero trans, EM calculado: $(\text{M}+\text{H})^+$: 506, encontrado: 506) e 130 mg do isômero de movimento
- 15 lento (isômero cis, EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 506, encontrado: 506).

Exemplo 7

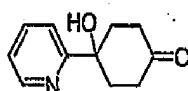
Etapa A



- 8-Piridin-2-il-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol.** A uma solução de 2-bromopiridina (14 g, 88,6 mmoles) em éter anidro (300 mL) resfriada
- 20 para -78°C foi lentamente adicionada uma solução de butil lítio 2,5M (36 mL). Após a adição, agitação foi continuada a -78°C por 1 hora. A isso foi lentamente adicionada uma solução de 1,4-cicloexanodiona monoetileno cetal (15 g, 96 mmoles) em éter anidro (300 mL). Quando a adição estava completa, a mistura foi deixada aquecer para 0°C e a agitação foi continua-
- 25 da por 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente através da adição de uma solução aquosa (100 mL) de cloreto de amônio (4,5 g). A fase orgânica foi

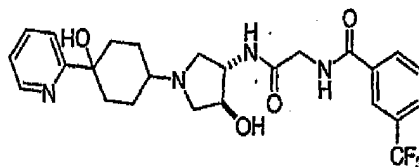
separada e a fase aquosa foi extraída com cloreto de metileno 4 vezes. As fases orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 e concentradas. Cristalização a partir de EtOAc proveu 7 g do produto desejado. O licor-mãe foi purificado em sílica-gel eluindo com MeOH/EtOAc a 10% para dar 3 g do produto desejado. EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 236, encontrado: 236,0.

Etapas B



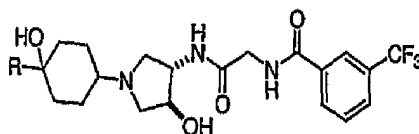
4-Hidróxi-4-piridin-2-ilcicloexanona. O produto acima foi dissolvido em THF (30 mL) e uma solução 3N de HCl em água (30 mL). A mistura foi agitada a 50°C por 3 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente NaHCO_3 foi adicionado à solução com agitação até que nenhum borbulhamento acontecesse. A fase orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com THF três vezes. A fase orgânica combinada foi seca em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi triturado com EtOAc para dar 5,5 do composto do título. EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 192, encontrado: 192.

Etapas C

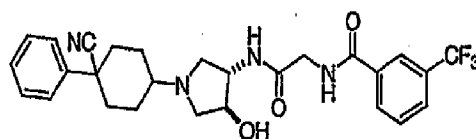


N-(2-(((3S,4S)-4-Hidróxi-1-(4-hidróxi-4-piridin-2-ilcicloexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. Aminação redutiva da cetona da Etapa B com a pirrolidina derivada da Etapa E no Exemplo 1 usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 6 proveu o composto do título. EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 507; encontrado: 507.

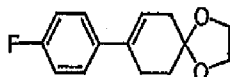
Os compostos que seguem foram preparados seguindo os procedimentos descritos nos Exemplos 6 e 7.



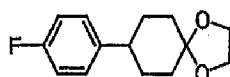
Nº do Exemplo	R	EM (M+H) ⁺
8	4-metilfenila	520
9	3-metilfenila	520
10	2-metilfenila	520
11	4-bromofenila	584
12	3-bromofenila	584
13	4-clorofenila	539
14	3-clorofenila	539
15	4-trifluormetilfenila	574
16	3-trifluormetilfenila	574
17	2-trifluormetilfenila	574
18	4-metoxifenila	536
19	3-metoxifenila	536
20	2-metoxifenila	536
21	Piridin-3-ila	507
22	Piridin-4-ila	507
23	6-metoxipiridin-3-ila	537
24	6-etoxipiridin-3-ila	551
25	3,4-metilenodioxifenila	550

Exemplo 26

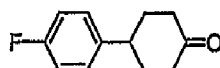
- N-(2-[[[(3S,4S)-1-(4-Ciano-4-fenilcicloexil)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida.** O composto do título foi preparado através de aminação redutiva de 4-ciano-4-fenilcicloexanona com o intermediário da Etapa E no Exemplo 1 usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 6. EM calculado: (M+H)⁺ 515, encontrado: 515.

Exemplo 27Etapa A

- 8-(4-Fluorfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-eno.** A uma solução de 1,4-cicloexanodiona *monoetileno cetal* (8,1 g, 50 mmoles) em THF (20 mL) a 10°C foi adicionada uma solução 1M de brometo de 4-fluorfenil magnésio em THF (65 mL, 65 mmoles). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas antes da resfriada bruscamente com solução de NH₄Cl saturada. A solução foi extraída com EtOAc 3 vezes. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ e concentrada. O
- 5 resíduo foi tomado em tolueno (80 mL). A isso foi adicionado monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (80 mg). A mistura foi agitada em refluxo com remoção de água usando um sifão Dean-Stark por 2 horas. A solução resultante foi lavada com NaHCO₃ saturado e salmoura, seca em MgSO₄ e concentrada. Purificação em sílica-gel eluindo com 5%, 10% e então 15% de
- 10 EtOAc em hexanos proveu o composto do título (8,8 g, 75%) como um sólido. EM calculado (M+H)⁺: 235, encontrado: 235.

Etapa B

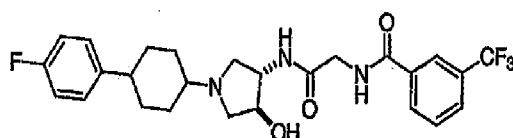
- 8-(4-Fluorfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano.** O intermediário da Etapa A (8,8 g, 37,6 mmoles) foi dissolvido em tolueno e a ele foi adicionado PtO₂ (0,5 g). A mistura resultante foi agitada sob hidrogênio em pressão atmosférica da noite para o dia. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi removido sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel eluindo com 5% e então 10% de EtOAc em hexanos proveu o composto do título
- 20 (8,6 g, 98%) como um óleo. EM calculado (M+H)⁺: 237, encontrado: 237.

25 Etapa C

4-(4-Fluorfenil)cicloexanona. Uma solução do intermediário da

Etapa B (8,6 g, 36,5 mmoles) em tolueno (40 mL), THF (20 mL) e 10% de H_2SO_4 em água (25 mL) foi agitada em refluxo da noite para o dia. Após resfriamento para temperatura ambiente, a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em MgSO_4 e concentrada. Cromatografia flash em sílica-gel eluindo com 5% e então 10% de EtOAc em hexanos proveu o composto do título (6,0 g, 86%) como um óleo. EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 193, encontrado: 193.

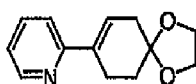
Etapa D



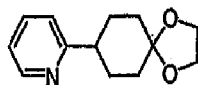
N-[2-((3S,4S)-1-[4-(4-Fluorfenil)ciclohexil]-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado através de aminação redutiva da cetona da Etapa C com o intermediário da Etapa E no Exemplo 1 usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 6. EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 508, encontrado: 508.

Exemplo 28

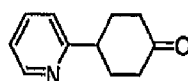
15 **Etapa A**



2-(1,4-Dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridina. O cetal (2 g, 8,5 mmoles) obtido da Etapa A, Exemplo 7, foi dissolvido em piridina (40 mL) e a solução foi resfriada em um banho frio. A ela foi adicionado SOCl_2 (3,1 mL, 42,5 mmoles). A solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitação foi continuada da noite para o dia. A reação foi resfriada bruscamente através da adição de gelo e então água. A solução resultante foi extraída com EtOAc três vezes. A camada de EtOAc combinada foi seca em MgSO_4 e concentrada. Cromatografia flash em sílica-gel eluindo com 0 a 55% de EtOAc/hexano proveu 1,54 g do composto do título. EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 218, encontrado: 218.

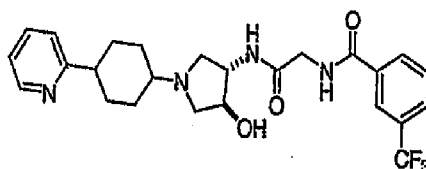
Etapa B

2-(1,4-Dioxaespiro[4.5]dec-8-il)piridina. A olefina (1,54 g, 7,1 mmoles) obtida acima foi dissolvida em MeOH (40 mL) e Pd/C (160 mg) foi adicionado. O sistema foi hidrogenado a 364,375 kPa (53 psi) por 3 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado para dar o composto do título. EM calculado (M+H)⁺: 220, encontrado: 220.

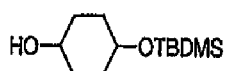
Etapa C

4-Piridin-3-cicloexanona. O cetal acima foi convertido em cetona através de tratamento com HCl aquoso seguindo o procedimento descrito na Etapa B, Exemplo 7.

EM calculado (M+H)⁺: 176, encontrado: 176.

Etapa D

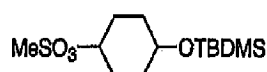
N-(2-(((3S,4S)-4-Hidróxi-1-(4-piridin-2-ilcicloexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado através de aminação reductiva da cetona obtida acima com o intermediário pirrolidina obtido da Etapa E, Exemplo 1, usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 6. EM calculado (M+H)⁺: 490, encontrado: 490.

Exemplo 29Etapa A

4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi]cicloexanol. A uma solução de 1,4-cicloexanodiol (5 g, 43 mmoles), imidazol (2,92 g, 43 mmoles) e NEt₃ (7

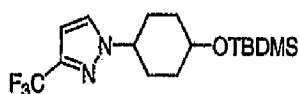
- mL) em CH_2Cl_2 (100 mL) resfriada em um banho frio foi adicionado cloreto de *terc*-butildimetilsilila (6,47 g, 43 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Água foi adicionada e a fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi seca em MgSO_4 e concentrada. Cromatografia em sílica-gel eluindo com 3:1 de EtOAc/hexanos proveu o composto do título (4,2 g, 42%) como um óleo. EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 231; encontrado: 231.

Etapa B



- 4-([*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi)ciclohexil metanossulfonato.** A uma solução do intermediário silila obtida da Etapa A em CH_2Cl_2 (40 mL) resfriada em um banho de gelo foi adicionado NEt_3 (6 mL) seguido por cloreto de metanossulfonila (1,8 mL). Após ser agitada em temperatura ambiente por 2 horas, a solução foi diluída com água. A fase orgânica foi separada e a camada de água foi extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi seca em MgSO_4 e concentrada. Purificação em sílica-gel eluindo com 2:1 de EtOAc/hexanos deu o composto do título (4,6 g, 82%). EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 309, encontrado: 309.

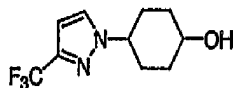
Etapa C



- 1-(4-([*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi)ciclohexil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol.** A uma solução de 3-trifluormetil-1H-pirazol (1,0 g, 7,35 mmoles) em DMF (10 mL) resfriada em um banho de gelo foi adicionado NaH (0,3 g, 60% em óleo mineral). A mistura foi agitada por 10 minutos antes do mesilato (1,13 g, 3,68 mmoles) da Etapa B em DMF (5 mL) ser adicionado. A agitação foi continuada em temperatura ambiente por 1 hora e então a 100°C da noite para o dia. Após ser resfriada para temperatura ambiente, a solução foi vertida em água gelada e extraída com EtOAc três vezes. O extrato combinado foi lavado com salmoura, seco em MgSO_4 e concentrado. Purificação em sílica-gel eluindo com 5:1 de EtOAc/hexanos proveu o composto do título

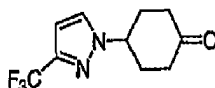
(0,56 g, 44%) como um óleo. EM calculado (M+H)⁺: 349, encontrado: 349.

Etapa D



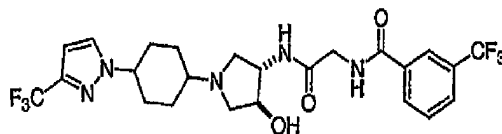
4-[3-(Trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]cicloexanol. O intermediário (0,56 g, 1,6 mmol) da Etapa C foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL) e a ele foi
5 adicionada uma solução 1M de TBAF em CH₂Cl₂ (5 mL). Após ser agitada em temperatura ambiente por 2 horas, a solução foi diluída com CH₂Cl₂. A solução resultante foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ e concentrada. Purificação em sílica-gel eluindo com 2:1 de EtOAc/hexanos proveu o com-
posto do título (0,27 g, 715) como um óleo. EM calculado (M+H)⁺: 235, en-
10 contrado: 235.

Etapa E



4-[3-(Trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]cicloexanona. A uma solu-
ção de cloreto de oxalila (0,25 mL, 2,88 mmoles) em THF (10 mL) resfriada
para -78°C foi adicionado DMSO (0,3 mL, 4,23 mmoles). A mistura foi agita-
15 da por 20 minutos e a ela foi adicionada uma solução do álcool da Etapa D (0,27 g, 1,15 mmol) em THF (2 mL) seguido por NEt₃ (1 mL, 7,1 mmoles). Após ser agitada em temperatura ambiente por 2 horas, a solução foi diluída com EtOAc. A solução resultante foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ e concentrada. Purificação em sílica-gel eluindo com 2:1 de EtOAc/hexanos
20 proveu o composto do título (0,22 g, 82%) como um óleo. EM calculado (M+H)⁺: 233, encontrado: 233.

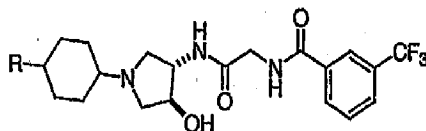
Etapa F



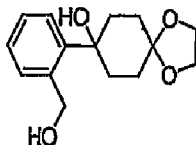
N-{2-[(3S,4S)-4-Hidróxi-1-{4-[3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluormetil)benzamida. O
25 composto do título foi preparado através de aminação reductiva da cetona da

Etapa E com o intermediário pirrolidina da Etapa E, Exemplo 1, usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 6. EM calculado (M+H)⁺: 548, encontrado: 548.

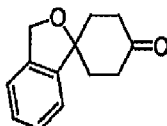
Os compostos que seguem foram preparados usando os procedimentos análogos àqueles descritos para os Exemplos 27-29.



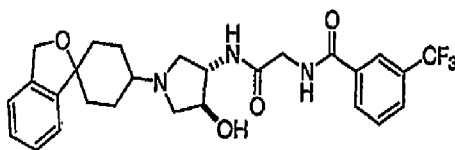
Nº do Exemplo	R	EM (M+H) ⁺
30	3-fluorfenila	508
31	4-clorofenila	523
32	3-clorofenila	523
33	4-bromofenila	568
34	3-bromofenila	568
35	4-metilfenila	504
36	3-metilfenila	504
37	2-metilfenila	504
38	4-metoxifenila	520
39	3-metoxifenila	520
40	Piridin-4-ila	490
41	Piridin-3-ila	490
42	5-metilpiridin-2-ila	504
43	6-metilpiridin-2-ila	504
44	Quinolin-4-ila	540
45	3-metil-1H-pirazol-1-ila	494
46	3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ila	
47	4-trifluormetilfenila	
48	3-trifluormetilfenila	
49	3,4-metilenodioxifenila	

Exemplo 50Etapa A

- 5 8-[2-(Hidroximetil)fenil]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A uma
 solução de álcool 2-bromobenzílico (3,0 g, 16 mmoles) em THF (40 mL) res-
 friada a -78°C foi adicionada uma solução 2,5M de *n*-BuLi em hexanos (14,1
 mL). A mistura foi agitada a -4°C por 1 hora e resfriada de volta para -78°C .
 A ela foi adicionada uma solução de 1,4-cicloexanodiona *monoetileno* cetal
 (2,5 g, 16 mmoles) em THF (10 mL) durante 15 minutos. A agitação foi con-
 tinuada a -78°C por 30 minutos e a -4°C por 1 hora. A reação foi resfriada
 10 bruscamente através da adição de uma solução de NH_4Cl em água. A solu-
 ção resultante foi extraída com EtOAc três vezes. O extrato combinado foi
 lavado com salmoura, seco em MgSO_4 e concentrado. Purificação em sílica-
 gel eluindo com 5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ proveu o composto do título. EM cal-
 culado $(\text{M}+\text{H})^+$: 265, encontrado: 287 $(\text{M}+\text{Na})^+$.

15 Etapa B

- 3H,4'H-Espiro[2-benzofuran-1,1'-cicloexan]-4'-ona. O cetal foi
 dissolvido em 80% de $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Após ser agitada em temperatura ambi-
 ente por 3,5 horas, a solução foi concentrada. O resíduo foi tomado em E-
 tOAc. A solução resultante foi lavada com 1N NaOH e salmoura, seca em
 20 MgSO_4 e concentrada.

Etapa C

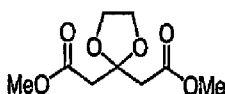
N-(2-(((3S,4S)-4-Hidróxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclo-

exano]-4'-il)pirrolidin-3-ilamino}-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi obtido através de aminação redutiva da cetona da Etapa B com o intermediário da Etapa E no Exemplo 1 usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 6. EM calculado (M+H)⁺:

5 518, encontrado: 518.

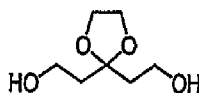
Exemplo 51

Etapa A

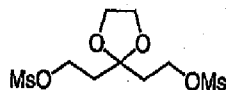


Dimetil 2,2'-(1,3-Dioxolano-2,2-diil)diacetato. A uma solução de 4,2 g (24 mmoles) de dimetil 3-oxopentanoedioato e 2,7 ml (48 mmoles) de etileno glicol em 50 mL de cloreto de metileno foram adicionados 12 mL (96 mmoles) de TMSCl em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 50°C por 3 dias. A reação foi resfriada bruscamente com solução aquosa de NaHCO₃ saturada. A camada aquosa foi extraída com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄,
15 evaporadas sob pressão reduzida. Cromatografia em sílica-gel deu o produto desejado. Dimetil 2,2'-(1,3-dioxolano-2,2-diil)diacetato (2,6 g, 12 mmoles, rendimento: 50%); EM (m/e): 219 (M+1)⁺.

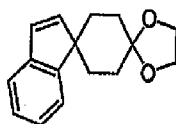
Etapa B



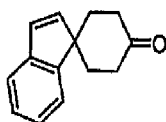
2,2'-(1,3-Dioxolano-2,2-diil)dietanol. A uma solução de 2,6 g (12 mmoles) de dimetil 2,2'-(1,3-dioxolano-2,2-diil)diacetato em 100 mL de THF seco foi adicionado 1,4 g (36 mmoles) de LAH a 0° C. A mistura de reação foi então refluxada por 1 hora, foi resfriada bruscamente com solução aquosa de NaOH 15% (3 mL) e água (3 mL). A mistura foi agitada da noite para o dia, filtrada em celite. O resíduo foi lavado duas vezes com THF (100
25 mL x 2). A fase orgânica combinada foi evaporada. Cromatografia em sílica-gel deu 1,3 g (8,0 mmoles, rendimento: 66%) de 2,2'-(1,3-dioxolano-2,2-diil)dietanol: EM (m/e): 163 (M+1)⁺.

Etapa C

- 1,3-Dioxolano-2,2-diildietano-2,1-diil dimetanossulfonato.** A uma solução de 2,2'-(1,3-dioxolano-2,2-diil)dietanol (1,3 g, 8,0 mmoles) em cloreto de metileno (100 mL) foi adicionada trietilamina (3,4 mL, 24 mmoles) em temperatura ambiente. A solução foi resfriada para -40°C e então cloreto de mesila (1,65 mL, 20 mmoles) foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi agitada a -40°C por 30 minutos, então aquecida para 0°C gradualmente. A reação foi resfriada bruscamente com solução de NaHCO₃ aquosa saturada. A camada aquosa foi extraída com cloreto de metileno. Os extra-
- 10 tos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄, então evaporados para dar o produto bruto, 1,3-dioxolano-2,2-diildietano-2,1-diil dimetanossulfonato: EM (m/e): 319 (M+1)⁺.

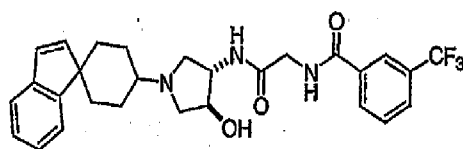
Etapa D

- Diespiro[1,3-dioxolano-2,1'-cicloexano-4',1''-indeno].** A uma solução de indeno (0,5 g, 4,3 mmoles) em THF (10 mL) resfriada em um banho frio foi adicionada uma solução 1M de LHMDs em THF (8,6 mL, 8,6 mmoles). Após ser agitada por 30 minutos, uma solução do dimesilato bruto acima em THF (5 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia e resfriada bruscamente através da adição de
- 20 água fria. A solução resultante foi extraída com EtOAc duas vezes. O extrato combinado foi seco em MgSO₄ e concentrado. Purificação em sílica-gel eluindo com 1:5 de EtOAc/hexanos proveu 250 mg (26%) do composto do título. EM calculado (M+H)⁺: 243, encontrado: 243.

Etapa E

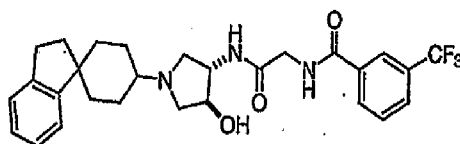
- 4H-Espiro[cicloexano-1,1'-inden]-4-ona.** A uma solução do cetal da Etapa D (0,24 g, 1 mmol) em THF (3 mL) foi adicionada uma solução de HCl 1N (3 mL). Após ser agitada em temperatura ambiente da noite para o dia, a solução foi diluída com EtOAc e uma solução de NaHCO₃ saturada. A fase orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes. A fase orgânica combinada foi seca em MgSO₄ e concentrada. Purificação em sílica-gel eluindo com 1:5 de EtOAc/hexanos proveu 170 mg (86%) do composto do título. EM calculado (M+H)⁺: 199, encontrado: 199.

Etapa F



- N-(2-(((3S,4S)-4-Hidróxi-1-espiro[cicloexano-1,1'-inden]-4-ilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** Aminação redutiva do intermediário pirrolidina da Etapa E, Exemplo 1, com a cetona da Etapa E usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 6 deu o composto do título. EM calculado (M+H)⁺: 514, encontrado: 514.

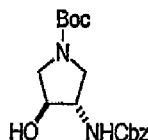
Exemplo 52



- N-(2-(((3S,4S)-1-(2',3'-Diidroespiro[cicloexano-1,1'-inden]-4-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** Hidrogenação do composto do Exemplo 52 usando Pd/C como um catalisador proveu o composto do título. EM calculado (M+H)⁺: 516, encontrado: 516.

Exemplo 53

Etapa A

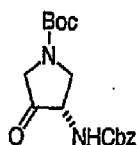


terc-Butil (3S,4S)-3-[[[(benzilóxi)carbonil]amino]-4-hidroxi-pirolidina-1-carboxilato. A uma solução de 1,4 g da amina obtida da Etapa C no Exemplo 1 (6,9 mmoles) em THF (40 mL) foram adicionados 2,1 g de CbzSu (8,4 mmoles) seguido por Et₃N (1,1 mL, 7,6 mmoles). A reação foi

5 agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi tomado em EtOAc/água. As duas fases foram separadas e a fase de água foi extraída duas vezes com EtOAc. A orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. Cromatografia de

10 coluna em sílica-gel eluindo com 2:1 de hexano/EtOAc proveu 1,6 g (68%) do composto do título. EM encontrado: 237,2 (M-Boc+1)⁺, 336,9 (M+1)⁺, 359,2 (M+Na)⁺.

Etapa B

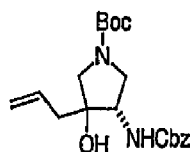


terc-Butil (3S)-3-[[[(benzilóxi)carbonil]amino]-4-oxopirrolidina-1-carboxilato. A uma solução de 0,7 mL de cloreto de oxalila em THF

15 (10 mL) resfriada a -78°C foi adicionado 1,5 mL de DMSO anidro. Após agitar por 5 minutos uma solução de 1,6 g do intermediário álcool da Etapa A em 20 mL de THF anidro foi adicionada, o que foi seguido por adição de 2,3 mL de trietilamina. O banho frio foi removido. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora. A mistura de reação foi resfriada bruscamente

20 com 50/50 mL de EtOAc/água. A fase de água foi extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. Cromatografia em coluna em sílica-gel usando 2:1 de hexano/EtOAc proveu 1,44 g do composto do título. EM (M+H)⁺: 335.

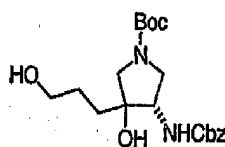
Etapa C



25 **terc-Butil (4S)-2-allyl-4-[[[(benzilóxi)carbonil]amino]-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato.** A uma solução de 1,44 g da cetona da Etapa B

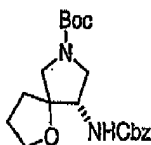
em 20 mL de THF anidro resfriado a 0° C foi adicionada uma solução de 6,2 mL de brometo de alil magnésio 1M. A cor ficou escura imediatamente. Após ser agitada em temperatura ambiente da noite para o dia, a mistura de reação foi resfriada bruscamente com 50/50 mL de EtOAc/água. A fase de água foi extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. Cromatografia de coluna em sílica-gel usando 3:1 ~2,:1 de hexano/EtOAc como eluente proveu 0,85 g do composto do título. EM (M+H)⁺: 377.

Etapa D



tert-Butil (4S)-4-(((benzilóxi)carbonil)amino)-3-hidróxi-3-(3-hidroxipropil)pirrolidina-1-carboxilato. A uma solução de 0,85 g de álcool de alila da Etapa C em 20 mL de THF anidro foi adicionada uma solução de 15 mL de 9-BBN 0,5N. A reação foi agitada por 2 dias. Água (0,5 mL) foi adicionada seguido com 1 mL de H₂O₂ 30% e 1 mL de NaOAc/água. Após ser agitada por 1 hora, a fase orgânica foi separada. A solução de água foi neutralizada com HCl e extraída com EtOAc duas vezes. A fase orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄. Solvente foi removido sob vácuo. Cromatografia de coluna em sílica-gel usando EtOAc puro como eluente proveu 0,80 g do composto do título. EM (M+H)⁺: 395.

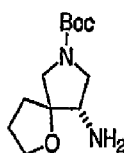
Etapa E



tert-Butil (9S)-9-(((benzilóxi)carbonil)amino)-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato. A uma solução de 0,80 g do diol da Etapa D em 15 mL de diclorometano a 0° C foram adicionados 0,2 mL de cloreto de metanossulfonila e 0,8 mL de trietilamina. Após ser agitada por 1 hora, a mistura foi refluxada a 60°C da noite para o dia. Solvente foi removido sob

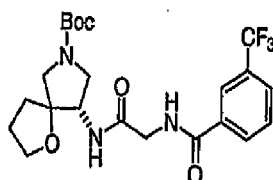
vácuo. O resíduo foi tomado em EtOAc/água e as duas fases foram separadas. A fase de água foi extraída com EtOAc duas vezes. A orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄. Solvente foi removido sob vácuo. Cromatografia de coluna em sílica-gel usando EtOAc/hexanos a 15% para 100% de EtOAc
5 como eluente proveu 0,32 g do composto do título. EM (M+H)⁺: 377.

Etapa F



tert-Butil (9S)-9-amino-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato. A amostra obtida acima (0,3 g) foi dissolvida em 10 mL de metanol. A ela foi adicionado 0,2 g de Pd/C. A mistura foi agitada sob um balão
10 de H₂ 1 atm da noite para o dia e filtrada. Solvente foi removido sob vácuo para dar 0,22 g de produto bruto. Cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 2:1 de EtOAc/MeOH proveu 0,13 g (64%) do composto do título. EM encontrado: 143,1 (M-Boc+1).

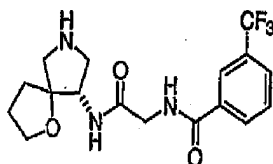
Etapa G



**tert-Butil (9S)-9-[[[3-(trifluorometil)benzoil] amino]acetil] a-
mino]-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato.** A uma solução da
15 amina da Etapa F (0,13 g, 0,54 mmol) e ácido (3-trifluormetilbenzoilamino) acético (0,133 g, 0,54 mmol) em DMF (7 mL) em um banho frio foi adicionado reagente BOP (0,238 g, 0,54 mmol) seguido por trietilamina (0,5 mL, 3,5
20 mmoles). A reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Solvente foi removido a 60°C sob vácuo completo. O resíduo foi tomado em solução aquosa de EtOAc/NaHCO₃. As duas fases foram separadas e a fase de água foi extraída com EtOAc duas vezes. A fase orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. Cromatografia de coluna em sílica-

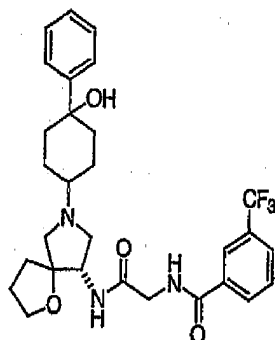
ca-gel eluindo com EtOAc deu 0,18 g (70%) do composto do título como uma mistura de dois diastereômeros, EM (M+H)⁺: 472.

Etapa H

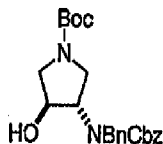


- N-{2-[(9S)-1-Oxa-7-azaspiro[4.4]non-9-ilamino]-2-oxoetil}-3-(trifluormetil)benzamida.** O intermediário da Etapa G (0,18 g) foi misturado com 5 mL de HCl/dioxana 4N. A solução foi agitada por 2 horas e concentrada sob vácuo. EM (M+H)⁺: 372.

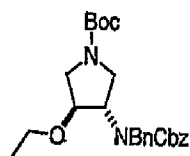
Etapa I



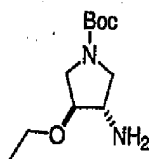
- N-(2-[[9S]-7-(4-Hidróxi-4-fenilcicloexil)-1-oxa-7-azaspiro[4.4]non-9-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** A uma solução da amida da Etapa H (90 mg, 0,243 mmol) e 4-hidróxi-4-fenil-cicloexanona (43 mg, 0,226 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (129 mg, 0,61 mmol) seguido por Et₃N (0,29 ml, 2 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi tomado em solução aquosa de EtOAc/NaHCO₃. As duas fases foram separadas e a camada de água extraída com EtOAc duas vezes. A fase orgânica combinada foi seca (Na₂SO₄) e concentrada. Purificação através de HPLC preparativa proveu dois isômeros. EM: 546,4 (M+1)⁺.

Exemplo 54Etapa A

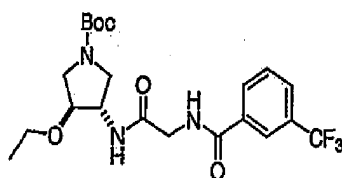
- tert-Butil (3S,4S)-3-[(Benzil(benzilóxi)carbonil)amino]-4-hidro-**
xipirrolidina-1-carboxilato. A uma solução do intermediário da Etapa B no
 5 Exemplo 1 (3,2 g, 11 mmoles) e N-(benziloxycarbonilóxi)succinimida (4,23 g
 11 mmoles) em DMF (20 mL) foi adicionado NEt₃ (4,6 mL, 33 mmoles). A
 mistura foi agitada em tempratura ambiente da noite para o dia e diluída com
 água. A solução resultante foi extraída com EtOAc três vezes. O extrato
 combinado foi lavado com salmoura três vezes, seco em MgSO₄ e concen-
 10 trado. Purificação em sílica-gel eluindo com EtOAc/hexanos a 30% proveu o
 composto do título (2,5 g, 53%) como um óleo. EM calculado (M+H)⁺ : 427,
 encontrado: 449 (M+Na)⁺.

Etapa B

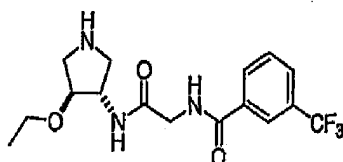
- tert-Butil (3S,4S)-3-[(benzil(benzilóxi)carbonil)amino]-4-etoxi-**
 15 **pirrolidina-1-carboxilato.** A uma solução do intermediário acima (1 g, 2,3
 mmoles) em THF (6 mL) resfriada em um banho frio foi adicionado NaH (184
 mg, 4,6 mmoles). Após a mistura ser agitada por 30 minutos, iodometano
 (0,96 mL, 12 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura
 ambiente da noite para o dia e resfriada bruscamente com uma solução de
 20 NH₄Cl em água. A solução resultante foi extraída com EtOAc três vezes. O
 extrato combinado foi lavado com salmoura, seco em MgSO₄ e concentrado.
 Purificação em sílica-gel eluindo com EtOAc a 10% em hexanos proveu o
 composto do título (0,9 g, 90%) como um óleo. EM (M+H)⁺ : 455, encontrado:
 478 (M+Na)⁺.

