



(21) PI 0910391-0 A2



(22) Data do Depósito: 17/03/2009

República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(43) Data da Publicação Nacional: 12/05/2020

(54) **Título:** COMPOSTOS MODULADORES DO RECEPTOR PROSTACICLINA (PGI₂), FORMA CRISTALINA DOS REFERIDOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USOS DOS MESMOS E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/17; A61K 31/27; C07C 271/08; C07C 275/18; A61P 43/00.

(30) **Prioridade Unionista:** 06/03/2009 US 61/209,453; 09/02/2009 US 61/027,220; 09/04/2008 US 61/123,621; 18/03/2008 US 61/069,857.

(71) **Depositante(es):** ARENA PHARMACEUTICALS, INC..

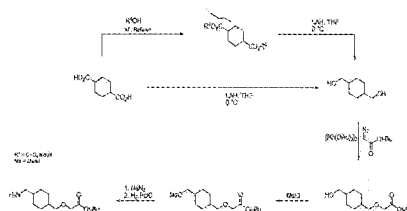
(72) **Inventor(es):** THUY-ANH TRAN; WEICHAO CHEN; BRYAN A. KRAMER; ABU J. M. SADEQUE; HANNA L. SHYFRYNA; YOUNG-JUN SHIN; PUREZA VALLAR; NING ZOU.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2009001688 de 17/03/2009

(87) **Publicação PCT:** WO 2009/117095 de 24/09/2009

(85) **Data da Fase Nacional:** 17/09/2010

(57) **Resumo:** COMPOSTOS MODULADORES DO RECEPTOR PROSTACICLINA (PGI₂) FORMA CRISTALINA DOS REFERIDOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USOS DOS MESMOS E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO A presente invenção refere-se a derivados de amida de Fórmula (XIIIa) e composições farmacêuticas destes que modulam a atividade do receptor PGI₂. Os compostos da presente invenção e composições farmacêuticas destes são direcionados a métodos úteis no tratamento de: hipertensão arterial pulmonar (PAH); PAH idiopática; PAH familiar; PAH associada com uma doença vascular de colágeno, uma doença de coração congênita, hipertensão portal, infecção de HIV, ingestão de um fármaco ou toxina, telangiectasia hemorrágica hereditária, esplenectomia, doença veno-oclusiva pulmonar (PVOD) ou hemangiomatose capilar pulmonar (PCH); PAH com envolvimento venoso ou capilar significativo; agregação de plaqueta; doença de artéria coronária; infarto do miocárdio; ataque isquêmico transitório; angina; acidente vascular cerebral; dano de isquemia-reperfusão; reestenose; fibrilação atrial; formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo com angioplastia ou cirurgia de bypass coronária ou em um indivíduo que sofre de fibrilação atrial; aterosclerose; aterotrombose; asma ou um sintoma desta; um distúrbio relacionado a diabetes tais como neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética ou retinopatia diabética; glaucoma ou outra doença do olho com pressão intraocular anormal; hipertensão; inflamação; psoríase; artrite (...).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS MODULADORES DO RECEPTOR PROSTACICLINA (PGI₂), FORMA CRISTALINA DOS REFERIDOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USOS DOS MESMOS E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a certos compostos de Fórmula (Ia) e composições farmacêuticas destes que modulam a atividade do receptor PGI₂. Os compostos da presente invenção e composições farmacêuticas destes são direcionados a métodos úteis no tratamento de: hipertensão arterial pulmonar (PAH); PAH idiopática; PAH familiar; PAH associada com: uma doença vascular de colágeno, uma doença de coração congênita, hipertensão portal, infecção de HIV, ingestão de um fármaco ou toxina, telangiectasia hemorrágica hereditária, esplenectomia, doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD) ou hemangiomatose capilar pulmonar (PCH); PAH com envolvimento significativo venoso ou capilar; agregação de plaqueta; doença de artéria coronária; infarto do miocárdio; ataque isquêmico transiente; angina; acidente vascular cerebral; dano de isquemia-reperfusão; reestenose; fibrilação atrial; formação de coágulo sanguíneo em uma angioplastia ou cirurgia de bypass coronária individual ou em um indivíduo que sofre de fibrilação atrial; aterotrombose; asma ou um sintoma desta; um distúrbio relacionado a diabetes tais como neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética ou retinopatia diabética; glaucoma ou outra doença do olho com pressão anormal intraocular; hipertensão; inflamação; psoríase; artrite psoriática; artrite reumatoide; doença de Crohn; rejeição de transplante; esclerose múltipla; lúpus eritematoso sistêmico (SLE); colite ulcerativa; aterosclerose; acne; diabetes tipo 1; diabetes tipo 2; sepsia; e distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Prostaciclina (PGI₂) é uma molécula de lipídeo derivada de ácido araquidônico através da trajetória de ciclo-oxigenase. Ele é um vasodilatador potente, antiproliferativo, antitrombótico e antiplaqueta que media seus efeitos como um agonístico de um receptor acoplado à proteína G (receptor PGI₂; por exemplo, receptor PGI₂ humano, Acesso ao GenBank® N°

NP_000951 e alelos deste). É conhecido que a ligação de PGI₂ (ou outro tal agonístico) ao receptor PGI₂ conduz a acoplamento com a proteína G_s e aumenta os níveis de cAMP intracelulares. (Ver, por exemplo, Zhang *et al.*, Arch. Biochem. Biophys., 2006, 454:80-88.)

- 5 Hipertensão arterial pulmonar (PAH) é uma doença que ameaça a vida caracterizada por uma vasculopatia pulmonar progressiva que conduz à hipertrofia ventricular direita. A falha do coração direito ocorre se deixado não-tratado. A prostaciclina, que tem efeitos vasodilatatórios e antiproliferativos na vasculatura pulmonar foi verificada ser baixa em pacientes com PAH comparada com controles normais. A administração exógena de prostaciclina ou um análogo de prostaciclina (*isto é*, um agonístico do receptor PGI₂) tem se tornado uma estratégia importante no tratamento de PAH. (Ver, por exemplo, Tuder *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999, 159:1925-1932; Humbert *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006, 114:1417-1431; Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96:527-541; Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81.)

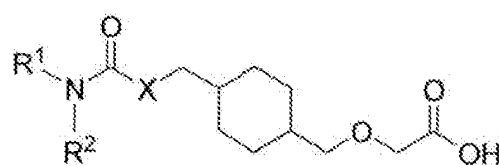
- 20 Trepostinil e iloprost são análogos aprovados pela FDA de prostaciclina que, similar a prostaciclina, não são oralmente ativos. Beraprost é um análogo oralmente ativo de prostaciclina aprovado para o tratamento de PAH no Japão, mas tem registro falho para o tratamento de PAH na Europa e nos Estados Unidos. Dos três fármacos aprovados pela FDA, prostaciclina é a melhor estudada em pacientes com PAH. O custo anual aproximado de tratamento de PAH com estes fármacos é \$25.000 a \$200.000 dependendo da dose. No presente, muitos experts consideram prostaciclina endovenosa seu o agente mais seguro para controle de pacientes doentes de PAH. Devido à meia-vida curta de prostaciclina, tratamento intravenoso é complicado pela necessidade de uma infusão contínua. Os pacientes estão em risco de hipertensão pulmonar de repercussão potencialmente fatal se a infusão é abruptamente rompida, bem como risco significativo de complicações relacionadas a um cateter incluindo sepsia. (Ver, por exemplo, Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; Naeije *et al.*, Expert Opin.

Pharmacother., 2007, 8:2247-2265; Strauss *et al.*, Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142; Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81.)

Existe um interesse considerável no desenvolvimento de análogos de prostaciclina (*isto é*, agonísticos do receptor PGI₂) para uso no tratamento de outras doenças, tal como aterotrombose. Análogos oralmente ativos de desenvolvimento estável de prostaciclina (*isto é*, agonísticos oralmente ativos estáveis do receptor PGI₂) é uma etapa de limitação de taxa no alcance deste objetivo (ver, por exemplo, Arehart *et al.*, Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print), bem como no controle aperfeiçoado de PAH.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de ciclo-hexano selecionados de compostos de Fórmula (Ia) e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(Ia)

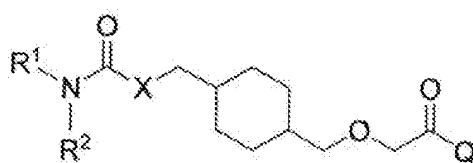
em que:

R¹ e R² são cada independentemente selecionados de: H, C₁-C₆ alquila, arila e heteroarila; em que C₁-C₆ alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila, arila, C₁-C₆ haloalcóxi, C₁-C₆ haloalquila e halogênio;

X é O ou NR³; e

R³ é selecionado de H e C₁-C₆ alquila.

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de ciclo-hexano selecionados de compostos de Fórmula (XIIIa) e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(XIIIa)

em que:

R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; em que C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de:

- 5 C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio;

X é O ou NR^3 ;

R^3 é selecionado de H e C_1-C_6 alquila; e

- Q é selecionado de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino,
- 10 1-carbóxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carbóxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carbóxi-4-oxobutilamino, 3-carbóxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carbóxi-2-metilbutilamino, 1-carbóxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carbóxi-3-(metiltio) propil-
 - 15 lamino, 1-carbóxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-il, 1-carbóxi-2-hidroxi-etilamino, 1-carbóxi-2-hidroxi-propilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino e 1-carbóxi-2-metilpropilamino.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos de modular a atividade de um receptor PGI₂ por contato do receptor com um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos de agonizar um receptor PGI₂ por contato do receptor com um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH idiopática em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH familiar em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com uma doença vascular de colágeno em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com uma doença vascular de colágeno selecionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite de Takayasu, polimiosite, e dermatomiosite em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com uma doença de coração congênita em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com uma doença de coração congênita selecionada de: defeito séptico atrial (ASD), defeito séptico ventricular (VSD) e duto patente arterioso em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efe-

tiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com hipertensão portal em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com infecção de HIV em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com ingestão de um fármaco ou toxina em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com telangiectasia hemorrágica hereditária em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com esplenectomia em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com envolvimento significativo venoso ou capilar em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD) em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com hemangiomatose capilar pulmonar (PCH) em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de agregação de plaqueta em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de: doença de artéria coronária, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transiente, angina, acidente vascular cerebral, dano de isquemia-reperfusão, reestenose ou fibrilação atrial em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para redução do risco de formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo com angioplastia ou cirurgia de bypass coronária compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para redução do risco de formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo que sofre de fibrilação atrial compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um com-

posto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de aterosclerose em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêutica-
5 mente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de aterotrombose em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêutica-
10 mente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de asma em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efeti-
15 va de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de um sintoma de asma em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêu-
20 ticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de um distúrbio relacionado a diabetes em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma
25 quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de neuropatia periférica diabética em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quanti-
30 dade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o

tratamento de nefropatia diabética em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

5 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de retinopatia diabética em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

10 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de glaucoma ou outra doença do olho com pressão intraocular anormal em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

15 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de hipertensão em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

20 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de hipertensão pretendido para conferir proteção contra isquemia cerebral em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

25 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de inflamação em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

30 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de uma doença inflamatória em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade te-

rapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de uma doença inflamatória selecionada de: psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplante, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsia, distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD) e asma em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por receptor PGI₂.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH idiopática.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH familiar.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com doença de colágeno vascular.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com a doença vascular de colágeno selecionado de: escleroderma, síndrome de CREST, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite de Takayasu, polimiosite, e dermatomiosite.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um com-

posto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com a doença de coração congênita.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com uma doença de coração congênita selecionada de: defeito séptico atrial (ASD), defeito séptico ventricular (VSD) e duto patente arterioso.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com hipertensão portal.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com infecção de HIV.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com ingestão de um fármaco ou toxina.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com telangiectasia hemorrágica hereditária.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com esplenectomia.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com envolvimento significativo venoso ou capilar.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD).

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com hemangiomatose capilar pulmonar (PCH).

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um com-

posto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de agregação de plaqueta.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por receptor PGI₂ selecionado de: doença
5 de artéria coronária, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transiente, angina, acidente vascular cerebral, dano de isquemia-reperfusão, reestenose e fibrilação atrial.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo com angioplastia ou cirurgia de bypass coronária.
10

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo que sofre de fibrilação atrial.
15

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de aterosclerose.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de aterotrombose.
20

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de asma.
25

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de um sintoma de asma.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de um distúrbio relacionado a diabetes.
30

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um com-

posto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de neuropatia periférica diabética.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de nefropatia diabética.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de retinopatia diabética.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou outra doença do olho com pressão intraocular anormal.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de hipertensão.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de hipertensão pretendido para conferir proteção contra isquemia cerebral.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de inflamação.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória selecionada de: psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplante, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsia, distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD) e asma.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para modular a atividade de um receptor PGI₂.

- 5 Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto da presente invenção na manufatura de um medicamento para agonizar um receptor PGI₂.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia.

- 10 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de um distúrbio mediado por receptor PGI₂.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH.

- 15 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH idiopática.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH familiar.

- 20 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com uma doença vascular de colágeno.

- 25 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com uma doença vascular de colágeno selecionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite de Takayasu, polimiosite, e dermatomiosite.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com a doença de coração congênita.

- 30 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com uma doença de coração congênita selecionada de: defeito séptico atrial

(ASD), defeito séptico ventricular (VSD) e duto patente arterioso.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com hipertensão portal.

- 5 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com infecção de HIV.

- Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com ingestão de um fármaco ou toxina.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com telangiectasia hemorrágica hereditária.

- 15 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com esplenectomia.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com envolvimento significativo venoso ou capilar.

- 20 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD).

- Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com hemangiomatose capilar pulmonar (PCH).

25 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de agregação de plaqueta.

- 30 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de: doença de artéria coronária, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transiente, angina, acidente vascular cerebral, dano de isquemia-reperfusão, reestenose ou fibrilação

atrial.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método para o tratamento de formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo com angioplastia ou cirurgia de bypass coronária.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método para o tratamento de formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo que sofre de fibrilação atrial.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de aterosclerose.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de aterotrombose.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de asma.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de um sintoma de asma.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de uma complicação relacionada a diabetes.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de um distúrbio relacionado a diabetes.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de nefropatia diabética.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de retinopatia diabética.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de glaucoma ou outra doença do olho com pressão intraocular anormal.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de glaucoma ou outra doença do olho com pressão intraocular anormal.

5 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de hipertensão.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de hipertensão pretendido para conferir proteção contra isquemia cerebral.

10 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de inflamação.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de uma doença inflamatória.

15 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de tratamento de uma doença inflamatória selecionada de: psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplante, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsia, distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD) e asma.

20 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de modular a atividade de um receptor PGI₂.

25 Um aspecto da presente invenção pertence a compostos da presente invenção para uso em um método de agonizar um receptor PGI₂.

Um aspecto da presente invenção pertence a processos para preparação de uma composição compreendendo mistura de um composto da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável.