Etapa C

tert-Butil (3S,4S)-3-amino-4-etoxipirrolidina-1-carboxilato. O intermediário acima (2,0 g, 4,5 mmoles) foi dissolvido em MeOH. A ele foi adicionado $\text{Pd}(\text{OH})_2$ em carbono (0,2 g). A mistura foi agitada sob 378,125 kPa (55 psi) da noite para o dia. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado. EM calculado: $(\text{M}+\text{H})^+$: 231, encontrado: 231.

Etapa D

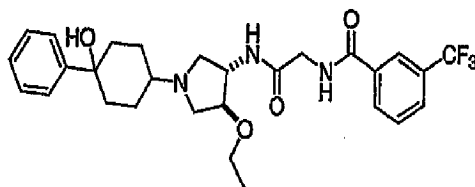
tert-Butil (3S,4S)-3-etóxi-4-[[[3-(trifluormetil)benzoil]amino]acetil]amino]pirrolidina-1-carboxilato. A uma solução da amina (1,0 g, 4,43 mmoles) e ácido (3-trifluormetilbenzoilamino)acético (1,09 g, 4,43 mmoles) em DMF (20 mL) resfriada em um banho frio foi adicionado BOP (1,96 g, 4,43 mmoles) seguido por Net_3 (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em EtOAc. A solução resultante foi lavada com NaHCO_3 e salmoura, seca em MgSO_4 e concentrada. Purificação em sílica-gel eluindo com 2:2 de EtOAc/hexanos proveu o composto do título (1,8 g, 88%) como um sólido. EM $(\text{M}+\text{H})^+$: 460, encontrado: 460.

Etapa E

N-(2-[[[(3S,4S)-4-etoxipirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O intermediário acima foi dissolvido em HCl 4N em dioxana (20 ml). Após ser agitada em temperatura ambiente por 2 horas, o sol-

vente foi evaporado para dar um sólido. EM calculado: $(M+H)^+$: 360, encontrado: 360.

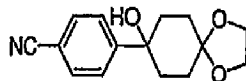
Etapa F



- N-(2-(((3S,4S)-4-etóxi-1-(4-hidróxi-4-fenilcicloexil)pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** Aminação redutiva da amina acima com a cetona da Etapa A no Exemplo 6 usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 6 deu o composto do título. EM calculado $(M+H)^+$: 534, encontrado: 534.

Exemplo 55

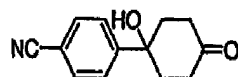
10 Etapa A



- 4-(8-Hidróxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)benzonitrila.** Uma solução de 4-bromobenzonitrila (10 g, 0,055 mol) em 260 mL de THF seco e 70 mL de hexano seco sob argônio foi resfriada para -100°C em um banho de nitrogênio líquido- Et_2O . *n*-Butillítio (34,3 mL, 0,055 mol, solução em hexano 1,6M) foi adicionado em gotas de modo que a temperatura interna não excedeu -95°C . A solução orgânica foi agitada mais 10 minutos a -100°C a -95°C e então tratada em gotas durante 10 minutos com uma solução de 1,4-cicloexanodiona monoetileno cetil (8,75 g, 0,055 mol) em 55 mL de THF seco, novamente cuidadosamente mantendo a temperatura abaixo de -95°C .
- 20 A mistura de reação foi agitada por 10 minutos a -100°C a -95°C , deixada aquecer para 20°C e vertida em água gelada (400 mL). A camada orgânica foi separada e a camada quosa foi extraída duas vezes com Et_2O (200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO_4 e evaporados para dar 14,1 g de sólido cristalino branco. Trituração com Et_2O deu 9,9 g
- 25 (70% de rendimento) de cristais brancos: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,6-2,2 (8H, m,

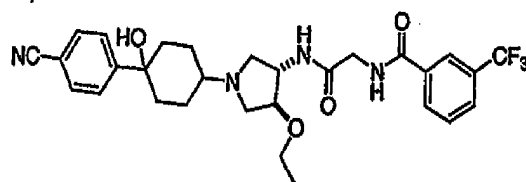
cicloexano), 3,97 (4H, s, cetal), 7,63 (4H, s, Ar); EM: 260 (M+1)⁺.

Etapa B



4-(1-Hidróxi-4-oxocicloexil)benzonitrila. 4-(8-Hidróxi-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)benzonitrila (520 mg, 2,0 mmoles) foi dissolvida no sol-
 5 vemente misto de 10 mL de THF e 10 mL de solução aquosa de HCl 1N em
 temperatura ambiente. A mistura de reação foi então agitada a 60°C por 1
 hora. A solução foi resfriada para temperatura ambiente, ajustada para pH 7-
 8 com solução aquosa de NaHCO₃ saturada. A camada orgânica foi separa-
 da, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAC (20 mL x 2). Os
 10 extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO₄ e evaporados para
 dar um resíduo oleoso. Cromatografia em sílica-gel (grau de cromatografia
 flash) com 40% de acetato de etila-hexano deu 410 mg (95%) do produto
 desejado: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,7 (2H, d, J=11,0Hz), 7,42 (2H, d, J=10,7Hz),
 4,10 (H, s), 2,79-2,74 (2H, m), 2,63-2,49 (2H, m), 1,95-1,89 (2H, m), 1,67-
 15 1,59 (2H, m); EM: 216 (M+1)⁺.

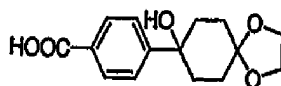
Etapa C



N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(4-Cianofenil)-4-hidroxicicloexil]-4-etoxi-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. Aminação re-
 dutiva da cetona acima com o intermediário da Etapa E no Exemplo 54 u-
 20 sando triacetoxiboroidreto de sódio como agente de redução proveu o com-
 posto do título após cromatografia. EM: 559 (M+1)⁺.

Exemplo 56

Etapa A

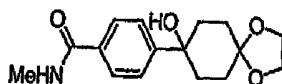


Ácido 4-(8-hidróxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)benzóico.

Uma mistura de 4-(8-hidróxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-benzonitrila (7,5 g, 0,029 mol) em 190 mL de 2-metoxietanol e 190 mL de NaOH 2,5N foi aquecida em um banho de vapor por 15 horas. A solução foi resfriada em um banho frio, ajustada para pH 7-8 com HCl concentrado e evaporada até secar.

- 5 Água (375 mL) foi adicionada e o pH foi ajustado para 2 com HCl. O sólido castanho foi filtrado e lavado com água para dar 7,6 g (94% de rendimento) de ácido 4-(8-hidróxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)benzóico: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,6-2,3 (8H, m, cicloexano), 4,00 (4H, s, cetal), 7,60 (2H, s, Ar), 8,00 (2H, Ar); EM: 279 ($M+1$)⁺.

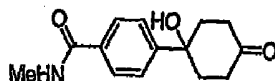
10 Etapa B



4-(8-Hidróxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-N-metilbenzamida.

- Ácido 4-(8-hidróxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)benzóico (560 mg, 2 mmoles), metilamina (1,2 mL, solução de THF 2,0 M), reagente BOP (1,07 g, 2,4 mmoles) e 0,8 mL (6 mmoles) de trietilamina foram dissolvidos em 15 mL de DMF em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Cromatografia direta em sílica-gel (grau de cromatografia flash) com acetato de etila-hexano a 50% deu 410 mg (70%) do produto desejado: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,76 (2H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 7,56 (2H, d, $J=10,9\text{Hz}$), 5,01 (H, s), 3,90 (4H, s), 3,37 (3H, s), 2,80-2,75 (2H, m), 2,60-2,45 (2H, m), 1,95-1,90 (2H, m), 1,63-1,52 (2H, m); EM: 292 ($M+1$)⁺.
- 20

Etapa C

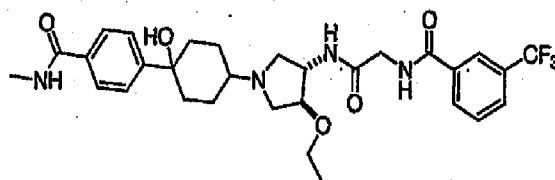


4-(1-Hidróxi-4-oxocicloexil)-N-metilbenzamida.

- 4-(8-Hidróxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-N-metilbenzamida (410 mg, 1,4 mmol) foi dissolvida no solvente misto de 7 mL de THF e 7 mL de solução aquosa de HCl 1N em temperatura ambiente. A mistura de reação foi então agitada a 60°C por 1 hora. A solução foi resfriada para temperatura ambiente, ajustada para pH 7-8 com solução aquosa de NaHCO_3 saturada. A camada orgânica foi
- 25

separada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EA (20 mL x 2). Os extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO_4 e evaporados para dar um resíduo oleoso. Cromatografia em sílica-gel (grau de cromatografia flash) com Acetato de etila-hexanos a 40% deu 410 mg (90%) do produto desejado. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,78 (2H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 7,51 (2H, d, $J=10,9\text{Hz}$), 4,10 (H, s), 3,37 (3H, s), 2,79-2,74 (2H, m), 2,63-2,49 (2H, m), 1,95-1,89 (2H, m), 1,67-1,59 (2H, m); EM: 248 ($M+1$)⁺.

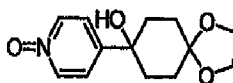
Etapa D



N-(2-([(3S,4S)-4-Etóxi-1-(4-hidróxi-4-{4-[(metilamino)carbonil]fenil]ciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil) benzamida.
O composto do título foi preparado através de aminação reductiva da cetona acima com o intermediário da Etapa E no Exemplo 54 usando triacetoxiboridreto de sódio como agente de redução seguido por cromatografia. EM ($M+H$)⁺: 591.

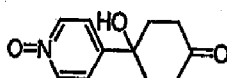
Exemplo 57

Etapa A



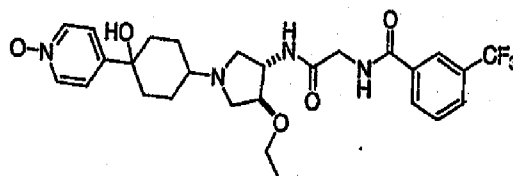
8-(1-Oxidopiridin-4-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol. A uma solução de 2,35 g (10 mmoles) de 8-piridin-4-il-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (preparada seguindo o procedimento descritivo no Exemplo 7) em 20 mL de cloreto de metileno foram adicionados 2,6 g (15 mmoles) do mCPBA. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora. Cromatografia direta em sílica-gel deu o composto do título (2,45 g, 98%).

Etapa B



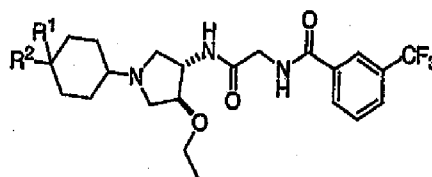
4-Hidróxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)-cicloexanona. O composto do título foi sintetizado a partir de 8-(1-oxidopiridin-4-il)-1,4-dioxaespiro[4.5] decan-8-ol usando o mesmo procedimento de desproteção típico.

Etapa C



- 5 **N-[2-(((3S,4S)-4-Etóxi-1-[4-hidróxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida.** O composto do título foi preparado usando o procedimento de aminação redutiva típico. EM (M+H)⁺ 551.

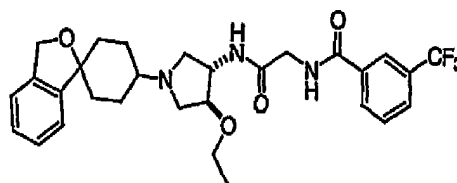
10 Os compostos que seguem foram preparados seguindo os procedimentos análogos àqueles para os Exemplos 54-57.



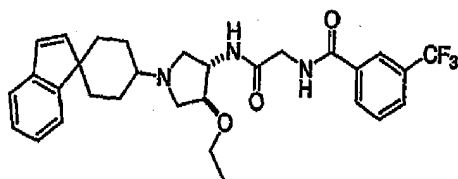
Nº do Exemplo	R ¹	R ²	EM (M+H) ⁺
58	OH	4-metilfenila	548
59	OH	4-metoxifenila	564
60	OH	3-metoxifenila	564
61	OH	4-fluorfenila	552
62	OH	3-fluorfenila	552
63	OH	4-clorofenila	568
64	OH	3,4-metilenodioxifenila	578
65	OH	piridin-2-ila	535
66	OH	piridin-3-ila	535
67	OH	piridin-4-ila	535
68	OH	4-metilpiridin-2-ila	549
69	OH	5-metilpiridin-2-ila	549

70	OH	6-metilpiridin-2-ila	549
71	OH	6-metoxipiridin-3-ila	565
72	OH	1-oxidopiridin-3-ila	551
73	OH	1-oxidopiridin-2-ila	551
74	OH	quinolin-4-ila	585
75	OH	3-cianofenila	559
76	OH	3-(metilaminocarbonil)fenila	591
77	H	piridin-3-ila	519
78	H	piridin-4-ila	519
79	H	piridin-2-ila	519
80	H	1-oxidopiridin-2-ila	535
81	H	1-oxidopiridin-3-ila	535
82	H	1-oxidopiridin-4-ila	535
83	H	6-metoxipiridin-3-ila	549
84	H	4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenila	631
85	H	5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-ila	632
86	H	6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-ila	632
87	H	4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenila	644
88	H	3-metil-1H-pirazol-1-ila	522
89	H	3-trifluormetil-1H-pirazol-1-ila	576

Exemplo 90

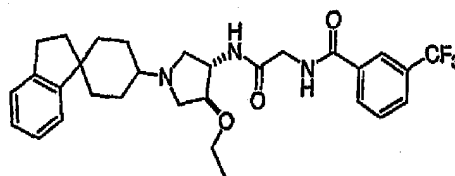


N-(2-((3S,4S)-4-Etóxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexano]-4'-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado usando uma sequência análoga àquela descrita para o Exemplo 54. EM calculado (M+H)⁺: 546, encontrado: 546.

Exemplo 91

N-(2-((3S,4S)-4-Etóxi-1-espiro[cicloexano-1,1'-inden]-4-il)pirrolidin-3-il)amino-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado usando uma seqüência análoga àquela descrita para o

5 Exemplo 52. EM calculado $(M+H)^+$: 542, encontrado: 542.

Exemplo 92

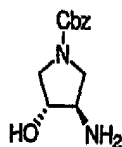
N-(2-((3S,4S)-1-(2',3'-diidroespiro[cicloexano-1,1'-inden]-4-il)-4-etoxipirrolidin-3-il)amino-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado usando uma seqüência análoga àquela descrita para o Exemplo 54. EM calculado $(M+H)^+$: 544, encontrado: 544.

Exemplo 93Etapa A

Benzil 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato. A uma solução de 30 g (133 mmoles) de benzil 3-pirrolina-1-carboxilato em 700 mL de cloreto de metileno foram adicionados 57,2 g (200 mmoles) de mCPBA. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia e resfriada bruscamente com 250 mL de solução aquosa de NaHSO_3 a 20%. A fase orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com cloreto de metileno duas vezes (100 mL x 2). Os extratos combinados foram lavados com solução aquosa de NaHCO_3 duas vezes (250 mL x 2), salmoura, secos em Na_2SO_4 , evaporados sob pressão reduzida. Cromatografia em coluna de

silica-gel com EtOAc-Hexano a 40% proveu o composto do título (24 g, 83%). EM (M+H)⁺: 220.

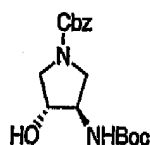
Etapa B



Benzil (3S,4S)-3-Amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato. A

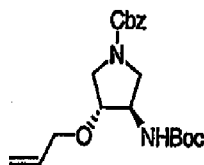
- 5 uma solução de 20,7 (94,4 mmoles) de benzil 6-oxa-3-azabíciclo [3.1.0] hexano-3-carboxilato em 80 mL de metanol foram adicionados 80 mL de hidróxido de amônio. A mistura de reação foi agitada a 60°C da noite para o dia. A concentração da mistura de reação sob pressão reduzida deu um resíduo oleoso (22,3 g, 94,4 mmoles), que foi usado diretamente para a reação de proteção N-Boc seguinte. EM (M+H)⁺: 237.

Etapa C

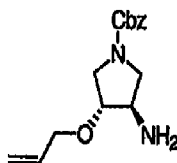


Benzil (3S,4S)-3-[(*tert*-butoxycarbonil)amino]-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato. A

- uma solução de 22,3 g (94,4 mmoles) do amino álcool acima em 200 mL de THF foram adicionados 26,8 g (123 mmoles) de di-*tert*-butildicarbonato e 17,1 mL (123 mmoles) de trietilamina a 0° C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A reação foi resfriada bruscamente com 100 mL de acetato de etila e 100 mL de água. A fase orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila duas vezes (100 mL x 2). Os extratos combinados foram lavados com solução aquosa de NaHCO₃ saturada duas vezes (250 mL x 2), salmoura, secos em Na₂SO₄, evaporados sob pressão reduzida. Cromatografia em coluna de silica-gel com EtOAc-Hexano a 70% proveu o composto do título (27,3 g, 86%). EM (M+H)⁺: 337.

Etapas D

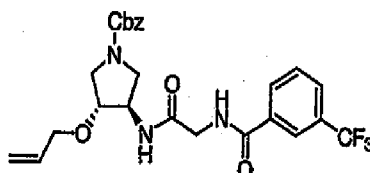
Benzil (3S,4S)-3-(alilóxi)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino] pirrolidina-1-carboxilato. A uma solução de 26 g (77 mmoles) de benzil 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato em 120 mL de THF foram adicionados 5 g (211 mmoles) de hidreto de sódio a 0° C. A mistura de reação foi agitada a 0° C por 1 hora, então 10 mL (115 mmoles) de brometo de alila foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e continuamente agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Água (50 mL) foi adicionada para extinguir a reação. A fase orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila duas vezes (100 mL x 2). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄, evaporados sob pressão reduzida. Cromatografia em coluna de sílica-gel com EtOAc-hexano a 25% proveu o composto do título (21,3 g, 73%). EM (M+H)⁺: 377.

15 Etapas E

Benzil (3S,4S)-3-(alilóxi)-4-aminopirrolidina-1-carboxilato. A uma solução de 21,3 g (56,6 mmoles) de benzil 3-(alilóxi)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato em 125 mL de THF foram adicionados 250 mL de HCl 4N em solução de dioxana. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, concentrada sob pressão reduzida para dar um resíduo oleoso. Esse resíduo foi novamente dissolvido em 200 mL de solução aquosa de NaHCO₃. A mistura foi ajustada para pH 7-8, então foi extraída com acetato de etila duas vezes (100 mL x 2). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄, evapo-

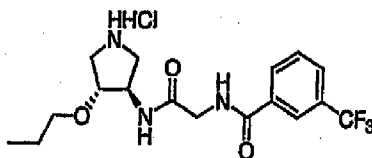
rados sob pressão reduzida para dar um resíduo oleoso. Cromatografia em coluna de sílica-gel com MeOH-EtOA a 5% proveu o composto do título (10,5 g, 68%). EM (M+H)⁺: 277.

Etapa F



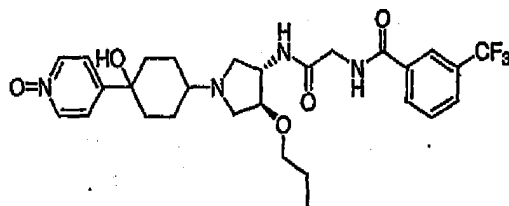
- 5 **Benzil (3S,4S)-3-(alilóxi)-4-[[[3-(trifluormetil)benzoil]amino]acetil)amino]pirrolidina-1-carboxilato.** A uma solução de 10 g (36 mmoles) de benzil 3-(alilóxi)-4-aminopirrolidina-1-carboxilato em 150 mL de DMF foram adicionados 12 g (105 mmoles) de N-metil morfolina, 19g (44 mmoles) de reagente BOP e 10 g (39 mmoles) do derivado de ácido de glicina em temperatura ambiente. Cromatografia direta em coluna de sílica-gel com EtOAc-hexano a 50% proveu o composto do título (14,5 g, 79,8%). EM (M+H)⁺: 506.

Etapa G



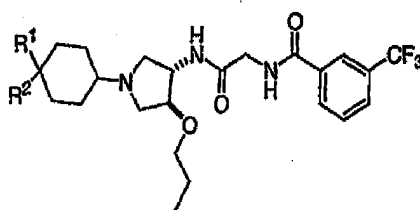
- 15 **Cloridrato de N-(2-oxo-2-[[[(3S,4S)-(4-propoxipirrolidin-3-il] amino)etil]-3-(trifluormetil)benzamida.** A uma solução de 3,7 g de benzil 3-(alilóxi)-4-[[[3-(trifluormetil)benzoil]amino]acetil)amino]pirrolidina-1-carboxilato em 35 mL de metanol foram adicionados 3,6 mL de solução aquosa de HCl 6N e 171 mg de Pd/C (10% em carbono). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio (275 kPa (40 psi)) da noite para o dia.
- 20 A mistura foi filtrada em celite e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (1,73 g, 58%). EM (M+H)⁺: 374.

Etapa H



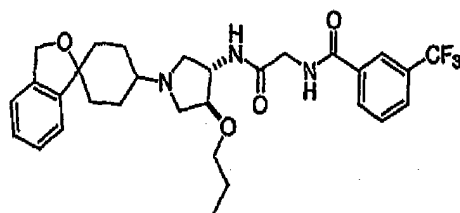
- N-[2-((2S,4S)-1-[4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida.** Esse composto foi sintetizado a partir de cloridrato de N-(2-oxo-2-[[4-propoxipirrolidin-3-il]amino]etil)-3-(trifluormetil)benzamida e 4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexanona de acordo com um procedimento de aminação reductiva típico. EM (m/e): 565 (M+1)⁺.

Os compostos que seguem foram preparados seguindo os procedimentos descritos para o Exemplo 93.

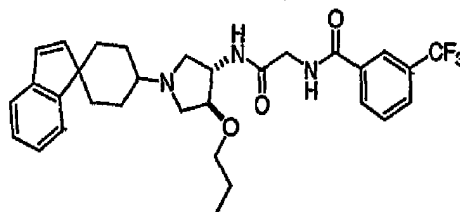


Nº do Exemplo	R ¹	R ²	EM (M+H) ⁺
94	OH	fenila	548
95	OH	4-metoxifenila	578
96	OH	3,4-metilenodioxifenila	592
97	OH	piridin-2-ila	549
98	OH	piridin-3-ila	549
99	OH	piridin-4-ila	549
100	OH	quinolin-4-ila	599
101	OH	6-metoxipiridin-3-ila	579
102	OH	4-metilpiridin-2-ila	563
103	OH	5-metilpiridin-2-ila	563
104	OH	6-metilpiridin-2-ila	563
105	OH	6-metoxipiridin-2-ila	579
106	OH	1-oxidopiridin-3-ila	565
107	H	piridin-3-ila	533

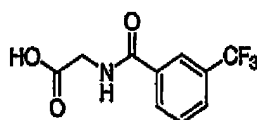
108	H	piridin-4-ila	533
109	H	3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ila	550
110	H	3-metil-1H-pirazol-1-ila	536
111	H	1-oxidopiridin-3-ila	549

Exemplo 112

N-(2-Oxo-2-((3S,4S)-4-propóxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-cicloexano]-4'-il)pirrolidin-3-il)amino)etil)-3-(trifluormetil) benzamida. O composto do título foi preparado usando uma seqüência análoga à aquela descrita para o Exemplo 93. EM calculado (M+H)⁺: 560, encontrado: 560.

Exemplo 113

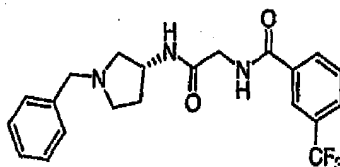
N-(2-Oxo-2-((3S,4S)-4-propóxi-1-espiro[cicloexano-1,1'-inden]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)etil)-3-(trifluorometil)benzamida. O composto do título foi preparado usando uma seqüência análoga à aquela descrita para o Exemplo 93. EM calculado (M+H)⁺: 556, encontrado: 556.

Exemplo 114Etapa A

Ácido (3-trifluormetil-benzoilamino)acético. A uma solução de agitação rápida de glicina (15,014 g, 0,20 mol) em MeCN (400 mL) e NaOH 2M (250 mL) a 0° C foi adicionada lentamente uma solução de cloreto de 3-

(trifluormetil)-benzoíla (41,714 g, 0,20 mol) em 75 mL de MeCN durante 30 minutos. A solução nebulosa amarela foi agitada a 0° C por 30 minutos. A mistura de reação foi acidificada com HCl 3M para pH = 3, seguido por remoção de MeCN em evaporador giratório. A mistura resultante foi então extraída com EtOAc (400 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas para dar um sólido amarelo claro (48,53 g), que foi triturado com tolueno (500 mL). Após filtragem, o produto sólido foi lavado com tolueno frio até que o filtrado ficasse incolor. Após secagem sob vácuo alto durante o fim de semana, um produto em pó branco, 44,60 (90%), foi fornecida. EM (M+H)⁺ = 248,1. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,70 (s amplo, 1H), 9,17 (m, 1H), 8,20 (dd, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,78 (m, 1H), 3,97 (d, 2H).

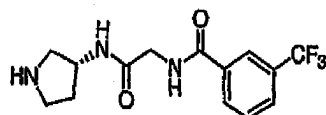
Etapas B:



N-(2-(((3R)-1-benzilpirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A uma solução de ácido (3-trifluormetil-benzoilamino) acético (4,2 g, 17 mmoles) e NMM (2,8 mL, 25,5 mmoles) em THF seco (30 mL) a -10 a -15°C sob N₂ foi lentamente adicionado isobutilcloroformato (2,4 mL, 17,85 mmoles) através de seringa. A mistura de reação se tornou gradualmente rosa. 15 minutos mais tarde, uma solução de (3R)-1-benzilpirrolidin-3-amina (3,0 g, 17 mmoles) em THF (15 mL) foi adicionada em gotas ao anidrido misto acima durante 20 minutos, mantendo a temperatura de reação <-10°C. A mistura de reação ficou uma cor vermelho escuro. 1 hora depois, a mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e resfriada bruscamente com água (25 mL), extraída com EtOAc x 3, seca, filtrada e concentrada para dar um sólido laranja. MeCN foi adicionado e concentrado para remover EtOAc. Então MeCN (15-20 mL) foi adicionado para dar uma pasta, que foi esfriada em um banho frio e agitada por 30 minutos. Após filtragem, o produto sólido foi enxaguado com MeCN frio (10-15 mL) até que o filtrado ficasse incolor. Após ser seco sob vácuo alto da noite para o dia, um

produto sólido amarelo pálido, 5,0 g (73%), foi fornecido. EM (M+H)⁺ = 406,2; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,16 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,25 (m, 6H), 7,06 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,36 (m, 2H).

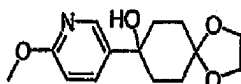
5 Etapa C



N-((R)-Pirrolidin-2-ylcarbamoyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide.

A um frasco de agitador Parr contendo o composto da Etapa B (14,0 g, 34,5 mmoles) dissolvido em MeOH (50 mL) foi adicionado hidróxido de paládio (2,8 g, 20% em peso). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente sob hidrogênio a 378,125 kPa (55 psi) da noite para o dia. A mistura foi filtrada em celite e concentrada para dar o composto do título como um sólido branco; rendimento 10,5 g, 97%; ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,06 (t, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,00-3,22 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,73 (m, 1H); EM m/z = 316,3 (M+H)⁺.

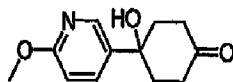
15 Etapa D



8-(6-Metóxi-piridín-3-il)-1,4-diona-espiro[4.5]decan-8-ol. Em um frasco de 3 gargalos seco, 5-bromo-2-metoxipiridina (12,6 g, 67,2 mmoles) foi dissolvida em THF seco (130 mL) e resfriada para -78°C sob N₂. *n*-Bul 2,5M em hexanos (28,2 mL, 70,4 mmoles) foi adicionado em gotas e a mistura agitada a -78°C por 50 minutos. À mistura de piridina foi lentamente adicionada uma solução de 1,4-cicloexanodiona monoetileno cetil (10,0 g, 64,0 mmoles) em THF seco (25 mL). A mistura resultante foi agitada a -78°C por 80 minutos. A reação foi resfriada bruscamente com NH₄Cl saturado e extraída com CD₂Cl₂ (3x). Os extratos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e concentrados para dar um óleo amarelo. Cromatografia flash em sílica-gel eluindo com MeOH/CH₂Cl₂ a 10% deu o composto do título como

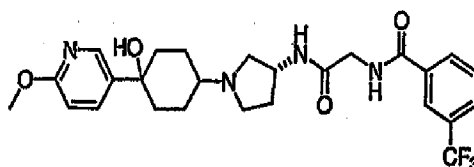
um sólido amarelo; rendimento 16,5 g, 62,2 mmoles, 97%; ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,96 (t, 4H), 3,91 (s, 3H), 2,21 (s, 1H), 2,08 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,66 (m, 2H); EM m/z = 266,1 ($M+H$) $^+$.

Etapa E



- 5 **4-Hidroxi-4-(6-metóxi-piridin-3-il)-ciclohexanona.** A uma solução do cetel da Etapa D (11,5 g, 43,3 mmoles) em THF (100 mL) foi adicionado HCL 3N (75 mL) e a solução agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. O pH da solução foi ajustado para ~11 através da adição de solução de NaOH 3N. Após remoção da maior parte do THF através de evaporação giratória, a aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3x). Os extratos combinados foram secos (MgSO_4), filtrados e concentrados para dar o composto do título como um sólido amarelo; rendimento 8,2 g, 37,1 mmoles, 86%; ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,21 (m, 4H); EM m/z = 222,1.

15 Etapa F

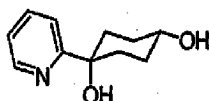


- N-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metóxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-pirrolidin-3-ilcarbamoyl)-metil)-3-trifluormetil-benzamida.** A um frasco seco contendo uma solução de N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluormetil-benzamida (5,0 g, 15,9 mmoles) em CH_2Cl_2 seco (1,0 L) foi adicionada a cetona da Etapa E (4,56 g, 20,6 mmoles) seguido por triacetoxiboroidreto de sódio (6,72 g, 31,7 mmoles). A mistura resultante foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A reação foi neutralizada com NaOH 1N (250 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3x). Os extratos combinados foram secos (MgSO_4), filtrados e concentrados para dar um sólido espesso. Cromatografia flash em sílica-gel eluindo com NH_4OH 1%/MeOH 15%/EtOAc deu o isômero desejado como um sólido branco; rendimento (isômero menos polar apenas)

3,68 g, 7,1 mmoles, 45%; ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,55 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,11 (s amplo, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,64 (m, 5H); EM m/z = 521,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

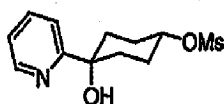
5 Exemplo 115

Etapas A



cis-1-Piridin-2-ilcicloexano-1,4-diol. A uma solução de LAH (50 mL, 1,0M em THF) em um frasco de 4 gargalos de 1L foi adicionado THF (150 mL) e então em gotas adicionada uma solução de 4-hidróxi-4-piridin-2-il-cicloexanona (10,0 g, 52,3 mmoles) em THF (100 mL) durante 1,5 hora. A temperatura de reação era cerca de 30°C durante todo o tempo. A reação estava completa conforme julgado por análise HPLC e HPLC também mostrou uma razão 1:9 de trans para cis diol. A reação foi resfriada bruscamente através de adição lenta de água (8 mL) e NaOH 15% (2 mL) e a mistura foi filtrada em Celite. O filtrado foi concentrado para dar um óleo (10,1 g), que foi cromatografado em sílica-gel (350 g), eluindo com TEA 1%/IPA 5%/hexano (400 mL) e então TEA 1%/IPA 15%/tBME 10%/hexano (6 L). As frações apropriadas foram combinadas e concentradas a vácuo para dar cis-1-piridin-2-ilcicloexano-1,4-diol (6,3 g, 63%) como um sólido branco. LCMS: 194,3 ($\text{M}+\text{H}$, 100%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,54 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,09 (s amplo, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H).

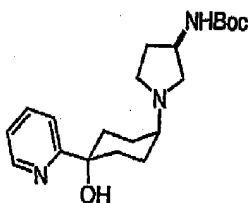
Etapas B



cis-4-Hidróxi-4-piridin-2-ilcicloexil metanossulfonato. A uma solução do álcool da Etapa A (6,3 g, 32,6 mmoles) e TEA (13,6 mL, 97,8 mmoles) em THF (100 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de mesila (3,78 mL,

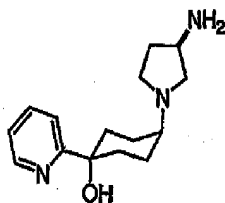
48,9 mmoles). Após ser agitada por 1,5 hora, a reação estava completa conforme julgado através de LCMS. A reação foi resfriada bruscamente com a adição de KHCO_3 a 20% (40 mL) e extraída com EtOAc (300 mL). A camada orgânica foi lavada com KHCO_3 10%, então solução salina, seca em sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo foi cristalizado em tolueno (100 mL) a 70°C e o sólido foi seco ao ar para dar sólido cristalino (5,25 g, 59,4%). LCMS: 272,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,54 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 5,20 (s amplo, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 4H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 2H).

10 Etapa C



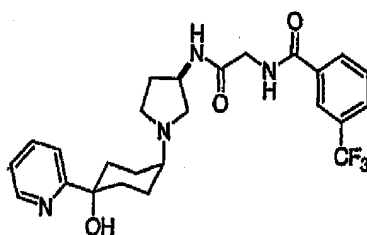
tert-Butil [(3R)-1-(trans-4-hidróxi-4-piridin-2-ilcicloexil)pirrolidin-3-il]carbamato. O 4-hidróxi-4-piridin-2-ilcicloexil metanossulfonato (0,245 g, 0,9 mmol) e *tert*-butil (3R)-pirrolidina-3-ilcarbamato (1,6 g, 8,59 mmoles) foram pesados em um tubo de forno de microondas. A mistura de reação foi posta em um forno de microondas por 15 minutos a 71°C. A mistura foi cromatografada em sílica-gel, eluindo com NH_4OH 1% em acetato de etila/metanol (100/0 a 10/90), provendo *tert*-butil [(3R)-1-(4-hidróxi-4-piridin-2-ilcicloexil)pirrolidin-3-il]carbamato. LC/EM: 362,2 ($\text{M}+\text{H}$, 100%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,52 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,86 (s amplo, 2H), 4,20 (s amplo, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,27-2,17 (m, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa D



trans-4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-1-pirrolidin-2-ilcicloexanol. A *tert*-Butil-[(3R)-1-(4-hidróxi-4-piridin-2-ilcicloexil)pirrolidin-3-il]carbamato (50 mg, 0,14 mmol) foi adicionado HCl 4,0M em 1,4 dioxana (3 mL) em temperatura ambiente. Após ser agitado por 5 minutos, o produto foi precipitado. À mistura foi adicionado metanol (0,6 mL) e a solução ficou a maior parte clara com um pouco de material tipo goma presente. A reação foi completada após 2 ½ horas conforme julgado através de HPLC e LCMS. Essa mistura resultante foi concentrada para dar sal de HCl de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-piridin-2-cicloexanol (72 mg, 99%). LCMS: 262,1 (M+H, 100%).

Etapa E

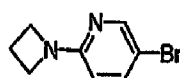


N-(2-([(3R)-1-(4-Hidróxi-4-piridin-2-ilcicloexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. A uma solução de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-piridin-2-ilcicloexanol (69 mg, 0,26 mmol) em THF anidro (5 mL) foram adicionados TEA (0,10 mL) e uma outra solução de (3-trifluormetil-benzoilamino)acético (60 mg, 0,24 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (50 mg, 0,26 mmol) em THF (5,0 mL) em temperatura ambiente, e então adicionadas DMF (0,07 mL) e TEA adicional (0,05 mL) para ter tudo em solução. A reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia e foi resfriada bruscamente com água (25 mL) e extraída com acetato de etila (4 x 35 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com NH₄OH 1% em acetato de etila/metanol (100/0 a 10/90), seguido por purificação em HPLC, eluindo com TFA a 0,05% em CH₃CN/água, para dar o sal de TFA de bis(trifluoracetato) de N-(2-([(3R)-1-(4-hidróxi-4-piridin-2-ilcicloexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida (68 mg,

57%). LRMS: 491 (M+H, 100%), ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,44 (q, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,40 (m, 2H).

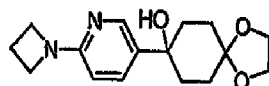
5 Exemplo 116

Etapas A



2-Azetidin-1-il-5-bromopiridina. Uma mistura de sal de HCl de azetidina (590 mg, 6,3 mmoles), 5-bromo-2-fluorpiridina (1,11 g, 6,3 mmoles), Cs_2CO_3 (4,1 g, 12,6 mmoles) e DMSO seco (7 mL) foi agitada e aquecida a 95°C por 20 horas. A mistura de reação foi resfriada e filtrada. O sólido foi tratado com H_2O , extraído com CH_2Cl_2 x3. As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas para prover 1,15 grama (86%) de produto desejado como um sólido amarelo claro. EM ($\text{M}+\text{H}^+$) = 213,0/215,0. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,18 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,03 (t, 4H), 2,40 (q, 2H).

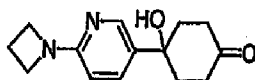
15 Etapas B



8-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol.

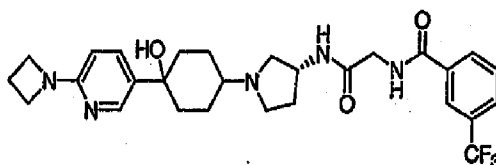
2-Azetidin-1-il-5-bromopiridina (64 mg, 0,30 mmol) foi dissolvida em THF seco (1,5 mL) e resfriada para -78°C , seguido pela adição de *n*-BuLi (0,196 mL, 1,6M em hexanos). Trinta minutos mais tarde, uma solução de 1,4-cicloexanodiona mono-etileno cetil (44,6 mg, 0,286 mmol) em THF seco (0,2 mL) foi adicionada em gotas a -78°C com agitação constante. Uma hora mais tarde, a reação foi resfriada bruscamente com NH_4Cl (aq.) e lentamente aquecida para temperatura ambiente. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 x3, seca, filtrada e concentrada para dar um bruto, que foi purificado através de cromatografia de coluna flash (EtOAc 100%) para prover 35 mg (43%) de produto sólido branco. EM ($\text{M}+\text{H}^+$) = 291,1.

Etapas C



4-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-4-hidroxicicloexanona. 8-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (35 mg) foi dissolvido em THF (1,2 mL) e então HCl 3M (0,8 mL) foi adicionado em temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então basificada com NaOH 6N em banho gelado para pH = 10. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ x3. As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e evaporadas com giro para prover 28 mg (97%) de produto sólido branco (a/o) purificação adicional. EM (M+H⁺) = 247,0.

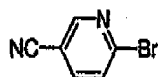
Etapa D



N-[2-({(3R)-1-[4-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-4-hidroxicicloexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. A uma solução de 4-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)-4-hidroxicicloexanona (115 mg, 0,467 mmol) e N-((R)-pirrolidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluormetil-benzamida (140,4 mg, 0,445 mmol) em CH₂Cl₂ seco (19 mL) foi adicionado Na(OAc)₃BH (198 mg, 0,934 mmol) em uma porção sob N₂ em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada sob N₂ da noite para o dia (16 horas) e tratada com Na₂CO₃ (aq.), extraída com CH₂Cl₂ x3, seca, filtrada e concentrada para dar um bruto, que foi purificado através de cromatografia de coluna (20:80:0,5 de MeOH/EtOAc/NH₄OH) para prover 60 mg (25%) de produto de isômero desejado (ponto superior em TLC) como um sólido branco. EM (M+H)⁺ = 546,1. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,24 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,27 (m, 3H), 4,06 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 4H), 2,20-1,97 (m, 4H), 1,73 (m, 2H).

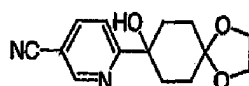
Exemplo 117

Etapa A



6-Bromonicotinonitrila. 6-Cloronicotinonitrila (13,8 g, 100 mmol) foi aquecida a 145°C em tribrometo de fósforo (150 mL) por 32 horas. Após resfriamento, a mistura foi concentrada a vácuo. Ao resíduo foi adicionado tribrometo de fósforo (150 mL) e a mistura foi aquecida a 145°C por mais 32 horas. Após resfriamento, a mistura foi concentrada a vácuo, e uma mistura de gelo-água (500 mL) foi adicionada. Bicarbonato de sódio foi adicionado para neutralizar a mistura e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 250 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secos em sulfato de magnésio. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi cromatografado (hexanos-acetato de etila) para dar 14,9 g (81%) de 6-bromonicotinonitrila como um sólido branco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J=11,0\text{Hz}$, 1H), 7,80 (dd, $J=3,1, 11,0\text{Hz}$, 1H), 8,67 (d, $J=3,1\text{Hz}$, 1H); EM m/z 183,0, 185,0 ($M+H$) $^+$.

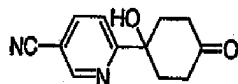
Etapas B



6-(8-Hidróxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)nicotinonitrila. Uma solução de 6-bromonicotinonitrila (2 g, 0,011 mol) em 50 mL de THF seco e 15 mL de hexano seco sob argônio foi resfriada para -100°C em um banho de nitrogênio líquido- Et_2O . *n*-Butillítio (7,5 mL, 0,011 mmol, solução em hexano 1,6M) foi adicionado rapidamente em gotas de modo que a temperatura interna não excedeu -95°C. A solução laranja foi agitada por mais 10 minutos a -100°C a -95°C e então tratada em gotas durante 10 minutos com uma solução de 1,4-cicloexanodiona monoetileno cetil (1,8 g, 0,011 mol) em 55 mL de THF seco, novamente cuidadosamente mantendo a temperatura abaixo de -95°C. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos a -100°C a -95°C, deixada aquecer para 20°C e vertida em água gelada (400 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com Et_2O (200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO_4 e evaporados para dar 2,8 g de sólido cristalino branco. Trituração com Et_2O

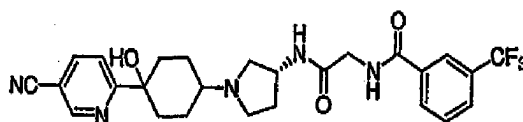
deu 1,9 g (67% de rendimento) de cristais brancos. EM: 261 (M+1)⁺.

Etapa C



6-(1-Hidróxi-4-oxocicloexil)nicotinonitrila. O composto do título foi sintetizado a partir de 6-(8-hidróxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)nicotinonitrila usando o procedimento de desproteção típico sensato como para 4-(1-hidróxi-4-oxocicloexil)benzonitrila.

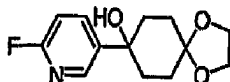
Etapa D



N-[2-(((3R)-1-[4-(5-Cianopiridin-2-il)-4-hidroxicicloexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi sintetizado usando um procedimento de aminação reductiva similar àquele para o Exemplo 114. EM (M+H)⁺ 516.

Exemplo 118

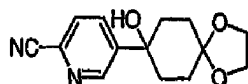
Etapa A



8-(6-Fluorpiridin-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. Uma solução de 5-bromo-2-fluorpiridina (2 g, 0,011 mol) em 50 mL de éter seco sob nitrogênio foi resfriada para -78°C. *n*-Butillítio (7,5 mL, 0,011 mol, solução 1,6M em hexano) e TMEDA (2,5 g, 0,022 mol) foram adicionados em gotas. A solução laranja foi agitada por mais 1 hora a -78°C e então tratada em gotas durante 10 minutos com uma solução de 1,4-cicloexanodiona monoetileno cetal (1,8 g, 0,011 mol) em 20 mL de THF seco. A mistura de reação foi agitada por 1 hora, deixada aquecer para 20°C e vertida em água gelada (400 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (20 mL x2). Os extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO₄ e evaporados para dar 2 g de sólido branco.

Cromatografia em sílica-gel deu 1,7 g (67% de rendimento) de cristais brancos. EM: 254 (M+1)⁺.

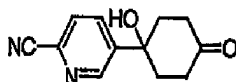
Etapa B



5-(8-Hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piridina-2-carbonitrila.

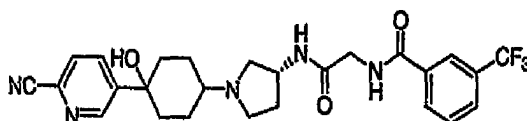
- 5 A uma solução de 1,7 g (6,6 mmoles) de 8-(6-fluorpiridin-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol em 20 mL de DMF foi adicionado KCN (430 g, 6,6 mmoles) e 18-coroa-6-éter (1,8 g, 6,6 mmoles). A mistura de reação foi refluxada por 2 dias. Cromatografia direta em sílica-gel deu a 5-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piridina-2-carbonitrila (620 mg, 36%). EM (m/e): 261 (M+1)⁺.

Etapa C



- 5-(1-Hidroxi-4-oxocicloexil)piridina-2-carbonitrila. O composto do título foi sintetizado a partir de 5-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piridina-2-carbonitrila usando o mesmo procedimento de desproteção típico como para 4-(1-hidroxi-4-oxocicloexil)benzonitrila.

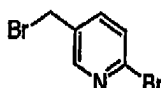
Etapa D



- N-[2-(((3R)-1-[4-(6-Cianopiridin-3-il)-4-hidroxicicloexil]pirrolidin-3-il)amino-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi sintetizado usando um procedimento de aminação redutiva similar àquele para o Exemplo 114. EM: 516 (M+H)⁺.

Exemplo 119

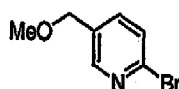
Etapa A



2-Bromo-5-bromometilpiridina. 2-Bromo-5-metilpiridina (5,00 g, 29,1 mmoles) e N-bromossuccinimida (5,22 g, 29,3 mmoles) foram dissolvidas em tetracloreto de carbono (40 mL) sob nitrogênio. Peróxido de benzila (0,35 g, 1,4 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida em refluxo por quatro horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada e lavada com $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$. A mistura foi absorvida em sílica-gel e então cromatografada, eluindo com um gradiente de hexano para acetato de etila/hexano a 10%. Frações puras foram combinadas e concentradas para prover o produto monobrominado desejado como um sólido amarelo pálido, 3,60 g (49%).

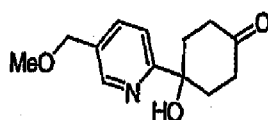
LC/EM (íon positivo) $m/z = 249,8, 251,8, 253,8, (\text{M}+\text{H})^+$.

Etapa B



2-Bromo-5-(metoximetil)piridina. 2-Bromo-5-bromometil-piridina 4-(3,58 g, 14,3 mmoles) foi dissolvida em metanol (20 mL) sob nitrogênio. Metóxido de sódio (0,89 g, 15,7 mmoles, 95%) foi adicionado e a mistura agitada em temperatura ambiente. Após 3 horas, o metanol foi rotoevaporado e o resíduo dissolvido em diclorometano e lavado com água. O extrato orgânico foi adsorvido em sílica-gel e cromatografado. A coluna foi eluída com um gradiente de hexano para 20% de acetato de etila/hexano a 20%. Frações puras foram combinadas e concentradas para prover o composto do título como um óleo incolor, 2,62 g (90%). LC/EM (íon positivo) $m/z = 202,0, 204,0 (\text{M}+\text{H})^+$.

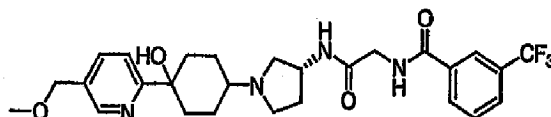
Etapa C



4-Hidróxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]cicloexano. Uma solução de 2-bromo-5-(metoximetil)piridina (2,61 g, 12,9 mmoles) foi dissolvida em THF seco (40 mL) sob nitrogênio e resfriada para -78°C . *n*-Butillítio (6,20 mL, 15,5 mmoles, 2,5M em hexano) foi adicionado em gotas durante 10 minutos para formar uma solução preta. Após 15 minutos, uma solução de 1,4-

dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (2,21 g, 14,1 mmoles) em THF foi adicionada em gotas durante 2 minutos e a mistura foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente durante 3 horas. TLC (50% de acetato de etila/hexano) e LC/EM indicaram conversão completa. HCl aquoso (14 m,
 5 6,0M) foi adicionado e a mistura foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente e então neutralizada com $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$. A mistura foi extraída 3 vezes com acetato de etila e os extratos combinados foram adsorvidos em sílica-gel e cromatografados. A coluna foi eluída com um gradiente de hexano para acetato de etila/hexano a 40%. Frações puras foram combinadas e
 10 concentradas para prover o composto do título como um sólido amarelo pálido, 1,00 g (33%). LC/EM (íon positivo) $m/z = 236,1$ ($M+H$)⁺.

Etapa D

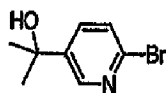


N-{2-[[[(3R)-1-{*trans*-4-hidróxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida.

15 Cloridrato de N-{2-oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil}-3-(trifluormetil)benzamida (100 mg, 0,284 mmol) e 4-hidróxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]cicloexanona (67,0 mg, 0,284 mmol) foram dissolvidos em 2-propanol (15 mL). Trietilamina (80 μL , 0,57 mmol) e triacetoxiboridreto de sódio (120 mg, 0,57 mmol) foram adicionados e a mistura foi agi-
 20 tada em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura de reação foi adsorvida em sílica-gel e cromatografada eluindo com diclorometano para metanol 10%/diclorometano/hidróxido de amônio 0,5%. As frações foram combinadas para dar isômero R_f superior puro como um sólido branco (90 mg, 59%) e isômero R_f inferior puro como um sólido branco (39 mg, 26%).
 25 Produto R_f superior: LC/EM (íon positivo) $m/z = 535,2$ ($M+H$); produto R_f inferior: LC/EM (íon positivo) $m/z = 535,2$ ($M+H$)⁺.

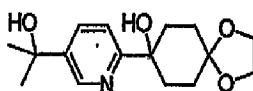
Exemplo 120

Etapa A



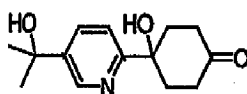
2-(6-Bromopiridin-3-il)propan-2-ol. 2,5-Dibromopiridina 3,05 g (12,5 mmoles) foi dissolvida em 20 mL de THF e 120 mL de éter anidro e resfriada para -78°C . 5,0 mL de *n*-butillítio (2,5M, 12,5 mmoles) foram lentamente gotejados através de uma seringa em 20 minutos. Após ser agitada a -78°C por 30 minutos, acetona (2 mL, 20 mmoles) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente durante duas horas e então resfriada bruscamente por 10 mL de água. A mistura foi extraída duas vezes usando EtOAc. Os extratos combinados foram secos e concentrados. Após cristalização usando EtOAc a 20% em hexano, 1,30 g de cristais brancos foi obtido (48% de rendimento). EM: 215,0, 217,0 ($M^{+}+1$).

Etapa B



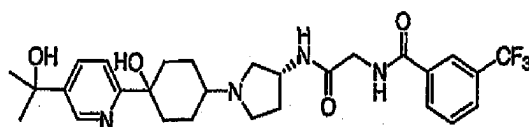
8-[5-(1-Hidróxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,4-dioxaespiro[4.5] decan-8-ol. 2-(6-Bromopiridin-3-il)propan-2-ol (1,08 g, 5 mmoles) foi dissolvido em 10 mL de THF e 50 mL de éter anidro. Após a solução ser resfriada para -78°C , 4,20 mL de *n*-butillítio (2,5M, 11 mmoles) foram lentamente gotejados através de uma seringa em 10 minutos. Após ser agitada a -78°C por 30 minutos, 1,4-cicloexanodiona *mono*-etileno cetel (0,80 g, 5 mmoles) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente durante duas horas e então resfriada bruscamente através de adição de 5 mL de água. A mistura foi extraída duas vezes usando EtOAc. Os extratos combinados foram secos e concentrados. Após cromatografia flash usando EtOAc 40-70% em hexano, 0,48 g de cristais brancos foi obtido (42% de rendimento). EM: 294,1 ($M^{+}+1$).

Etapa C



exanona. 8-[5-(1-hidróxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,18 g, 2,9 mmoles) foi dissolvido em 10 mL de THF e 10 mL de solução de HCl 2N foram adicionados. Após ser agitada por duas horas, a mistura de reação foi neutralizada para pH ~8-9 através de solução aquosa de NaHCO₃ saturada e extraída duas vezes usando EtOAc. Os extratos combinados foram secos e concentrados para se obter 0,15 g de sólido branco (98% de rendimento). EM: 250,2 (M⁺+1).

Etapa D

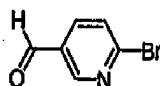


N-[2-(((3R)-1-{4-Hidróxi-4-[5-(1-hidróxi-1-metiletil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida.

O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa C seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 114. EM 549 (M+H)⁺.

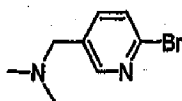
Exemplo 121

Etapa A



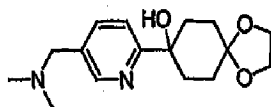
6-Bromo-piridina-3-carbaldeído. 2,5-Dibromopiridina 9,48 g (40 mmoles) foi dissolvida em 60 mL de THF e 150 mL de éter anidro. Após a solução ser resfriada para -78° C, 16 mL de n-butilítio (2,5M, 40 mmoles) foram lentamente gotejados através de uma seringa em 30 minutos. Após ser agitada a -78° C por 30 minutos, N,N-dimetilformamida (3,5 g, 48 mmoles) foi agitada. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente durante duas horas e então resfriada bruscamente através da adição de 10 mL de água. A mistura foi extraída duas vezes usando EtOAc. Os extratos combinados foram secos e concentrados. Após coluna flash usando EtOAc 30-40% em hexano, 2,80 g de sólido branco foram obtidos (28% de rendimento). EM: 186,0, 188,0 (M⁺+1).

Etapa B



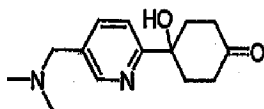
1-(6-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina. A uma solução de tetraisopropóxido de titânio (6,4 g, 22 mmoles) e dimetilamina em metanol 2,0M (22 mL, 44 mmoles), 6-bromo-piridina-3-carbaldeído (2,10 g, 11 mmoles) em 20 mL de metanol foi adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente por 5 horas, boroidreto de sódio (0,43 g, 11 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada da noite para o dia. A reação foi resfriada bruscamente através da adição de 10 mL de água e extraída duas vezes usando EtOAc. Os extratos combinados foram secos e concentrados. Após coluna flash usando metanol 20-40% em EtOAc e NH_4OH a 0,5%, 1,15 g de óleo foi obtido (47% de rendimento). EM: 214,0, 216,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapas C



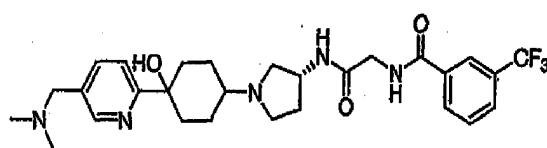
can-8-ol. 1-(6-Bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (1,15 g, 5,4 mmoles) foi dissolvida em 30 mL de THF e 80 mL de éter anidro. Após a solução ser resfriada para -78°C , 2,60 mL de n-butilítio (2,5M, 6,40 mmoles) foram lentamente gotejados através de uma seringa em 10 minutos. Após ser agitada a -78°C por 30 minutos, 1,4-ciclohexanodiona monoetileno cetil (1,01 g, 6,4 mmoles) foi adicionada. A mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente durante duas horas e então resfriada bruscamente através da adição de 10 mL de água. A mistura foi extraída duas vezes usando EtOAc. Os extratos combinados foram secos e concentrados. Após cromatografia flash usando metanol 20-40% em EtOAc e NH_4OH 0,5%, 0,85 g de óleo foi obtido (54% de rendimento). EM: 293,2,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapas D



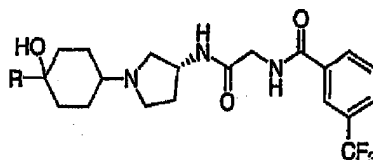
8-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,85 g, 2,9 mmoles) foi dissolvido em 10 mL de THF e 10 mL de solução de HCl 2N foram adicionados. Após ser agitada por duas horas, a mistura de reação foi neutralizada para pH ~8-9 através da adição de uma solução aquosa de NaHCO₃ saturada e extraída duas vezes usando EtOAc. Os extratos combinados foram secos e concentrados para se obter 0,37 g de sólido branco (51% de rendimento). EM: 249,2 (M⁺+1).

Etapa E



N-(2-[[[(3R)-1-(4-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}-4-hidroxicicloexil)pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa D seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 114. EM 548 (M+H)⁺.

Os Exemplos que seguem foram preparados seguindo os procedimentos análogos àqueles descritos para os Exemplos 114-121.

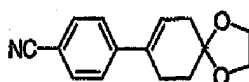


15

Nº do Exemplo	R	EM (M+H) ⁺
122	Piridin-3-ila	491
123	Piridin-4-ila	491
124	6-metilpiridin-2-ila	505
125	5-metilpiridin-2-ila	505
126	4-metilpiridin-2-ila	505
127	1-oxidopiridin-3-ila	507
128	1-oxidopiridin-4-ila	507
129	1-oxidopiridin-2-ila	507
130	6-metoxipiridin-2-ila	521
131	quinolin-4-ila	541

132	4-cianofenila	515
133	3-cianofenila	515
134	4-(metilaminocarbonil)fenila	547
135	4-(etilaminocarbonil)fenila	561
136	4-(isopropilaminocarbonil)fenila	575
137	4-(terc-butilaminocarbonil)fenila	589
138	4-(dimetilaminocarbonil)fenila	561
139	4-[(azetidin-1-il)carbonil]fenila	573
140	4-[(pirrolidin-1-il)carbonil]fenila	587
141	4-[(morfolin-4-il)carbonil]fenila	603
142	4-(dimetilaminocarbonil)-2-metilfenila	575
143	2-metil-4-(metilaminocarbonil)fenila	561
144	3-metil-4-(metilaminocarbonil)fenila	561
145	4-(dimetilaminocarbonil)-3-metilfenila	575
146	3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenila	601
147	4-(dimetilaminocarbonil)-3-fluorfenila	579
148	4-[(2,2,2-trifluoretil)aminocarbonil]fenila	615
149	3-fluor-4-(metilaminocarbonil)fenila	565
150	4-(etilaminocarbonil)-3-fluorfenila	579
151	3-(metilaminocarbonil)fenila	547
152	3-(dimetilaminocarbonil)fenila	561
153	5-(dimetilaminocarbonil)-2-metoxifenila	591
154	2-metóxi-5-(metilaminocarbonil)fenila	577
155	3-(metilaminocarbonilamino)fenila	562
156	6-(morfolin-4-il)piridin-3-ila	576
157	6-dimetilaminopiridin-3-ila	534
158	6-isopropilaminopiridin-3-ila	549
159	6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ila	560
160	6-ciclopropilaminopiridin-3-ila	546
161	6-etoxipiridin-3-ila	535
162	6-(2-fluoretóxi)piridin-3-ila	553

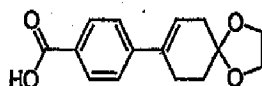
163	6-(2,2-difluoretóxi)piridin-3-ila	571
164	6-(2,2,2-trifluoretóxi)piridin-3-ila	589
165	fenila	490
166	4-metilfenila	504
167	4-fluorfenila	508
168	3-fluorfenila	508
169	4-bromofenila	568
170	4-iodofenila	616
171	5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-piridila	588
172	5-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-piridila	604
173	5-dimetilaminocarbonil-2-piridila	562
174	4-metilaminocarbonilaminofenila	562
175	6-(1-hidróxi-1-metiletil)piridin-3-ila	549
176	4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenila	548
177	4-(metoximetil)fenila	534
178	3-fluor-4-(metoximetil)fenila	552
179	4-(dimetilaminometil)fenila	547
180	4-(dimetilaminometil)-3-fluorfenila	565
181	1H-indazol-5-ila	530
182	1-metil-1H-indazol-5-ila	544
183	2-metil-1H-indazol-5-ila	544

Exemplo 184Etapa A

- 5 **4-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-em-8-il)benzonitrila.** A uma solução de 4-(8-hidróxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)benzonitrila (7,8 g) em cloreto de metileno (100 mL) foi adicionada trietilamina (21 mL) em temperatura ambiente. A solução foi resfriada para -40° C e então cloreto de mesila (4,7 mL) foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi agitada a -40° C por 30

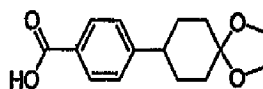
- minutos, então aquecida para temperatura ambiente gradualmente e continuamente agitada da noite para o dia. A reação foi resfriada bruscamente com solução de NaHCO_3 aquosa saturada. A camada aquosa foi extraída com cloreto de metileno. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 , então evaporados. O resíduo foi purificado através de coluna ($\text{Hex}/\text{EtOAc} = 5/1$) para dar o produto 5,2 g como um sólido branco (rendimento: 71%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,62-7,55 (2H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 6,17-6,13 (1H, m), 4,02 (4H, s), 2,68-2,62 (2H, m), 2,53-2,47 (2H, m), 1,96-1,92 (2H, m); EM: 242 ($\text{M}+1$)⁺.

10 Etapa B



- Ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)benzóico.** Uma mistura de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)benzonitrila (5,2 g, 0,021 mol) em 190 mL de 2-metoxietanol e 190 mL de NaOH 2,5N foi aquecida no banho de vapor por 15 horas. A solução foi resfriada em um banho frio, ajustada para pH 7-8 com HCl concentrado e evaporada até secar. Água (375 mL) foi adicionada e o pH foi ajustado para 2 com HCl. O sólido castanho foi filtrado e lavado com água para dar 5,3 g (94% de rendimento) de ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)benzóico: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06-8,01 (2H, m), 7,53-7,46 (2H, m), 6,18-6,14 (1H, m), 4,03 (4H, s), 2,73-2,67 (2H, m), 2,52-2,49 (2H, m), 2,00-1,93 (2H, m). EM: 260 ($\text{M}+1$)⁺.

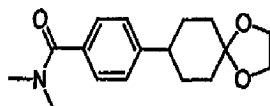
Etapa C



- Ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)benzóico.** A uma solução de 5,3 g de ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)benzóico em 30 mL de metanol foram adicionados 2,3 g de Pd/C (10% em peso). A suspensão foi agitada sob H_2 (balão) por 1 hora, filtrada em almofada de celite e concentrada até secar para dar o produto desejado (5,2 g, rendimento: 97%) como um sólido branco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06-8,01 (2H, m), 7,58-7,53 (2H,

m), 4,02 (4H, s), 2,73-2,67 (2H, m), 2,70-2,61 (1H, m), 1,93-1,64 (8H, m).
EM: 262 (M+1)⁺.

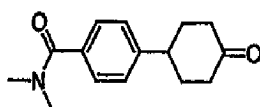
Etapa D



4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-N,N-dimetilbenzamida. 564

5 mg (2 mmoles) de ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)benzóico, N,N-dimetilamina (1,2 mL, solução de THF 2,0M), reagente BOP (1,07 g, 2,4 mmoles) e 0,8 mL (6 mmoles) de trietilamina foram dissolvidos em 15 mL de DMF em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Cromatografia direta em sílica-gel (grau de
10 cromatografia flash) com acetato de etila-hexano 50% deu 466 mg (80%) do produto desejado, 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-N,N-dimetilbenzamida: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,39 (2H, d, J=11,6Hz), 7,29 (2H, d, J=10,6Hz), 3,93 (4H, s), 3,17-2,99 (7H, m), 2,55-2,49 (4H, m), 2,13-2,10 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m). EM: 289 (M+1)⁺.