30 Um aspecto da presente invenção pertence a composições farmacêuticas compreendendo um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos de modu-

lar a atividade de um receptor PGI₂ por contato do receptor com um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

5 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos de agonizar um receptor PGI₂ por contato do receptor com um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

10 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

15 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH idiopática em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

20 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH familiar em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

25 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com a doença vascular de colágeno em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

30 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com uma doença vascular de colágeno selecionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite de Takayasu, polimiosite, e dermatomiosite

em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

- 5 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com uma doença de coração congênita em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

- 10 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com uma doença de coração congênita selecionado de: defeito séptico atrial (ASD), defeito séptico ventricular (VSD) e duto patente arterioso em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

- 15 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com hipertensão portal em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

- 20 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com infecção de HIV em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

- 25 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com ingestão de um fármaco ou toxina em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade

deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

5 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com telangiectasia hemorrágica hereditária em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

10 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com esplenectomia em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

15 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com envolvimento significativo venoso ou capilar em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

20 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD) em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

25 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de PAH associada com hemangiomatose pulmonar capilar em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composi-

ção farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de agregação de plaqueta em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade te-
5 rapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de: doença de artéria coronária, infarto do miocárdio, ataque is-
quêmico transiente, angina, acidente vascular cerebral, dano de isquemia-
10 reperfusão, reestenose ou fibrilação atrial em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade te-
rapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para re-
15 dução do risco de formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo com an-
gioplastia ou cirurgia de bypass coronária compreendendo administrar ao
referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente
efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente
invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para re-
20 dução do risco de formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo que so-
fre de fibrilação atrial compreendendo administrar ao referido indivíduo em
necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um com-
posto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma
25 composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o
tratamento de aterosclerose em um indivíduo, compreendendo administrar
ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente
efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da
30 presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o
tratamento de aterotrombose em um indivíduo, compreendendo administrar

ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

- 5 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de asma em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

- 10 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de um sintoma de asma em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

- 15 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de um distúrbio relacionado a diabetes em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

- 20 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de neuropatia periférica diabética em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

- 25 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de nefropatia diabética em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

- 30 Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de retinopatia diabética em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeu-

ticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de glaucoma ou outra doença do olho com pressão anormal intraocular em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de hipertensão em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de hipertensão pretendido para conferir proteção contra isquemia cerebral em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de inflamação em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de uma doença inflamatória em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de uma doença inflamatória selecionada de: psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplante, esclero-

se múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsia, distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD) e asma em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de um distúrbio mediado por receptor PGI₂ em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento of PAH selecionada de: PAH idiopática; PAH familiar; PAH associada com uma doença vascular de colágeno selecionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite de Takayasu, polimiosite, e dermatomiosite; PAH associada com uma doença de coração congênita selecionada de: defeito séptico atrial (ASD), defeito séptico ventricular (VSD) e duto patente arterioso em um indivíduo; PAH associada com hipertensão portal; PAH associada com infecção de HIV; PAH associada com ingestão de um fármaco ou toxina; PAH associada com telangiectasia hemorrágica hereditária; PAH associada com esplenectomia; PAH associada com envolvimento significativo venoso ou capilar; PAH associada com doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD); e PAH associada com hemangiomatose capilar pulmonar (PCH) em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence a métodos para o tratamento de um distúrbio selecionado de: agregação de plaqueta, doença de artéria coronária, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transiente, angi-

na, acidente vascular cerebral, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, fibrilação atrial, formação de coágulo sanguíneo, aterosclerose, aterotrombose, asma, um sintoma de asma, um distúrbio relacionado a diabetes, neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética, glaucoma ou outra doença do olho com pressão anormal intraocular, hipertensão, inflamação, psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplante, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsia e distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD) em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por receptor PGI₂.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH idiopática.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH familiar.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com doença de colágeno vascular.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na ma-

nufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com uma doença vascular de colágeno selecionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite de Takayasu, polimiosite, e dermatomiosite.

- 5 Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com uma doença de coração congênita.

- 10 Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com uma doença de coração congênita selecionada de: defeito séptico atrial (ASD), defeito séptico ventricular (VSD) e duto patente arterioso.

- 15 Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com hipertensão portal.

- 20 Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com infecção de HIV.

- 25 Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com ingestão de um fármaco ou toxina.

- Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com telangiectasia hemorrágica hereditária.

- 30 Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com es-

plenectomia.

- Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com envolvimento significativo venoso ou capilar.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD).

- Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH associada com hemangiomatose capilar pulmonar (PCH).

- Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de agregação de plaqueta.

- Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por receptor PGI₂ selecionado de: doença de artéria coronária, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transiente, angina, acidente vascular cerebral, dano de isquemia-reperfusão, reestenose e fibrilação atrial.

- Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo com angioplastia ou cirurgia de bypass coronária.

- Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo que sofre de fibrilação atrial.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um com-

posto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de aterosclerose.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de aterotrombose.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de asma.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de um sintoma de asma.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de um distúrbio relacionado a diabetes.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de neuropatia periférica diabética.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de nefropatia diabética.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de retinopatia diabética.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou outra doença do olho com pressão anormal intraocular.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de hipertensão.

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de hipertensão pretendido para conferir proteção contra isquemia cerebral.

- 5 Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de inflamação.

- Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória.
- 10

- Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória selecionada de: psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplante, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsia, distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD) e asma.
- 15

- Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para modular a atividade de um receptor PGI₂.
- 20

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para agonizar um receptor PGI₂.

- 25 Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de PAH selecionada de: PAH idiopática; PAH familiar; PAH associada com uma doença vascular de colágeno selecionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite de Takayasu, polimiosite, e dermatomiosite; PAH associada com uma doença de coração congênita selecionada de: defeito séptico atrial (ASD), defeito séptico ventricular (VSD)
- 30

e duto patente arterioso em um indivíduo; PAH associada com hipertensão portal; PAH associada com infecção de HIV; PAH associada com ingestão de uma droga ou toxina; PAH associada com telangiectasia hemorrágica hereditária; PAH associada com esplenectomia; PAH associada com envolvimento significativo venoso ou capilar; PAH associada com doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD); e PAH associada com hemangiomatose pulmonar capilar (PCH).

Um aspecto da presente invenção pertence ao uso de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, na manufatura de um medicamento para o tratamento de um distúrbio selecionado de: agregação de plaqueta, doença de artéria coronária, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transiente, angina, acidente vascular cerebral, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, fibrilação atrial, formação de coágulo sanguíneo, aterosclerose, aterotrombose, asma, a sintoma de asma, um distúrbio relacionado a diabetes, neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética, glaucoma ou outra doença do olho com pressão anormal intraocular, hipertensão, inflamação, psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplante, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsia e distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD).

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de um distúrbio mediado por receptor PGI₂.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um

método de tratamento de PAH idiopática.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH familiar.

- 5 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com uma doença vascular de colágeno.

- 10 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com uma doença vascular de colágeno selecionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite de Takayasu, polimiosite, e dermatomiosite.

- 15 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com uma doença de coração congênita.

- 20 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com uma doença de coração congênita selecionada de: defeito séptico atrial (ASD), defeito séptico ventricular (VSD) e duto patente arterioso.

- 25 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com hipertensão portal.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com infecção de HIV.

- 30 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com ingestão de um fármaco ou

toxina.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com telangiectasia hemorrágica hereditária.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com esplenectomia.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com envolvimento significativo venoso ou capilar.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com doença pulmonar venooclusiva (PVOD).

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH associada com hemangiomatose pulmonar capilar (PCH).

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de agregação de plaqueta.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de: doença de artéria coronária, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transiente, angina, acidente vascular cerebral, dano de isquemia-reperfusão, reestenose ou fibrilação atrial.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método para o tratamento of formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo com angioplastia ou cirurgia de bypass coronária.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método para o tratamento of formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo que sofre de fibrilação atrial.

- 5 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de aterosclerose.

- Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um
10 método de tratamento de aterotrombose.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de asma.

- Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal,
15 hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de um sintoma de asma.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de uma complicação relacionada a diabetes.

- 20 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de um distúrbio relacionado a diabetes.

- Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um
25 método de tratamento de neuropatia periférica diabética.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de nefropatia diabética.

- Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal,
30 hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de glaucoma ou outra doença do olho com pressão anormal intraocular.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de hipertensão.

5 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de hipertensão pretendido para conferir proteção contra isquemia cerebral.

10 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de inflamação.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de uma doença inflamatória.

15 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de tratamento de uma doença inflamatória selecionada de: psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplante, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes tipo
20 1, diabetes tipo 2, sepsia, distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD) e asma.

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de modular a atividade de um receptor PGI₂.

25 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção para uso em um método de agonizar um receptor PGI₂.

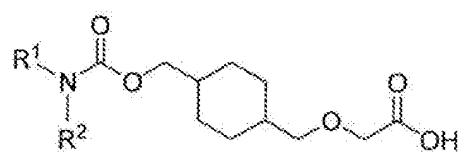
30 Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato, forma cristalina ou composição farmacêutica da presente invenção para uso em um método de tratamento de PAH selecionada de: PAH idiopática; PAH familiar; PAH associada com uma doença vascular de colágeno selecionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lúpus erite-

matoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite de Takayasu, polimiosite, e dermatomiosite; PAH associada com uma doença de coração congênita selecionada de: defeito séptico atrial (ASD), defeito séptico ventricular (VSD) e duto patente arterioso em um indivíduo; PAH associada com hipertensão portal; PAH associada com infecção de HIV; PAH associada com ingestão de um fármaco ou toxina; PAH associada com telangiectasia hemorrágica hereditária; PAH associada com esplenectomia; PAH associada com envolvimento significativo venoso ou capilar; PAH associada com doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD); e PAH associada com hemangiomatose pulmonar capilar (PCH).

Um aspecto da presente invenção pertence a um composto, sal, hidrato, solvato, forma cristalina ou composição farmacêutica da presente invenção para uso em um método de tratamento de um distúrbio selecionado de: agregação de plaqueta, doença de artéria coronária, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transiente, angina, acidente vascular cerebral, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, fibrilação atrial, formação de coágulo sanguíneo, aterosclerose, aterotrombose, asma, a sintoma de asma, um distúrbio relacionado a diabetes, neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética, glaucoma ou outra doença do olho com pressão anormal intraocular, hipertensão, inflamação, psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplante, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsia e distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD).

Um aspecto da presente invenção pertence a processos para preparação de uma composição compreendendo mistura de um composto, sal, hidrato, solvato ou forma cristalina da presente invenção, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção adicionalmente proporciona, entre outros, processos para preparação de compostos de Fórmula (II):



(II)

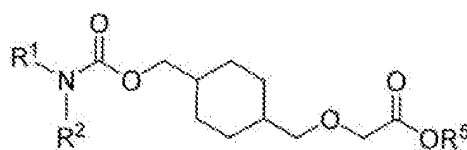
ou um sal, solvato ou hidrato destes;

em que:

- R^1 é selecionado de C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila; cada opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio; e

R^2 é selecionado de: H, C_1 - C_6 alquila e arila; em que referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alquila e halogênio;

- 10 compreendendo reagir um composto de Fórmula (III):



(III)

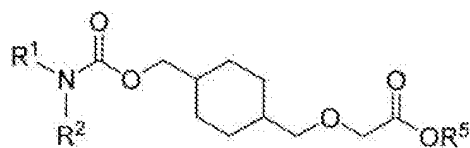
ou uma forma de sal deste;

em que:

R^5 é C_1 - C_6 alquila;

- com um agente de hidrolisação para formar um composto de
15 Fórmula (II) ou um sal, solvato ou hidrato deste.

A presente invenção proporciona adicionalmente processos para preparação de compostos de Fórmula (III):



(III)

ou uma forma de sal destes;

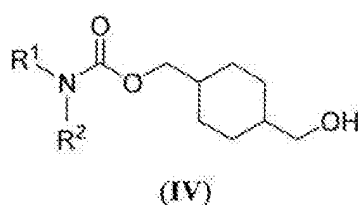
em que:

R^1 é selecionado de C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; cada opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio; e

- 5 R^2 é selecionado de: H, C_1-C_6 alquila e arila; em que referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alquila e halogênio; e

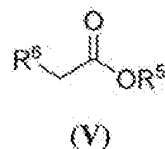
R^5 é C_1-C_6 alquila;

compreendendo reagir um composto de Fórmula (IV):



- 10 ou uma forma de sal deste;

com um composto de Fórmula (V):

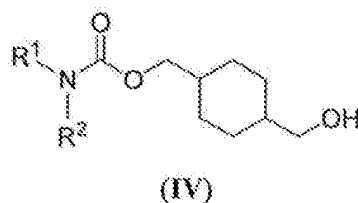


em que:

R^6 é selecionado de: sulfonato de C_1-C_6 alquilarila, sulfonato de C_1-C_6 alquila, sulfonato de arila, sulfonato de C_1-C_6 haloalquila e halogênio;

- 15 Na presença de uma base para formar um composto de fórmula (III) ou uma forma de sal deste.

A presente invenção proporciona adicionalmente processos para preparação de compostos de Fórmula (IV):



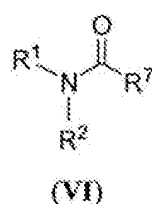
ou uma forma de sal destes;

- 20 em que:

R^1 é selecionado de C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila; cada opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio; e

- 5 R^2 é selecionado de: H, C_1 - C_6 alquila e arila; em que referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alquila e halogênio;

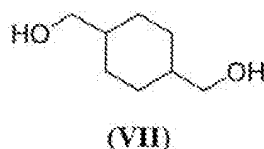
compreendendo reagir um composto de Fórmula (VI):



ou uma forma de sal deste;

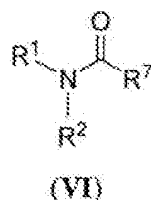
- 10 em que:

R^7 é a um primeiro grupo de partida;
com um composto de Fórmula (VII):



para formar um composto de Fórmula (IV) ou uma forma de sal deste.

- 15 A presente invenção proporciona adicionalmente processos para
preparação de compostos de Fórmula (VI):



ou uma forma de sal destes;

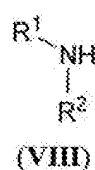
em que:

- 20 R^1 é selecionado de C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila; cada opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio;

nio; e

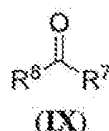
R^2 é selecionado de: H, C_1 - C_6 alquila e arila; em que referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alquila e halogênio; e

- 5 R^7 é um primeiro grupo de partida;
compreendendo reagir um composto de Fórmula (VIII):



ou uma forma de sal deste;

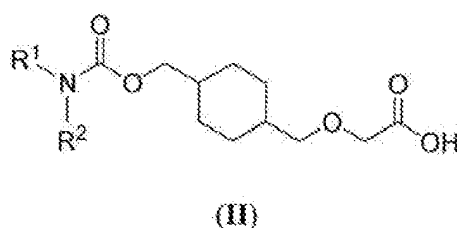
com um composto de Fórmula (IX):



em que:

- 10 R^8 é um segundo grupo de partida;
para formar um composto de Fórmula (VI) ou uma forma de sal deste.

A presente invenção proporciona adicionalmente processos para preparação de sais de compostos de Fórmula (II):



- 15 compreendendo reagir um composto de Fórmula (II) com um reagente de formação de sal para formar um sal de um composto de Fórmula (II).

A presente invenção proporciona adicionalmente sais de compostos de Fórmula (II) preparados pelos processos aqui descritos.

- 20 A presente invenção proporciona adicionalmente composições farmacêuticas de compostos de Fórmula (II) preparadas pelos processos

aqui descritos.

A presente invenção proporciona adicionalmente compostos de Fórmula (III) e Fórmula (IV) preparados pelos processos aqui descritos.

Estes e outros aspectos da invenção aqui revelada serão colocados em maiores detalhes à medida que a revelação da patente procede.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 mostra dois métodos gerais para preparação de um intermediário útil na síntese de compostos da presente invenção. Ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico pode ser convertido ao diol correspondente ou diretamente, ou *via* um éster, por redução com hidreto de lítio alumínio. A reação do diol, com *tert*-butildiazoacetato na presença de um catalisador de ródio proporciona um derivado de 2-*tert*-butóxi-2-oxoetóxi que pode ser convertido em uma amina *via* a azida.

Figura 2 mostra um método geral de preparação de compostos da presente invenção. Um isocianato é acoplado a ciclohexano-1,4-diildimetanol na presença de piridina para formar um carbamato. Este é convertido a um derivado de 2-*tert*-butóxi-2-oxoetóxi com *tert*-butildiazoacetato na presença de um catalisador de ródio e o carbamato é alquilado com um derivado de haleto. Finalmente o éster é hidrolisado para deixar um composto de Fórmula (Ia).