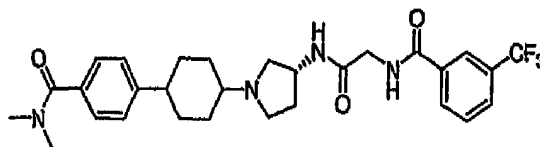
15 Etapa E



N,N-Dimetil-4-(4-oxocicloexil)benzamida. 466 mg (1,6 mmol)
de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-N,N-dimetilbenzamida foram dissolvidos no solvente misto de 8 mL de THF e 8 mL de solução aquosa de HCl 1N em temperatura ambiente. A mistura de reação foi então agitada a 60° C por 1
20 hora. A solução foi resfriada para temperatura ambiente, ajustada para pH 7-8 com solução aquosa de NaHCO₃ saturada. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (20 mL x 2). Os extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO₄ e evaporados para dar um resíduo oleoso. Cromatografia em sílica-gel (grau de cromatografia
25 flash) com acetato de etila-hexano 40% deu 360 mg (90%) do produto desejado, N,N-dimetil-4-(4-oxocicloexil)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,39 (2H, d, J=11,6Hz), 7,29 (2H, d, J=10,6Hz), 3,15-2,99 (7H, m), 2,56-2,49 (4H, m),

2,15-2,10 (2H, m), 2,01-1,94 (2H, m). EM: 245 (M+1)⁺.

Etapas F

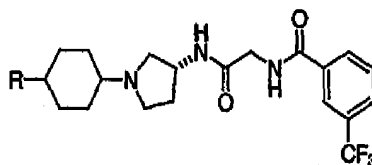


N,N-Dimetil-4-(4-((3R)-3-(((3-(trifluormetil)benzoil]amino}

acetil)amino]pirrolidin-1-il)ciclohexil)benzamida. 100 mg (0,4 mmol) de

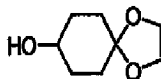
- 5 N,N-dimetil-4-(4-oxocicloexil)benzamida e 126 mg (0,4 mmol) de N-(2-oxo-2-[[3R]-pirrolidin-3-ilamino]etil)-3-(trifluormetil)benzamida foram dissolvidos em 10 mL de cloreto de metileno. À solução foram adicionados 170 mg (0,8 mmol) de triacetoxiboroidreto de sódio. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Cromatografia direta em sílica-gel deu o
- 10 produto desejado final, 45 mg (ponto superior em TLC e primeiro pico em HPLC), rendimento: 22%. EM: 545 (M+1)⁺.

Os Exemplos que seguem foram preparados de uma maneira similar.



Nº do Exemplo	R	EM (M+H) ⁺
185	4-(metilaminocarbonil)fenila	531
186	4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenila	587
187	4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenila	585
188	3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenila	589
189	5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-ila	572
190	5-(dimetilaminocarbonil)piridin-2-ila	546
191	5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-ila	588
192	piridin-2-ila	475
193	piridin-3-ila	475
194	piridin-4-ila	475
195	1-oxidopiridin-2-ila	491
196	1-oxidopiridin-3-ila	491
197	1-oxidopiridin-4-ila	491

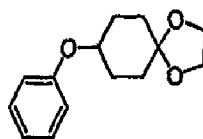
198	quinolin-4-ila	525
199	6-metoxipiridin-3-ila	505
200	6-(morfolin-4-il)piridin-3-ila	560
201	4-(dimetilaminometil)fenila	531
202	5-(dimetilaminometil)piridin-2-ila	532
203	5-(dimetilaminocarbonil)piridin-2-ila	546
204	4-[hidróxi(piridin-3-il)metil]fenila	581
205	6-[(hidróxi(piridin-3-il)metil]piridin-3-ila	582
206	6-(dimetilaminocarbonil)piridin-3-ila	546
207	4-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)fenila	601
208	4-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)fenila	615
209	5-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)piridin-2-ila	616
210	6-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-ila	616

Exemplo 211**Etapa A**

1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol. 1,4-Cicloexanodiona mono-etileno cetal (5,0 g, 32 mmoles) em 20 mL de MeOH/água (1:1) foi adiciona-

5 do NaBH_4 (1,21 g, 32 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O MeOH foi removido através de evaporação giratória. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e concentradas para dar um óleo que foi armazenado em linha de alto vácuo da noite para o dia para dar 5,12 g de

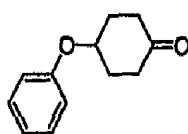
10 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol como um óleo. EM (EI) calculado: $(\text{M}+\text{H})^+ = 159,1$; encontrado: 159,2.

Etapa B

8-Fenóxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano. A uma solução de 1,4-

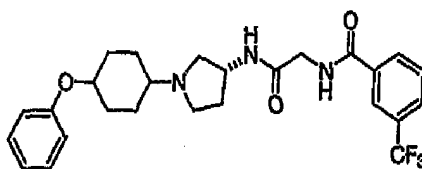
dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (1,05 g, 6,63 mmoles), fenol (0,75 g, 7,95 mmoles), trifenilfosfina (1,91 g, 7,29 mmoles) em CH_2Cl_2 (20 mL) foi adicionado diisopropil azodicarboxilato (1,57 mL, 7,95 mmoles). Após ser agitada da noite para o dia em temperatura ambiente sob N_2 , a mistura de reação foi concentrada. O resíduo sofreu cromatografia flash usando 10:90 de hexano-EtOAc para dar 1,09 g de 8-fenoxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano. EM (EI) calculado: $(\text{M}+\text{H})^+ = 235,1$; encontrado: 235,0.

Etapa C



4-Fenoxicicloexanona. Uma solução de 8-fenoxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (1,05 g, 4,48 mmoles) em 20 mL de THF/HCl 3N (1:1) foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e concentradas para dar 4-fenoxicicloexanona como um óleo. EM (EI) calculado: $\text{M}+\text{H} = 191,1$, encontrado: 191,0.

Etapa D



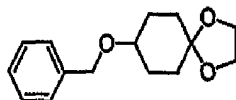
N-(2-Oxo-2-(((3R)-1-(4-fenoxicicloexil)pirrolidin-3-

il]amino)etil)-3-(trifluormetil)benzamida. A uma mistura de 4-fenoxicicloexanona (0,091 g, 0,475 mmol) e N-[2-oxo-2-((2-oxo-2-((3R)-pirrolidin-3-ilamino)etil)amino)etil]-3-(trifluormetil)benzamida em AcOH 2%/ CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,134 g, 0,634 mmol). Após ser agitada da noite para o dia em temperatura ambiente sob N_2 , a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com Na_2CO_3 saturado. A aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), concentradas e sofreram cromatografia flash (EtOAc para EtOAc:MeOH:Et₃N = 9:1:0,1) para dar 0,12 g do composto do título. EM (EI) cal-

culado: $(M+H)^+ = 490,2$; encontrado: 490,0.

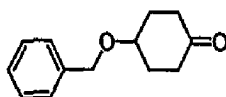
Exemplo 212

Etapa A



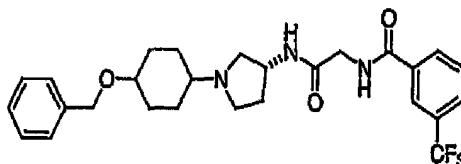
8-(Benzilóxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano. A uma mistura de
 5 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (1,18 g, 7,46 mmoles) e NaH (0,358 g, 8,96
 mmoles) em DMF (5 mL) a 0° C foi adicionado brometo de benzila (1,06 mL,
 8,95 mmoles). Após ser agitada da noite para o dia sob N₂, água e EtOAc
 foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As ca-
 madas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), concentradas e sofre-
 10 ram cromatografia flash usando EtOAc/hexano a 10% para dar 1,524 g do
 composto do título. EM (EI) calculado: $(M+1)^+ = 249,1$; encontrado: 249,2. ¹H
 RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,35 (5H, m), 4,52 (2H, s), 3,95 (4H, m), 3,5
 (1H, m), 1,95-1,50 (8H, m).

Etapa B



15 **4-(Benzilóxi)cicloexanona.** O composto do título foi preparado
 a partir da Etapa A seguindo o procedimento conforme descrito na Etapa C
 do Exemplo 211. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 205,1$; encontrado: 205,0.

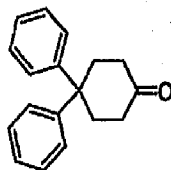
Etapa C



N-[2-((3R)-1-[4-(Benzilóxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado a
 20 partir da Etapa B seguindo o procedimento descrito na Etapa D do Exemplo
 211. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 504,2$; encontrado: 504,4.

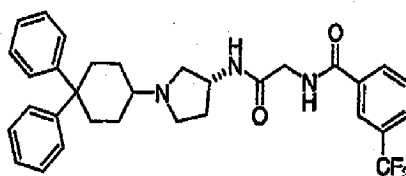
Exemplo 213

Etapa A



4,4-Difenil-cicloexanona. A uma garrafa de hidrogenação Parr foi adicionada 4,4-difenil-2-cicloexen-1-ona (0,91 g, 3,66), dissolvida em metanol (20 mL), seguido pela adição de Pd/C a 10% (0,2 g). Essa mistura foi hidrogenada a 343,75 kPa (50 psi) da noite para o dia. Após o catalisador ser filtrado e lavado com metanol, o filtrado foi concentrado a vácuo para dar 0,90 g de 4,4-difenil-cicloexanona. EM (EI) calculado: $M+H = 251,1$; encontrado: 251,1.

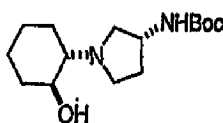
Etapa B



N-(2-(((3R)-1-(4,4-Difenilcicloexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado a partir da Etapa A seguindo o procedimento descrito na Etapa D do Exemplo 211. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 550,3$; encontrado: 550,5.

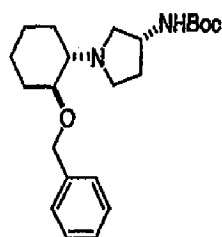
Exemplo 214

Etapa A



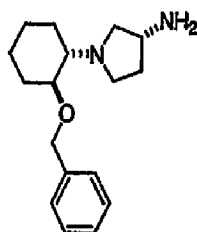
terc-Butil [(3R)-1-(trans-2-Hidroxicicloexil)pirrolidin-3-il]carbamato. A um tubo vedado foram adicionados óxido de cicloexeno (2,34 mL, 23,3), terc-butil-(3R)-pirrolidin-3-il-carbamato (2,16 mmoles) e MeOH (2 mL). Essa mistura foi vedada, aquecida a 60° C e agitada da noite para o dia. A mistura de reação foi concentrada para dar 3,29 g de terc-butil [(3R)-1-(2-hidroxicicloexil)pirrolidin-3-il]carbamato. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 285,2$; encontrado: 285,1.

Etapa B



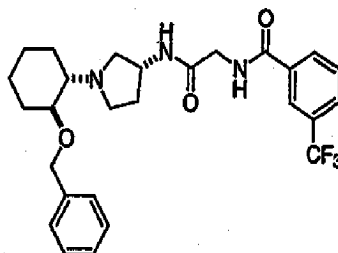
tert-Butil ((3R)-1-[(trans-2-(benzilóxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il} carbamato. A uma mistura de *tert*-butil [(3R)-1-(trans-2-hidroxicicloexil)pirrolidin-3-il]carbamato (0,70 g, 2,46 mmoles) e NaH 60% (0,108 g, 2,71 mmoles) em DMF (5 mL) a 0° C foi adicionado brometo de benzila (0,79 mL, 2,71 mmoles). Após ser agitada da noite para o dia sob N₂, água e EtOAc foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), concentradas e sofreram cromatografia flash (EtOAc para MeOH/EtOAc 10%) para dar 0,60 g do composto do título. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 375,3; encontrado: 375,4.

Etapas C



(3R)-1-[(trans-2-(Benzilóxi)ciclohexil]pirrolidin-3-amina. A mistura de *tert*-butil ((3R)-1-[2-(trans-benzilóxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il)carbamato (0,60 g, 1,602 mmol) em HCl/dioxana 4N (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi concentrada para dar 0,55 g do composto do título como sal de 2 HCl. EM (EI) calculado: (M+1)⁺ = 275,2; encontrado: 275,3.

Etapas D

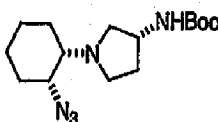


N-[2-(((3R)-1-[trans-2-(Benzilóxi)ciclohexil]pirrolidin-3-

il)]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. A uma solução agitada de sal de 2 HCl de (3R)-1-[trans-2-(benzilóxi)ciclohexil]pirrolidin-3-amina (0,14 g, 0,45 mmol) e ácido (3-trifluormetil-benzoilamino)-acético (0,111 g, 0,45 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionado Et₃N (0,188 mL, 1,35 mmol) seguido por EDC (0,0863 g, 0,45 mmol) e HOBt (0,069 g, 0,45 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Então a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com Na₂CO₃ saturada e salmoura. As camadas orgânicas foram secas (MgSO₄), concentradas e sofreram cromatografia flash (EtOAc para MeOH/EtOAc 10%) para dar 0,186 g do composto do título. EM (EI) calculado: M+1 = 504,2; encontrado: 504,4.

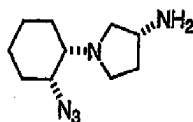
Exemplo 215

Etapa A

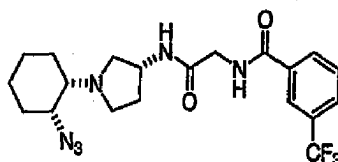


tert-Butil [(3R)-1-(cis-2-azidocicloexil)pirrolidin-3-il]carba-

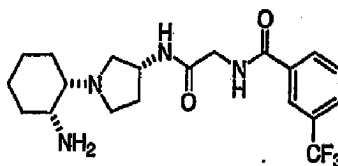
mato. À mistura de *tert*-butil [(3R)-1-(2-hidroxicicloexil)pirrolidin-3-il]carbamato (3,29 g, 11,60 mmoles) e Et₃N (3,23 mL, 23,17) em CH₂Cl₂ (20 mL) foi adicionado MsCl (1,08 mL, 12,86 mmoles) a 0° C. Após ser agitada da noite para o dia sob N₂, água e EtOAc foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo foi misturado com NaN₃ em 20 mL de DMF e agitado a 80° C da noite para o dia sob N₂. Então, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água (3x). As camadas orgânicas foram secas (MgSO₄) e concentradas para dar 2,87 g do composto do título. EM (EI) calculado: (M+H)+ = 310,2; encontrado: 310,1.

Etapas B

(3R)-1-(*cis*-2-Azidocicloexil)pirrolidin-3-amina. A mistura de *terc*-butil [(3R)-1-(*cis*-2-azidocicloexil)pirrolidin-3-il]carbamato (0,57 g, 1,842 mmol) em HCl/dioxana 4N (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi concentrada para dar 0,48 g do composto do título como sal de HCl. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 210,2$; encontrado: 210,2.

Etapas C

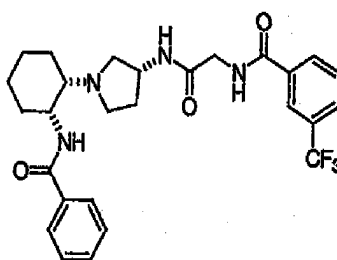
N-(2-([(3R)-1-(*cis*-2-Azidocicloexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A uma solução agitada de (3R)-1-(*cis*-2-azidocicloexil)-pirrolidin-3-amina (0,453 g, 1,842 mmol) e ácido (3-trifluorometil-benzoilamino)-acético (0,478 g, 1,934 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionado Et_3N (0,57 mL, 4,06 mmoles) seguido por EDC (0,389 g, 2,03 mmoles) e HOBt (0,287 g, 2,13 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Então a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com Na_2CO_3 saturada e salmoura. A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), concentrada e sofreu cromatografia flash (EtOAc para MeOH/EtOAc 10%) para dar 0,745 g do composto do título. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 439,3$; encontrado: 439,4.

Etapas D

N-(2-([(3R)-1-(*cis*-2-Aminocicloexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A uma garrafa de hidrogenação Parr foi adicionada N-(2-([(3R)-1-(*cis*-2-azidocicloexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxo-

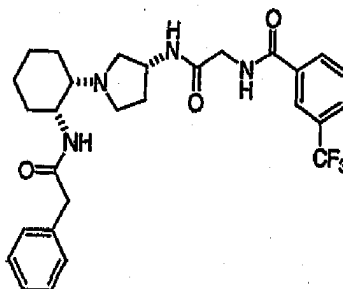
- etil)-3-(trifluormetil)benzamida (0,745 g, 1,70 mmol), dissolvida em metanol (20 mL), seguido pela adição de Pd/C 10% (0,15 g). Essa mistura foi hidrogenada a 344,74 kPa (50 psi) por 3 horas. Após o catalisador ser filtrado e lavado com metanol, o filtrado foi concentrado a vácuo para dar 0,70 g de N-
- 5 (2-(((3R)-1-(*cis*-2-aminocicloexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 413,2$; encontrado: 413,3.

Etapa E



- N-[2-(((3R)-1-(*cis*-2-(Benzoilamino)ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. A uma solução agitada de N-(2-(((3R)-1-(*cis*-2-aminocicloexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil) benzamida (0,48 g, 0,6 mmol) e ácido benzóico (0,088 g, 0,72 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado Et_3N (0,25 mL, 1,8 mmol) seguido por EDC (0,138 g, 0,72 mmol) e HOBt (0,097 g, 0,72 mmol). A mistura foi agitada em
- 15 temperatura ambiente da noite para o dia. Então a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com Na_2CO_3 saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), concentrada e sofreu cromatografia flash (EtOAc para MeOH/EtOAc 10%) para dar 0,13 g do composto do título. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 517,2$; encontrado: 517,3.

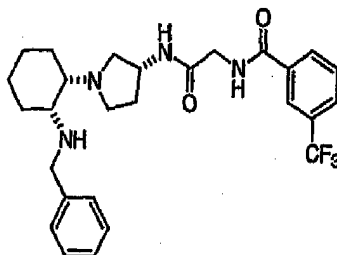
20 Exemplo 216



N-[2-Oxo-2-(((3R)-1-(*cis*-2-[[fenilacetil]amino]-ciclohexil) pir-

rolidin-3-il)amino]etil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 215. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 531,3$; encontrado: 531,3.

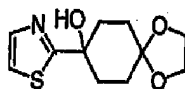
Exemplo 217



- 5 **N-[2-(((3R)-1-[cis-2-(Benzilamino)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida.** A uma mistura de benzaldeído (0,061 mL, 0,6 mmol) e N-[2-(((3R)-1-(cis-2-aminocicloexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida (0,278 g, 0,60 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado $NaB(OAc)_3H$ (0,128 g, 0,60 mmol). Após ser
- 10 agitada da noite para o dia em temperatura ambiente sob N_2 , a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com Na_2CO_3 saturada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), concentradas e sofreram cromatografia flash (EtOAc para EtOAc:MeOH:Et₃N = 9:1:0,5) para dar 0,21 g do composto do título. EM
- 15 (EI) calculado: $(M+H)^+ = 503,3$; encontrado: 503,4.

Exemplo 218

Etapas A

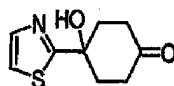


- 8-(1,3-Tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol.** Uma solução de n-butilítio (8,1 mL de solução 1,6M em hexano, 12,92 mmoles) foi
- 20 adicionada a tiazol (1,0 g, 11,75 mmoles) em THF (10 mL) a $-78^\circ C$ com agitação sob N_2 . Após ser agitada a $-78^\circ C$ por 1 hora, uma solução de 1,4-cicloexanodiona monoetileno cetal (1,84 g, 11,75 mmoles) em THF (10 mL) foi adicionada à solução de composto litiado através de uma seringa e agitada por 3 horas a $-78^\circ C$. Água (5 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi

aquecida para temperatura ambiente e extraída usando EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), filtradas, concentradas a vácuo e cromatografadas para dar 2,531 g de 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-ol em 89% de rendimento. EM (EI) calculado:

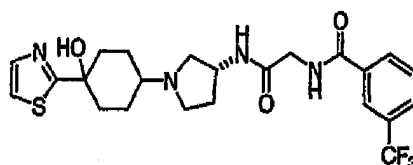
5 $(\text{M}+\text{H})^+ = 242,1$; encontrado: 242,2.

Etapas B

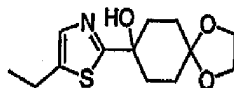


4-Hidróxi-4-(1,3-tiazol-2-il)cicloexanona. Uma solução de 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-ol (1,0 g, 4,14 mmoles) em 20 mL de THF/HCl 3N (1:1) foi agitada por 1 hora a 50° C. Após resfriar para
10 temperatura ambiente, a mistura foi tratada com Na_2CO_3 para pH 8 e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl saturada, secas (MgSO_4) e concentradas para dar 0,82 g de 4-hidróxi-4-(1,3-tiazol-2-il)cicloexanona em 99% de rendimento. EM (EI) calculado: $(\text{M}+\text{H})^+ = 198,1$; encontrado: 198,2.

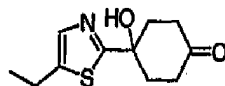
15 Etapas C



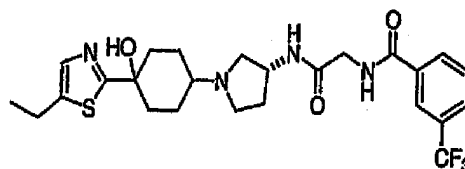
N-[2-((3R)-1-[4-Hidróxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. A uma mistura de 4-hidróxi-4-(1,3-tiazol-2-il)cicloexanona (0,075 g, 0,38 mmol) e N-[2-oxo-2-((2-oxo-2[(3R)-pirrolindin-3-ilamino]etil)amino)etil]-3-(trifluormetil)benzamida
20 (0,10 g, 0,317 mmol) em $\text{AcOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2% (10 mL) foi adicionado $\text{NaB}(\text{OAc})_3$ (0,134 g, 0,634 mmol). Após ser agitada da noite para o dia em temperatura ambiente sob N_2 , a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com Na_2CO_2 saturado. A aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), concentradas e so-
25 freram cromatografia flash [EtOAc para MeOH/EtOAc (1:9) então MeOH/EtOAc/ Et_3N 5% (1:9:0,5)] para dar 0,141 g do composto do título em 90% de rendimento. EM (EI) calculado: $(\text{M}+\text{H})^+ = 497,2$; encontrado: 497,3.

Exemplo 219Etapa A

- 8-(5-Etil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A uma solução de n-butilítio (5,70 mL de solução 1,6M em hexano, 9,12 mmoles) foi adicionado 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1,00 g, 4,14 mmoles) em THF (10mL) a -78° C com agitação sob N₂. Após ser agitada a -78° C por 1 hora, iodeto de etila (0,736 mL, 9,12 mmoles) foi adicionado à solução de composto litiado através de seringa a -78° C. A mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente lentamente e agitada da noite para o dia. Água e EtOAc foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado, secas (MgSO₄), concentradas e sofreram cromatografia flash usando EtOAc/hexano 20% para dar 0,79 g do composto do título em 71% de rendimento. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 270,1; encontrado: 270,1.

15 Etapa B

4-(5-Etil-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxicicloexanona. O composto do título foi preparado a partir do cetel da Etapa A usando um procedimento similar àquele descrito na Etapa B do Exemplo 218. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 226,1; encontrado: 226,2.

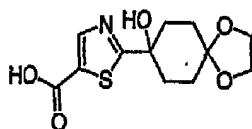
20 Etapa C

N-[2-({(3R)-1-[4-(5-Etil-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxicicloexil]pirolidin-3-il}-amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa B usando um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 218. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 525,2;

encontrado: 525,2.

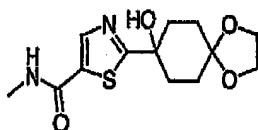
Exemplo 220

Etapas A



- Ácido 2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico.** Uma solução de *n*-butillítio (17,1 mL de solução 1,6M em hexano, 27,35 mmoles) foi adicionada a 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-ol (3,00 g, 12,43 mmoles) em THF (50 mL) a -78° C com agitação sob N₂. Após ser agitada a -78° C por 1 hora, gelo seco (10 g, 227 mmoles) foi adicionado à solução de composto litiado e agitado por 2 horas a -78° C.
- 10 Água foi adicionada e a solução foi aquecida para temperatura ambiente. A mistura foi então tratada com HCl 1N para pH 3 a 4 e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl saturada, secas (MgSO₄) e concentradas e cromatografadas (EtOAc para AcOH/EAOAc 1%) para dar 3,23 g de ácido 2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 286,1; encontrado: 286,0.

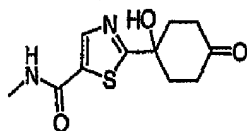
Etapas B



- 2-(8-Hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-N-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida.** A uma solução agitada de ácido 2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,30 g, 1,05 mmol) e metilamina (2M em THF, 2 mL, 4 mmoles) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado Et₃N (0,5 mL, 3,6 mmoles) seguido por EDC (0,242 g, 1,262 mmol) e HOBT (0,193 g, 1,26 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Então a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com
- 25 Na₂CO₃ saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), concentrada e sofreu cromatografia flash (EtOAc 50%) para dar 0,16 g do composto

do título em 50% de rendimento. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 299,1$; encontrado: 299,0.

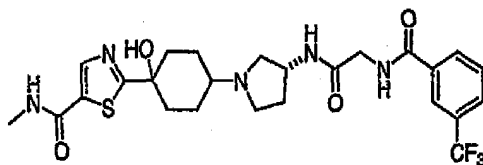
Etapa C



2-(1-Hidroxi-4-oxocicloexil)-N-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida.

- 5 O composto do título foi preparado através de conversão de cetal da Etapa B em uma cetona usando um procedimento similar àquele descrito na Etapa B do Exemplo 218. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 255,1$; encontrado: 255,0.

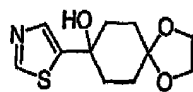
Etapa D



- 10 **2-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-([3-(trifluormetil)benzoil]amino)acetil)amino]pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida.** O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa C usando um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 218. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 554,2$; encontrado: 554,1.

Exemplo 221

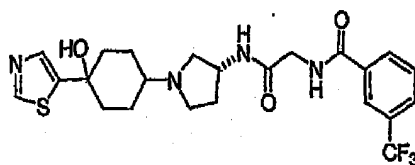
- 15 Etapa A



- 20 **8-(1,3-Tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol.** 2-TMS-tiazol (2,5 g, 15,89 mmoles) foi adicionado a uma solução de *n*-butillítio (11,9 mL, solução 1,6M em hexano, 19,07 mmoles) em THF (20 mL) a -78°C com agitação sob N_2 . Após ser agitada a -78°C por 0,5 hora, uma solução de 1,4-cicloexanodiona mono-etileno cetal (2,48 g, 15,89 mmoles) em THF (20 mL) foi adicionada à solução de composto litado através de seringa e agitada por 1 horas a -78°C . Água (5 mL) e EtOAc foram adicionados, e a mistura resultante foi aquecida para temperatura ambiente e extraída usando EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), filtradas e cristali-

zadas a partir de EtOAc para dar 3,4 g de 8-(1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol em 90% de rendimento. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 242,1$; encontrado: 242,1.

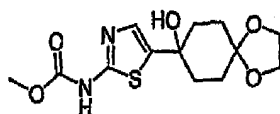
Etapa B



- 5 **3-(Trifluormetil)-N-[2-((3R)-1-[4-hidróxi-4-(1,3-tiazol-5-il)] ciclohexil]pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil]benzamida.** O composto do título foi preparado a partir de 8-(1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol usando procedimentos similares àqueles descritos para o Exemplo 218. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 497,1$; encontrado: 497,1.

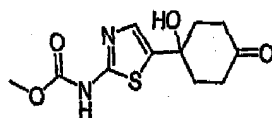
10 Exemplo 222

Etapa A



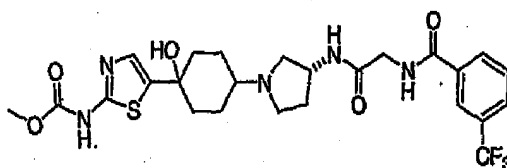
- Metil [5-(8-Hidróxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamato.** Uma solução de *n*-butillito (10,0 mL de solução 1,6M em hexano, 15,93 mmoles) foi adicionada a metil 1,3-tiazol-2-ilcarbamato (1,05 g, 6,64 mmoles) em THF (10 mL) a -78°C com agitação sob N_2 . Após ser agitada por -78°C por 1 hora, a solução de 1,4-cicloexanodiona monoetileno cetal (1,84 g, 11,75 mmoles) em THF (10 mL) foi adicionada à solução de composto litiado através de seringa a -78°C . A mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente lentamente e agitada da noite para o dia. Água e EtOAc foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado, secas (MgSO_4), concentradas e sofreram cromatografia flash (EtOAc/hexano 50% para EtOAc/hexano 75%) para dar 0,744 g do composto do título em 51% de rendimento. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 351,1$; encontrado: 315,0.

Etapa B



Metil [5-(1-Hidróxi-4-oxocicloexil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato. O composto do título foi preparado a partir do cetal da Etapa A usando um procedimento similar àquele descrito na Etapa B do Exemplo 218. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 270,1$; encontrado: 270,0.

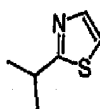
5 **Etapa C**



Metil [5-(1-Hidróxi-4-((3R)-3-[[[3-(trifluormetil)benzoil]amino]acetil)amino]pirrolidin-1-il)ciclohexil]-1,3-tiazol-2-il]carbamato. O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa B usando um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 218. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 569,2$; encontrado: 569,1.

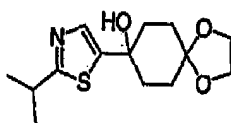
Exemplo 223

Etapa A



2-Isopropil-1,3-tiazol. A uma garrafa de hidrogenação Parr foi adicionado 2-isopropil-1,3-tiazol (1,8 g, 14,38 mmoles), dissolvido em metanol (25 mL), seguido pela adição de $Pd(OH)_2$ (0,6 g). Essa mistura foi hidrogenada a 343,75 kPa (50 psi) por 48 horas. Após o catalisador ter sido filtrado e lavado com metanol, o filtrado foi concentrado a vácuo para dar 1,65 g de 2-isopropil-1,3-tiazol em 92% de rendimento. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 128,1$; encontrado: 128,0.

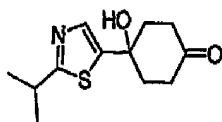
20 **Etapa B**



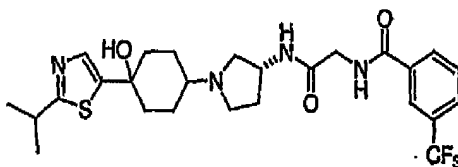
8-(2-Isopropil-1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol.

O composto do título foi preparado a partir do intermediário da Etapa A usando um procedimento similar àquele descrito na Etapa A do Exemplo 221.

EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 284,1$; encontrado: 284,2.

5 Etapa C**4-Hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona.** Uma so-

lução de 8-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (0,714 g, 2,52 mmoles) em 15 mL de TNF/HCl 1N (1:1) foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura foi tratada com Na_2CO_3 para pH 8 e
 10 extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl saturada, secas (MgSO_4) e concentradas para dar 0,65 g de 4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona em 98% de rendimento. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 240,1$; encontrado: 240,0.

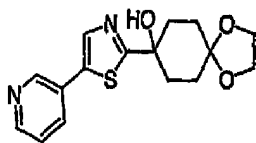
Etapa D**15 N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-**

il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. A uma garrafa de hidrogenação Parr foram adicionadas 4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona (0,363 g, 1,52 mmol) e N-[2-oxo-2-((2-oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil)amino)etil]-3-(trifluormetil)benzamida

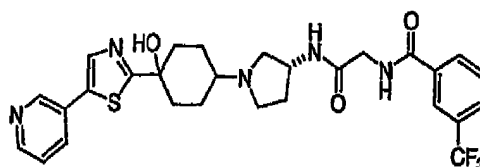
20 (0,435 g, 1,38 mmol), dissolvidas em CH_2Cl_2 (20 mL), seguido pela adição de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ a 10% (0,8 g). Essa mistura foi hidrogenada a 343,75 kPa (50 psi) por 24 horas. Após o catalisador ter sido filtrado e lavado com metanol, o filtrado foi concentrado a vácuo e cromatografado para dar 0,345 g do composto do título em 62% de rendimento. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ =$

25 539,2; encontrado: 539,1.

Exemplo 224

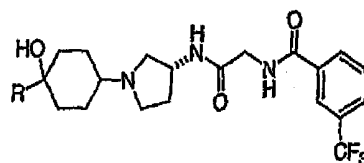
Etapa A**8-(5-Piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol.**

Uma solução de n-butilítio (7,8 mL de solução 1,6M em hexano, 12,45 mmoles) foi adicionada a 8-(1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (1,0 g, 4,15 mmoles) em THF (20 mL) a -78° C com agitação sob N₂. Após ser agitada a -78° C por 0,5 hora, 12,5 mL de solução 0,5M de ZnCl₂ (6,23 mmoles) em THF foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora e uma mistura de 3-bromopiridina (0,40 mL, 4,15 mmoles) e PdCl₂(PPh₃) (0,11 g, 0,16 mmol) em 5 mL de THF foi adicionada através de seringa. Após refluxar da noite para o dia a reação foi resfriada bruscamente com 10 mL de solução de NH₄Cl saturada. A camada aquosa foi extraída usando EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas, concentradas a vácuo e cromatografadas para dar 0,68 g do composto do título em 52% de rendimento. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 319,1; encontrado: 319,1.

Etapa B

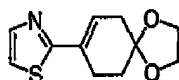
N-[2-({(3R)-1-[4-Hidróxi-4-(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il) ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado a partir do cetal da Etapa A usando procedimentos similares àqueles descritos para o Exemplo 218. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 574,2; encontrado: 574,1.

Os Exemplos que seguem foram preparados usando procedimentos análogos àqueles descritos para os Exemplos 218-224.

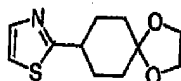


Nº do Exemplo	R	EM (M+H) ⁺
225	5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ila	610
226	5-aminocarbonil-1,3-tiazol-2-ila	540
227	5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ila	568
228	5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ila	594
229	5-alil-1,3-tiazol-2-ila	536
230	5-propil-1,3-tiazol-2-ila	538
231	5-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ila	568
232	5-fenil-1,3-tiazol-2-ila	573
233	5-metil-1,3-tiazol-2-ila	511
234	5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-ila	527
235	5-(1-hidróxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-ila	555
236	5-metoximetil-1,3-tiazol-2-ila	541
237	5-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ila	574
238	2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-ila	566
239	2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-ila	(M-H ₂ O+H) ⁺ =564
240	2-metil-1,3-tiazol-5-ila	511
241	2-(1-hidróxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-ila	555
242	2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-ila	566
243	2-etóxi-1,3-tiazol-5-ila	541
244	2-etil-1,3-tiazol-5-ila	525
245	2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-5-ila	580
246	2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-ila	582
247	2-metoximetil-1,3-tiazol-5-ila	541
248	2-isobutil-1,3-tiazol-5-ila	553
249	2-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-5-ila	568
250	2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ila	594
251	2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ila	610

252	2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-ila	574
253	2-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-ila	574
254	4-metil-1,3-tiazol-2-ila	511
255	1,3-benzotiazol-2-ila	547

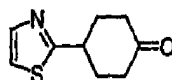
Exemplo 256Etapa A

- 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3-tiazol. A uma mistura
 5 de 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,8 g, 3,32 mmoles) em
 piridina (10 mL) a 0° C foi adicionado cloreto de tionila (2,5 mL, 34,3 mmo-
 les) sob N₂. Após ser agitada por 2 horas a 0° C sob N₂, água e EtOAc foram
 adicionados. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas
 orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado, secas (MgSO₄),
 • 10 concentradas e sofreram cromatografia flash usando EtOAc/hexano 10%
 para dar 0,27 g do composto do título em 36% de rendimento. EM (EI) calcula-
 do: (M+1)⁺ = 224,1; encontrado: 224,2.

Etapa B

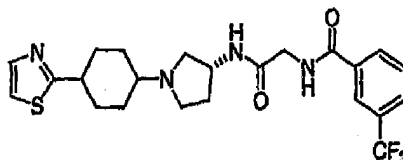
- 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol. A uma garrafa de
 15 hidrogenação Parr foi adicionado 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3-
 tiazol (0,22 g, 0,99 mmol), dissolvido em metanol (15 mL), seguido pela adi-
 ção de Pd/C 10% (0,08 g). Essa mistura foi hidrogenada a 343,75 kPa (50
 psi) da noite para o dia. Após o catalisador ter sido filtrado e lavado com me-
 tanol, o filtrado foi concentrado a vácuo para dar 0,21 g de 2-(1,4-
 20 dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol em 95% de rendimento. EM (EI) calcula-
 do: (M+H)⁺ = 226,1; encontrado: 225,9.

Etapa C



4-(1,3-Tiazol-2-il)cicloexanona. Uma solução de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol (0,21 g, 0,93 mmol) em 10 mL de THF/HCl 3N (1:1) foi agitada por 2 horas a 50° C. Após esfriar para temperatura ambiente, a mistura foi tratada com Na₂CO₃ para pH 8 e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado, secas (MgSO₄) e concentradas para dar 0,16 g de 4-(1,3-tiazol-2-il)cicloexanona em 95% de rendimento. EM (EI) calculado: (M+H) = 182,1; encontrado: 181,9.

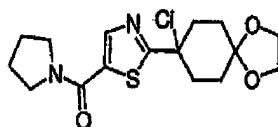
Etapa D



N-[2-Oxo-2-((3R)-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]etil]-3-(trifluormetil)benzamida. A uma mistura de 4-(1,3-tiazol-2-il)cicloexanona (0,069 g, 0,38 mmol) e N-[2-oxo-2-((3R)-pirrolidin-3-ilamino)etil]amino]etil]-3-(trifluormetil)benzamida (0,10 g, 0,32 mmol) em AcOH/CH₂Cl₂ 2% (10 mL) foi adicionado NaB(OAc)₃H (0,134 g, 0,634 mmol). Após ser agitada da noite para o dia em temperatura ambiente sob N₂, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com Na₂CO₃ saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), concentradas e sofreram cromatografia flash [EtOAc para MeOH/EtOAc (1:9), então para MeOH/EtOAc/Et₃N 5% (1:9:0,5)] para dar 0,129 g do composto do título em 85% de rendimento. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 480,2; encontrado: 480,3.

Exemplo 257

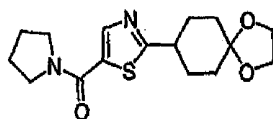
Etapa A



2-(8-Chloro-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol

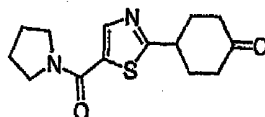
ilcarbonil)-1,3-tiazol. A uma mistura de 8-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,2 g, 3,32 mmoles) em piridina (3 mL) a 0° C foi adicionado cloreto de tionila (0,5 mL, 6,86 mmoles) sob N₂. A mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada da noite para o dia. Após a solução de reação ter sido concentrada, água e EtOAc foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado, secas (MgSO₄), concentradas e sofreram cromatografia flash (EtOAc/hexano 50% para EtOAc) para dar 0,10 g do composto do título em 53% de rendimento. EM (EI) calculado: (M+1)⁺ = 356,1; encontrado: 357,0.

Etapa B



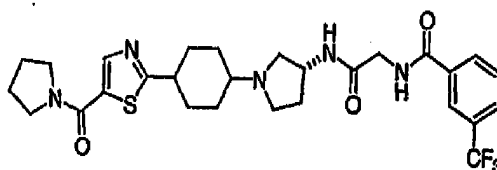
2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol. A uma garrafa de hidrogenação Parr foi adicionado 2-(8-cloro-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol (0,095 g, 0,266 mmol), dissolvido em metanol (10 mL), seguido pela adição de Pd/C 10% (0,02 g). Essa mistura foi hidrogenada a 343,75 kPa (50 psi) da noite para o dia. Após o catalisador ser filtrado e lavado com metanol, o filtrado foi concentrado a vácuo para dar 0,083 g de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol em 97% de rendimento. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 322,1; encontrado: 322,0.

Etapa C



4-[5-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]cicloexanona. O composto do título foi preparado a partir do cetal da Etapa B usando um procedimento similar àquele descrito na Etapa C do Exemplo 256. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 279,1, encontrado: 279,0.

Etapa D

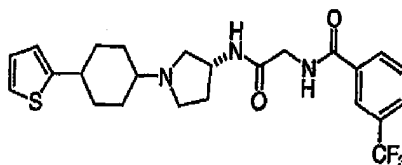


N-{2-Oxo-2-(((3R)-1-{4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)etil}-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa C usando um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 256. EM (EI) calculado:

5 $(M+H)^+ = 578,2$; encontrado: 578,1.

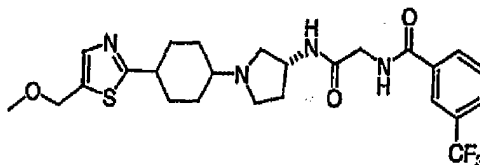
Os Exemplos que seguem foram preparados de uma maneira similar.

Exemplo 258



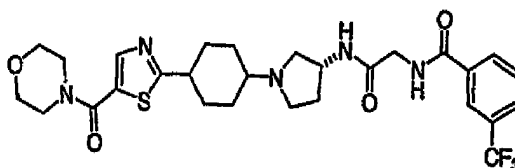
N-{2-Oxo-2-(((3R)-1-{4-(2-tienil)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)etil}-3-(trifluormetil)benzamida. EM (EI): calculado $(M+H)^+$: 479,2; encontrado: 479,3.

Exemplo 259



3-(Trifluormetil)-N-{2-(((3R)-1-{4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}benzamida. EM (EI): calculado $(M+H)^+$: 525,2; encontrado: 525,2.

Exemplo 260

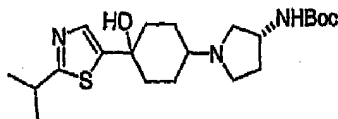


3-(Trifluormetil)-N-{2-(((3R)-1-{4-[5-morfolin-4-ilcarbonil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}benzamida. EM (EI):

calculado $(M+H)^+$: 594,2; encontrado: 594,2.

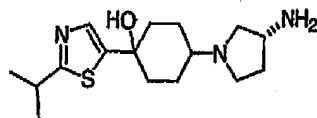
Exemplo 261

Etapa A



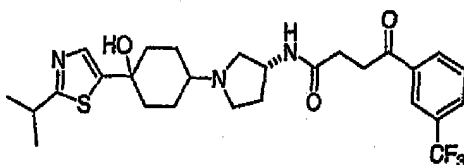
- 5 **tert-Butil ((3R)-1-[4-hidróxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il) ciclohexil]pirrolidin-3-il}carbamato.** A uma garrafa de hidrogenação Parr foram adicionados 4-hidróxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona (0,50 g, 2,09 mmoles) e *tert*-butil (3R)-pirrolidin-3-ilcarbamato (0,373 g, 2,0 mmoles), dissolvidos em CH_2Cl_2 (20 mL), seguido pela adição de Pd/C 10% (0,12 g). A mistura foi hidrogenada a 240,625 kPa (35 psi) por 24 horas. Após o
- 10 catalisador ser filtrado e lavado com metanol, o filtrado foi concentrada a vácuo e cromatografado usando MeOH/EtOAc/ Et_3N (1:9:0,1) para dar 0,62 g do composto do título me 76% de rendimento. EM (EI) calculado: $(M+1)^+ = 409,2$; encontrado: 410,2.

Etapa B



- 15 **4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-1-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)cicloexanol.** A mistura de *tert*-butil ((3R)-1-[4-hidróxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}carbamato (0,50 g, 1,22 mmol) em H-Cl/dioxana 4N (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi concentrada para dar 0,397 g do composto do título como um sal de 2 HCl. EM (EI): calculado $(M+1)^+ = 309,2$; encontrado: 310,2.
- 20

Etapa C



- N-((3R)-1-[4-Hidróxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)-4-oxo-4-[3-(trifluormetil)fenil]butanamida.** A

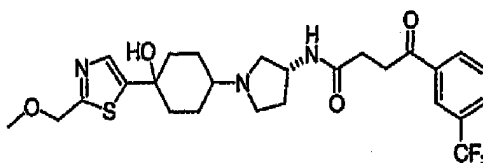
uma solução agitada de sal de 3 HCl de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)cicloexanol (0,233 g, 0,557 mmol) e ácido 4-oxo-[3-(trifluormetil)fenil]butanóico (0,15 g, 0,61 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado Et₃N (0,34 mL, 2,44 mmoles) seguido por BOP (0,296 g, 0,67 mmol). A

5 mistura foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. Então a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com Na₂CO₃ saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), concentrada e sofreu cromatografia flash (EtOAc para MeOH/EtOAc 10%) para dar 0,075 g do composto do título. EM (EI) calculado: EM calculado: (M+H)⁺ = 538,2; encontrado: 538,1.

10

Os Exemplos que seguem foram preparados de uma maneira similar.

Exemplo 262

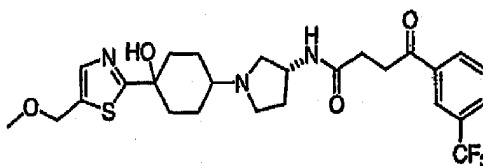


4-[3-(Trifluormetil)fenil]-N-((3R)-1-{4-hidróxi-4-[5-

15 (metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxobutanamida.

EM (EI): calculado (M+H)⁺ = 540,2, encontrado: 540,2.

Exemplo 263

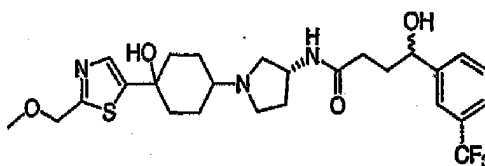


4-[3-(Trifluormetil)fenil]-N-((3R)-1-{4-hidróxi-4-[5-

(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxobutanamida.

20 EM (EI): calculado (M+H)⁺ = 540,2; encontrado: 540,2.

Exemplo 264

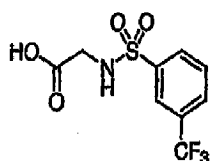


N-((3R)-1-{4-Hidróxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-4-

hidróxi-ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-[3-(trifluormetil)fenil]butanamida. A uma solução de N-((3R)-1-{4-hidróxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil} pirrolidin-3-il)-4-oxo-4-[3-(trifluormetil)fenil]butanamida (19,2 mg, 0,036 mol) em metanol (1,0 mL) foi adicionado tetraidroborato de sódio (2,7 mg, 0,071 mol) e a mistura foi agitada por 1 hora. A mistura foi purificada através de HPLC preparativa eluindo com H₂O/CH₃CN/TFA a 0,05% para prover o composto desejado como uma mistura de diastereômeros (10 mg, 99,7% puro). LCMS: 542,2 (M+H⁺, 100%); ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,70 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 4H), 4,80-4,77 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,24-3,12 (m, 0,5H), 3,10-3,06 (m, 0,5H), 2,53-2,51 (m, 0,5H), 2,36-2,31 (m, 4,5H), 2,19 (s, 2H), 2,09-1,99 (m, 6H), 1,92-1,86 (m, 2H).

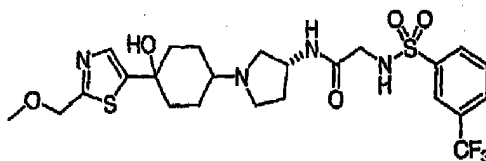
Exemplo 265

Etapas A



15 **Ácido (3-trifluorfenil)sulfonil]aminoacético.** A uma solução de glicina (0,75 g, 10 mmoles) em água (30 mL) e THF (30 mL) a 0° C foi adicionado cloreto de 3-(trifluormetil)benzenossulfonila (2,44 g, 10 mmoles) em porções durante um período de 5 minutos. Após a adição estar completa, a mistura de reação foi agitada por mais 0,5 hora em temperatura ambiente
20 seguido por mais resfriamento em um banho frio. Quando da acidificação da mistura de reação com HCl concentrado para pH 1, o produto bruto foi extraído com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina (50 mL), secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo, formados como sólido branco precipitado espesso. O produto foi cristali-
25 zado a partir de etanol aquoso para dar o composto desejado ácido ((3-trifluorfenil)sulfonil]aminoacético, 58%) como um sólido cristalino branco com as características que seguem: LCMS: 282,2 (M-H)⁻.

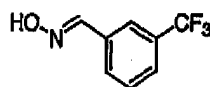
Etapas B



N-((3R)-1-(4-[5-(Metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxicicloexil)pirrolidin-3-il)-2-(((3-(trifluormetil)fenil]sulfonil]amino)acetamida. A uma solução de ácido (((3-(trifluormetil)fenil]sulfonil]amino)acético (64 mg, 0,22 mmol) e dicloridrato de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]cicloexanol (72 mg, 0,19 mmol) em DMF (5 mL) a 0° C foram adicionados TEA (38 mg, 0,38 mmol) e BOP hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamino) fosfônio (99 mg, 0,22 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 horas e resfriada bruscamente com água (5 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 25 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina (10 mL), secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com hidróxido de amônio 1% em acetato de etila/metanol (100/0 a 90/10). As frações apropriadas foram combinadas para prover dois isômeros do composto desejado em uma razão 1 para 10 com as características que seguem: EM: 577,4 ($M+H^+$, 100%).

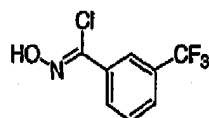
Exemplo 266

Etapas A



3-(Trifluormetil)benzaldeído oxima. A um frasco contendo 3-trifluorbenzaldeído (1,74 g, 10 mmoles) e cloridrato de hidroxilamina (0,76 g, 11 mmoles) em metanol (25 mL) foi adicionado TEA (0,65 g, 11 mmoles). A mistura de reação foi aquecida para refluxo por 3 horas, neutralizada para pH 6,0 e extraída com acetato de etila (3x20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina (20 mL), secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo para dar 3-(trifluormetil)benzaldeído oxima (1,9 g) com um óleo incolor. LCMS: 190,2 ($M+H^+$, 100%).

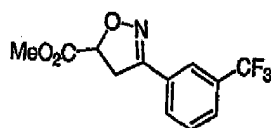
Etapas B



Cloreto de N-hidróxi-3-(trifluormetil)benzenocarboximidoíla.

A um frasco seco contendo 3-(trifluormetil)benzaldeído oxima (1,89 g, 10 moles) em cloreto de metileno (100 mL) foi adicionado N-clorossuccinimida (1,40 g, 10,5 mmoles) lentamente a 0° C. A mistura de reação foi aquecida para 45° C por 2 horas, vertida em gelo, diluída com H₂O (20 mL) e extraída com EtOAc (100 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (2x25 mL) e solução salina (25 mL), seca em sulfato de sódio, concentrada a vácuo para dar cloreto de N-hidróxi-3-(trifluormetil)benzenocarboximidoíla (2 g, 90%). LCMS: 224,4 (M+H)⁺.

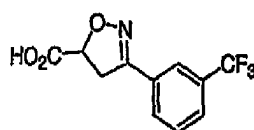
10 **Etapas C**



3-[3-(Trifluormetil)fenil]-4,5-diidroxiisoxazol-5-carboxilato de metila.

A uma solução contendo cloreto de N-hidróxi-3-(trifluormetil) benzenocarboximidoíla (2,0 g, 8,9 mmoles) e acrilato de metila (0,7 g, 8 mmoles) em cloreto de metileno (100 ml) a 0° C sob uma atmosfera inerte foi adicionado TEA (0,90 g, 8,8 mmoles). A mistura de reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente, agitada por 20 horas, resfriada bruscamente com água (30 mL) e extraída com cloreto de metileno (2x50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina (50 mL), secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo e cromatografados em sílica-gel, eluindo com cloreto de metileno/metanol (100/1 a 95/5). As frações apropriadas foram combinadas e concentradas a vácuo para dar 3-[3-(trifluormetil)fenil]-4,5-diidroxiisoxazol-5-carboxilato de metila (2,3 g, 100%): LCMS: 274,2 (M+H)⁺, 100%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 5,28 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (dd, 2H).

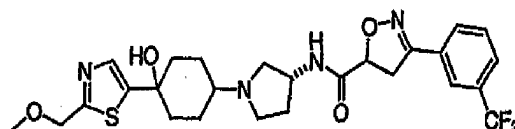
25 **Etapas D**



Ácido 3-[3-(Trifluormetil)fenil]-4,5-diidroisoxazol-5-carboxílico.

- A uma solução de 3-[3-(trifluormetil)fenil]-4,5-diidroisoxazol-5-carboxilato de metila (2,3 g, 8,4 mmoles) em THF (10 mL) foi adicionado hidróxido de sódio 2M em água (10 mL) a 0° C. A mistura de reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente, agitada por 2 horas, neutralizada com HCl 2N para pH 7 e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina (50 mL), secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com cloreto de metileno/metanol (95/5 a 80/20).
- As frações apropriadas foram combinadas e concentradas a vácuo para dar ácido 3-[3-(trifluormetil)fenil]-4,5-diidroisoxazol-5-carboxílico (2,18 g, 100%) como um sólido cristalino branco. LCMS: 258,2 (M-H⁻, 100%).

Etapa E

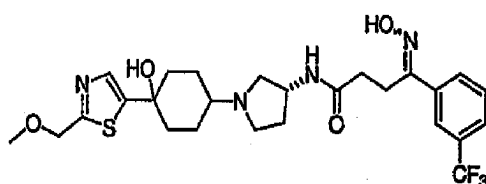


N-((3R)-1-{4-Hidróxi-4-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-3-[3-(trifluormetil)fenil]-4,5-diidroisoxazol-5-carboxamida.

- A uma solução de dicloridrato de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]cicloexanol (90,0 mg, 0,234 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado ácido 3-[3-(trifluormetil)fenil]-4,5-diidroisoxazol-5-carboxílico (60,7 mg, 0,234 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (49,4 mg, 0,258 mmol) e TEA (28,4 mg, 0,281 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e resfriada bruscamente com água (5 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 25 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina (10 mL), secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com hidróxido de amônio 1% em acetato de etila/metanol (100/0 a 90/10). As frações apropriadas foram combinadas pa-

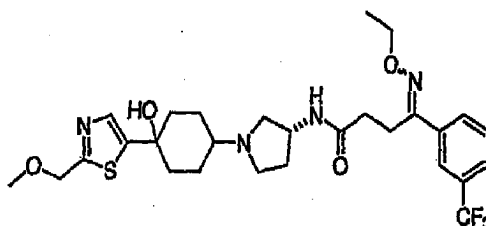
ra prover os isômeros *cis* e *trans* em razão 1 para 1. Cada isômero foi adicionalmente purificado através de HPLC eluída com H₂O/CH₃CN/TFA (10/90/0,05 a 100/0/0,05) para prover o sal de TFA de N-((3R)-1-{4-hidróxi-4-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-3-[3-(trifluormetil)fenil]-4,5-diidroisoxazol-5-carboxamida (total 40 mg, 31%) como sólidos brancos. LCMS: 553 (M+H⁺, 100%). Cada fração mostra dois picos (1 para 1) em H-PLC analítica e mais de 95% de pureza.

Exemplo 267



(4Z) e (4E)-4-(Hidroxiimino)-N-((3R)-1-{4-hidróxi-4-[5-metoximetil]-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-[3-(trifluormetil)fenil]butanamida. A uma solução de N-((3R)-1-{4-hidróxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxo-4-[3-(trifluormetil)fenil]butanamida (19,2 mg, 0,036 mmol) em metanol (1,0 mL) foram adicionados cloridrato de hidroxilamina (9,9 mg, 0,14 mmol) e TEA (14 mg, 0,14 mmol). Após ser re-
fluxada por 4 horas, a mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativa, eluindo com H₂O/CH₃CN/TFA 0,05%, para prover os compostos desejados como sal de TFA (15 mg, 97% puro). LCMS: 555,2 (M+H⁺); ¹H RMN: (CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,67-7,55 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,86-3,66 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,20 (m, 0,5H), 3,11 (m, 2H), 2,98 (m, 0,5H), 2,51 (m, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,84 (m, 2H).

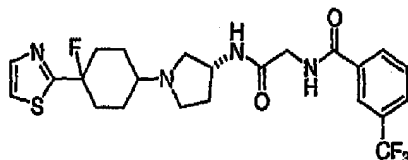
Exemplo 268



(4Z) e (4E)-4-(Etoxiimino)-N-((3R)-1-{4-hidróxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-[3-(trifluormetil)fenil] bu-

tanamida. O composto do título foi preparado de uma maneira similar àque-la para o Exemplo 267. EM (M+H)⁺: 583,2.

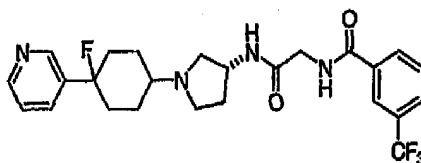
Exemplo 269



N-[2-(((3R)-1-[4-fluor-4-(1,3-tiazol-2-yl)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. DAST (0,2 mL, 1,5 mmol) foi adicionado a N-[2-(((3R)-1-[4-hidróxi-4-(1,3-tiazol-2-yl)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida (0,06 g, 0,12 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) a -78° C com agitação sob N₂. A solução foi deixada aquecer para 0° C e agitada por 1 hora. Água e EtOAc foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado, secas (MgSO₄) e concentradas e purificadas através de cromatografia flash e HPLC de fase reversa para dar 0,020 g do composto do título em 31% de rendimento. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 499,2; encontrado: 499,1.

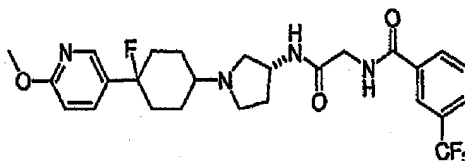
Os Exemplos que seguem foram preparados de uma maneira similar.

Exemplo 270



N-[2-(((3R)-1-(4-fluor-4-piridin-3-yl)cicloexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. EM (M+H)⁺ = 493,2.

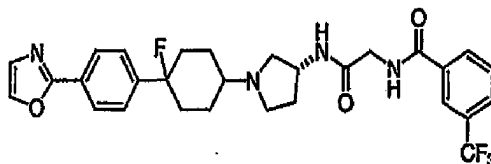
Exemplo 271



N-[2-(((3R)-1-[4-fluor-4-(6-metoxipiridin-3-yl)ciclohexil]pirro-

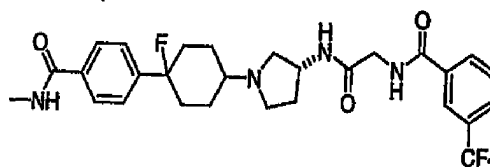
lidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. EM (M+H)⁺ = 523,2.

Exemplo 272



5 N-[2-((3R)-1-(4-fluor-4-(6-(1,3-oxazol-2-yl)piridin-3-yl)ciclohexil)pirrolidin-3-yl)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. EM (M+H)⁺ = 560.

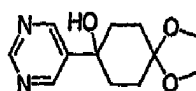
Exemplo 273



10 N-(2-((3R)-1-(4-fluor-4-(4-((metilamino)carbonil)fenil)ciclohexil)pirrolidin-3-yl)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. EM calculado: (M+H)⁺: 549; encontrado: 549.

Exemplo 274

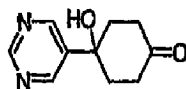
Etapa A



8-Pirimidin-4-il-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol. Uma solução de *n*-butillítio (4,32 mL de solução em hexano 1,6M, 6,92 mmoles) foi adicionada a 5-bromopirimidina (1,0 g, 6,29 mmoles) em THF (10 mL) a -78° C com agitação sob N₂. Após ser agitada a -78° C por 1 hora, uma solução de 1,4-cicloexanodiona monoetileno cetil (0,982 g, 6,29 mmoles) em THF (10 mL) foi adicionada à solução de composto litiado através de seringa e agitada por 4 horas a -78° C. Água (5 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e extraída usando EtOAC (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas, concentradas a vácuo e cromatografadas para dar 0,18 g de 8-pirimidin-5-il-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol em 12% de rendimento. EM (EI) calculado:

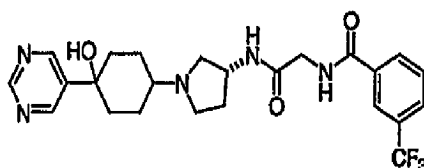
$(M+H)^+ = 237,1$; encontrado: 237,2.

Etapas B



4-Hidróxi-4-pirimidin-5-il-ciclohexanona. Uma solução de 8-pirimidin-5-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,14 g, 0,59 mmol) em 10 mL de THF/HCl 1N (1:1) foi agitada por 24 horas em temperatura ambiente. A mistura foi tratada com Na_2CO_3 para pH 8 e extraída com EtOAc (MgSO_4) (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl saturada, secas (MgSO_4) e concentradas para dar 0,11 g de 4-hidróxi-4-pirimidin-5-ilciclohexanona em 79% de rendimento. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 192,1$; encontrado: 192,1

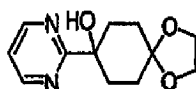
Etapas C



N-(2-((3R)-1-(4-Hidróxi-4-pirimidin-5-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa B usando um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 218. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 492,2$; encontrado: 492,2.

Exemplo 275

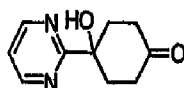
Etapas A



8-Pirimidin-2-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A uma solução de 2-estanol pirimidina (200 mmoles, 80g), preparada conforme anteriormente descrito na literatura (*Tetrahedron*, 1994, 50, 275-284) em THF (1L), foi adicionado *n*-butil lítio (240 mmoles, 150 mL) a -78°C . A reação foi agitada por 30 minutos a -78°C e 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (200 mmoles, 30

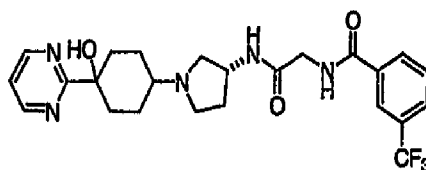
- g) foi adicionada. A reação foi deixada agitar da noite para o dia enquanto aquecendo para temperatura ambiente. A reação foi então resfriada bruscamente usando NH_4Cl e extraída usando EtOAc (3 x 400 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secas em MgSO_4 e concentradas a vácuo. O
- 5 bruto foi tomado para a etapa seguinte.

Etapa B



- 4-Hidróxi-4-pirimidin-2-ilciclohexanona.** Ao produto da Etapa A (190 mmoles, 44 g) em THF (200 mL) foi adicionada uma solução de HCl (300 mmoles, 100 mL). A reação foi agitada por 2 dias, após o que a reação
- 10 foi lavada usando éter de dietila. A camada aquosa foi então resfriada bruscamente usando NaOH (50%) para se obter um pH de 11. A camada aquosa foi extraída usando EtOAc (6x300 mL). A camada orgânica foi combinada e seca em MgSO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash para dar a cetona desejada (18 g, 49%). EM $[\text{M}+\text{H}]^+$:
- 15 193,1.

Etapa C

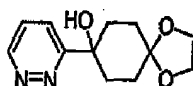


- N-((R)-1-(4-Hidróxi-4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilcarbamoil]-metil]-3-trifluormetil-benzamida.** Ao produto da Etapa C (62 mmoles, 12 g) em CH_2Cl_2 (500 mL) foi adicionada N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluormetilbenzamida (60 mmoles, 20 g) seguido pela
- 20 adição de triacetoxiboroidreto de sódio (100 mmoles, 30 g). A reação foi agitada por 2 horas e então resfriada bruscamente usando NaOH (2M) para se obter um pH de 11. A mistura de reação foi extraída usando CH_2Cl_2 (3 x 300 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secas em MgSO_4 e subseqüentemente concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado através de cro-
- 25

matografia flash para separar os dois diastereômeros e então HPLC para dar o diastereômero de amina desejado. EM $[M+H]^+ = 492,1$.

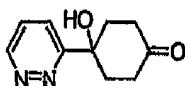
Exemplo 276

Etapa A



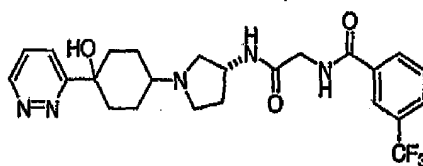
8-Piridazin-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A uma solução
5 de piridazina (17,7 mmoles, 1,28 mL) em THF (60 mL) foi adicionada 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de lítio (71 mmoles, 10 g) a -78°C . A reação foi então agitada por 6 minutos e 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (71 mmoles, 11 g) foi adicionada. A reação foi agitada por 5 horas a -78°C , ponto onde a reação foi resfriada bruscamente usando uma solução de etanol, ácido clorídrico
10 co e THF (30 mL, 1:1:1). A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e a mistura de reação foi extraída usando EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e secas em MgSO_4 . O resíduo foi então purificado usando cromatografia flash para dar o álcool desejado (44%, 1,84 g). EM $[M+H]^+ 237,1$.