Figura 3 mostra métodos gerais de preparação de compostos da presente invenção. Primeiro, um derivado de haleto é reagido com uma amina na presença de um catalisador de paládio para formar uma amina secundária. Esta é reagida com trifosgênio para formar uma clorocarbonilamina que é reagida com um derivado de ciclohexano para formar um álcool. Em seguida, o álcool é convertido em um pote *via* o derivado de 2-*tert*-butóxi-2-oxoetóxi a um composto de Fórmula (Ia) por reação com *tert*-butildiazoacetato na presença de um catalisador de ródio, seguido por hidrólise ácida. Alternativamente, um composto de Fórmula (Ia) pode ser preparado por reação da clorocarbonilamina com um derivado de 2-*tert*-butóxi-2-oxoetoxiciclohexano em piridina, seguido por hidrólise ácida. Um composto de Fórmula (Ia) pode ser convertido ao sal de sódio correspondente por

tratamento com metóxido de sódio.

Figura 4 mostra métodos gerais para preparação de compostos de Fórmula (Ia). Em um método uma clorocarbonilamina é reagida com 2-((4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *terc*-butila na presença de uma base e o produto é hidrolisado. Em outro método uma clorocarbonilamina é reagida com ácido 2-((4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi) acético na presença de uma base. Em outro método uma amina secundária é reagida com 2-((4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato na presença de trifosgênio.

Figura 5 mostra método para preparação de intermediários úteis na síntese de compostos da presente invenção. (4-(hidroximetil) ciclo-hexil)metilcarbamato de *terc*-butila pode ser reagido com bromoácido acético para formar 2-((4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclo-hexil)metóxi) acetato de *terc*-butila. O intermediário resultante pode ser hidrolisado com HCl à temperatura ambiente para dar 2-((4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *terc*-butila, ou hidrolisado com HCl a 60°C para dar ácido 2-((4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi) acético.

Figura 6 mostra um método geral de preparação de compostos da presente invenção. (4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metilcarbamato de *terc*-butila é alquilado com 2-diazoacetato de etila na presença de um catalisador de ródio para dar 2-((4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de etila que pode ser hidrolisado à amina livre por tratamento com HCl à temperatura ambiente. Esta é reagida com carbonato de dissuccinimídila e em seguida uma amina secundária para dar uma ureia. Finalmente o éster é hidrolisado com HCl a 60°C para proporcionar um composto de Fórmula (Ia).

Figura 7 mostra os resultados de um experimento que mede a capacidade do Composto 23 inibir a resposta hipertrófica de ventrículo direito à hipertensão pulmonar induzida por MCT no rato.

Figura 8 mostra os resultados de um experimento que mede a capacidade do Composto 22 inibir resposta hipertrófica de ventrículo direito à hipertensão pulmonar induzida por MCT no rato.

Figura 9 representa um modelo de difração de raios X de pó (P-

XRD) para uma amostra contendo um forma cristalina (Forma 1) 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio (o sal de sódio do Composto 22) (PANalytical X'Pert Mais Difratômetro de Raios X de Pó; 5,0 a 40,0 °2 θ).

5 Figura 10 representa um perfil de sorção de vapor dinâmica (DVS) para Forma 1 do sal de sódio do Composto 22 (analisador de soção de vapor dinâmica VTI).

 Figura 11 representa um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) para Forma 1 do sal de sódio do Composto 22 (TA Instruments DSC Q1000; 10°C/minutos). Figura 11 também representa um
10 termograma de análise termogravimétrica (TGA) para Forma 1 do sal de sódio do Composto 22 (TA Instruments TGA Q500 em célula aberta; 10°C/minutos).

 Figura 12 representa um termograma de análise termogravimétrica (TGA) para um hidrato do sal de sódio do Composto 22.
15

 Figura 13 representa um modelo de difração de raios X de pó (PXRD) para uma amostra contendo um hidrato do sal de sódio do Composto 22.

 Figura 14 representa um termograma de análise termogravimétrica (TGA) para um hidrato do sal de sódio do Composto 23.
20

 Figura 15 representa um modelo de difração de raios X de pó (PXRD) para uma amostra contendo um hidrato do sal de sódio do Composto 23.

 Figura 16 representa um termograma de análise termogravimétrica (TGA) para um solvato do sal de magnésio do Composto 23.
25

 Figura 17 representa um modelo de difração de raios X de pó (PXRD) para uma amostra contendo um solvato do sal de magnésio do Composto 23.

 Figura 18 representa um termograma de análise termogravimétrica (TGA) para um solvato do sal de potássio do Composto 23.
30

 Figura 19 representa um modelo de difração de raios X de pó (PXRD) para uma amostra contendo um solvato do sal de potássio do Com-

posto 23.

Figura 20 representa um termograma de análise termogravimétrica (TGA) para um solvato do sal de cálcio do Composto 23.

Figura 21 representa um modelo de difração de raios X de pó (PXRD) para uma amostra contendo um solvato do sal de cálcio do Composto 23.

Figura 22 representa o espectro de MS (topo) e MS/MS (fundo) da taurina conjugada do Composto 22 (Composto 99).

Figura 23 representa o espectro de MS (topo) e MS/MS (fundo) da glicina conjugada do Composto 22 (Composto 100).

Figura 24 mostra os perfis de concentração-tempo de plasma médio do Composto 22 e Composto 22 de taurina conjugada (Composto 99) após uma dose oral de 1,25 mg/kg de Composto 22 taurina conjugada em ratos machos.

Figura 25 mostra o perfil de concentração-tempo de plasma médio do Composto 22 após uma dose oral de 10 mg/kg do Composto 22 de sal de sódio em ratos machos.

Figura 26 representa um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) para a forma cristalina do Composto 22 da presente invenção (TA Instruments DSC Q1000; 10°C/minutos). Figura 26 também representa um termograma de análise termogravimétrica (TGA) para a forma cristalina do Composto 22 da presente invenção (TA Instruments TGA Q500 em célula aberta; 10°C/minutos).

Figura 27 representa um modelo de difração de raios X de pó (PXRD) para uma amostra contendo a forma cristalina do Composto 22 da presente invenção (PANalytical X'Pert Mais Difratômetro de Raio X de Pó; 5,0 a 40,0 °2θ).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

DEFINIÇÕES

Para clareza e consistência, as seguintes definições serão usadas através de todo este documento de patente.

O termo "agonísticos" é pretendido significar porções que inte-

ragem e ativam o receptor, tal como, o receptor PGI₂ e iniciar uma característica de resposta fisiológica ou farmacológica daquele receptor. Por exemplo, quando porções ativam a resposta intracelular sob ligação ao receptor, ou aumentar ligação de GTP às membranas.

- 5 O termo "**contato ou contatando**" é pretendido significar trazer as porções indicadas juntas, se em um sistema *in vitro* ou um sistema *in vivo*. Desse modo, "contatando" um receptor PGI₂ com um composto da invenção inclui a administração de um composto da presente invenção a um indivíduo, preferivelmente um ser humano, tendo um receptor PGI₂, bem
10 como, por exemplo, introduzindo um composto da invenção em uma amostra contendo uma preparação celular ou preparação mais purificada contendo um receptor PGI₂.

- O termo "**hidrato**", conforme aqui usado, significa um composto da invenção ou um sal deste, que adicionalmente inclui uma quantidade estequiométrica ou não-estequiométrica de água ligada por forças intermoleculares não-covalentes.
15

- O termo "**em necessidade de tratamento**" e o termo "**em necessidade deste**," quando se refere a tratamento são usados permutavelmente para significar um julgamento feito por uma pessoa que cuida (por exemplo, médico, enfermeiro, praticante de enfermagem, etc, no caso de seres humanos; veterinário no caso de animais, incluindo mamíferos não-humanos) que um indivíduo ou animal requer ou se beneficiará de tratamento. O julgamento é feito baseado em uma variedade de fatores que estão no campo de uma pessoa que cuida, mas que inclui o conhecimento que o indivíduo ou animal está doente, ou tornar-se-á doente, como o resultado de uma doença, condição ou distúrbio que é tratável pelos compostos da invenção. Consequentemente, os compostos da invenção podem ser usados em uma maneira protetora ou preventiva; ou compostos da invenção podem ser usados para aliviar, inibir ou melhorar a doença, condição ou distúrbio.
20
25

- 30 O termo "**indivíduo**" é pretendido para significar qualquer animal, incluindo mamíferos, preferivelmente camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suíno, gado, ovelha, cavalos, ou primatas, e

mais preferivelmente, seres humanos.

O termo "**modular ou modulação**" é pretendido para significar um aumento ou diminuição na quantidade, qualidade, resposta ou efeito de uma atividade particular, função ou molécula.

- 5 O termo "**composição farmacêutica**" é pretendido para significar uma composição compreendendo pelo menos um ingrediente ativo; incluindo, mas não limitado a, sais, solvatos e hidratos dos compostos da presente invenção; pelo que a composição é responsável pela investigação de um resultado eficaz especificado em um mamífero (por exemplo, sem limita-
- 10 ção, um ser humano). Aqueles técnicos no assunto compreenderão e apreciarão as técnicas apropriadas para determinação se um ingrediente ativo tem um resultado eficaz desejado baseado nas necessidades do técnico.

O termo "**solvato**", conforme aqui usado, significa um composto da invenção ou um sal deste que inclui adicionalmente uma quantidade estequiométrica ou não-estequiométrica de um solvente ligado por forças intermoleculares não-covalentes. Solventes preferidos são voláteis, não-

15 tóxicos, e/ou aceitáveis para administração a seres humanos em quantidades de traço.

O termo "**quantidade terapeuticamente efetiva**" é pretendido para significar a quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que

20 induz a resposta biológica ou medicinal em um tecido, sistema, animal, indivíduo ou ser humano que está sendo procurada por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico ou pessoa que cuida da saúde; ou em um indivíduo, que inclui um ou mais dos seguintes:

- 25 (1) prevenir a doença; por exemplo, prevenindo uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que pode estar predisposto à doença, condição ou distúrbio, mas não ainda experimente ou revele a patologia ou sintomatologia da doença,

- (2) inibir a doença; por exemplo, inibe uma doença, condição ou
- 30 distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou revelando a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (*isto é*, medindo qualquer desenvolvimento adicional da patologia e/ou sintomatologia), e

(3) melhorar a doença; por exemplo, melhorando uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou revelando a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (*isto é*, revertendo a patologia e/ou sintomatologia).

- 5 O termo "**reagindo**" é aqui usado conforme conhecido na técnica e geralmente se refere a trazer junto os reagentes químicos de tal maneira a permitir sua interação no nível molecular para alcançar uma transformação química ou física de pelo menos um reagente químico.

GRUPO, PORÇÃO OU RADICAL QUÍMICO

- 10 O termo "**C₁-C₆ acila**" é pretendido para significar um radical C₁-C₆ alquila fixado ao carbono de um grupo carbonila no qual a definição de alquila tem a mesma definição conforme descrito aqui; alguns exemplos incluem, mas não são limitados a, acetila, propionila, *n*-butanoila, sec-butanoila, pivaloila, pentanoila e similares.

- 15 O termo "**C₁-C₆ alcóxi**" é pretendido para significar um radical C₁-C₆ alquila, conforme definido aqui, fixado diretamente a um átomo de oxigênio. As concretizações são 1 a 5 carbonos; algumas concretizações são 1 a 4 carbonos; algumas concretizações são 1 a 3 carbonos; e algumas concretizações são 1 ou 2 carbonos. Exemplos incluem metóxi, etóxi, *n*-propóxi, isopropóxi, *n*-butóxi, *t*-butóxi, isobutóxi, sec-butoxi e similares.

- 20 O termo "**C₁-C₆ alquila**" é pretendido para significar um radical de carbono reto ou ramificado contendo 1 a 6 carbonos. As concretizações são 1 a 5 carbonos. As concretizações são 1 a 4 carbonos. As concretizações são 1 a 3 carbonos. As concretizações são 1 ou 2 carbonos. As concretizações são 1 carbono. Exemplos de uma alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, sec-butila, isobutila, *t*-butila, pentila, isopentila, *t*-pentila, *neo*-pentila, 1-metilbutila [*isto é*, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-metilbutila [*isto é*, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], *n*-hexila e similares.

- 30 O termo "**C₁-C₆ alquilamino**" é pretendido para significar um radical alquila fixado a um radical NH no qual o radical alquila tem o mesmo significado conforme descrito aqui. Os exemplos incluem, mas não são limi-

tados a, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *sec*-butilamino, isobutilamino, *t*-butilamino, e similares. As concretizações são "**C₁-C₂ alquilamino**."

- 5 O termo "**C₁-C₆ alquilcarboxamido**" ou "**C₁-C₆ alquilcarboxamida**" é pretendido para significar um grupo C₁-C₆ alquila fixado a ou o carbono ou o nitrogênio de um grupo amida, no qual alquila tem a mesma definição conforme encontrado aqui. O C₁-C₆ alquilcarboxamido pode ser representado pelo seguinte:



- Exemplos incluem, mas não são limitados a, *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-*n*-propilcarboxamida, *N*-isopropilcarboxamida, *N*-*n*-butilcarboxamida, *N*-*sec*-butilcarboxamida, *N*-isobutilcarboxamida, *N*-*t*-butilcarboxamida e similares.

- O termo "**C₁-C₆ alquilsulfanila**" é pretendido para significar um radical C₁-C₆ alquila fixado a um átomo de enxofre (*isto é*, S) no qual o radical alquila tem a mesma definição conforme descrito aqui. Exemplos incluem, mas não são limitados a, metilsulfanila (*isto é*, CH₃S-), etilsulfanila, *n*-propilsulfanila, isopropilsulfanila, *n*-butilsulfanila, *sec*-butilsulfanila, isobutilsulfanila, *t*-butilsulfanila, e similares.

- O termo "**C₁-C₆ alquilsulfinila**" é pretendido para significar um radical C₁-C₆ alquila fixado ao enxofre de um radical sulfóxido tendo a fórmula: -S(O)- no qual o radical alquila tem a mesma definição conforme descrito aqui. Exemplos incluem, mas não são limitados a, metilsulfinila, etilsulfinila, *n*-propilsulfinila, isopropilsulfinila, *n*-butilsulfinila, *sec*-butilsulfinila, isobutilsulfinila, *t*-butilsulfinila, e similares.

- 25 O termo "**C₁-C₆ alquilsulfonamida**" é pretendido para significar os grupos mostrados abaixo:



no qual C₁-C₆ alquila tem a mesma definição conforme descrito aqui.

O termo "**C₁-C₆ alquilsulfonila**" é pretendido para significar um radical C₁-C₆ alquila fixado ao enxofre de um radical sulfona tendo a fórmula: -S(O)₂- no qual o radical alquila tem a mesma definição conforme descrito aqui. Exemplos incluem, mas não são limitados a, metilsulfonila, etilsulfonila, *n*-propilsulfonila, isopropilsulfonila, *n*-butilsulfonila, *sec*-butilsulfonila, isobutillsulfonila, *t*-butilsulfonila, e similares.

O termo "**amino**" é pretendido para significar o grupo -NH₂.

O termo "**arila**" é pretendido para significar um radical de anel aromático contendo 6 a 10 carbonos de anel. Exemplos incluem fenila e náfila.

O termo "**carbo-C₁-C₆-alcóxi**" é pretendido para significar um C₁-C₆ alquiléster de um ácido carboxílico, no qual o grupo alquila é conforme definido aqui. Exemplos incluem, mas não são limitados a, carbometóxi [-C(=O)OCH₃], carbo-etóxi, carbo-propóxi, carbo-isopropóxi, carbo-butóxi, carbo-*sec*-butóxi, carbo-isobutóxi, carbo-*t*-butóxi, carbo-*n*-pentóxi, carbo-isopentóxi, carbo-*t*-pentóxi, carbo-*neo*-pentóxi, carbo-*n*-hexilóxi, e similares.

O termo "**carboxamida**" é pretendido para significar o grupo -CONH₂.

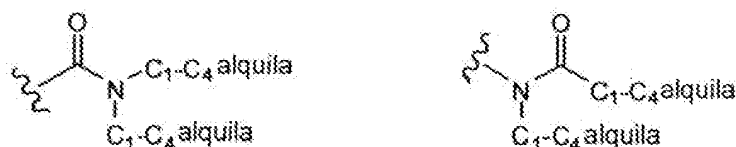
O termo "**carbóxi**" ou "**carboxila**" é pretendido para significar o grupo -CO₂H, também referido como grupo de ácido carboxílico.