15 Etapa B



4-Hidróxi-4-piridazin-3-ilciclohexanona. Ao produto da Etapa
A (7,79 mmoles, 1,84 g) em THF (15 mL) foi adicionado HCl (45 mmoles, 15 mL). A reação foi agitada da noite para o dia e subsequente resfriada bruscamente usando Na_2CO_3 . A reação foi então extraída usando EtOAc (3
20 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas e concentradas a vácuo para dar a cetona desejada (780 mg, 52%). EM $[M+H]^+ = 193,1$.

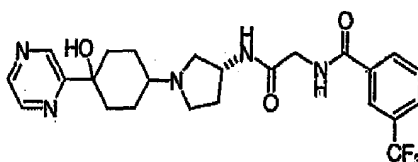
Etapa C



N-[2-((3R)-1-[4-Hidróxi-4-piridazin-3-ilciclohexil]pirrolidin-3-

il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. Ao produto da Etapa B (1,19 mmol, 215 mg) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionada N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbonilmetil)-3-trifluormetil-benzamida (1,19 mmol, 375 mg). Subseqüentemente, triacetoxiboroidreto de sódio (2,38 mmoles, 504 mg) foi adicionado e a reação foi agitada por 4 horas e então resfriada bruscamente usando NaOH (1M). A camada aquosa foi extraída usando CH_2Cl_2 e a camada orgânica foi então lavada usando salmoura e então seca em MgSO_4 . As camadas orgânicas foram concentradas a vácuo para dar o diastereômero de amina desejado após cromatografia flash e HPLC (17%, 10 mg) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492,1$.

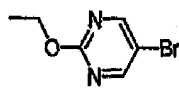
Exemplo 277



N-(2-(((3R)-1-(4-Hidróxi-4-pirazin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado de uma maneira similar conforme descrito para o Exemplo 276. EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492,1$.

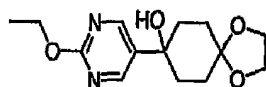
Exemplo 278

Etapa A



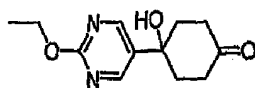
5-Bromo-2-etoxipiridina. A EtOH (15 mL) foi adicionado hidreto de sódio (14 mmoles, 330 mg) a 0°C muito lentamente. A reação foi agitada por 30 minutos e 5-bromo-2-cloropirimidina (3,2 mmoles, 620 mg) foi adicionada. A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente da noite para o dia e então resfriada bruscamente usando água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas a vácuo para dar o brometosejado (470 mg, 72%). EM $[\text{M}+2]^+ = 203,4$.

Etapa B



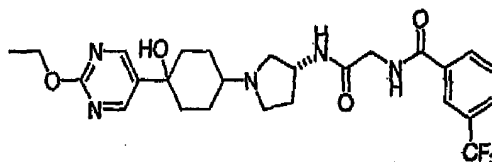
8-(2-Etoxipirimidin-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. O produto da Etapa A (2,3 mmoles, 471 mg) em THF (20 mL) foi resfriado para -78° C e *n*-butil lítio (2,8 mmoles, 1,7 mL) foi adicionado em gotas na solução. A reação foi agitada por 10 minutos a -78° C e 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (3,5 mmoles, 540 mg) foi adicionada. A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente durante 12 horas, após o que a reação foi resfriada bruscamente usando NH₄Cl e foi então extraída com EtOAc (3 x 30 mL). As camadas orgânicas foram secas em MgSO₄ e então concentradas a vácuo para dar o cetol desejado bruto (22%, 184 mg) que foi carregado para a etapa seguinte.

Etapa C



4-(2-Etoxipirimidin-5-il)-4-hidroxiciclohexanona. Ao produto da Etapa B (0,3 mmol, 184 mg) foi adicionada uma solução de HCl em água (30 mmoles, 10 mL). A reação foi agitada da noite para o dia. Subseqüentemente, a reação foi resfriada bruscamente usando NaOH (1N) para pH 11. A reação foi então extraída usando EtOAc (2 x 30 mL). As camadas orgânicas foram secas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado através de HPLC para dar a cetona desejada (70%, 100 mg). EM [M+H]⁺ = 237,1.

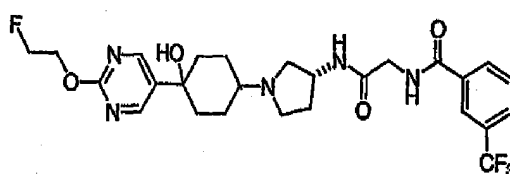
Etapa D



N-(2-((3R)-1-(4-Hidroxi-4-pirazin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. À cetona da Etapa C (0,4 mmol, 100 mg) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionada N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluormetilbenzamida (0,4 mmol, 100 mg) seguido por

triacetoxiboroidreto de sódio (0,8 mmol, 200 mg). A reação foi agitada da noite para o dia e então resfriada bruscamente usando NaOH (1N). A reação foi extraída usando EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secas em MgSO₄ e então concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado através de HPLC para dar o diastereômero de amina desejado (18%, 40 mg). EM [M+H]⁺ = 536,1.

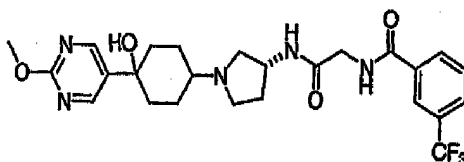
Exemplo 279



N-(2-(((3R)-1-(4-[2-(2-Fluoretoxi)pirimidin-5-il]-4-hidroxicicloexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.

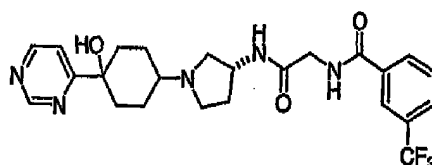
O composto do título foi preparado de uma maneira similar conforme descrito para o Exemplo 278. EM [M+H]⁺ = 554,2.

Exemplo 280



N-(2-(((3R)-1-[4-Hidróxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o Exemplo 278. EM (M+H)⁺ = 522.

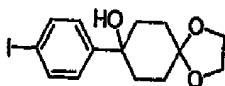
Exemplo 281



N-(2-(((3R)-1-(4-Hidróxi-4-pirimidin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o Exemplo 276. EM (M+H)⁺ = 492,2.

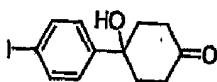
Exemplo 282

Etapa A



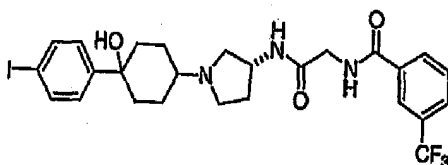
8-(4-iodo-fenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A uma solução de 1,4-diiodobenzeno (16,5 g, 50 mmoles) em THF (350 mL) a -78°C foi adicionado *n*-BuLi (2,5M, 24 mL) durante 1 hora. Após ser agitada por mais 30 minutos, uma solução de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (7,8 g, 50 mmoles) em THF (30 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada por 3 horas. À mistura foi adicionado TMSCl (5,4 g, 50 mmoles) e a mistura resultante foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi neutralizada para pH 6,0 e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina (2 x 50 mL), secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com hexano/acetato de etila (95/5 a 100/0). As frações apropriadas foram combinadas para dar 8-(4-iodo-fenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (12 g, 66,6%) com LCMS: 361,2 ($\text{M}+\text{H}^{+}$, 100%) e {[8-(4-iodofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]oxi}(trimetil)silano (6 g, 27%) com LCMS: 433,1 ($\text{M}+\text{H}^{+}$, 100%).

Etapa B



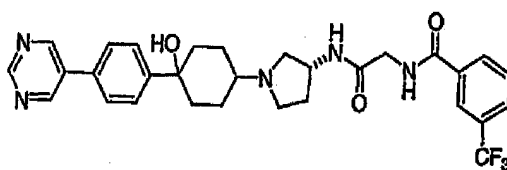
4-Hidroxi-4-(4-iodofenil)ciclohexanona. A uma solução de 8-(4-iodo-fenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (2 g) em acetona (10 mL) foi adicionado HCl 5% (20 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 14 horas. A mistura foi neutralizada com NaOH 1N para pH 7, concentrada em rotovapor e então extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina (2 x 50 mL), secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo para prover 4-hidroxi-4-(4-iodofenil)ciclohexanona (1,7 g, 98%). LCMS: 317,3 ($\text{M}+\text{H}^{+}$, 100%).

Etapa C



- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-iodofenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida.** A uma solução de 4-hidroxi-4-(4-iodofenil)ciclohexanona (624 mg, 2 mmoles) em CH_2Cl_2 (10 mL)
- 5 foi adicionado N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluormetilbenzamida (730 mg, 2 mmoles) e então $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (666 mg, 3 mmoles). Após ser agitada por 1 hora, a reação foi resfriada bruscamente com NaHCO_3 10% e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina, secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo. O resíduo
- 10 foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com NH_4OH 1% em acetato de etila/metanol (100/0 para 10/90) para dar o isômero maior (544 mg, 44,2%) e o isômero menor (446 mg, 36,3% de rendimento). Para o isômero maior LCMS: 615,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%); ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H); 7,98 (d, 1H), 7,77 (d, 1H); 7,67 (d, 2H); 7,57 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,22 (t, 1H, NH), 6,44 (d, 1H, NH); 4,49 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 2,87 (m, 1H); 2,64 (m, 2H); 2,38 (m, 1H); 2,25 (m, 4H); 1,93 (m, 2H); 1,54-1,70 (m, 6H).
- 15

Etapa D

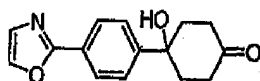


- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-pirimidin-5-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida.** A uma solução
- 20 de N-[2-(((3R)-1-[4-(hidróxi-4-(4-iodofenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida (61 mg, 0,1 mmol) e ácido pirimidin-5-ilborônico (26 mg, 0,2 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado NaHCO_3 2M (5 mL) e a mistura degaseificada com N_2 por 3 minutos. A isso foi adicionado $\text{Pd}(\text{O})(\text{PPh}_3)_4$ 4 (5,7 mg, 5%) e a mistura resultante foi aquecida para refluxo

sob N₂ por 4 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (50 mL) e a camada orgânica foi lavada com solução salina (2 x 10 mL), seca em sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com NH₄OH 1% em acetato de etila/metanol (100/0 a 90/10) seguido por purificação em HPLC, eluindo com TFA 0,05% em AcCN/água, para dar o sal de TFA de N-[2-(((3R)-1-[4-hidróxi-4-(4-pirimidin-5-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida (28,5 m, 41%). LCMS: 568,4 (M+H⁺, 100%). Para a molécula neutra, ¹H RMN (CD₃OD) δ 9,15 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76-7,67 (m, 5H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,42-2,38 (m, 2H), 2,32-2,68 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -64,58.

Exemplo 283

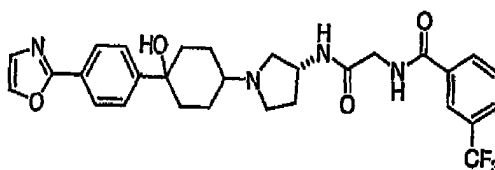
Etapa A



15 **4-Hidróxi-4-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]ciclohexanona.** A uma solução de oxazol (240 mg, 3,5 mmoles) em THF a -78° C foi adicionado *n*-BuLi (1,6M, 2,6 mL). Após a mistura ser agitada por 1 hora, a solução de cloreto de zinco em THF (0,5M, 8,2 mL) foi adicionada na mistura resultante e deixada aquecer para 0° C durante 1 hora. À mistura foi adicionado 8-(4-iodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (1,35 g, 3,5 mmoles) e a mistura resultante foi degaseificada com N₂ por 3 vezes. À suspensão de Pd-Cl₂(PPh₃) (122 mg, 5%) em THF (2 mL) foi adicionado *n*-BuLi (1,6M, 0,26 mL) e a mistura foi adicionada na mistura acima. A mistura resultante foi aquecida para refluxo sob N₂ por 4 horas. A mistura resultante foi diluída com acetato de etila (50 mL). A camada orgânica foi filtrada em Celite e o filtrado foi lavado com solução salina (2 x 10 mL), seco em sulfato de sódio e concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF (2,5 mL) e foi tratado com HCl 5% (22,5 mL) em temperatura ambiente por 24 horas. A mistura foi neutralizada com NaOH 1N para pH 7, concentrada em rotovap e então extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados

com solução salina (2 x 50 mL), secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com hexano/acetato de etila (100/0 para 100/0), para prover o composto desejado (0,56 g, 62% para as duas etapas). LCMS: 258,2 ($M+H^+$, 100%). 1H RMN (CDCl₃) δ 8,06 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 4H), 2,22-2,05 (m, 2H).

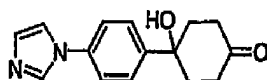
Etapa B



N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-oxazol-2-ilfenil)ciclohexil]pírrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa A usando um procedimento similar àquele para o Exemplo 282. EM ($M+H^+$)⁺ = 557,3.

Exemplo 284

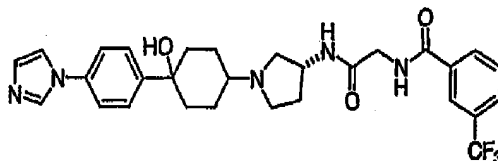
Etapa A



4-Hidroxi-4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]ciclohexanona. A uma solução de imidazol (102 mg, 1,5 mmol) e 8-(4-iodo-fenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (316 mg, 1 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados CuI (19 mg, 0,1 mmol) e Cs₂CO₃ (488 mg, 1,5 mmol) e a mistura foi agitada a 190° C sob microondas por 10 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila (50 mL) e água (10 mL). A camada orgânica foi filtrada em Celite e o filtrado foi lavado com solução salina (2 x 10 mL), seco em sulfato de sódio e concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF (1 mL) e foi tratado com HCl 5% (9 mL) em temperatura ambiente por 14 horas. A mistura foi neutralizada com NaOH 1N para pH 7, concentrada em rotovap, e então extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina (2 x 50 mL), secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi cromatografado em sílica-gel, eluin-

do com hexano/acetato de etila (100/0 para 0/100), para prover o composto desejado (180 mg, 70% para as duas etapas). LCMS: 257,1 ($M+H^+$, 100%); 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,43-2,28 (m, 4H), 2,23-2,18 (m, 2H).

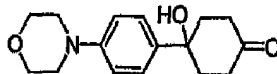
5 Etapa B



N-[2-((3R)-1-[4-Hidróxi-4-(4-1H-imidazol-1-ilfenil)-ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa A usando um procedimento análogo àquele para o Exemplo 282. EM ($M+H$) $^+$ = 556,3.

10 Exemplo 285

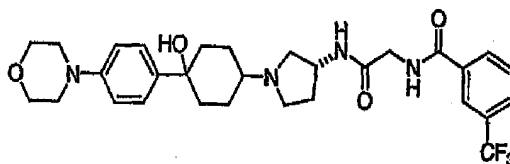
Etapa A



4-Hidróxi-4-(4-morfolin-4-ilfenil)ciclohexanona. A um frasco seco no forno foram carregados $Pd_2(dba)_3$ (4,6 mg, 0,005 mmol), (*o*-bifenil) $P(t-Bu)_2$ (6,0 mg, 0,02 mmol, 2% em mol) e NaOt-Bu (135 mg, 1,4 mmol). O frasco foi evacuado e enchido com nitrogênio e então tampado com uma rolha de borracha. Tolueno (0,5 mL), iodeto de arila (360 mg, 1,0 mmol), morfolina (102 mg, 1,2 mmol) e tolueno adicional (0,5 mL) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente até que o iodeto de arila de partida tivesse sido completamente consumido conforme julgado através de TLC. A mistura foi diluída com éter (20 mL), filtrada em Celite e concentrada a vácuo. O resíduo bruto foi dissolvido em THF (1 mL) e foi tratado com HCl 5% (9 mL) em temperatura ambiente por 14 horas. A mistura foi neutralizada com NaOH 1N para pH 7, concentrada em rotovap e então extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina (2 x 50 mL), secos em sulfato de sódio, concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi cromatografado em sílica-gel, eluin-

do com hexano/acetato de etila (100/0 para 0/100), para prover o composto desejado (100 mg, 36% para as duas etapas). LCMS: 276,2 ($M+H^+$, 100%). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,42 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 3,99-3,94 (m, 4H), 3,86-3,84 (m, 4H), 3,16-3,13 (m, 4H).

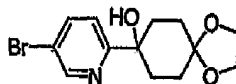
5 Etapa B



N-[2-(((3R)-1-[4-Hidróxi-4-(4-morfolin-4-ilfenil)ciclohexil] pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil) benzamida. O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa A usando um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 282. EM ($M+H^+$) = 575,3.

10 Exemplo 286

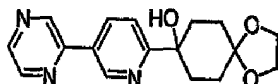
Etapa A



- 8-(5-Bromopiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol.** A uma solução de 2,5-dibromopiridina (4,10 g, 17 mmoles) em tolueno anidro (250 mL) a $-78^\circ C$ foi adicionado em gotas $n-BuLi$ (1,6M, 12 mL). Após ser agitada a $-78^\circ C$ por 2,5 horas, uma solução de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (2,73 g, 17 mmoles) em cloreto de metileno (25 mL) foi adicionada à mistura de reação e a mistura resultante foi agitada por mais uma hora e deixada aquecer para temperatura ambiente lentamente. A mistura de reação foi vertida em $NaHCO_3$ aquoso (200 mL) e então extraída com EtOAc (2 x 50 mL).
- Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina (2 x 50 mL), secos em $MgSO_4$, concentrados a vácuo. O sólido resultante foi triturado com éter e o filtrado foi coletado. O éter foi removido e o sólido foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com hexano/acetato de etila (2 para 1), para dar 9-(5-bromopiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (4,27 g) como um sólido pálido. LCMS: 316,10/314,10 ($M+H^+$, 100%). 1H RMN: δ 8,6 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,6 (s, 1H), 4,0 (m, 4H), 2,2 (m, 4H), 1,7 (m,

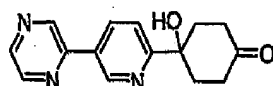
4H).

Etapa B



8-(5-Pirazin-2-ilpiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A uma solução de 8-(5-bromopiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,50 g, 1,59 mmol) em THF (7,5 mL) foi adicionado em gotas cloreto de isopropil magnésio (2 M em THF, 1,8 mL) em temperatura ambiente. Após ser agitada por 1 hora, a solução foi desgaseificada com N₂ três vezes. A uma outra solução desgaseificada de THF (2,5 mL) em temperatura ambiente foram adicionados acetato de acetila (20 mg, 0,080 mmol) e 1,2-bis(difenilfosfino)etano (32 mg, 0,080 mmol) sob fluxo de N₂. Após ser agitada por 10 minutos, 2-cloropirazina (0,155 mL, 1,59 mmol) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. A mistura foi então transferida para uma solução recém-preparada do reagente Grignard preparada anteriormente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas e foi resfriada bruscamente com solução de NH₄Cl saturada. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila e a fase orgânica combinada foi lavada com solução salina (2 x 50 mL), seca em MgSO₄, concentrada a vácuo. O resíduo foi cromatografado em SiO₂, eluído com hexano/acetato de etila (1 para 1) e as frações apropriadas foram coletadas para prover 8-(5-pirazin-2-ilpiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (95 mg, 19%) como um óleo. LCMS: 314,1 (M+H⁺, 100%).

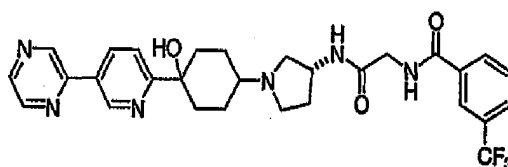
Etapa C



4-Hidróxi-4-(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)ciclohexanona. A uma solução de 8-(5-pirazin-2-ilpiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (95 mg, 0,30 mol) em THF (2,0 mL) foi adicionado HCl 10% (2 mL). A mistura de reação foi aquecida a 40° C por 60 minutos e foi resfriada para temperatura ambiente. A mistura foi neutralizada com NaHCO₃ sólido, extraída com ace-

tato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução salina, secos em MgSO_4 , concentrados a vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com hexano/acetato de etila (1:1), provendo o produto desejado como um sólido branco (32 mg, 40%). LCMS: 270,2 (M+H⁺, 100%); ¹H RMN: δ 9,22 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,44 (dd, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

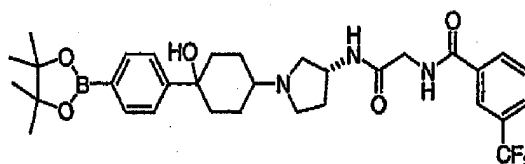
Etapa D



- 10 **N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida.** O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa C usando um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 282. EM (M+H)⁺ = 569,3.

Exemplo 287

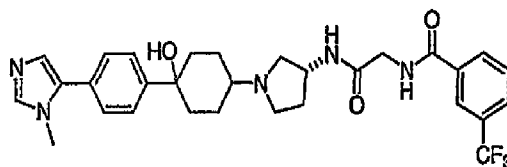
Etapa A



- 15 **N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida.** Um frasco foi carregado com o bis(pinacolato)diboro (538 mg, 2,1 mmoles), KOAc (589 mg, 6 mmoles) e $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (49 mg, 0,06 mmol) sob N_2 . Uma solução da N-[2-(((3R)-1-[4-hidroxi-4-(4-iodofenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-
- 20 (trifluormetil)benzamida (12,3 g, 2 mmoles) em DMSO (12 mL) em um funil de adição, degaseificada através de borbulhamento de N_2 nela; foi então adicionada ao frasco e a mistura foi aquecida para 70° C. Após 1 hora, a reação foi resfriada bruscamente com água, extraída com CH_2Cl_2 , concentrada
- 25 para prover o composto desejado (190 mg, 15%). LCMS: 616,2 (M+H⁺,

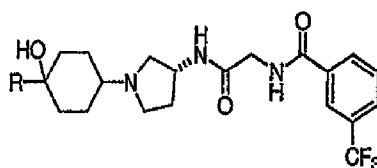
100%).

Etapa B



- N-{2-[[[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida.** A uma solução desgaseificada da mistura de N-{2-[[[(3R)-1-{trans-4-hidroxi-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida (60 mg, 0,1 mmol), 5-bromo-1-metilimidazol (63 mg, 0,39 mmol) e Na₂CO₃ aquoso (0,5 mL) em DMF (0,5 mL) foi adicionado PdCl₂(dppf) (4 mg, 0,005 mmol)). Após ser agitada a 80° C por 18 horas, a reação foi completada 66% conforme julgado através de LCMS. O bruto foi purificado através de LCMS preparativa e as frações apropriadas foram combinadas e secas em um secador com congelamento para dar sal de di-TFA de N-{2-[[[(3R)-1-{4-hidroxi-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida (8 mg, 14%) como um pó branco. LCMS: 570,2 (M+H)⁺, 100%); ¹⁹F RMN (CD₃OD) δ -64,6 (aril-CF₃); -77,50 (TFA); ¹H RMN (CD₃OD) δ 9,02 (s, 1H); 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,37 (m, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,82 (m, 3H).

Os compostos que seguem foram preparados usando procedimentos similares àqueles descritos para os Exemplos 282-287.



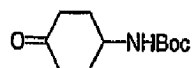
Nº do Exemplo	R	EM (M+H ⁺)
288	4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenila	596,4

289	6-bromopiridin-3-ila	569,3
290	5-bromopiridin-2-ila	569,3
291	4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ila	644,4
292	3'-(metilsulfonil)bifenil-4-ila	644,4
293	3'-(metoxicarbonil)bifenil-4-ila	624,3
294	4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenila	624,3
295	4'-(dimetilamino)bifenil-4-ila	609,4
296	4-(piridin-3-il)fenila	567,3
297	4-(1H-pirazol-4-il)fenila	556,3
298	3,3'-bipiridin-6-ila	568,2
299	3,4'-bipiridin-6-ila	568,2
300	5-(3-acetilfenil)piridin-2-ila	609,3
301	5-[3-(dimetilamino)fenil]piridin-2-ila	610,4
302	5-[3-(trifluormetil)fenil]piridin-2-ila	634,3
303	5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-ila	645,2
304	5-(4-metoxifenil)piridin-2-ila	597,3
305	5-(3-metoxifenil)piridin-2-ila	597,3
306	5-[3-(aminocarbonil)fenil]piridin-2-ila	610,3
307	5-(4-fluorfenil)piridin-2-ila	585,4
308	5-(3,4-difluorfenil)piridin-2-ila	603,3
309	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-ila	585,4
310	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ila	571,4
311	5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-ila	557,3
312	5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-ila	607,2
313	5-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-ila	611,3
314	5-(2-formilfenil)piridin-2-ila	595,3
315	4-(2'-formilbifenil-4-ila	594,4

316	5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-ila	558,4
317	6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-ila	558,4
318	4-(1,3-tizol-2-il)fenila	573,2
319	5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-ila	5742
320	6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-ila	5742
321	6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-ila	557,4
322	5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ila	557,4
323	6-fenilpiridin-3-ila	567,3
324	5-(pirimidin-5-il)piridin-2-ila	569,3
325	5-(pirimidin-2-il)piridin-2-ila	569,3
326	5-(3-aminocarbonilfenil)piridin-2-ila	620,3
327	4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenila	570,3
328	4-(1H-imidazol-4-il)fenila	556,4
329	5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il	597,4
330	2'-(hidroximetil)bifenil-4-ila	596,2
331	5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}piridin-2-ila	624,3
332	2'-[(dimetilamino)metil]bifenil-4-ila	623,3

Exemplo 333

Etapa A

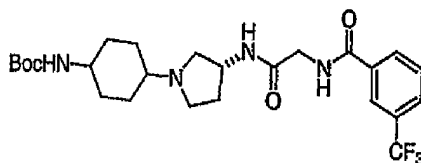


(4-oxociclohexil)carbamato de terc-butila. A uma solução de sal de HCl de *trans*-4-aminociclohexanol (5 g, 33 mmoles) e 1-metilmorfolina (9 mL, 82 mmoles) em acetonitrila (35 mL) e água em um banho frio foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila (7,2 g, 33 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia e EtOAc foi adicionado. A fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄

e concentrada.

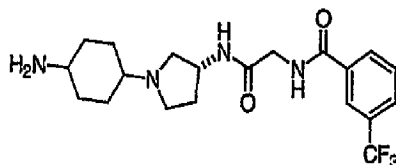
A uma solução de cloreto de oxalila (2,33 mL, 26,7 mmoles) em cloreto de metileno (50 mL) resfriada a -60°C foi adicionada uma solução de DMSO (4 mL, 56 mmoles) em cloreto de metileno (5 mL) seguido por uma
 5 solução de trans-4-terc-butoxicarbonilaminociclohexanol (5 g, 23 mmoles) obtida acima em cloreto de metileno (20 mL). Após agitar a -60°C por 20 minutos, trietilamina (16,1 mL, 116 mmoles) foi adicionada. A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitação foi continuada por 30 minutos. Água foi adicionada. A fase orgânica foi separada e a camada a-
 10 quosa foi extraída com cloreto de metileno duas vezes. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em MgSO_4 e concentrada. Cromatografia flash eluindo com um gradiente de 3% a 5% a 10% de MeOH/ CH_2Cl_2 proveu 4,5 g (90%) do composto do título. EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 214$, encontrado: 236 $(\text{M}+\text{Na})^+$.

15 Etapa B



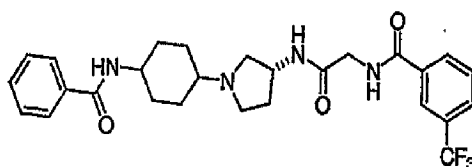
(4-((3R)-3-(((3-(trifluormetil)benzoil)amino)acetil)amino]pirrolidin-1-il)ciclohexil)carbamato de terc-butila. A uma solução da cetona da Etapa A (0,4 g, 1,9 mmol) e o intermediário pirrolidina obtido na Etapa C, Exemplo 114 (0,4 g, 1,9 mmol), foi adicionado triacetoxiboroidreto
 20 de sódio (0,4 g, 1,3 mmol) em THF (15 ml). A reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia e resfriada bruscamente através da adição de NaHCO_3 aquoso. A solução resultante foi extraída com EtOAc três vezes. A fase orgânica combinada foi lavada com NaHCO_3 e salmoura, seca em MgSO_4 e concentrada. Cromatografia flash eluindo com um gradiente de
 25 0-20% de MeOH/ CH_2Cl_2 proveu 300 mg do composto do título. EM calculado: $(\text{M}+\text{H})^+ : 513$, encontrado: 513.

Etapa C



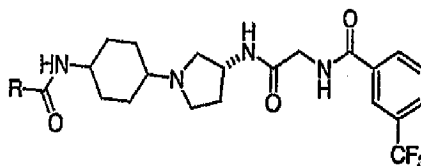
N-(2-((1-((3R)-4-Aminociclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O intermediário da Etapa B (256 mg, 0,5 mmol) foi dissolvido em uma solução de HCl 4N em dioxano (10 mL). Após ser agitada em temperatura ambiente por 1 hora, a solução foi concentrada para dar um sólido. EM calculado: $(M+H)^+$: 413, encontrado: 413,1.

Etapa D



N-(2-((1-((3R)-1-[4-(Benzoilamino)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. A uma solução da amina da Etapa C (80 mg, 0,18 mmol) em cloreto de metileno (2 mL) foi adicionado cloreto de benzoíla (25 μ L, 0,21 mmol) seguido por trietilamina (62 μ L, 0,45 mmol). Após ser agitada em temperatura ambiente por 2 horas, a solução foi concentrada. Cromatografia flash eluindo com 0-20% de MeOH/ CH_2Cl_2 proveu o composto do título. EM calculado: $(M+H)^+$: 517, encontrado: 517,1.

Os Exemplos que seguem foram preparados usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 333.

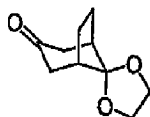


Nº do Exemplo	R	EM $(M+H)^+$
334	piridin-2-ila	518
335	piridin-3-ila	518
336	piridin-4-ila	518
337	6-metilpiridin-2-ila	532
338	5-metilpiridin-2-ila	532
339	4-metilpiridin-2-ila	532

340	6-metoxipiridin-2-ila	548
341	quinolin-4-ila	568

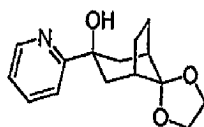
Exemplo 342

Etapa A

**3H-Espiro[biciclo[3.2.0]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ona.** O

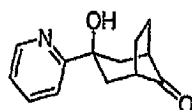
composto do título foi preparado seguindo os procedimentos descritos na
 5 literatura (M. Povarny e outros, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1311-1312 e
 referências lá citadas). EM calculado: (M+H)⁺: 183, encontrado: 183,0.

Etapa B

**3-Piridin-2-ilespiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-**

ol. A uma solução de 2-bromopiridina (0,04 mL, 0,422 mmol) em éter (2 mL)
 10 resfriada para -78° C foi adicionada uma solução 2,5M de butil lítio em hexa-
 nos (0,17 mL, 0,425 mmol). Após agitar a -78° C por 1 hora, uma solução da
 cetona obtida na Etapa A (70 mg, 0,384 mmol) em éter (2 mL) foi adiciona-
 da. A agitação foi continuada a -78° C por 2 horas e a reação foi deixada a-
 quecer para 0° C antes dela ser resfriada bruscamente com uma solução de
 15 cloreto de amônio. A solução resultante foi extraída 3 vezes com éter. As
 camadas de éter combinadas foram secas em MgSO₄ e concentradas. Cro-
 matografia em sílica-gel eluindo com EtOAc/hexanos 50% proveu 58 mg
 (60%) do composto do título. EM calculado: (M+H)⁺: 262, encontrado: 262,1.