O termo "**ciano**" é pretendido para significar o grupo -CN.

O termo "**C₂-C₈ dialquilamino**" é pretendido para significar um amino substituído com dois dos mesmos radicais ou diferentes C₁-C₄ alquila no qual radical alquila tem a mesma definição conforme descrito aqui. Os exemplos incluem, mas não são limitados a, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino e similares. As concretizações são "**C₂-C₄ dialquilamino**."

O termo "**C₂-C₈ dialquilcarboxamido**" ou "**C₂-C₈ dialquilcarboxamida**" é pretendido para significar dois radicais alquila, que são os mesmos ou diferentes, fixados a um grupo amida, no qual alquila tem a mesma

definição conforme descrito aqui. Um C_2-C_8 dialquilcarboxamido pode ser representado pelos seguintes grupos:



- no qual C_1-C_4 tem a mesma definição conforme descrito aqui. Exemplos de uma dialquilcarboxamida incluem, mas não são limitados a, *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida, e similares.

O termo " **C_2-C_8 dialquilsulfonamida**" é pretendido para significar um dos seguintes grupos mostrados abaixo:



- no qual C_1-C_4 tem a mesma definição conforme descrito aqui, por exemplo, mas não limitado a, metila, etila, *n*-propila, isopropila, e similares.

O termo "**guanidino**" é pretendido para significar $-NHC(=NH)NH_2$.

- O termo "**halogênio**" ou "**halo**" é pretendido para significar um grupo de flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo " **C_1-C_6 haloalcóxi**" é pretendido para significar uma C_1-C_6 haloalquila, conforme definida aqui, que é diretamente fixada a um átomo de oxigênio. Exemplos incluem, mas não são limitados a, difluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoretóxi, pentafluoretóxi e similares.

- O termo " **C_1-C_6 haloalquila**" é pretendido para significar um grupo C_1-C_6 alquila, definido aqui, no qual a alquila é substituída com um halogênio até totalmente substituída e uma totalmente substituída C_1-C_6 haloalquila pode ser representada pela fórmula C_nL_{2n+1} no qual L é um halogênio e "n" é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; quando mais do que um halogênio está presente então eles podem ser os mesmos ou diferentes e selecionados do grupo consistindo em F, Cl, Br e I, preferivelmente F, algumas concretizações são 1 a

5 carbonos, algumas concretizações são 1 a 4 carbonos, algumas concretizações são 1 a 3 carbonos, e algumas concretizações são 1 ou 2 carbonos. Exemplos de grupos haloalquila incluem, mas não são limitados a, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorodifluorometila, 2,2,2-trifluoretila, pentafluoretila e similares.

O termo "**heteroarila**" é pretendido para significar um sistema de anel aromático contendo 5 a 14 átomos de anel aromáticos que podem ser um anel único, dois anéis fundidos ou três anéis fundidos no qual pelo menos um átomo de anel aromático é um heteroátomo selecionado de, mas não limitado a, o grupo consistindo em O, S e N no qual o N pode ser opcionalmente substituído com H, C₁-C₄ acila ou C₁-C₄ alquila. As concretizações contêm 5 a 6 átomos de anel, por exemplo, furanila, tienila, pirrolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, pirazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila e similares. As concretizações contêm 8 a 14 átomos de anel, por exemplo, carbazolila, quinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, triazinila, indolila, isoindolila, indazolila, indolizinila, purinila, naftiridinila, pteridinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, benzoxazolila, benzotiazolila, 1*H*-benzimidazolila, imidazopiridinila, benzotienila, benzofuranila, isobenzofurano e similares.

O termo "**heterocíclico**" ou "**heterociclila**" é pretendido para significar um sistema de anel contendo 3 a 15 átomos de anel que podem ser um anel único, dois anéis fundidos ou três anéis fundidos, no qual pelo menos um átomo de anel é um heteroátomo ou heteroátomo substituído selecionado de, mas não limitado a, o grupo consistindo em O, S, S(=O), S(=O)₂ e NH, no qual o N é opcionalmente substituído com C₁-C₄ acila ou C₁-C₄ alquila. Em algumas concretizações, os átomos de carbono de anel são opcionalmente substituídos com oxo formando, desse modo, um grupo carbonila. Em algumas concretizações o grupo heterocíclico é um anel com 3-, 4-, 5-, 6- ou 7 membros. Em algumas concretizações o grupo heterocíclico é um grupo bicíclico no qual qualquer dos anéis heterocíclicos acima definidos é fundido a um anel benzeno. Em algumas concretizações o grupo heterocíclico

co é um grupo tricíclico em que qualquer dos anéis heterocíclicos acima definidos é fundido a dois anéis benzeno. Exemplos de um grupo heterocíclico incluem, mas não são limitados a, [1,3]-dioxolanila, [1,4]-dioxanila, [1,4]-oxazepanila, 10,11-di-hidro-5*H*-dibenzo [b,f]azepinila, azepanila, azetidínila, 5 aziridinila, cromanila, ditianila, imidazolidinila, imidazolinila, indolinila, morfolinila, piperidinila, piperazinila, piranila, pirazolidinila, pirazolinila, pirrolidinila, pirrolinila, succinimidila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, tiocromanila, tiomorfolinila, tritianila, xantenila e similares. É compreendido que um grupo heterocíclico pode estar ligado somente a qualquer carbono de anel disponível ou nitrogênio de anel conforme permitido pelas respectivas fórmulas, a 10 menos que de outro modo especificado.

O termo "**hidroxila**" é pretendido para significar o grupo -OH.

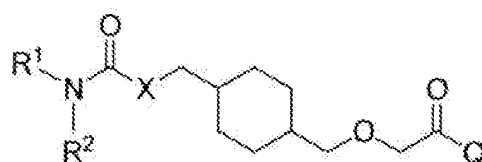
O termo "**nitro**" é pretendido para significar o grupo -NO₂.

O termo "**sulfo**" é pretendido para significar o grupo -SO₂H.

15 O termo "**tiol**" é pretendido para significar o grupo -SH.

COMPOSTOS DA INVENÇÃO:

Um aspecto da presente invenção pertence a certos compostos conforme mostrado na Fórmula (XIIIa):

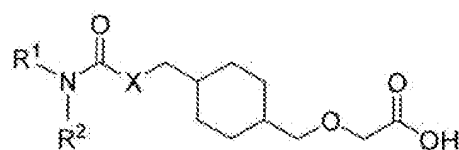


(XIIIa)

20 e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes;
em que:

R¹, R², X e Q têm as mesmas definições conforme descrito aqui *supra* e *infra*.

Um aspecto da presente invenção pertence a certos compostos conforme mostrado na Fórmula (Ia):



(Ia)

e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes;
em que:

R^1 , R^2 e X têm as mesmas definições conforme descrito aqui *supra* e *infra*.

- 5 É apreciado que certas características da invenção, que são, para clareza, descritas no contexto de concretizações separadas, podem também ser providas em combinação em uma concretização única. Inversamente, várias características da invenção, que são, para brevidade, descritas no contexto de uma concretização única, podem também ser providas separadamente ou em qualquer subcombinação adequada. Todas as combinações
- 10 das concretizações pertencentes aos grupos químicos representados pelas variáveis (por exemplo, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X e Q) contidas dentro das fórmulas químicas genéricas aqui descritas, por exemplo, (Ia), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii), (Ik), (Im), (Il), (XIIIa), (XIIIc), (XIIIe), (XIIIg), (XIIIi),
- 15 (XIIIk), (XIII m) são especificamente envolvidas pela presente invenção imediatamente como se cada e toda combinação foi individualmente explicitamente recitada, a extensão que tais combinações envolvem compostos que resultam em compostos estáveis (*isto é*, compostos que podem ser isolados, caracterizados e testados para atividade biológica). Em adição, todas as
- 20 subcombinações dos grupos químicos listadas nas concretizações descrevendo tais variáveis, bem como todas as subcombinações de usos e indicações médicas descritas aqui, são também especificamente envolvidos pela presente invenção imediatamente se cada e toda subcombinação de grupos químicos e subcombinação de usos e indicações médicas foi individualmente e explicitamente recitada aqui. Em adição, todas as subcombinações dos
- 25 sais, solvatos, hidratos e formas cristalinas especificamente exemplificadas aqui, bem como todas as subcombinações de usos destas e indicações médicas relacionadas a estas descritas aqui, são também especificamente en-

volvidas pela presente invenção imediatamente como se cada e toda sub-combinação de sais, solvatos, hidratos e formas cristalinas especificamente exemplificadas aqui e subcombinação de usos destas e indicações médicas relacionadas a estas foi individualmente e explicitamente recitado aqui.

5 Conforme aqui usado, "substituídos" indica que pelo menos um átomo de hidrogênio do grupo químico é substituído por um substituinte ou grupo de não-hidrogênio, o substituinte ou grupo de não-hidrogênio pode ser monovalente ou divalente. Quando o substituinte ou grupo é divalente, então é compreendido que este grupo é adicionalmente substituído com outro
10 substituinte ou grupo. Quando um grupo químico aqui é "substituído", ele pode ter até a valência total de substituição; por exemplo, um grupo metila pode ser substituído por 1, 2, ou 3 substituintes, um grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes, um grupo fenila pode ser substituído por 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes, um grupo naftila pode ser substituído por 1, 2,
15 3, 4, 5, 6, ou 7 substituintes e similares. Do mesmo modo, "substituídos com um ou mais substituintes" se refere à substituição de um grupo com um substituinte até o número total de substituintes fisicamente permitidos pelo grupo. Adicionalmente, quando um grupo é substituído com mais do que um grupo eles podem ser idênticos ou eles podem ser diferentes.

20 Os compostos da invenção podem também incluir formas tautoméricas, tais como ceto-enol tautômeros e similares. As formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente travadas em uma forma por substituição apropriada. É compreendido que as várias formas tautoméricas estão dentro do escopo dos compostos da presente invenção.

25 Os compostos da invenção também podem incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos intermediários e/ou compostos finais. Os isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico, mas diferente números de massa. Por exemplo, isótopos de hidrogênio incluem deutério e trítio.

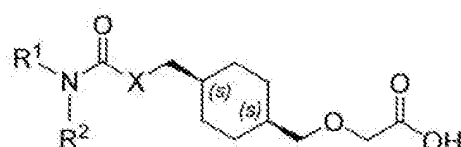
30 É compreendido e apreciado que compostos de Fórmula (Ia) e fórmulas relacionadas a estes podem ter um ou mais centros quirais e, portanto, podem existir como enantiômeros e/ou diastereoisômeros. A invenção

é compreendida para se estender e envolver todos tais enantiômeros, diastereoisômeros e misturas destes, incluindo, mas não limitados a, racematos. É compreendido que os compostos de Fórmula (Ia) e fórmulas usadas através de toda esta revelação são pretendidos para representar todos os enantiômeros individuais e misturas destes, a menos que citado ou mostrado de outro modo.

É compreendido e apreciado que os compostos de Fórmula (Ia) e fórmulas relacionadas a estes existem como meso isômeros. Tais meso isômeros podem ser referidos como *cis* e *trans*. Os *cis* mesoisômeros dos compostos de Fórmula (Ia) são denominados aqui usando-se o prefixo (1*s*,4*s*) e os *trans* mesoisômeros dos compostos de Fórmula (Ia) são denominados aqui usando-se o prefixo (1*r*,4*r*), conforme mostrado abaixo:

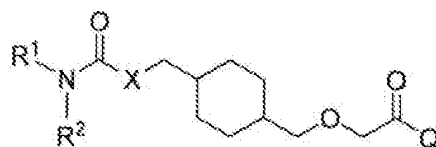


(1*r*,4*r*)- ou *trans*-mesoisômero



(1*s*,4*s*)- ou *cis*-mesoisômero

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de ciclo-hexano selecionados de compostos de Fórmula (XIIIa) e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(XIIIa)

em que:

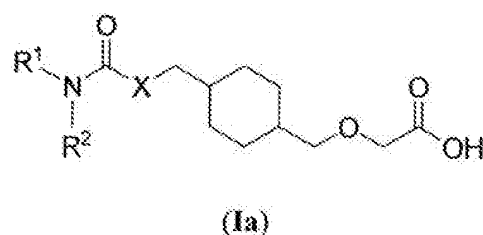
R^1 e R^2 são cada independentemente selecionado de: H, C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila; em que C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio;

X é O ou NR^3 ;

R^3 é selecionado de H e C_1-C_6 alquila; e

Q é selecionado de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carbóxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carbóxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carbóxi-4-oxobutilamino, 3-carbóxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carbóxi-2-metilbutilamino, 1-carbóxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carbóxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carbóxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-il, 1-carbóxi-2-hidroxietilamino, 1-carbóxi-2-hidroxipropilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino e 1-carbóxi-2-metilpropilamino.

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de ciclo-hexano selecionados de compostos de Fórmula (Ia) e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



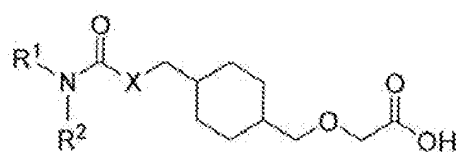
em que:

R^1 e R^2 são cada independentemente selecionado de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila, hidroxila e halogênio;

X é O ou NR^3 ; e

R^3 é selecionado de H e C_1-C_6 alquila.

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de ciclo-hexano selecionados de compostos de Fórmula (Ia) e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(Ia)

em que:

R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de:

5 C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio;

X é O ou NR^3 ; e

R^3 é selecionado de H e C_1-C_6 alquila.

O Grupo R^1 :

10 Em algumas concretizações, R^1 é selecionado de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio.

15 Em algumas concretizações, R^1 é selecionado de: C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio.

20 Em algumas concretizações, R^1 é selecionado de: C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; cada opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: metóxi, etóxi, metila, fenila, trifluorometila, trifluorometóxi, flúor e cloro.

25 Em algumas concretizações, R^1 é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-

clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila.

Em algumas concretizações, R^1 é selecionado de: C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes selecionados de: C_1-C_6 acila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 alquilcarboxamida, C_1-C_6 alquilsulfanila, C_1-C_6 alquilsulfinila, C_1-C_6 alquilsulfonamida, C_1-C_6 alquilsulfonila, amino, arila, carbo- C_1-C_6 -alcóxi, carboxamida, carbóxi, ciano, C_2-C_8 dialquilamino, C_2-C_8 dialquilcarboxamida, C_2-C_8 dialquilsulfonamida, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila, halogênio, hidroxila e nitro.

Em algumas concretizações, R^1 é difenilmetila.

Em algumas concretizações, R^1 é 2,3-difluorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 2-flúor-3-metoxifenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 2-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 2-fluoropiridin-4-ila.

Em algumas concretizações, R^1 é 2-metoxifenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-(trifluorometóxi)fenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3,4-difluorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3,5-difluorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3,5-dimetilfenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-cloro-2-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-cloro-4-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-cloro-5-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-clorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-flúor-4-metilfenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-metoxifenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-tolila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-(trifluorometil)fenila.

- Em algumas concretizações, R^1 é 4-(trifluorometóxi)fenila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 4-cloro-3-fluorofenila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 4-etoxifenila.
- 5 Em algumas concretizações, R^1 é 4-fluorofenila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 4-metóxi-2-metilfenila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 4-metoxifenila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 4-tolila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 5-(trifluorometil)piridin-2-ila.
- 10 Em algumas concretizações, R^1 é 5-cloropiridin-2-ila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 5-fluoropiridin-2-ila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 5-fluoropiridin-3-ila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 5-metoxipiridin-3-ila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 5-metilpiridin-3-ila.
- 15 Em algumas concretizações, R^1 é 5-metiltiazol-2-ila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 5-metiltiofen-2-ila.
- Em algumas concretizações, R^1 é 6-fluoropiridin-3-ila.
- Em algumas concretizações, R^1 é fenila.
- Em algumas concretizações, R^1 é pirazin-2-ila.
- 20 Em algumas concretizações, R^1 é piridin-2-ila.
- Em algumas concretizações, R^1 é piridin-3-ila.