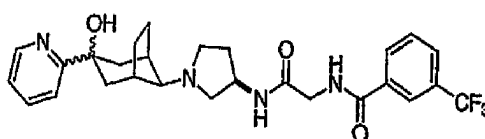
Etapa C



20 **3-Hidróxi-3-piridin-2-ilbiciclo[3.2.1]octan-8-ona.** O cetal (58
 mg, 0,22 mmol) obtido na Etapa B foi dissolvido em MeOH (2 mL) e HCl 10%

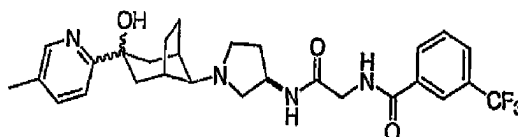
(1 mL). Após ser agitada em temperatura ambiente da noite para o dia, a solução foi refluxada por 10 minutos e neutralizada através da adição de solução de NaOH após resfriamento para temperatura ambiente. A solução resultante foi condensada em um rotovap sob pressão reduzida para dar o produto bruto que foi usado para a reação seguinte sem purificação. EM calculado: $(M+H)^+$: 218, encontrado: 218,0.

Etapa D



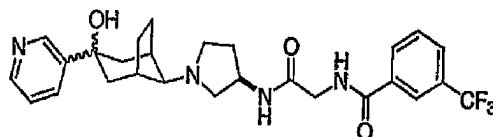
N-(2-(((3R)-1-(3-Hidróxi-3-piridin-2-il)biciclo[3.2.1]oct-8-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. Aminação redutiva da cetona obtida acima com o derivado pirrolidina obtido na Etapa B, Exemplo 1, usando um procedimento análogo àquele descrito na Etapa D, Exemplo 1, proveu o composto do título como uma mistura (3:2) de dois isômeros. EM calculado: $(M+H)^+$: 517, encontrado: 517,1.

Exemplo 343



N-(2-(((3R)-1-[3-Hidróxi-3-(5-metilpiridin-2-il)biciclo[3.2.1]oct-8-il]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 342. EM calculado: $(M+H)^+$: 531, encontrado: 531,2.

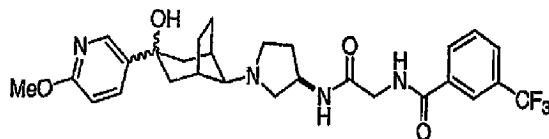
Exemplo 344



N-(2-(((3R)-1-(3-Hidróxi-3-piridin-3-il)biciclo[3.2.1]oct-8-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos

para o Exemplo 342. EM calculado: $(M+H)^+$: 517, encontrado: 517,1.

Exemplo 345



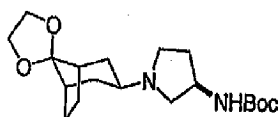
N-[2-((3R)-1-[3-Hidroxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)biciclo[3.2.1]

oct-8-il]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O

5 composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 342. EM calculado: $(M+H)^+$: 547, encontrado: 547,2.

Exemplo 346

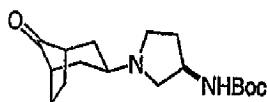
Etapa A



10 [(3R)-1-espiro[biciclo[3.2.1]octano-8,2'-[1.3]dioxolan-3-

ilpirrolidin-3-il]carbamato de terc-butila. A uma solução da cetona (0,1 g, 0,55 mmol) obtida na Etapa A, Exemplo 342, e (3R)-(+)-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (0,1 g, 0,55 mmol) em cloreto de metileno (4 mL) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (0,13 g, 0,60 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia e resfriada bruscamente com uma solução de bicarbonato de sódio aquosa. A solução resultante foi extraída com EtOAc 3 vezes. A camada de EtOAc combinada foi seca em $MgSO_4$ e concentrada. Cromatografia flash em sílica-gel eluindo com EtOAc/hexano 30%, EtOAc e então MeOH/ CH_2Cl_2 10% proveu dois isômeros do composto do título. EM calculado: $(M+H)^+$: 353, encontrado: 353,1.

Etapa B

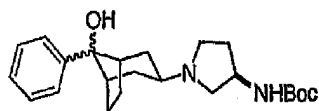


[(3R)-1-(8-oxobiciclo[3.2.1]oct-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato

de terc-butila. O isômero 1 obtido acima (30 mg, 0,085 mmol) foi dissolvido

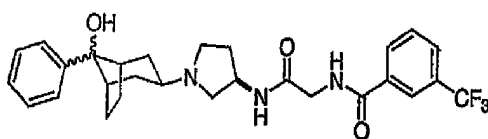
em MeOH (1 mL) e solução de HCl 2N (0,5 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia e refluxada a 110° C por 2 horas. Após ser resfriada para temperatura ambiente, a solução foi neutralizada com solução de NaOH. A ela foi adicionada uma solução de dicarbonato de di-*terc*-butila (50 mg) em THF (2 mL) seguido por trietilamina (0,05 mL). Após ser agitada em temperatura ambiente da noite para o dia, a solução foi diluída com EtOAc. A fase orgânica foi separada e a camada de água foi extraída com EtOAc duas vezes. A fase orgânica combinada foi seca em MgSO₄ e concentrada. Cromatografia flash em sílica-gel eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂, 5%, 10% e 20% de MeOH/CH₂Cl₂ proveu 10 mg do composto do título. EM calculado: (M+H)⁺: 309, encontrado: 309,0.

Etapa C



[(3R)-1-(8-hidroxi-8-fenilbiciclo[3.2.1]oct-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de di-*terc*-butila. A uma solução da cetona obtida na Etapa B (65 mg, 0,21 mmol) em THF (2 mL) resfriada em um banho frio foi adicionada uma solução 1M de brometo de fenil magnésio em THF (0,25 mL). Após ser agitada a -78° C por 3 horas, a reação foi resfriada bruscamente com cloreto de amônio aquoso. A solução resultante foi extraída com EtOAc 3 vezes. As camadas de EtOAc combinadas foram secas em MgSO₄ e concentradas. Cromatografia flash em sílica-gel eluindo com 5%, 10% e 50% de MeOH/CH₂Cl₂ proveu 27 mg do composto do título como uma mistura de dois isômeros (7:3). EM calculado: (M+H)⁺: 387, encontrado: 387,1.

Etapa D



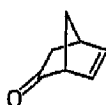
N-(2-([(3R)-1-(8-Hidroxi-8-fenilbiciclo[3.2.1]oct-3-il)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. O álcool obtido na Etapa C (27 mg, 0,07 mmol) foi dissolvido em 2 mL de HCl 4N em dioxano. Após

ser agitada em temperatura ambiente por 1 hora, a solução foi concentrada. O resíduo foi tomado em DMF (1 mL). A ele foi adicionado o ácido carboxílico obtido na Etapa A, Exemplo 1 (25 mg, 0,1 mmol), seguido por BOP (45 mg, 0,1 mmol), em trietilamina (0,05 mL, 0,36 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas e diluída com EtOAc. A solução resultante foi lavada com bicarbonato de sódio e salmoura, seca em MgSO_4 e concentrada. Purificação de HPLC de fase reversa proveu 22 mg do composto do título como uma mistura de dois isômeros (7:3). EM calculado: $(\text{M}+\text{H})^+$: 516, encontrado: 516,1.

- 10 Seguindo os procedimentos descritos acima, o isômero 2 da Etapa A foi convertido no composto do título como um isômero simples. EM calculado: $(\text{M}+\text{H})^+$: 516, encontrado: 516,0.

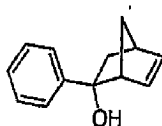
Exemplo 347

Etapa A



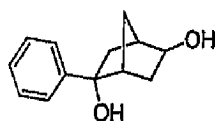
- 15 **Biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ona.** O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito na literatura. (G.T. Wang e outros, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2052-2056).

Etapa B



- 20 **2-Fenilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol.** O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito na literatura. (C.J. Collins, B.M. Benjamin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1652-1661).

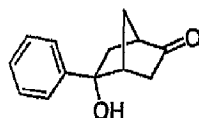
Etapa C



- 2-Fenilbiciclo[2.2.1]heptano-2,5-diol.** O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito na literatura (C.J. Collins, B.M.

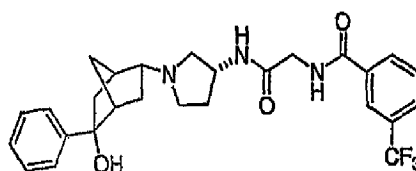
Benjamin, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 4358-4366).

Etapa D



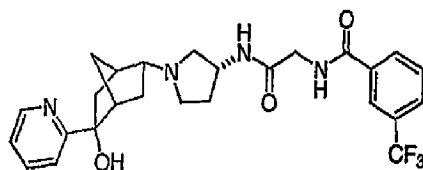
5-Hidroxi-5-fenilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona. O composto do título foi preparado através de oxidação Swern do álcool obtido acima. EM calculado: (M+H)⁺: 203, encontrado: 203 & 225 (M+Na)⁺.

Etapa E



N-(2-(((3R)-1-(5-Hidroxi-5-fenilbiciclo[2.2.2]hept-2-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A uma solução da cetona obtida na Etapa D, Exemplo 45 (0,28 g, 1,38 mmol), e o intermediário pirrolidina obtido na Etapa B, Exemplo 1 (0,43 g, 1,38 mmol), em THF (15 mL) foi adicionado ácido acético (0,1 mL). Após ser agitada a 50° C por 30 minutos, a solução foi concentrada. O resíduo foi tomado em THF (5 mL). A ele foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (300 mg, 1,42 mmol). Após ser agitada em temperatura ambiente da noite para o dia, a reação foi resfriada bruscamente com NaHCO₃ aquoso. A solução foi extraída com EtOAc 3 vezes. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ e concentrada. Purificação através de HPLC de fase reversa proveu o composto do título como um sal de TFA. EM calculado: (M+H)⁺: 502, encontrado: 502.

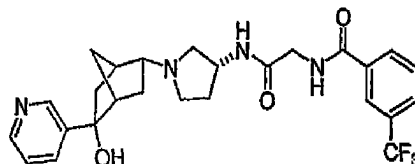
Exemplo 348



N-(2-(((3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. O composto

do título foi preparado seguindo os procedimentos descritos para o Exemplo 347. EM calculado: $(M+H)^+$: 603, encontrado: 503.

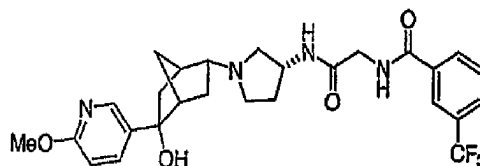
Exemplo 349



N-(2-(((3R)-1-(5-Hidróxi-5-piridin-3-il)biciclo[2.2.1]hept-2-

- 5 **il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** O composto do título foi preparado seguindo os procedimentos descritos para o Exemplo 347. EM calculado: $(M+H)^+$: 503, encontrado: 503.

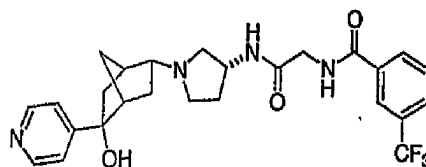
Exemplo 350



N-[2-(((3R)-1-[5-Hidróxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)biciclo

- 10 **[2.2.1]hept-2-il]pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil) benzami-**
da. O composto do título foi preparado seguindo os procedimentos descritos para o Exemplo 347. EM calculado $(M+H)^+$: 533, encontrado: 533.

Exemplo 351

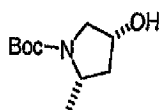


N-(2-(((3R)-1-(5-Hidróxi-5-piridin-4-il)biciclo[2.2.1]hept-2-

- 15 **il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** O composto do título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 347. EM calculado $(M+H)^+$: 503, encontrado: 503.

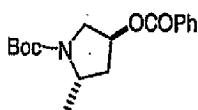
Exemplo 352

Etapa A



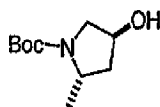
(2S,4R)-4-Hidróxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butila. O composto do título foi preparado seguindo os procedimentos descritos na literatura (T. Rosen e outros, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1598-1611).

Etapa B



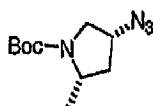
- 5 **(2S,4S)-4-(benziloxi)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butila.** A uma solução do álcool da Etapa A (0,81 g, 4,0 mmoles), ácido benzóico (0,74 g, 6,0 mmoles) e trietilfosfina (2,11 g, 8,0 mmoles) em tolueno (20 mL) foi adicionado DIAD (1,67 mL, 8,0 mmoles). Após ser agitada em temperatura ambiente por 4 horas, a solução foi concentrada. O resíduo
- 10 foi purificado através de cromatografia flash eluindo com 9%, 5% e 20% de EtOAc/hexanos para prover 1,0 g do composto do título. EM calculado (M+H)⁺: 308, encontrado: 308,1.

Etapa C



- (2S,4S)-4-Hidróxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butila.** A uma solução do éster da Etapa B (1,0 g, 3,48 mmoles) em MeOH (30 mL) foi adicionado K₂CO₃ (1,2 g, 8,7 mmoles). Após ser agitada em temperatura ambiente por 4 horas, a solução foi concentrada. O resíduo foi tomado em éter. A solução resultante foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ e concentrada. Cromatografia flash eluindo com um gradiente de 0% a
- 20 20% para 40% de EtOAc/hexanos proveu 0,56 g do composto do título. EM calculado (M+H)⁺: 202, encontrado: 202,1.

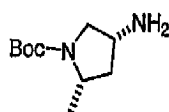
Etapa D



(2S,4R)-4-Azido-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butila. A uma solução do álcool da Etapa C (0,55 g, 2,73 mmoles) em cloreto de metileno (30 mL) resfriada em um banho de gelo foi adicionada trietilamina (0,51 mL, 3,69 mmoles) seguido por cloreto de metanossulfonila (0,29 mL, 3,69 mmoles). Após ser agitada em um banho frio por 30 minutos, a reação foi continuada através de agitação em temperatura ambiente por 40 minutos. A solução foi lavada com água, seca em MgSO_4 e concentrada.

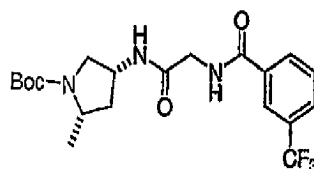
O resíduo obtido acima foi dissolvido em DMF (15 mL) e NaN_3 (1,06 g, 16,3 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada a 50° C da noite para o dia e diluída com *terc*-butil metil éter. A solução resultante foi lavada com salmoura, ácido cítrico 5% e solução de NaHCO_3 saturada, seca em MgSO_4 e concentrada para dar 0,58 g do composto do título. EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 227, encontrado: 227,2.

Etapa E



(2S,4R)-4-Amino-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butila. A uma solução do composto azida obtido acima (0,58 g, 2,56 mmoles) em MeOH (30 mL) foi adicionado Pd/C a 5% (100 mg). A mistura foi agitada sob nitrogênio (balão) por 3 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado para dar 0,5 g do composto do título. EM calculado $(\text{M}+\text{H})^+$: 201, encontrado: 201,1.

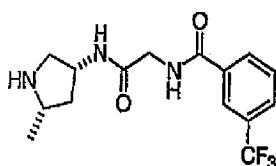
Etapa F



(2S,4R)-2-Metil-4-[[[3-(trifluormetil)benzoil]amino]acetil] amino]pirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butila. A uma solução da amina da Etapa D (0,5 g, 2,5 mmoles), o ácido carboxílico obtido na Etapa A, Exemplo 114, e trietilamina (0,7 mL, 0,5 mmol) em cloreto de metileno (25 mL)

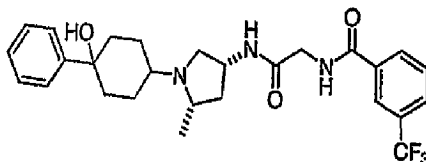
- resfriada em um banho frio foi adicionado EDC (0,53 g, 2,75 mmoles). Após ser agitada em temperatura ambiente da noite para o dia, a solução foi concentrada. O resíduo que foi purificado em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0-4% de MeOH/CH₂Cl₂ proveu 0,6 g do composto do título. EM calculado (M+H)⁺: 430, encontrado: 430,1.

Etapa G



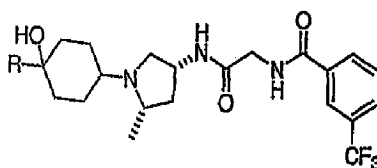
- N-(2-(((3R,5S)-5-Metilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** O intermediário da Etapa F (0,6 g, 1,4 mmol) foi dissolvido em MeOH (3 mL) e uma solução de HCl 4N em dioxano (3 mL). Após ser agitada em temperatura ambiente por 4 horas, a solução foi concentrada para dar 0,56 g do composto do título. EM calculado (M+H)⁺: 330, encontrado: 330,2.

Etapa H



- N-(2-(((3R,5S)-1-(4-Hidróxi-4-fenilciclohexil)-5-metilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida.** O composto do título foi preparado através de aminação reductiva da amina da Etapa G com 4-hidróxi-4-fenilcetona usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 114. EM calculado (M+H)⁺: 504, encontrado: 504,1.

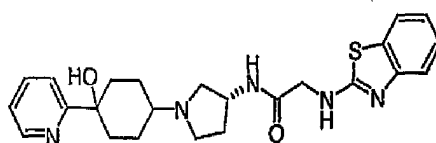
- Os exemplos a seguir foram preparados usando procedimentos análogos àqueles descritos para o exemplo 352.



Nº do Exemplo	R	EM (M+H) ⁺
---------------	---	-----------------------

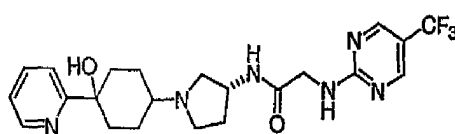
353	4-metilfenila	518
354	piridin-2-ila	505
355	5-metilpiridin-2-ila	519
356	piridin-3-ila	505
357	6-metoxipiridin-3-ila	535
358	piridin-4-ila	505

Exemplo 359



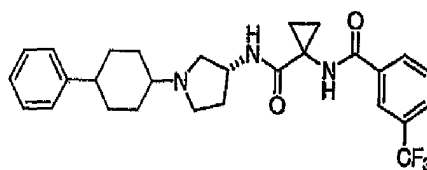
2-((1,3-Benzotiazol-2-ylamino)-N-((3R)-1-(4-hidróxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)acetamida. A mistura de 2-amino-N-((3R)-1-(4-hidróxi-4-piridin-2-ciclohexil)pirrolidin-3-il)acetamida (0,080 g, 0,25 mmol),
 5 Et₃N (0,35 mL, 2,5 mmoles) e 2-cloro-benzotiazol (0,424 g, 2,5 mmoles) em isopropanol foi agitada da noite para o dia a 90° C. A mistura de reação foi concentrada e cromatografada para prover 55 mg do composto do título em 49% de rendimento. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 452,2; encontrado: 452,2.

Exemplo 360



10 **N-((3R)-1-(4-Hidróxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)-2-[[5-(trifluormetil)pirimidin-2-il]amino]acetamida.** O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela para o Exemplo 359. EM (EI) calculado: (M+H)⁺ = 465,2; encontrado: 465,1.

Exemplo 361

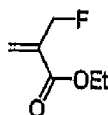


15 **N-[1-((3R)-1-(4-Fenilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino] carbo-**

nil)ciclopropil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles para o Exemplo 114. EM (EI) calculado: $(M+H)^+ = 500,2$; encontrado: 500,4. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,61 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,22 (5H, m), 4,81 (1H, m), 3,8 (1H, m), 3,62 (1H, dd), 3,17 (1H, m), 2,92 (2H, m), 2,8 (1H, m), 2,48 (1H, m), 2,18 (2H, m), 2,1 (2H, m), 1,75 (3H, m), 1,55 (4H, m), 1,18 (2H, m).

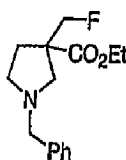
Exemplo 362

Etapa A



2-(fluormetil)acrilato de etila. A uma solução de 2-(hidroximetil)acrilato de etila (5 g, 38 mmoles) em 50 mL de cloreto de metileno foi adicionado DAST (6,0 mL, 46,1 mmoles) a -78°C . A mistura de reação foi agitada a -78°C por 1 hora, então aquecida para temperatura ambiente e continuamente agitada da noite para o dia. 20 mL de solução aquosa de NaHCO_3 e 20 mL de acetato de etila foram adicionados para resfriar bruscamente a reação. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (20 mL x 2). Os extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO_4 e evaporados para dar um resíduo oleoso (2,8 g, rendimento: 56%). EM (m/z): 131 $(M+1)^+$.

Etapa B

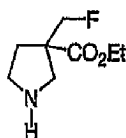


1-benzil-3-(fluormetil)pirrolidina-3-carboxilato de etila. A uma solução de N-benzil-1-metóxi-N-[(trimetilsilil)metil]metanamina (2,5 g, 21 mmoles) e etil 2-(fluormetil)acrilato de etila (5,0 g, 21 mmoles) em cloreto de metileno (30 mL) foi adicionado TFA (0,15 mL, 2,1 mmoles) a 0°C . A mistura de reação foi agitada a 0°C da noite para o dia. 20 mL de solução aquosa de NaHCO_3 saturada e 20 mL de acetato de etila foram adicionados para resfri-

ar bruscamente a reação. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (20 mL x 2). Os extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO_4 e evaporados para dar um resíduo oleoso. Cromatografia em sílica-gel com EtOAc-Hexano 10% deu 1,27 g (4,8

5 mmoles, rendimento: 23%) de 1-benzil-3-(fluormetil)pirrolidina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,20 (5H, m), 4,62-4,44 (2H, m), 4,18-4,21 (2H, m), 3,62 (2H, s), 2,81-2,72 (2H, m), 2,60-2,50 (2H, m), 2,22 (2H, s), 1,25 (3H, t, $J=6,7\text{Hz}$); EM (m/e): 266 ($M+1$) $^+$.

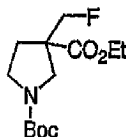
Etapas C



10 **3-(fluormetil)pirrolidina-3-carboxilato de etila.** A uma solução de 1,27 g (4,8 mmoles) de 1-benzil-3-(fluormetil)pirrolidina-3-carboxilato de etila em 20 mL de metanol foram adicionados 500 mg de Pd/C (10% em carbono) e 1,5 g (24 mmoles) de HCOONH_4 . A mistura de reação foi refluxada por 1 hora, filtrada em Celite e evaporada para dar um resíduo. O resíduo foi

15 então dissolvido em acetato de etila, a solução resultante foi lavada com solução de NaHCO_3 saturada aquosa, salmoura, seca em Na_2SO_4 , evaporada para dar o produto bruto final (426 mg, 2,4 mmoles, rendimento: 50%); EM (m/e): 176 ($M+H$) $^+$.

Etapas D

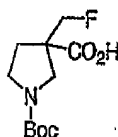


20 **3-(fluormetil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 3-etila.** A uma solução de etil 3-(fluormetil)pirrolidina-3-carboxilato de etila (2,4 mmoles) em 20 mL de cloreto de metileno foram adicionados 786 mg de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,6 mmoles) e 0,67 mL (4,8 mmoles) de trietilamina em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada da noite para o dia. Cromatografia

25 direta em sílica-gel deu 562 mg (2,0 mmoles, rendimento: 85%) do produto desejado, 3-(fluormetil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 3-etila. ^1H

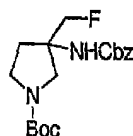
RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,65-4,42 (2H, m), 4,28-4,19 (2H, m), 3,80-3,72 (1H, m), 3,56-3,40 (3H, m), 2,40-2,20 (1H, m), 2,08-1,93 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,32-1,25 (3H, m); EM (m/e): 276 ($M+1$)⁺.

Etapa E



5 **Ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(fluormetil)pirrolidina-3-carboxílico.** A uma solução de 562 mg de 3-(fluormetil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 3-etila (2,0 mmoles) em 10 mL de THF e 5 mL de água foram adicionados 420 mg de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10 mmoles em temperatura ambiente). A mistura de reação foi agitada por 5 horas. A mistura de reação
10 foi resfriada bruscamente com solução aquosa de HCl 1N e ajustada para pH 3-4, extraída com acetato de etila duas vezes (20 mL x 2). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 , evaporados para dar o produto final (530 mg, 2,0 mmoles), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(fluormetil)pirrolidina-3-carboxílico: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,70-4,22 (2H, m), 3,81-3,75 (1H, m), 3,60-3,41 (3H, m), 2,41-2,30 (1H, m), 2,10-1,99 (1H, m), 1,47 (9H, s); EM (m/e): 248 ($M+1$)⁺.

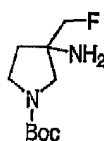
Etapa F



3-[[benziloxi]carbonil]amino-3-(fluormetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila. A uma solução de 530 mg (2,0 mmoles) de ácido
20 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(fluormetil)pirrolidina-3-carboxílico em tolueno (30 mL) foram adicionados 0,69 mL (3,2 mmoles) de DPPA e 0,36 mL (2,6 mmoles) de trietilamina. A mistura de reação foi agitada a 110° C por 4 horas. Então 0,33 mL (3,2 mmoles) de álcool benzílico foi adicionado e a reação foi agitada da noite para o dia a 110° C. A mistura foi resfriada e evaporada para dar um resíduo. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, lavado com solução aquosa de ácido cítrico 5%, solução aquosa de K_2CO_3 satura-
25

da, salmoura, seco em Na_2SO_4 , evaporado. Cromatografia em sílica-gel deu 540 mg (1,53 mmol, rendimento: 73%) do produto desejado, 3-[[[(benziloxi)carbonil]amino]-3-(fluormetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,35 (5H, m), 5,10 (2H, s), 4,94 (1H, s), 4,70-4,50 (2H, m), 3,60-3,40 (4H, m), 2,40-2,00 (2H, m), 1,45 (9H, s); EM (m/e): 353 ($\text{M}+1$)⁺.

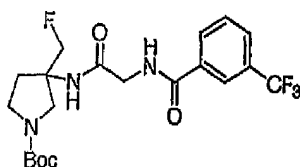
Etapa G



3-amino-3-(fluormetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila.

A uma solução de 540 mg (1,53 mmol) de 3-[[[(benziloxi)carbonil]amino]-3-(fluormetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila em 10 mL de metanol foram adicionados 330 mg (10% em carbono) de Pd/C. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente sob H_2 (balão) por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada em almofada de Celite, evaporada para dar 337 mg (1,52 mmol, rendimento: 99%) do produto bruto, 3-amino-3-(fluormetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila: EM (m/e): 219 ($\text{M}+1$)⁺.

Etapa H

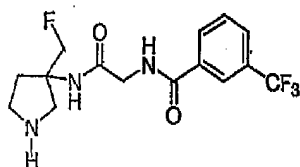


3-(fluormetil)-3-[[[3-(trifluormetil)benzoil]amino]acetil]amino]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila. 337 mg (1,52 mmol) de 3-amino-3-(fluormetil)pirrolidina-3-carboxilato de *tert*-butila, 457 mg (1,85 mmol) de ácido [[3-(trifluormetil)benzoil]amino]acético, reagente BOP (817 mg, 1,85 mmol) e 0,64 mL (4,6 mmoles) de trietilamina foram dissolvidos em 15 mL de DMF em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Cromatografia direta em sílica-gel (grau de cromatografia flash) com acetato de etila-hexano 50% deu 578 mg (1,29 mmol, 84%) de 3-(fluormetil)-3-[[[3-(trifluormetil)benzoil]ami-

no}acetil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15-8,12 (1H, m), 8,05-7,98 (1H, m), 7,81-7,77 (1H, m), 7,63-7,58 (1H, m), 6,64-6,62 (1H, m), 4,20-4,16 (2H, m), 3,61-3,57 (2H, m), 3,55, 3, 42 (1H, m), 2,98-2,94 (2H, m), 2,90-2,86 (2H, m), 1,62-1,60 (2H, m), 1,5 (9H, s);

5 EM (m/e): 448 ($\text{M}+1$) $^+$.

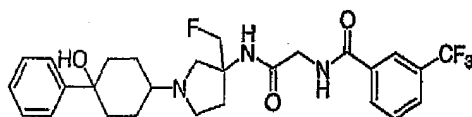
Etapa I



N-(2-([3-(Fluorometil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.

A uma solução de 578 mg (1,29 mmol) de 3-(fluorometil)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila em 5 mL de THF foram adicionados 2 mL de solução de dioxano HCl 4N. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e evaporada para dar o sólido amarelo, sal de HCl de N-(2-([3-(fluorometil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida: EM (m/e): 347 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 Etapa J

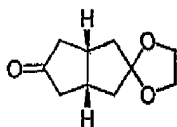


N-(2-([3-(Fluorometil)-1-(4-hidróxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.

100 mg (0,53 mmol) de 4-hidróxi-4-fenilciclohexanona e 184 mg (0,53 mmol) de N-(2-([3-(fluorometil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida foram dissolvidos em 10 mL de cloreto de metileno. À solução foram adicionados 221 mg (1,06 mmol) de triacetoxiboroidreto de sódio. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Cromatografia direta em sílica-gel deu o produto final desejado 41 mg (ponto superior e primeiro pico em HPLC, rendimento: 16,7%, EM: 522 ($\text{M}+1$) $^+$) e o outro isômero 51 mg (segundo pico em HPLC, rendimento: 20%, EM: 522 ($\text{M}+1$) $^+$).

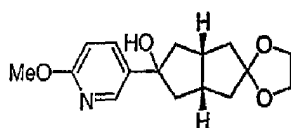
Exemplo 363

Etapa A

**(3a'R,6a'S)-Tetraidro-1H'-espiro[1,3-dioxolano-2,2'-pentalen]-****5'(3'H)-ona.** *cis*-Tetraidropentaleno-2,5(1H,3H)-diona (5 g, 36 mmoles) em

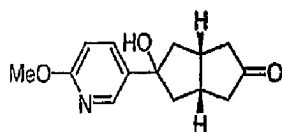
- 5 etileno glicol (2,3 g, 36 mmoles) foi dissolvida em tolueno. À solução resul-
tante foi adicionado PTSA (684 mg, 3,6 mmoles). A mistura de reação foi
refluxada por 12 horas enquanto a água resultante era removida. Cromato-
grafia direta em sílica-gel deu 2,0 g (11 mmoles, rendimento: 31%) do produ-
to desejado, (3a'R,6a'S)-tetraidro-1H'-espiro[1,3-dioxolano-2,2'-pentalen]-
10 5'(3'H)-ona: EM (m/e): 183 (M+1)⁺.

Etapa B

**(3a'R,6a'S)-5'-(6-Metoxipiridin-3-il)hexaidro-1H'-espiro[1,3-****dioxolano-2,2'-pentalen]-5'-ol.** Uma solução de 5-bromo-2-metoxipiridina (1

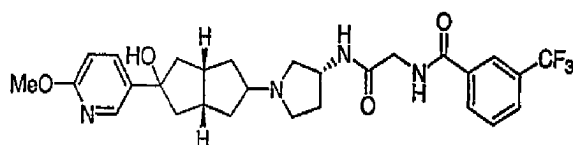
- g, 5,3 mmoles) em 50 mL de THF seco sob nitrogênio foi resfriada para -78°
15 C. *n*-Butil lítio (3,5 mL, 5,6 mmoles, solução em hexano 1,6M) foi adicionado
em gotas. A solução laranja foi agitada por mais 1 hora a -78° C e então tra-
tada em gotas durante 10 minutos com uma solução de 1,4-
ciclohexanodiona monoetileno cetil (960 mg, 5,3 mmoles) em 20 mL de THF
seco. A mistura de reação foi agitada por 1 hora, deixada aquecer para 20°
20 C e vertida em água gelada (400 mL). A camada orgânica foi separada e a
camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (20 mL x 2). Os extratos
orgânicos combinados foram secos em MgSO₄ e evaporados. Cromatografia
em sílica-gel deu 1,08 g (3,7 mmoles, rendimento: 70%) de cristais brancos,
(3a'R,6a'S)-5'-(6-metoxipiridin-3-il)hexaidro-1H'-espiro[1,3-dioxolano-2,2'-
25 pentalen]-5'-ol: EM: 292 (M+1)⁺.

Etapa C



(3aR,6aS)-5-Hidróxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)hexaidropentalen-2(1H)ona. O composto do título foi sintetizado a partir de (3a'R,6a'S)-5'-(6-metoxipiridin-3-il)hexaidro-1H'-espiro[1,3-dioxolano-2,2'-pentalen]-5'-ol usando o procedimento de desproteção típico.

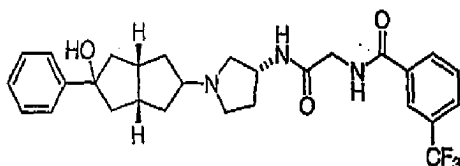
5 Etapa D



N-[2-({(3R)-1-[(3aR,6aS)-5-Hidróxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)octaidropentalen-2-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi sintetizado de acordo com o mesmo procedimento de aminação redutiva conforme descrito para o Exemplo 114.

10 EM (M+H)⁺: 547.

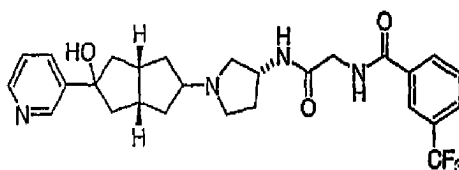
Exemplo 364



N-[2-({(3R)-1-[(3aR,6aS)-5-Hidróxi-5-feniloctaidropentalen-2-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o Exemplo 363. EM (M+H)⁺: 516.

15

Exemplo 365

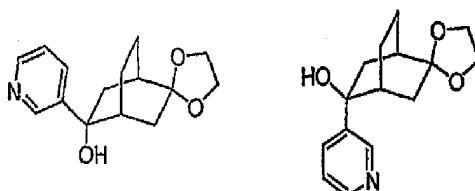


N-[(3R)-1-[(3aR,6aS)-5-Hidróxi-5-piridin-3-il]octaidropentalen-2-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O

composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela descrita para o Exemplo 363. EM (M+H)⁺: 517.

Exemplo 366

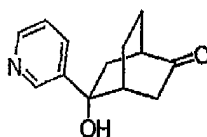
Etapa A



5-Piridin-3-ilespiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-

ol. Uma solução de 3-bromopiridina (1,13 g, 7,13 mmoles) foi dissolvida em éter seco sob nitrogênio, resfriada para -78° C e então *n*-butil lítio (4,50 mL, 7,13 mmoles, 1,6M em hexano) foi adicionado em gotas. Após trinta minutos, uma solução de 5H-espiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona (0,65 g, 3,56 mmoles, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 1052-1058) em éter foi adicionada em gotas e a mistura agitada por duas horas a -78° C. A mistura foi então aquecida para 0° C e diluída com acetato de etila. O extrato orgânico foi lavado com NaHCO₃/H₂O e salmoura e então seco em MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel usando acetato de etila como eluente para prover dois produtos isoméricos como sólidos brancos. Produto com R_f maior, 0,294 g (32%); produto com R_f menor, 0,220 g (24%). Produto com R_f maior: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,91 (dt, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,92 (m, 4H), 2,69 (dt, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,85-2,15 (m, 3H), 1,60-1,83 (m, 4H), 1,50 (m, 1H). Produto com R_f menor: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,86 (dt, 1H), 7,29 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 4H), 2,44 (dt, 1H), 2,33 (dd, 1H), 2,15-2,27 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,34 (m, 1H).

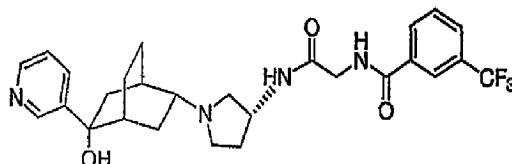
Etapa B



5-Hidróxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2.2.2]octan-2-ona. Álcool da Etapa A (isômero com R_f maior, 0,290 g, 1,11 mmol) foi dissolvido em THF

(10 mL) sob nitrogênio. Ácido clorídrico (2,0 mL, solução aquosa 4,0M, 8,0 mmoles) foi adicionado e a mistura agitada por 4 horas em temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com NaHCO₃/H₂O e extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos foram lavados com salmoura, secos em MgSO₄, filtrados e concentrados para prover um sólido amarelo-claro, 0,204 g (85%). O produto bruto 2 foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação adicional. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,30 (dd, 1H), 2,66 (dt, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,41 (t, 1H), 2,18 (t, 1H), 2,13 (d, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 2H).

10 Etapa C



N-(2-[[[(3R)-1-(5-Hidróxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2.2.2]oct-2-

il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluormetil)benzamida. Cloridrato de N-{2-oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil}-3-(trifluormetil)benzamida (100 mg, 0,284 mmol) e 5-hidróxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2.2.2]octan-2-ona (62,0 mg, 0,284 mmol) foram dissolvidos em THF seco (10 mL). Trietilamina (80 uL, 0,57 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (120 mg, 0,57 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. TLC indicou conversão para os produtos desejados em uma razão de cerca de 1:1 de isômeros. Mistura de reação adsorvida em sílica-gel e cromatografada eluindo com metanol 10%/diclorometano/hidróxido de amônio 0,5%. As frações foram combinadas para dar isômero de R_f maior puro e isômero de R_f menor puro: produto de R_f maior: LC/EM (íon positivo) m/z = 517,1 (M+H)⁺; Produto de R_f inferior: LC/EM (íon positivo) m/z = 517,2 (M+H)⁺.

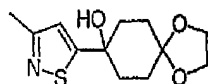
25 Exemplo 367

Etapa A



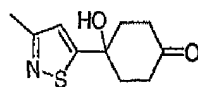
3-Metilisotiazol. O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos na literatura (Lucchesini, F; Picci, N; Pocci, M. *Heterocycles*, **1989**, 29, 97). A 0° C, 3-buten-2-ona (2,5 mL, 0,032 mol) e ácido hidroxilamina-O-sulfônico (3,67 g, 0,0324 mol) foram misturados em água (15 mL, 0,83 mol). Após serem agitados por 30 minutos, bicarbonato de sódio sólido (3,0 g, 0,036 mol) foi lentamente adicionado (30 minutos) em porções. Uma solução de biidrato de sulfeto de hidrogênio e sódio (3,3 g, 0,036 mol) em água (25 mL, 1,4 mol) foi adicionada em gotas à mistura de reação acima. Banho frio foi então removido. Agitação foi continuada por mais 4 horas em temperatura ambiente. A mistura foi extraída com éter. O extrato foi seco e concentrado. Cromatografia em sílica-gel eluindo com éster/hexano (1/3) proveu 1,37 g (48,2%) do composto do título.

Etapa B



8-(3-Metil-isotiazol-5-il)-4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol. A -78° C, 1,5M de *n*-butil lítio em hexano (6,7 mL) foi lentamente adicionado a uma solução de 3-metilisotiazol (1,0 g, 0,010 mol) em tetraidrofurano (15 mL) durante um período de 20 minutos. Após ser agitada por mais 30 minutos, 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (1,56 g, 0,00999 mol) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionada dentro de 10 minutos. A mistura de reação foi agitada por mais 2 horas a -78° C e deixada aquecer da noite para o dia em temperatura ambiente. Após resfriar bruscamente com salmoura, a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca e concentrada. Cromatografia em sílica-gel eluindo com hexano/EtoAc (1:5 ~ 1:1) proveu 1,8 g (70,6%) do composto do título. EM (M+H)⁺: 256.

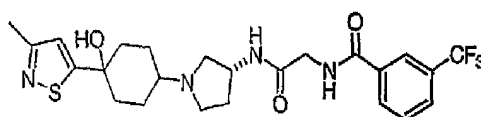
Etapa C



4-Hidróxi-4-(3-metil-isotiazol-5-il)-ciclohexanona. 8-(3-Metil-isotiazol-5-il)-4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (0,76 g, 0,0030 mol) foi dissolvido

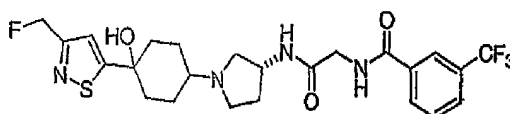
em tetraidrofurano (10 mL) e uma solução de 3,0M em cloreto de hidrogênio em água (5,0 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada da noite para o dia. Carbonato de potássio sólido foi adicionado para neutralizar o ácido e EtOAc foi adicionado para extrair o produto. O extrato foi seco e concentrado para dar um produto bruto que foi usado diretamente para a etapa seguinte.

Etapa D



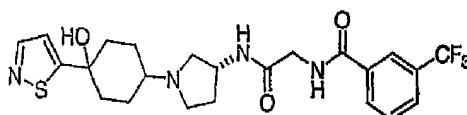
N-[2-(((3R)-1-[4-Hidróxi-4-(3-metilisotiazol-5-il)ciclohexil] pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado a partir da cetona da Etapa D usando um procedimento análogo àquele para o Exemplo 114. EM (M+H)⁺: 511.

Exemplo 368



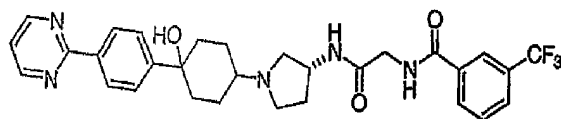
N-[2-(((3R)-1-[4-[3-(Fluormetil)isotiazol-5-il]-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 367. EM (M+H)⁺: 529.

Exemplo 369



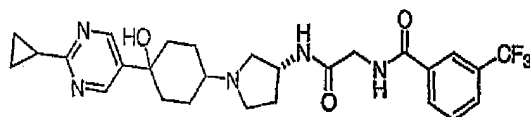
N-[2-(((3R)-1-(4-Hidróxi-4-isotiazol-5-il)ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos àqueles descritos para o Exemplo 367. EM (M+H)⁺: 497.

Exemplo 370



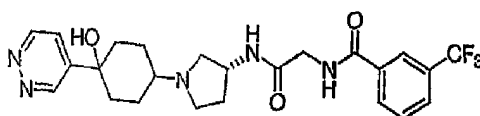
N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclohexil] pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela para o Exemplo 282. EM: 568 (M+H)⁺.

5 Exemplo 371



N-[2-({(3R)-1-[4-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela para o Exemplo 276. EM: 532 (M+H)⁺.

10 Exemplo 372



N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-piridazin-4-ilciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida. O composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela para o Exemplo 276. EM: 492 (M+H)⁺.

15 **APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO**

A capacidade dos compostos da invenção em antagonizar a função do CCR2 pode ser determinada usando uma avaliação adequada (por exemplo, ensaio direto superior). Por exemplo, um agente pode ser testado em um ensaio de acidificação extracelular, ensaio de fluxo de cálcio, ensaio de ligação de ligante ou ensaio de quimiotaxia (vide, por exemplo, Hesselgesser e outros, *J. Biol. Chem.* 273(25):15687-15692 (1998); WO 00/05265 e WO 98/02151).

Em um ensaio prático, uma proteína CCR2 que pode ser isolada ou recombinantemente derivada é usada, a qual tem pelo menos uma pro-

priedade, atividade ou característica funcional de uma proteína CCR2 de mamífero. A propriedade específica pode ser uma propriedade de ligação (a por exemplo, um ligante ou inibidor), uma atividade de sinalização (por exemplo, ativação de uma proteína G de mamífero, indução de aumento rápido e transitente na concentração de cálcio livre citossólico $[Ca^{++}]_i$), função de resposta celular (por exemplo, estimulação de quimiotaxia ou liberação de mediador inflamatório pelos leucócitos) e similar.

Em uma modalidade, uma composição contendo uma proteína CCR2 ou uma variante dela é mantida sob condições adequadas para ligação. O receptor de CCR2 é contatado com um composto a ser testado, e ligação é detectada ou medida.

Em modalidades alternativas, o ensaio é um ensaio baseado em célula e células são usadas, as quais são estavelmente ou transientemente transfectadas com um vetor ou cassete de expressão tendo uma sequência de ácido nucléico que codifica o receptor de CCR2. As células são mantidas sob condições apropriadas para expressão do receptor e são contatadas com um agente sob condições apropriadas para a ligação acontecer. A ligação pode ser detectada usando técnicas padrão. Por exemplo, a extensão da ligação pode ser determinada com relação a um controle adequado. Também, uma fração celular, tal como uma fração de membrana, contendo o receptor, pode ser usada no lugar de células integrais.

A detecção de formação de ligação ou complexo pode ser feita diretamente ou indiretamente. Por exemplo, o agente pode ser marcado com um marcador adequado (por exemplo, marcador fluorescente, marcador, marcador de isótopo, marcador de enzima e similar) e a ligação pode ser determinada através de determinação do marcador. Ligação específica e/ou competitiva pode ser avaliada através de estudos de competição ou deslocamento, usando agente não-marcado ou um ligante como um competidor.

A atividade antagonista de CCR2 de agentes de teste (por exemplo, os compostos pirrolidina 3,4-dissubstituídos da Fórmula I, II ou III da invenção) pode ser descrita como a concentração de inibidor requerida para 50% de inibição (valores IC_{50}) de ligação específica em ensaios de ligação

de receptor usando MCP-1 marcada com ^{125}I , como ligante, e Células Mononucleares Sangüíneas Periféricas (PBMCs) preparadas a partir de sangue integral humano normal através de centrifugação de gradiente de densidade. Ligação específica é de preferência definida como a ligação total (por exemplo, cpm total nos filtros) menos a ligação não-específica. Ligação não-específica é definida como a quantidade de cpm ainda detectada na presença de competidor não-marcado em excesso (por exemplo, MCP-1).

As PBMCs humanas descritas acima podem ser usadas em um ensaio de ligação adequado. Por exemplo, 200.000 a 500.000 células podem ser incubadas com 0,1 a 0,2 nM de MCP-1 marcada ^{125}I , com ou sem competidor não-marcado (10 nM de MCP-1) ou várias concentrações de compostos a serem testados. MCP-1 marcada com ^{125}I pode ser preparada através de métodos adequados ou comprada de vendedores comerciais (Perkin Elmer, Boston, MA). As reações de ligação podem ser realizadas em 50 a 250 μl de um tampão de ligação consistindo em HEPES 1M pH 7,2 e BSA 0,1% (albumina de soro bovino) por 30 minutos em temperatura ambiente. As reações de ligação podem ser terminadas através de colheita da membrana através de filtragem rápida em filtros de fibra de vidro (Perkin Elmer) que pode ser pré-embebido em polietilenoimina 0,3% ou Solução Salina Tamponada de Fosfato (PBS). Os filtros podem ser enxaguados com aproximadamente 600 μl de tampão de ligação contendo 0,5 M de NaCl ou PBS, então secos, e a quantidade de radioatividade ligada pode ser determinada através de contagem em um Contador Gama (Perkin Elmer).

A capacidade dos compostos em antagonizar a função de CCR2 pode ser também determinada em um ensaio de quimiotaxia de leucócito usando células adequadas. Células adequadas incluem, por exemplo, tipos de célula, células recombinantes ou células isoladas que expressam CCR2 e sofrem quimiotaxia induzida por ligante de CCR2 (por exemplo, MCP-1). O ensaio em uso utiliza células mononucleares de sangue periféricas humanas, em uma Câmara Boyden modificada (Neuro Probe). 500.000 células em meio DMEM sem soro (In Vitrogen) são incubadas com ou sem os inibidores e aquecidas para 37° C. A câmara de quimiotaxia (Neuro Probe) é também

preaquecida. 400 μ l de MCP-1 10 nM aquecida são adicionados à câmara inferior em todas as cavidades que esperam o controle negativo que tem DMEM adicionado. Um filtro de membrana de 8 μ m (Neuro Probe) é posto na parte superior e a tampa da câmara é fechada. As células são então adicionadas aos orifícios na tampa da câmara que estão associados com as cavidades da câmara abaixo da membrana de filtro. A câmara toda é incubada a 37° C, CO₂ 5% por 30 minutos. As células são então aspiradas, a tampa da câmara aberta e o filtro suavemente removido. A parte superior do filtro é lavada 3 vezes com PBS e o fundo é deixado intocado. O filtro é seco ao ar e tingido com pigmento Wright Geimsa (Sigma). Os filtros são contados através de microscopia. As cavidades de controle negativo servem como uma base e são subtraídas de todos os valores. Potência de antagonista pode ser determinada comparando o número de célula que migra para a câmara de fundo em cavidades que contêm antagonista com o número de células que migra para a câmara de fundo em cavidades de controle de MCP-1.

Quando o protocolo de ensaio de ligação é usado, os compostos da presente invenção têm IC₅₀ na faixa de cerca de 0,01 a cerca de 500 (nM). Em ensaios de quimiotaxia, os compostos da invenção têm IC₅₀'s na faixa de cerca de 1 a cerca de 3000 (nM).

Os compostos da invenção são administrados a um indivíduo, tal como um ser humano, mas podem ser outros mamíferos tal como um animal com necessidade de tratamento veterinário, por exemplo, animais domésticos (por exemplo, cachorros, gatos e similar), animais de fazenda (por exemplo, vacas, ovelhas, porcos, cavalos e similar) e animais de laboratório (por exemplo, ratos, camundongos, porquinhos-da-índia e similar). O animal tratado nos métodos da invenção é um mamífero, macho ou fêmea, nos quais modulação da atividade do receptor de quimiocina for desejada. O termo modulação pretende compreender antagonismo, agonismo, antagonismo parcial e/ou agonismo parcial.

No presente pedido, o termo quantidade terapeuticamente eficaz significa a quantidade do composto objeto que vai elicitar a resposta biológi-

ca ou médica de um tecido, sistema, animal ou ser humano que está sendo observado pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico.

Os compostos da invenção são administrados em quantidades terapeuticamente eficazes para tratar uma doença, por exemplo, tal como

5 artrite reumatóide. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto é aquela quantidade que resulta na inibição de um ou mais dos processos mediados pela inibição de uma quimiotaxina para um receptor tal como C-CR2 em um indivíduo com uma doença associada com recrutamento e/ou

10 ativação de leucócito aberrante. Exemplos típicos de tais processos incluem migração de leucócito, ativação de integrina, aumentos transientes na concentração de cálcio livre intracelular $[Ca^{2+}]_i$ e liberação de grânulo de mediadores pró-inflamatórios. Alternativamente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto é a quantidade requerida para atingir um efeito terapêutico e/ou profilático desejado, tal como uma quantidade que resulte na

15 prevenção de ou uma diminuição nos sintomas associados com uma doença associada com recrutamento e/ou ativação de leucócito aberrante.

Doenças ou condições adicionais de ser humano ou outras espécies que podem ser tratadas com os inibidores ou moduladores de função de receptor de quimiocina da invenção incluem, mas não estão limitados a:

20 doenças e condições inflamatórias ou alérgicas, incluindo doenças alérgicas respiratórias tal como asma, rinite alérgica, doença pulmonar de hipersensibilidade, pneumonite de hipersensibilidade, celulite eosinofílica (síndrome de Well), pneumonias eosinofílicas (por exemplo, síndrome de Loeffler, pneumonia eosinofílica crônica), fascite eosinofílica (por exemplo, síndrome de

25 Shulman), hipersensibilidade do tipo retardada, doença do pulmão intersticial (ILD), (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática ou ILD associada com artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, espondilite ancilose, esclerose sistêmica, síndrome de Sjogren, polimiosite ou dermatomiosite); anafilaxia sistêmica ou respostas de hipersensibilidade, alergias à droga (por exemplo, à

30 penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia devido à ingestão de triptofano contaminado, alergias à picada de inseto; doenças autoimunes tal como artrite reumatóide, artrite psoriática, esclerose múltipla, lú-

pus eritematoso sistêmico, miastenia grave, diabetes de início juvenil; glomerulonefrite; tiroidite auto-imune, doença de Bechcet; rejeição de inxerto (por exemplo, em transplante), incluindo rejeição de aloenxerto ou doença enxerto versus hospedeiro; doenças inflamatórias do intestino, tal como doença de Crohn e colite ulcerativa; espondiloartropatias; escleroderma; psoríase (incluindo psoríase mediada por célula T) e dermatoses inflamatórias tal como dermatite, eczema, dermatite atópica, dermatite de alergia de contato, urticária; vasculite (por exemplo, vasculite necrosante, cutânea ou de hipersensibilidade); miosite eosinofílica, fascite eosinofílica; cânceres com infiltração de leucócito da pele ou órgãos. Outras doenças ou condições onde respostas inflamatórias indesejadas devem ser inibidas podem ser tratadas, incluindo, mas não limitado a, dano por reperfusão, aterosclerose, restenose, certos males hematológicos, toxidez induzida por citocina (por exemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiosite, dermatomiosite.

Os compostos representados Fórmula I, II ou III da invenção podem ser administrados em formas de dosagem orais tal como comprimidos, cápsulas (cada um deles inclui formulações de liberação prolongada ou de liberação cronometrada), pílulas, pós, grânulos, elixires, tinturas, suspensões, xaropes e emulsões. Eles podem ser também administrados em forma intravenosa (bolo ou infusão), intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular, todas usando formas de dosagem bem-conhecidas daqueles versados comum na técnica farmacêutica. Eles podem ser administrados sozinhos, mas geralmente serão administrados com um veículo farmacêutico selecionado com base na via escolhida de administração e prática farmacêutica padrão.

O regime de dosagem para os compostos da presente invenção vai, com certeza, variar dependendo de fatores conhecidos, tal como as características farmacodinâmicas do agente particular e seu modo e via de administração; a estabilidade metabólica, taxa de excreção, combinação de droga e duração da ação do composto, a espécie, idade, sexo, saúde, condição médica e peso do recipiente; a natureza e grau dos sintomas; o tipo de tratamento concomitante; a frequência de tratamento; a via de administração específica, a função renal e hepática do paciente e o efeito desejado. Um

médico ou veterinário pode determinar e prescrever a quantidade eficaz da droga requerida para prevenir, contrapor ou parar o progresso do distúrbio específico para o qual tratamento é necessário.

Em geral, a dosagem diária oral de cada ingrediente ativo, quando usado para os efeitos indicados, vai variar entre cerca de 0,001 a 1000 mg/kg de peso do corpo, de preferência entre cerca de 0,0001 a 100 mg/kg de peso do corpo por dia, e com mais preferência entre cerca de 0,1 a 20 mg/kg/dia. Para uso intravenoso, as doses mais preferidas vão variar de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg/minuto durante uma infusão de taxa constante. Para administração oral, as composições são de preferência providas na forma de comprimidos contendo 1,0 a 1000 miligramas do ingrediente ativo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 e 1000,0 miligramas do ingrediente ativo para os ajuste sintomático da dosagem para o paciente a ser tratado. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia, de preferência uma ou duas vezes por dia.

Os compostos da presente invenção podem ser também administrados em forma intranasal através de uso tópico de veículos intranasais, ou através de vias transdérmicas, usando emplastos transdérmicos para a pele. Quando administrados na forma de um sistema de liberação transdérmico, a administração da dosagem vai, com certeza, ser contínua ao invés de intermitente durante o regime de dosagem.

Os compostos da invenção são tipicamente administrados em mistura com diluentes, excipientes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis (coletivamente referidos aqui como veículos farmacêuticos) adequadamente selecionados com relação à forma de administração pretendida, isto é, comprimidos orais, cápsulas, elixires, xaropes e similar, e de acordo com práticas farmacêuticas convencionais.

Por exemplo, para administração oral na forma de comprimido ou cápsulas, o componente da droga ativa pode ser combinado com um veículo oral, não-tóxico, farmaceuticamente aceitável, inerte, tal como lactose,

amido, sacarose, glicose, metilcelulose, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, manitol, sorbitol e similar. Para administração na forma líquida, os componentes da droga oral podem ser combinados com qualquer veículo oral, não-tóxico, farmacologicamente aceitável, inerte, tal como etanol, glicerol, água e similar. Ainda, quando desejado ou necessário, ligantes, lubrificantes, agentes de desintegração e agentes de coloração adequados podem ser também incorporados à mistura. Ligantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais tal como glicose e/ou β -lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tal como acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras e similar. Os lubrificantes usados nessas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similar. Desintegradores incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma de xantano e similar.

Os compostos da presente invenção pode ser também providos a um paciente na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tal como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formados de uma variedade de fosfolípídeos, tal como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Os compostos da presente invenção podem ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de droga alvo. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero pirano, poliidroxipropilmetacrilamina-fenol, poliidroxietilaspártamido-fenol ou polietilenoóxido-polilisina substituída com resíduos de palmitoila. Ainda, os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis no alcance de liberação controlada de uma droga, por exemplo, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido polilático e poliglicólico, poliepsílon caprolactona, ácido poliidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidihidropiranos e copolímeros em bloco de hidrogéis anfifáticos.

As formas de dosagem dos compostos da invenção adequadas para administração podem conter de a partir de cerca de 0,1 miligrama a cerca de 100 miligramas de ingrediente ativo por unidade de dose. Nessas

composições farmacêuticas, o ingrediente ativo estará geralmente presente em uma quantidade de cerca de 0,5-95% em peso com base no peso total da composição.

Cápsulas de gelatina podem ser também usadas como formas de dosagem e podem conter o ingrediente ativo e veículos em pó, tal como lactose, amido, derivados de celulose, estearato de magnésio, ácido esteárico e similar. Diluentes similares podem ser usados para fazer comprimidos prensados. Ambos comprimidos e cápsulas podem ser fabricados como produtos de liberação prolongada para prover liberação contínua de medicação durante um período de horas. Comprimidos prensados podem ser revestidos com açúcar ou revestidos com película para mascarar qualquer gosto indesejado e proteger o comprimido da atmosfera, ou revestidos entericamente para desintegração seletiva no trato gastrointestinal.

Quando usando formas de dosagem líquidas para administração oral elas podem conter coloração e aroma para aumentar a aceitação do paciente.

Em geral, água, um óleo, solução salina, dextrose aquosa (glicose) e soluções de açúcar relacionadas adequados tal como propileno glicol ou polietileno glicóis são veículos adequados para soluções parenterais. Soluções para administração parenteral contêm de preferência um sal solúvel em água do ingrediente ativo, agentes de estabilização adequados e, se necessário, substâncias tampão. Agentes antioxidantes tal como bissulfito de sódio, sulfato de sódio, ou ácido ascórbico, ou sozinho ou em combinação, são agentes de estabilização adequados. Também usados são ácido cítrico e seus sais e EDTA de sódio. Ainda, soluções parenterais podem conter conservantes, tal como cloreto de benzalcônio, metil- ou propil-parabeno e clorobutanol. Os veículos farmacêuticos adequados são descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack publishing Company, um texto referência padrão no campo de farmacologia.

As composições farmacêuticas da invenção pode também estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase de óleo pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por

exemplo, parafina líquida ou misturas desses. Agentes de emulsificação adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, óleo de soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos hexitol, por exemplo, monooleato sorbitano e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato polioxietileno sorbitano monooleato. As emulsões podem também conter agentes adoçantes e aromatizantes.

Os compostos da presente invenção podem ser também administrados na forma de supositórios para administração retal da droga. Essas composições podem ser preparadas através de mistura da droga com um excipiente não-irritante adequado que é sólido em temperaturas comuns mas líquido na temperatura retal e vai então derreter no reto para liberar a droga. Tais materiais são manteiga de cacau e polietileno glicóis.

Para uso tópico, cremes, ungüentos, geléias, soluções ou suspensões, etc., contendo os compostos da presente invenção são empregados. Conforme aqui usado, aplicação tópica pretende também incluir o uso de enxaguatórios bucais e gargarejos.

As composições farmacêuticas e métodos da presente invenção podem ainda compreender outros compostos terapeuticamente ativos que são geralmente aplicados no tratamento das condições patológicas acima mencionadas.

Formas de dosagem farmacêuticas úteis representativas para administração dos compostos da presente invenção podem ser ilustradas como segue:

Cápsulas

Um grande número de cápsulas unitárias pode ser preparado enchendo cápsulas de gelatina duras de duas peças padrão cada uma com 50 miligramas de ingrediente ativo em pó, 100 miligramas de lactose, 25 miligramas de celulose e 3 miligramas de estearato de magnésio.

Cápsulas de Gelatina Macia

Uma mistura de ingrediente ativo em um óleo digestível tal como

óleo de soja, óleo de semente de algodão ou óleo de oliva pode ser preparada e injetada através de uma bomba de deslocamento positivo em gelatina para formar cápsulas de gelatina macias contendo 75 miligramas do ingrediente ativo. As cápsulas devem ser lavadas e secas.

5 Comprimidos

Comprimidos podem ser preparados através de procedimentos convencionais de modo que a unidade de dosagem seja 75 miligramas de ingrediente ativo, 0,15 miligrama de dióxido de silício coloidal, 4 miligramas de estearato de magnésio, 250 miligramas de celulose microcristalina, 9 miligramas de amido e 75 miligramas de lactose. Revestimentos apropriados que são conhecidos de uma pessoa versada na técnica podem ser aplicados para aumentar a palatabilidade ou retardar a absorção.

Injetável

Uma composição parenteral adequada para administração através de injeção pode ser preparada através de agitação de 1,0% em peso de ingrediente ativo em 8% em volume de propileno glicol em água. A solução deve ser tornada isotônica com cloreto de sódio e esterilizada.

Suspensão

Uma suspensão aquosa pode ser preparada para administração oral de modo que cada 5 mL contenha 75 mg de ingrediente ativo finamente dividido, 150 mg de carboximetil celulose de sódio, 3,75 mg de benzoato de sódio, 0,75 g de solução de sorbitol, U.S.P e 0,015 mL de vanilina.

Exemplo 373

O exemplo descreve um procedimento para avaliar a eficácia de antagonista de CCR2 para tratamento de artrite reumatóide.

Um modelo animal de artrite reumatóide pode ser induzido em roedores através de injeção deles com colágeno do tipo II em adjuvantes selecionados. Três séries de grupos de roedor consistindo em 15 camundongos ou ratos geneticamente suscetíveis por grupo são injetadas subcutaneamente ou intradermalmente com colágeno do tipo II emulsificado em Adjuvante de Freund Completo nos dias 0 e 21. Uma série de roedores adicionalmente recebe solução salina tamponada com fosfato (PBS) e Tween

0,5% i.p. na sensibilização inicial e em programas de dosagem diferentes em seguida. Uma segunda série consiste em grupos de roedores recebendo doses diferentes de antagonista(s) de CCR2 dadas ou intraperitonealmente, intravenosamente, subcutaneamente, intramuscularmente, oralmente ou através de quaisquer outros modos de administração na sensibilização adicional e em programas de dose diferentes em seguida. Uma terceira série de roedores, servindo como controle positivo, consiste em grupos tratados ou com IL-10 de camundongo i.p. ou anticorpos anti-TNF i.p. na sensibilização adicional e em programas de dosagem diferentes em seguida.

Os animais são monitorados a partir de 3 semanas até 8 quanto ao desenvolvimento de juntas ou patas inchadas e classificados em uma escala de severidade de doença padrão. A severidade da doença é confirmada através de análise histológica das juntas.

Todas as publicações, patentes e pedidos de patente incluindo toda técnica citada e referências bibliográficas citadas aqui são incorporadas a título de referência em sua totalidade para todos os propósitos.

Embora as muitas formas da invenção aqui descrita constituam as modalidades aqui preferidas, muitas outras são possíveis e detalhes adicionais das modalidades preferidas e outras modalidades possíveis não devem ser tidos como limitações. Deve ser compreendido que os termos usados aqui são meramente descritivos ao invés de limitantes e que várias mudanças muito equivalentes podem ser feitas sem se afastar do espírito ou escopo da invenção reivindicada.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é N-(2-[[{(3R)-1-(4-hidróxi-4-pirimidin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
- 5 2. Composto, caracterizado pelo fato de que é N-({(3R)-1-[4-Hidróxi-4-(6-metóxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-pirrolidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluormetil-benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
3. Composto, caracterizado pelo fato de que é N-[[{(R)-1-(4-Hidróxi-4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilcarbamoil]-metil}-3-trifluormetil-
10 benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
4. Composto, caracterizado pelo fato de que é N-[2-({(3S,4S)-4-Etóxi-1-[4-hidróxi-4-(3,4-metilenodioxifenil)ciclohexil]-pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
- 15 5. Composto, caracterizado pelo fato de que é N-(2-[[{(3R)-1-(4-hidróxi-4-(piridin-3-il)ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluormetil)benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
6. Composto, caracterizado pelo fato de que é N-(2-[[{(3R)-1-(4-Hidróxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-
20 (trifluormetil)benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
7. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em mistura com um excipiente, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.