O Grupo R^2 :

- Em algumas concretizações, R^2 é selecionado de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada
- 25 opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio.

- Em algumas concretizações, R^2 é selecionado de: H, C_1-C_6 alquila e arila; no qual referida arila é opcionalmente substituída com um ou
- 30 dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^2 é selecionado de: H, C_1-C_6 alquila e arila; no qual referida arila é opcionalmente substituída com um ou

dois substituintes selecionados de: metila e flúor.

Em algumas concretizações, R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila.

- 5 Em algumas concretizações, R^2 é selecionado de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila, halogênio e hidróxi.

- 10 Em algumas concretizações, R^2 é selecionado de: H, C_1-C_6 alquila e arila; no qual referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alquila, halogênio e hidróxi.

Em algumas concretizações, R^2 é selecionado de: H, C_1-C_6 alquila e arila; no qual referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionado de: metila, flúor e hidróxi.

- 15 Em algumas concretizações, R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenil e 4-hidroxifenila.

Em algumas concretizações, R^2 é H.

Em algumas concretizações, R^2 é metila.

Em algumas concretizações, R^2 é fenila.

- 20 Em algumas concretizações, R^2 é 3-tolila.

Em algumas concretizações, R^2 é 4-tolila.

Em algumas concretizações, R^2 é 3-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^2 é 4-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^2 é 4-hidroxifenila.

- 25 O Grupo R^3 :

Em algumas concretizações, R^3 é H.

Em algumas concretizações, R^3 é C_1-C_6 alquila.

Em algumas concretizações, R^3 é metila.

O Grupo X:

- 30 Em algumas concretizações, X é O.

Em algumas concretizações, X é NR^3 .

O Grupo Q:

Em algumas concretizações, Q é OH.

Em algumas concretizações, Q é $\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$.

Em algumas concretizações, Q é selecionado de: 1-carboxi-etilamino, 1-carbóxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carbóxi-3-oxopropil-amino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carbóxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carbóxi-4-oxobutilamino, 3-carbóxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carbóxi-2-metilbutilamino, 1-carbóxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carbóxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carbóxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ila, 1-carbóxi-2-hidroxietilamino, 1-carbóxi-2-hidroxi-propilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino e 1-carbóxi-2-metilpropilamino.

Em algumas concretizações, Q é selecionado de: (S)-1-carboxi-etilamino, (S)-1-carbóxi-4-guanidinobutilamino, (S)-3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino, (S)-1,2-dicarboxietilamino, (S)-1-carbóxi-2-mercaptoetilamino, (S)-4-amino-1-carbóxi-4-oxobutilamino, (S)-3-carbóxi-1-carboxilatopropil-amino, carboximetilamino, (S)-1-carbóxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, (1*S*,2*S*)-1-carbóxi-2-metilbutilamino, (S)-1-carbóxi-3-metilbutilamino, (S)-5-amino-1-carboxipentilamino, (S)-1-carbóxi-3-(metiltio)propilamino, (S)-1-carbóxi-2-feniletilamino, (S)-2-carboxipirrolidin-1-ila, (S)-1-carbóxi-2-hidroxietilamino, (1*S*,2*R*)-1-carbóxi-2-hidroxi-propilamino, (S)-1-carbóxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, (S)-1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino e (S)-1-carbóxi-2-metilpropilamino.

Em algumas concretizações, Q é 1-carboxietilamino.

Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-4-guanidinobutil-amino.

Em algumas concretizações, Q é 3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino.

Em algumas concretizações, Q é 1,2-dicarboxietilamino.

Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-2-mercaptoetilamino.

Em algumas concretizações, Q é 4-amino-1-carbóxi-4-oxobutil-amino.

Em algumas concretizações, Q é 3-carbóxi-1-carboxilatopro-

pilamino.

Em algumas concretizações, Q é carboximetilamino.

Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino.

5 Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-2-metilbutilamino.

Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-3-metilbutilamino.

Em algumas concretizações, Q é 5-amino-1-carboxipentilamino.

Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-3-(metiltio)propilamino.

10 Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-2-feniletilamino.

Em algumas concretizações, Q é 2-carboxipirrolidin-1-ila.

Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-2-hidroxietilamino.

Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-2-hidroxipropilamino.

Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-2-(1*H*-indol-3-il) etil-

15 lamino.

Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil) etilamino.

Em algumas concretizações, Q é 1-carbóxi-2-metilpropilamino.

Em algumas concretizações, Q é (S)-1-carboxietilamino.

20 Em algumas concretizações, Q é (S)-1-carbóxi-4-guanidinobutilamino.

Em algumas concretizações, Q é (S)-3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino.

Em algumas concretizações, Q é (S)-1,2-dicarboxietilamino.

25 Em algumas concretizações, Q é (S)-1-carbóxi-2-mercaptoetilamino.

Em algumas concretizações, Q é (S)-4-amino-1-carbóxi-4-oxobutilamino.

Em algumas concretizações, Q é (S)-3-carbóxi-1-carboxilato-

30 propilamino.

Em algumas concretizações, Q é carboximetilamino.

Em algumas concretizações, Q é (S)-1-carbóxi-2-(1*H*-imidazol-4-

il)etilamino.

Em algumas concretizações, Q é (1S,2S)-1-carbóxi-2-metilbutilamino.

Em algumas concretizações, Q é (S)-1-carbóxi-3-metilbutilamino.

5 Em algumas concretizações, Q é (S)-5-amino-1-carboxipentilamino.

Em algumas concretizações, Q é (S)-1-carbóxi-3-(metiltio) propilamino.

Em algumas concretizações, Q é (S)-1-carbóxi-2-feniletilamino.

10 Em algumas concretizações, Q é (S)-2-carboxipirrolidin-1-ila.

Em algumas concretizações, Q é (S)-1-carbóxi-2-hidroxietilamino.

Em algumas concretizações, Q é (1S,2R)-1-carbóxi-2-hidroxipropilamino.

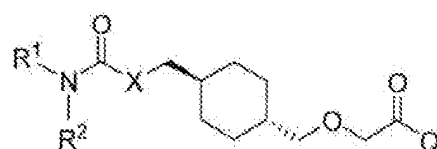
15 Em algumas concretizações, Q é (S)-1-carbóxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino.

Em algumas concretizações, Q é (S)-1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino.

20 Em algumas concretizações, Q é (S)-1-carbóxi-2-metilpropilamino.

Certas Combinações da presente invenção:

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de amida selecionados de compostos de Fórmula (XIIIc) e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(XIIIc)

25 em que:

R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada

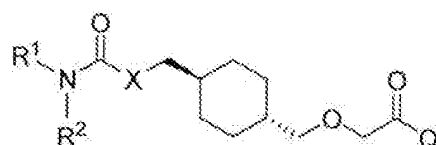
opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila, arila, C₁-C₆ haloalcóxi, C₁-C₆ haloalquila e halogênio;

X é O ou NR³;

5 R³ é selecionado de H e C₁-C₆ alquila; e

Q é selecionado de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-carboxietilamino, 1-carbóxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carbóxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carbóxi-4-oxobutilamino, 3-carbóxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carbóxi-10 2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carbóxi-2-metilbutilamino, 1-carbóxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carbóxi-3-(metiltio) propilamino, 1-carbóxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ila, 1-carbóxi-2-hidroxietilamino, 1-carbóxi-2-hidroxipropilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-indol-3-il) etilamino, 1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino e 1-carbóxi-2-metilpropilamino.

15 Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de amida selecionados de compostos de Fórmula (XIIIc) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(XIIIc)

em que:

R¹ é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-25 fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-

fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila;

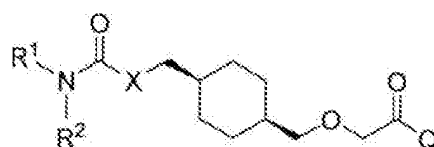
R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila;

X é O ou NR^3 ;

5 R^3 é selecionado de H e metila; e

Q é selecionado de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ e carboximetilamino.

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de amida selecionados de compostos de Fórmula (XIIIe) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(XIIIe)

10 em que:

R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halo-
15 gênio;

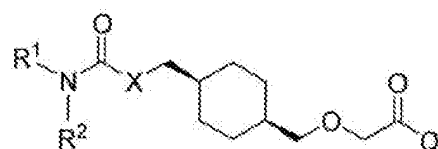
X é O ou NR^3 ;

R^3 é selecionado de H e C_1-C_6 alquila; e

Q é selecionado de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carbóxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino, 1,2-
20 dicarboxietilamino, 1-carbóxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carbóxi-4-oxo-butilamino, 3-carbóxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carbóxi-2-metilbutilamino, 1-carbóxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carbóxi-3-(metiltio) propilamino, 1-carbóxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ila, 1-carbóxi-2-hidroxietil-
25 amino, 1-carbóxi-2-hidroxipropilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-indol-3-il) etilamino, 1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino e 1-carbóxi-2-metilpropilamino.

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de

amida selecionados de compostos de Fórmula (XIIIe) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(XIIIe)

em que:

R^1 é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-il e piridin-3-il;

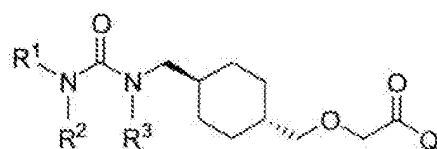
R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila;

X é O ou NR^3 ;

R^3 é selecionado de H e metila; e

Q é selecionado de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ e carboximetilamino.

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de amida selecionados de compostos de Fórmula (XIIIg) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(XIIIg)

em que:

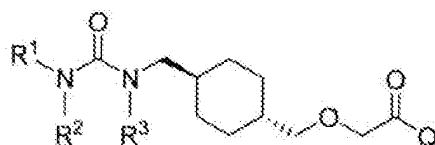
R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6

alquila, arila e heteroarila; no qual C₁-C₆ alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila, arila, C₁-C₆ haloalcóxi, C₁-C₆ haloalquila e halogênio; e

5 R³ é selecionado de H e C₁-C₆ alquila; e

Q é selecionado de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-carboxietilamino, 1-carbóxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carbóxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carbóxi-4-oxobutilamino, 3-carbóxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carbóxi-10 2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carbóxi-2-metilbutilamino, 1-carbóxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carbóxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carbóxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ila, 1-carbóxi-2-hidroxietilamino, 1-carbóxi-2-hidroxipropilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino e 1-carbóxi-2-metilpropilamino.

15 Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de amida selecionados de compostos de Fórmula (XIIIg) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(XIIIg)

em que:

R¹ é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-20 metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-25 fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-

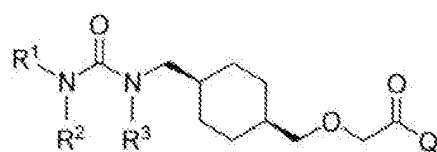
fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila;

R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila;

R^3 é selecionado de H e metila; e

5 Q é selecionado de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ e carboximetilamino.

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de amida selecionados de compostos de Fórmula (XIIIi) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(XIIIi)

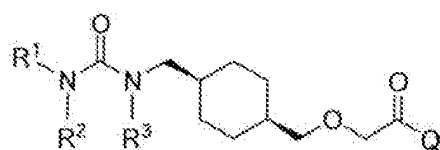
em que:

10 R^1 e R^2 são cada independentemente selecionado de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio;

15 R^3 é selecionado de H e C_1-C_6 alquila; e

Q é selecionado de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carbóxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carbóxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carbóxi-4-oxobutilamino, 3-carbóxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carbóxi-20 2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carbóxi-2-metilbutilamino, 1-carbóxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carbóxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carbóxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ila, 1-carbóxi-2-hidroxietilamino, 1-carbóxi-2-hidroxipropilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino e 1-carbóxi-2-metilpropilamino.

25 Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de amida selecionados de compostos de Fórmula (XIIIi) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(XIII)

em que:

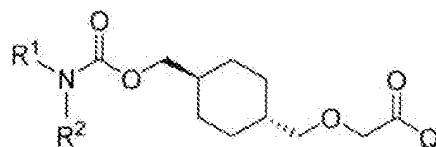
R¹ é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-fluór-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi) fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-fluór-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila;

R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila:

R^3 é selecionado de H e metila; e

15 Q é selecionado de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ e carboximetilamino.

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de amida selecionados de compostos de Fórmula (XIIIk) e sais farmacêutica-mente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(XIII)

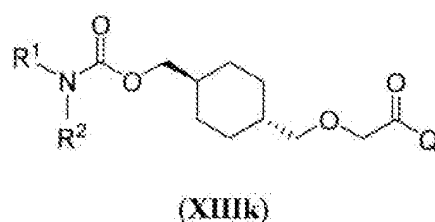
em que:

20 R¹ e R² são cada independentemente selecionados de: H, C₁-C₆ alquila, arila e heteroarila; no qual C₁-C₆ alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila, arila, C₁-C₆ haloalcóxi, C₁-C₆ haloalquila e halo-

gênio; e

Q é selecionado de: OH, $\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, 1-carboxietilamino, 1-carbóxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carbóxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carbóxi-4-oxobutilamino, 3-carbóxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carbóxi-2-metilbutilamino, 1-carbóxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carbóxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carbóxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ila, 1-carbóxi-2-hidroxietilamino, 1-carbóxi-2-hidroxipropilamino, 1-carbóxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino e 1-carbóxi-2-metilpropilamino.

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de amida selecionados de compostos de Fórmula (XIIIk) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



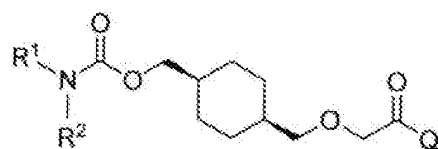
em que:

R^1 é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila;

R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila; e

Q é selecionado de: OH, $\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ e carboximetilamino.

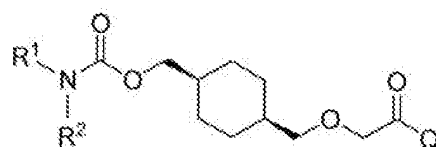
Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de amida selecionados de compostos de Fórmula (XIII_m) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:

(XIII_m)

em que:

- 5 R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C₁-C₆ alquila, arila e heteroarila; no qual C₁-C₆ alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila, arila, C₁-C₆ haloalcóxi, C₁-C₆ haloalquila e halogênio; e
- 10 Q é selecionado de: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-carboxietilamino, 1-carbóxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carbóxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carbóxi-4-oxobutilamino, 3-carbóxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carbóxi-2-(1H-imidazol-4-il)etilamino, 1-carbóxi-2-metilbutilamino, 1-carbóxi-3-metil-
- 15 butilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carbóxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carbóxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ila, 1-carbóxi-2-hidroxietilamino, 1-carbóxi-2-hidroxipropilamino, 1-carbóxi-2-(1H-indol-3-il)etilamino, 1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino e 1-carbóxi-2-metilpropilamino.

- O composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado de
- 20 compostos de Fórmula (XIII_m) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:

(XIII_m)

em que:

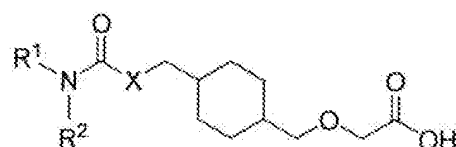
R^1 é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-

metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-
 5 (trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila;

10 R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila; e

Q é selecionado de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ e carboximetilamino.

Um aspecto da presente invenção envolve certos derivados de amida selecionados de compostos de Fórmula (Ia) e sais farmaceuticamente
 15 aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(Ia)

em que:

R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes selecionados
 20 de: C_1-C_6 acila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 alquilcarboxamida, C_1-C_6 alquilsulfanila, C_1-C_6 alquilsulfinila, C_1-C_6 alquilsulfonamida, C_1-C_6 alquilsulfonila, amino, arila, carbo- C_1-C_6 -alcóxi, carboxamida, carbóxi, ciano, C_2-C_8 dialquilamino, C_2-C_8 dialquilcarboxamida, C_2-C_8 dialquilsulfonamida, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila, halogênio, hidroxila e
 25 nitro;

X é O ou NR^3 ; e

R^3 é selecionado de H e C_1-C_6 alquila.

Em algumas concretizações, R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes selecionados de: C_1-C_6 acila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 alquilcarboxamida, C_1-C_6 alquilsulfanila, C_1-C_6 alquilsulfinila, C_1-C_6 alquilsulfonamida, C_1-C_6 alquilsulfonila, amino, arila, carbo- C_1-C_6 -alcóxi, carboxamida, carbóxi, ciano, C_2-C_8 dialquilamino, C_2-C_8 dialquilcarboxamida, C_2-C_8 dialquilsulfonamida, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila, halogênio, hidroxila e nitro.

Em algumas concretizações, R^1 é selecionado de: C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes selecionados de: C_1-C_6 acila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 alquilcarboxamida, C_1-C_6 alquilsulfanila, C_1-C_6 alquilsulfinila, C_1-C_6 alquilsulfonamida, C_1-C_6 alquilsulfonila, amino, arila, carbo- C_1-C_6 -alcóxi, carboxamida, carbóxi, ciano, C_2-C_8 dialquilamino, C_2-C_8 dialquilcarboxamida, C_2-C_8 dialquilsulfonamida, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila, halogênio, hidroxila e nitro; e R^2 é selecionado de: H, C_1-C_6 alquila e arila; no qual referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionado de: C_1-C_6 alquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^1 é selecionado de: C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes selecionados de: C_1-C_6 acila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 alquilcarboxamida, C_1-C_6 alquilsulfanila, C_1-C_6 alquilsulfinila, C_1-C_6 alquilsulfonamida, C_1-C_6 alquilsulfonila, amino, arila, carbo- C_1-C_6 -alcóxi, carboxamida, carbóxi, ciano, C_2-C_8 dialquilamino, C_2-C_8 dialquilcarboxamida, C_2-C_8 dialquilsulfonamida, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila, halogênio, hidroxila e nitro; e R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6

alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila, arila, C₁-C₆ haloalcóxi, C₁-C₆ haloalquila e halogênio.

- 5 Em algumas concretizações, R¹ e R² são cada independentemente selecionados de: H, C₁-C₆ alquila, arila e heteroarila; no qual C₁-C₆ alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: metóxi, etóxi, metila, fenila, trifluorometila, trifluorometóxi, flúor e cloro.

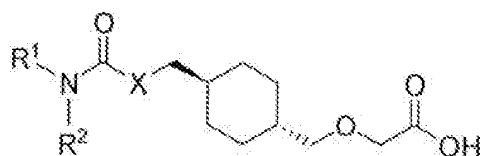
- 10 Em algumas concretizações, R¹ e R² são cada independentemente selecionados de: H, difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-
15 (trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, metila, fenila, *n*-propila, pirazín-2-ila, piridin-2-il e piridin-3-
20 ila.

- Em algumas concretizações, R¹ é selecionado de: C₁-C₆ alquila, arila e heteroarila; cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila, arila, C₁-C₆ haloalcóxi, C₁-C₆ haloalquila e halogênio; e R² é selecionado de: H, C₁-C₆ alquila e arila; no
25 qual referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alquila e halogênio.

- Em algumas concretizações, R¹ é selecionado de: C₁-C₆ alquila, arila e heteroarila; cada opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: metóxi, etóxi, metila, fenila, trifluorometila, trifluorometóxi, flúor e cloro; e R² é selecionado de: H, C₁-C₆ alquila e arila; no qual referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: metila e flúor.
30

Em algumas concretizações, R^1 é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil) piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila; e R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila.

As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (Ic) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(Ic)

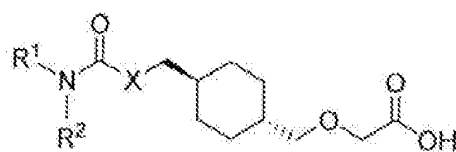
em que:

R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio;

X é O ou NR^3 ; e

R^3 é selecionado de H e C_1-C_6 alquila.

As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (Ic) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(Ic)

em que:

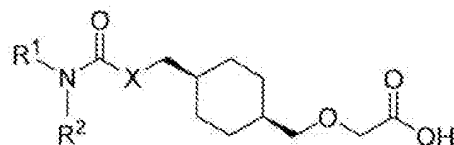
R^1 é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-fluor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-fluor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila;

R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila;

X é O ou NR^3 ; e

R^3 é selecionado de H e metila.

As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (Ie) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(Ie)

em que:

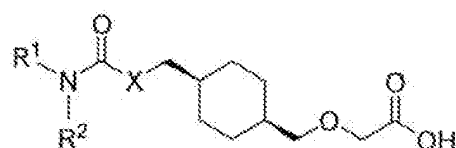
R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halo-

gênio;

X é O ou NR³; e

R³ é selecionado de H e C₁-C₆ alquila.

As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (Ie) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(Ie)

em que:

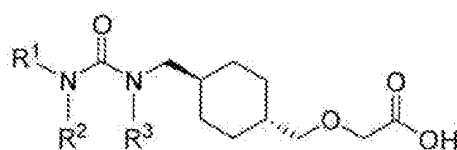
R¹ é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila;

R² é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila;

X é O ou NR³; e

R³ é selecionado de H e metila.

As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (Ig) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(Ig)

em que:

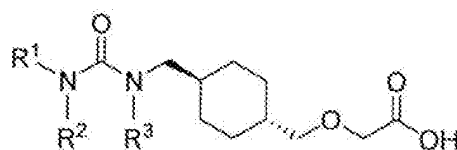
R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de:

5 C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio; e

R^3 é selecionado de H e C_1 - C_6 alquila.

As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (Ig) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos

10 destes:



(Ig)

em que:

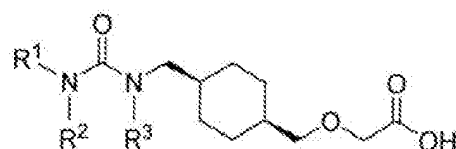
R^1 é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila;

15 20

R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila; e

R^3 é selecionado de H e metila.

As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (II) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



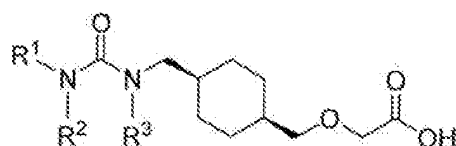
(II)

5 em que:

R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halo-
10 gênio; e

R^3 é selecionado de H e C_1-C_6 alquila.

As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (II) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(II)

15 em que:

R^1 é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-

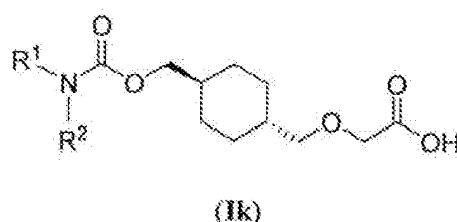
20

metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila;

R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila; e

5 R^3 é selecionado de H e metila.

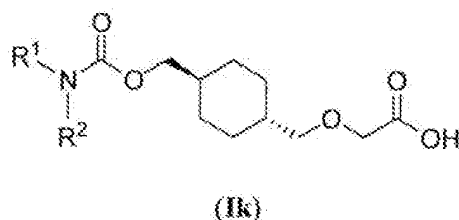
As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (Ik) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



em que:

10 R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio.

15 As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (Ik) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



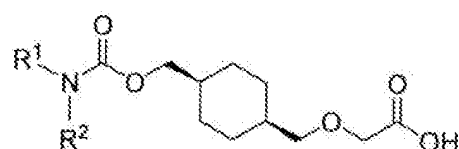
em que:

20 R^1 é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridin-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluorometóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-

(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridín-2-ila, 5-cloropiridín-2-ila, 5-fluoropiridín-2-ila, 5-fluoropiridín-3-ila, 5-metoxipiridín-3-ila, 5-metilpiridín-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridín-3-ila, fenila, pirazín-2-ila, piridín-2-ila e piridín-3-ila; e

R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila.

As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (Im) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:

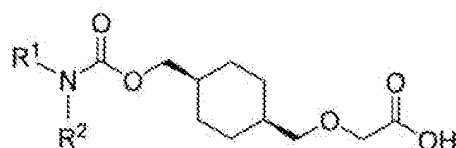


(Im)

em que:

R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio.

As concretizações da presente invenção pertencem a compostos de Fórmula (Im) e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos destes:



(Im)

em que:

R^1 é selecionado de: difenilmetila, 2,3-difluorofenila, 2-flúor-3-metoxifenila, 2-fluorofenila, 2-fluoropiridín-4-ila, 2-metoxifenila, 3-(trifluoro-

metóxi)fenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,5-dimetilfenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-cloro-5-fluorofenila, 3-clorofenila, 3-flúor-4-metilfenila, 3-fluorofenila, 3-metoxifenila, 3-tolila, 3-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, 4-cloro-3-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-etoxifenila, 4-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 4-metoxifenila, 4-tolila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 5-fluoropiridin-3-ila, 5-metoxipiridin-3-ila, 5-metilpiridin-3-ila, 5-metiltiazol-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 6-fluoropiridin-3-ila, fenila, pirazin-2-ila, piridin-2-ila e piridin-3-ila; e

R^2 é selecionado de: H, metila, *n*-propila, fenila, 3-tolila, 4-tolila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila.

As concretizações da presente invenção incluem toda combinação de um ou mais compostos selecionados do seguinte grupo:

- ácido 2-((-4-((3-benzhidrilureído)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético;
- ácido 2-((-4-((3,3-difenilureído)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético;
- 15 ácido 2-((-4-((3-(3-fluorofenil)-3-fenilureído)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;
- ácido 2-((-4-((1-metil-3,3-difenilureído)metil)ciclo-hexil)metóxi) acético;
- ácido 2-((-4-((difenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético;
- 20 ácido 2-((-4-((3-(3-clorofenil)-3-fenilureído)metil)ciclo-hexil) me-tóxi)acético;
- ácido 2-((-4-((3-(4-fluorofenil)-3-fenilureído)metil)ciclo-hexil) me-tóxi)acético;
- ácido 2-((-4-((3-(2-fluorofenil)-3-fenilureído)metil)ciclo-hexil) me-25 tóxi)acético;
- ácido 2-((-4-((3-(4-clorofenil)-3-fenilureído)metil)ciclo-hexil) me-tóxi)acético;
- ácido 2-((-4-((3-fenil-3-*m*-tolilureído)metil)ciclo-hexil)metóxi) acé-30 tico;
- ácido 2-((-4-((3-fenil-3-*p*-tolilureído)metil)ciclo-hexil)metóxi) acéti-co;
- ácido 2-((-4-(((3-metoxifenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)

metóxi)acético;

ácido 2-((-4-((3,3-di *p*-tolilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético;

ácido 2-((-4-((3,3-di *m*-tolilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético;

5 ácido 2-((-4-((3-(3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil) me-
tóxi) acético;

ácido 2-((-4-((3-(4-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil) me-
tóxi) acético;

ácido 2-((-4-((3-(4-metóxi-2-metilfenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-
hexil) metóxi)acético;

10 ácido 2-((-4-((3-fenil-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)metil)ciclo-
hexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((4-metoxifenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)
metóxi)acético;

15 ácido 2-((-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)
metóxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)
metóxi) acético;

ácido 2-((-4-((fenil(*m*-tolil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)
acético;

20 ácido 2-((-4-(((3-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)
metóxi) acético;

ácido 2-((-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((2-metoxifenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)
metóxi) acético;

25 ácido 2-((-4-((fenil(*p*-tolil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)
acético;

ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)
metóxi) acético;

30 ácido 2-((-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-
hexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-
hexil) metóxi)acético;

- ácido 2-((-4-(((3-flúor-4-metilfenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclohexil) metóxi)acético;
- ácido 2-((-4-(((3,5-difluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclohexil) metóxi)acético;
- 5 ácido 2-((-4-(((3,4-difluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclohexil) metóxi)acético;
- ácido 2-((-4-((3-(2,3-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil) metóxi) acético;
- ácido 2-((-4-((3-(3,5-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil) metóxi) acético;
- 10 ácido 2-((-4-((3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil) metóxi)acético;
- ácido 2-((-4-(((3-cloro-5-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclohexil) metóxi)acético;
- 15 ácido 2-((-4-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil) metóxi)acético;
- ácido 2-((-4-((3-benzidril-3-metilureido)metil)ciclohexil)metóxi) acético;
- 2-((-4-((fenil(piridín-3-il)carbamoilóxi)metil)ciclohexil)metóxi) acé-
- 20 tico;
- ácido 2-((-4-(((5-metiltiofen-2-il)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclohexil) metóxi)acético;
- ácido 2-((-4-(((2,3-difluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclohexil)metóxi)acético;
- 25 ácido 2-((-4-((3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil) metóxi)acético;
- ácido 2-((-4-((3-(2-flúor-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil) metóxi)acético;
- ácido 2-((-4-((3-(3,4-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil) metóxi) acético;
- 30 ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(4-metoxifenil)carbamoilóxi)metil) ciclohexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((4-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(4-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

5 ácido 2-((-4-(((3-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acético;

10 ácido 2-((-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluor-4-metilfenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi) me-til) ciclo-hexil)metóxi)acético;

15 ácido 2-((-4-((fenil(piridin-2-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) me-tóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((3,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético;

20 ácido 2-((-4-(((3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético;

ácido 2-((-4-((bis(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) me-tóxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(3-metoxifenil)carbamoilóxi)metil) ci-clo-hexil) metóxi)acético;

25 ácido 2-((-4-(((3,5-dimetilfenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(*p*-tolil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acético;

30 ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(6-fluoropiridín-3-il)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((4-etoxifenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(3-(trifluorometóxi)fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético;

5 ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(pirazin-2-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

10 ácido 2-((-4-(((4-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((3-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

15 ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((4-etoxifenil)(4-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

20 ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(4-(trifluorometóxi)fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acético;

ácido 2-((-4-((bis(4-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) me-tóxi) acético;

25 ácido 2-((-4-(((6-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-((fenil(pirazin-2-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) me-tóxi) acético;

30 ácido 2-((-4-((benzhidril(metil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) me-tóxi) acético;

ácido 2-((-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil)ciclo-hexil) me-tóxi) acético;

ácido 2-((-4-(((4-etoxifenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acético;

ácido 2-((-4-(((2-fluoropiridin-4-il)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

5 ácido 2-((-4-(((5-metoxipiridin-3-il)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((5-fluoropiridin-2-il)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

10 ácido 2-((-4-((fenil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((5-metilpiridin-3-il)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

ácido 2-((-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

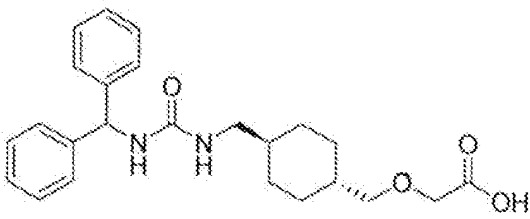
15 ácido 2-((-4-(((5-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético;

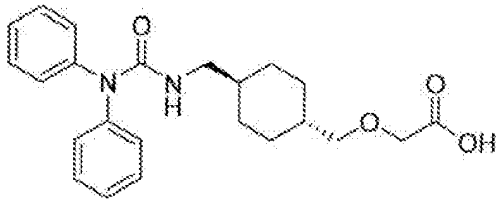
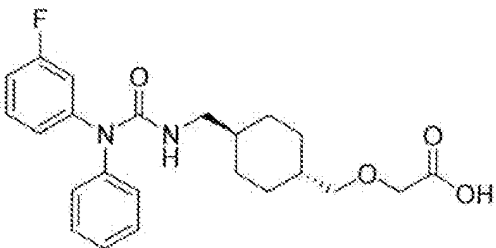
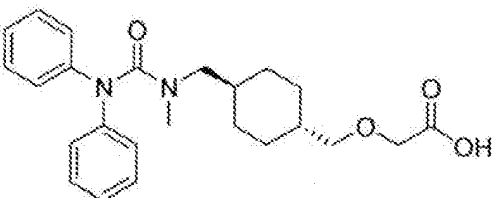
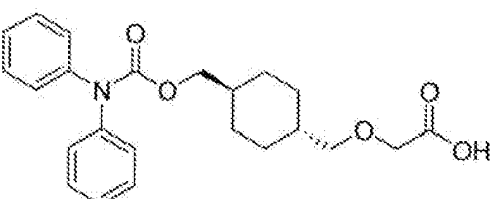
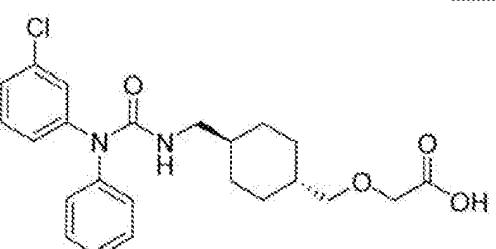
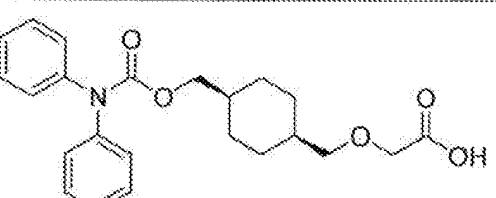
ácido 2-((-4-((benzhidril(propil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acético; e

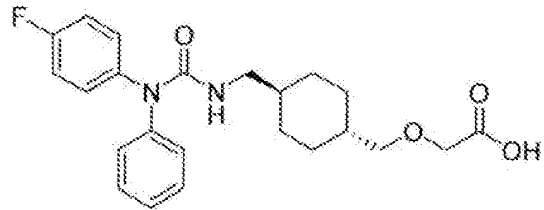
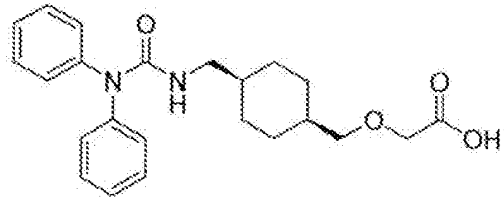
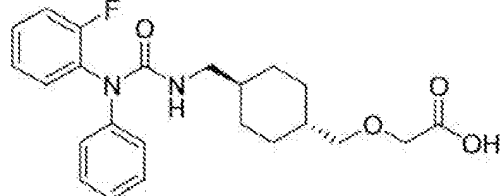
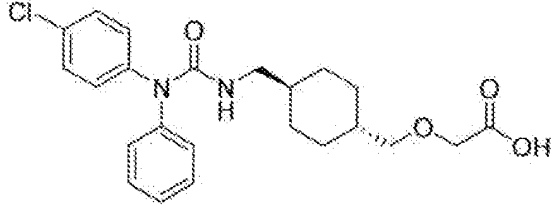
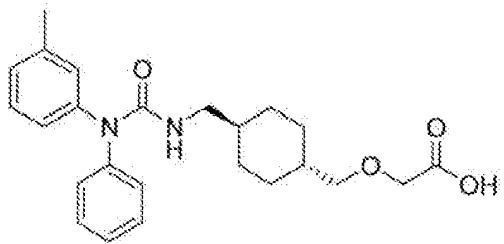
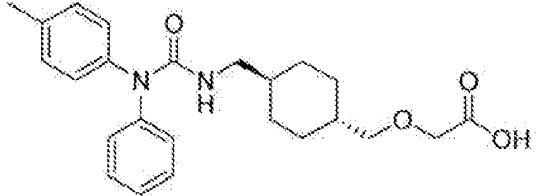
20 ácido 2-((-4-(((5-metiltiazol-2-il)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acético.

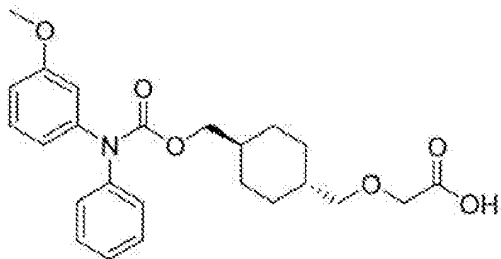
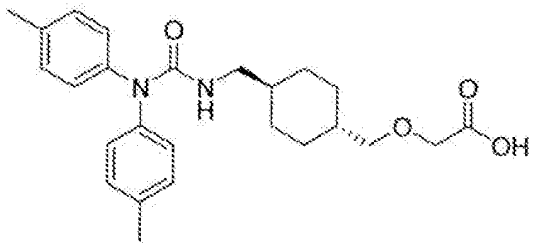
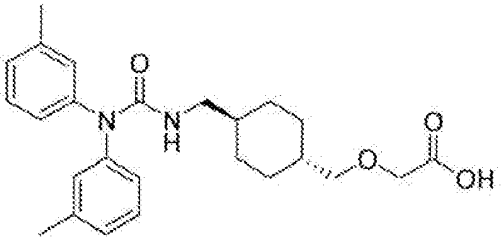
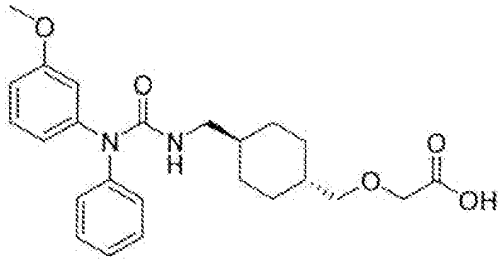
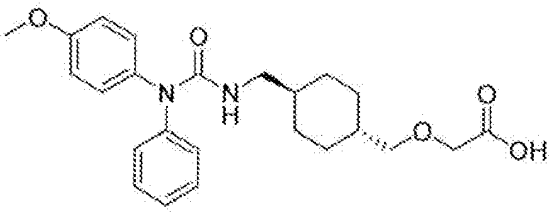
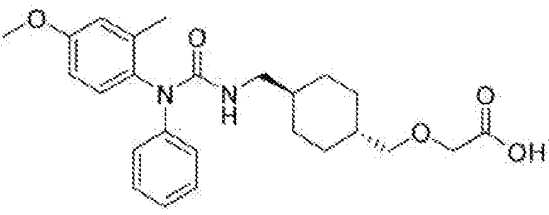
As concretizações da presente invenção incluem toda combinação de um ou mais compostos selecionados do seguinte grupo mostrado na TABELA A.

TABELA A

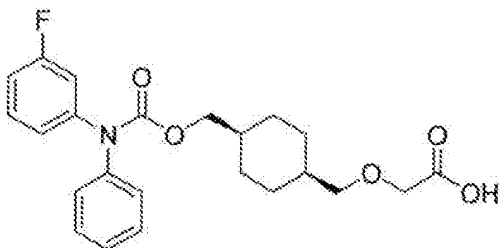
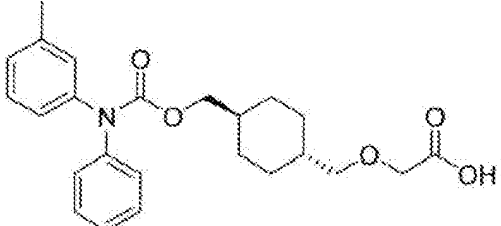
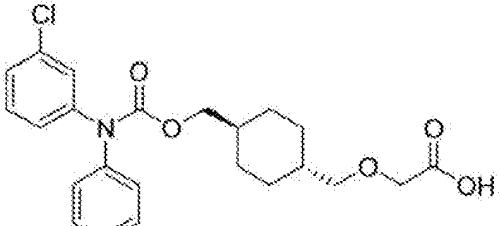
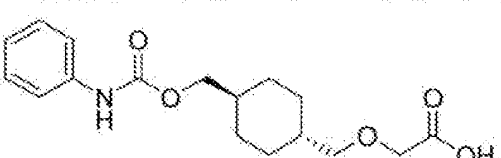
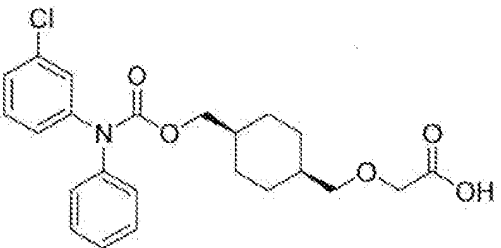
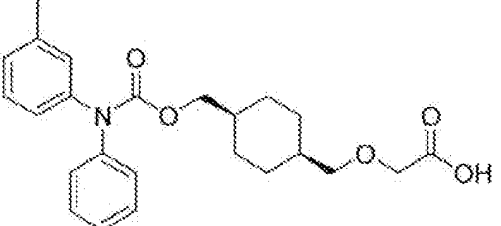
Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
1		Ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-benzhidrilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético

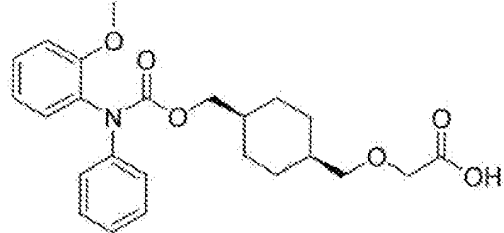
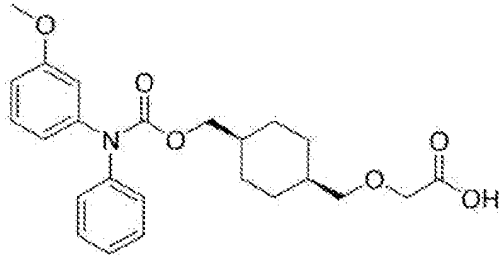
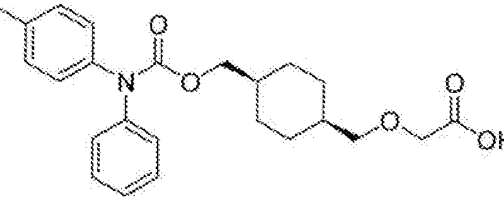
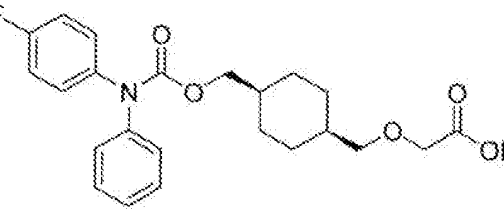
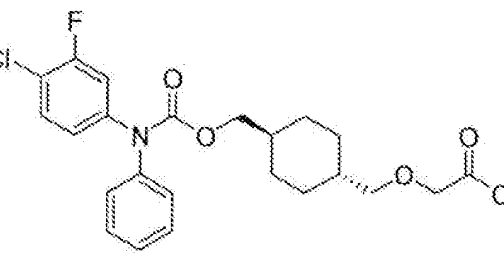
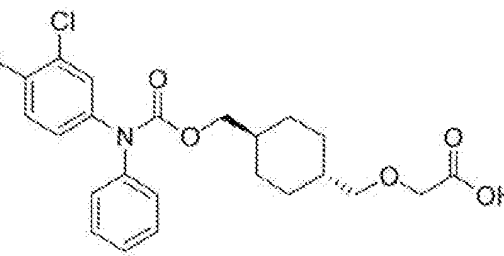
Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
2		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
3		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetic
4		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((1-metil-3,3-difenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
5		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((difenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
6		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-clorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
7		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((difenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético

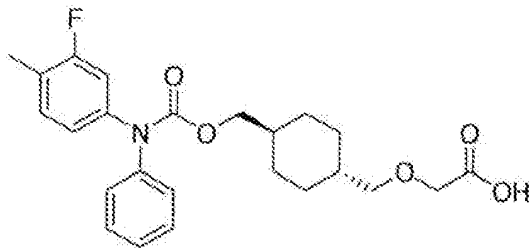
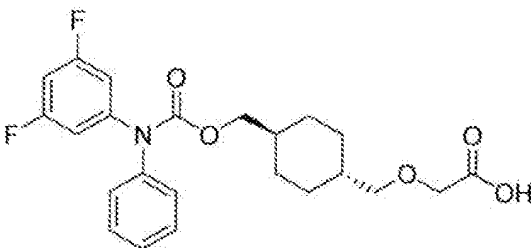
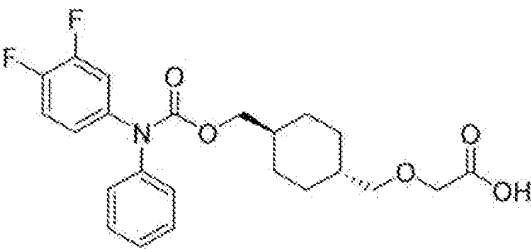
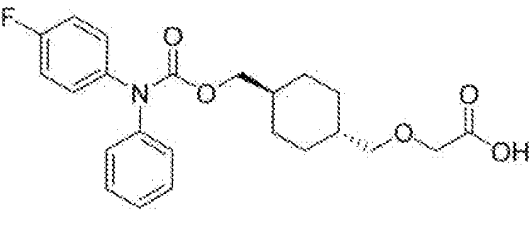
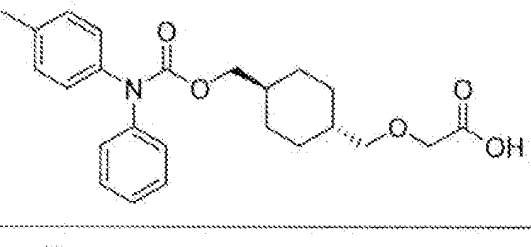
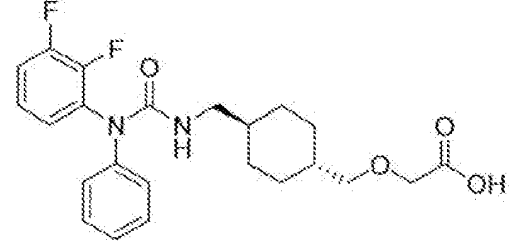
Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
8		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-fluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
9		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3,3-difenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
10		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
11		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-clorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
12		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-fenil-3- <i>m</i> -tolilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
13		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-fenil-3- <i>p</i> -tolilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético

Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
14		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3-metoxifenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acético
15		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3,3-di p-tolilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
16		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3,3-di m-tolilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
17		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3-(3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
18		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3-(4-metoxifenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
19		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3-(4-metóxi-2-metilfenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético

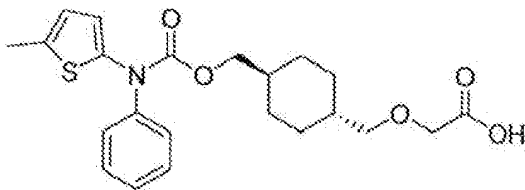
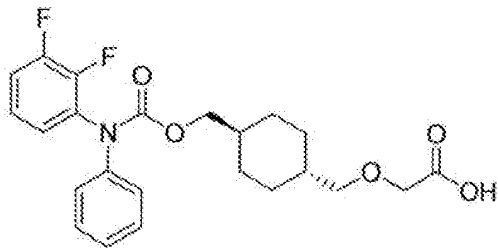
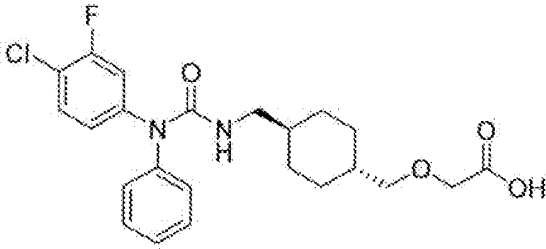
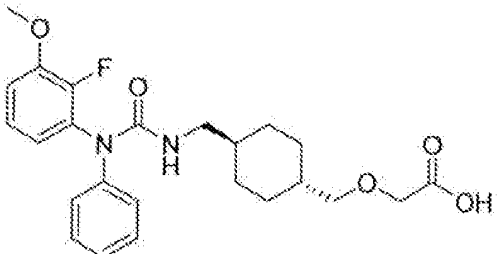
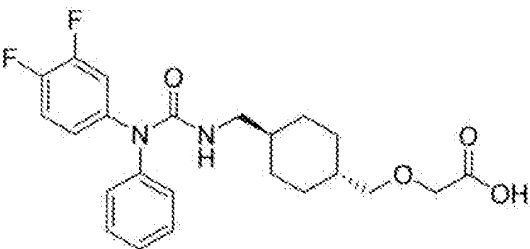
Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
20		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3- fenil-3-(trifluorometil)fenil) ureido)metil) ciclo- hexil)metóxi)acético
21		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4- metoxifenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo- hexil)metóxi)acético
22		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4- clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo- hexil)metóxi)acético
23		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((3- fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo- hexil)metóxi)acético
24		ácido 2-(((1s,4s)-4-(((4- metoxifenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo- hexil)metóxi)acético
25		ácido 2-(((1s,4s)-4-(((4- clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo- hexil)metóxi)acético

Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
26		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
27		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenil(<i>m</i> -tolil)carbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
28		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-clorofenil)(fenil) carbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
29		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenilcarbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
30		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((3-clorofenil)(fenil) carbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
31		ácido 2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((fenil(<i>m</i> -tolil)carbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético

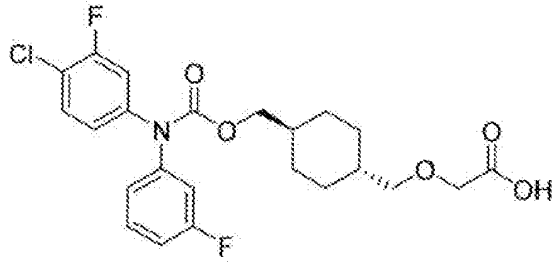
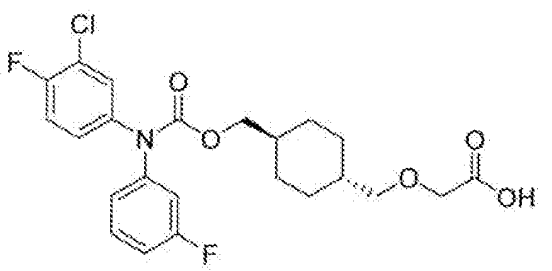
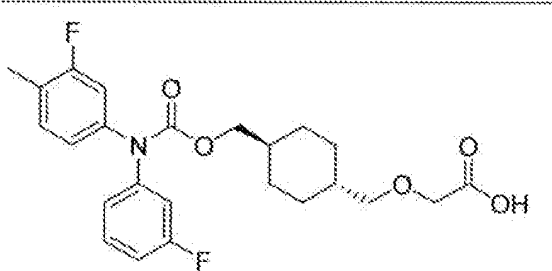
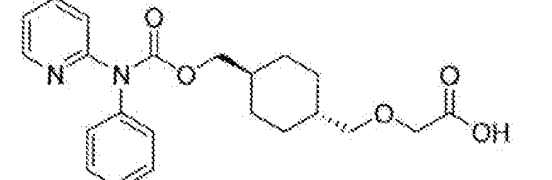
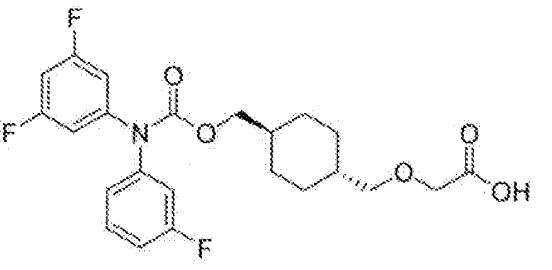
Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
32		ácido 2-(((1s,4s)-4-((2-metoxifenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acético
33		ácido 2-(((1s,4s)-4-((3-metoxifenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acético
34		ácido 2-(((1s,4s)-4-((fenil(p-tolil)carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acético
35		ácido 2-(((1s,4s)-4-((4-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acético
36		ácido 2-(((1r,4r)-4-((4-cloro-3-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acético
37		ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acético

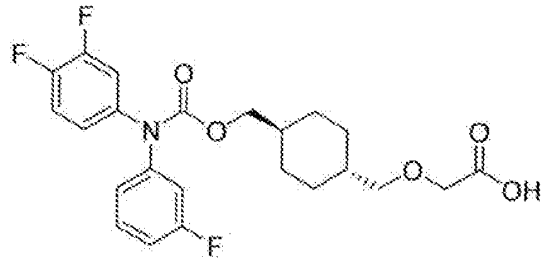
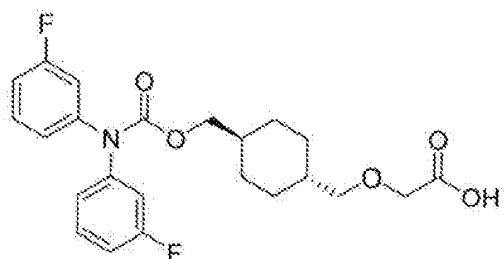
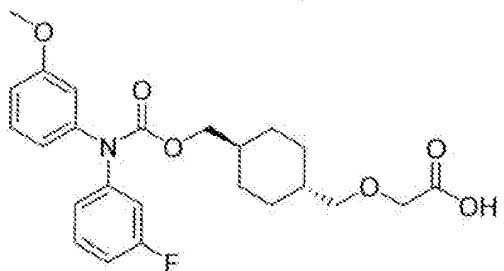
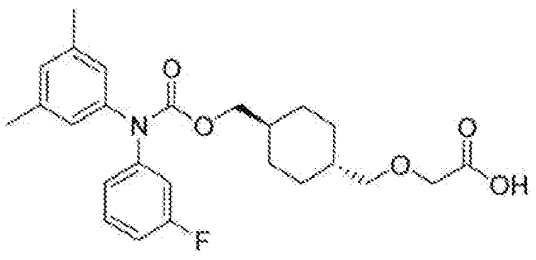
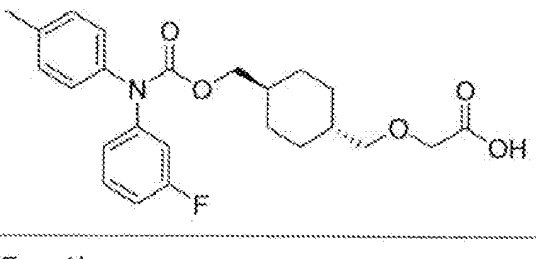
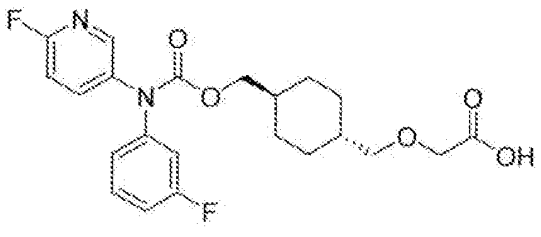
Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
38		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluor-4-metilfenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
39		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-difluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
40		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,4-difluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
41		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
42		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((fenil(<i>p</i> -tolil) carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
43		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(2,3-difluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético

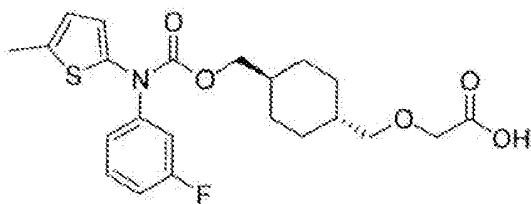
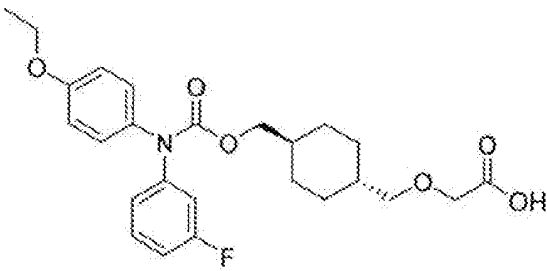
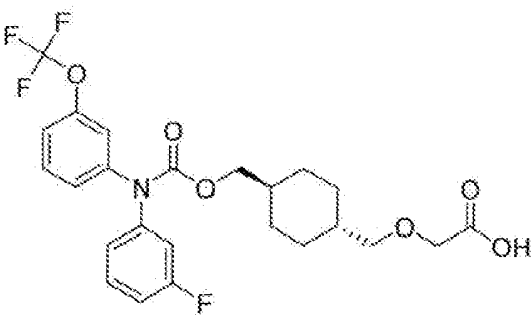
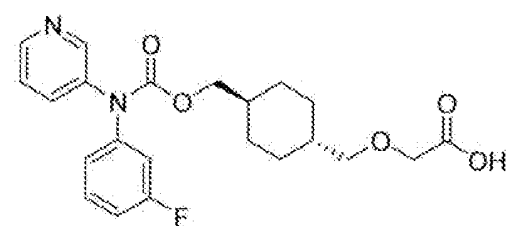
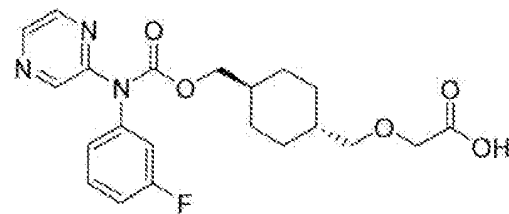
Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
44		ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-(3,5-difluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
45		ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
46		ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)(fenil) carbamoióxi)metil) ciclohexil)metóxi)acético
47		ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
48		ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-benzidril-3-metilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
49		ácido 2-(((1r,4r)-4-((fenil(piridin-3-il)carbamoióxi)metil) ciclohexil)metóxi)acético

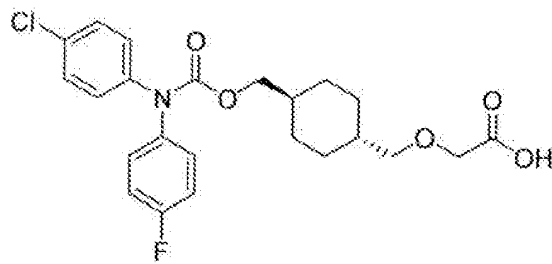
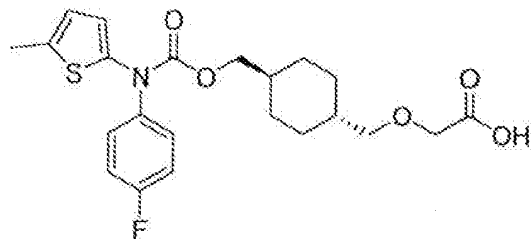
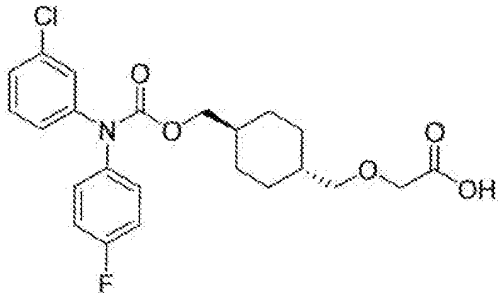
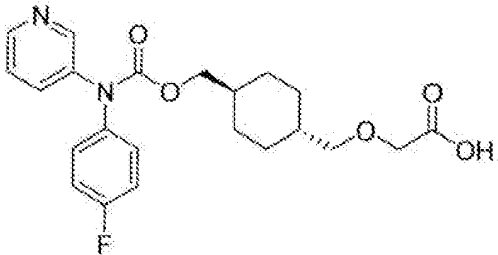
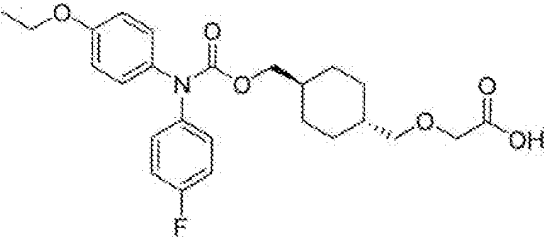
Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
50		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-metiltiofen-2-il)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acético
51		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((2,3-difluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acético
52		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
53		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(2-fluór-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético
54		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3,4-difluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metóxi)acético

Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
55		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(4-metoxifenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
56		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
57		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(4-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
58		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
59		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(<i>m</i> -tolil)carbamoilóxi)metil)ci-clo-hexil)metóxi)acético

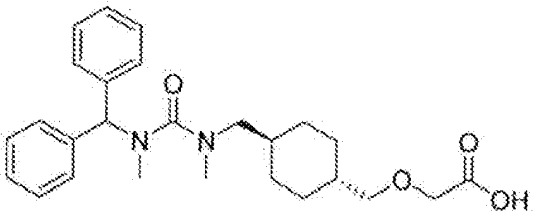
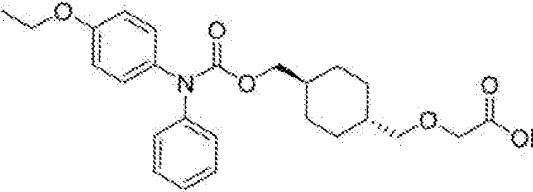
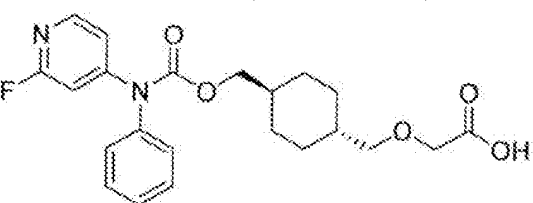
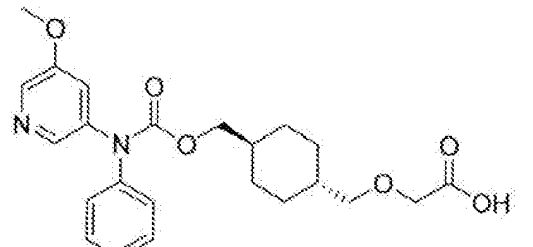
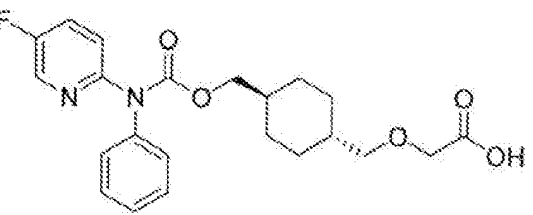
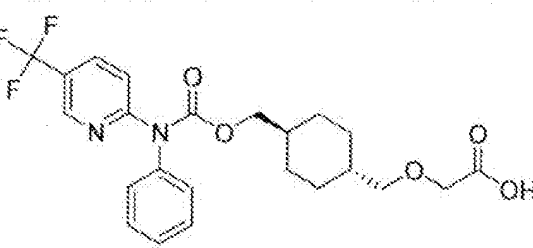
Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
60		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
61		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
62		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluor-4-metilfenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
63		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenil(piridin-2-il)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
64		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético

Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
65		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
66		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((bis(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
67		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(3-metoxifenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
68		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-dimetilfenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
69		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(<i>p</i> -tolil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
70		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(6-fluoropindin-3-il)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético

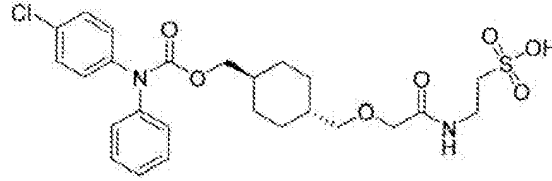
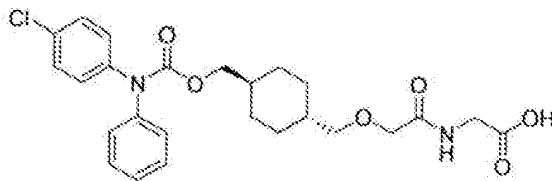
Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
71		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
72		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-etoxifenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
73		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(3-(trifluorometóxi)fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
74		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
75		ácido 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorofenil)(pirazin-2-il)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético

Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
76		ácido 2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(((4-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
77		ácido 2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(((4-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
78		ácido 2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(((3-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
79		ácido 2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(((4-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
80		ácido 2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(((4-etoxifenil)(4-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético

Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
81		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-fluorofenil)(4-(trifluorometóxi)fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
82		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-fluorofenil)(m-tolil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
83		ácido 2-(((1r,4r)-4-((bis(4-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
84		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((6-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
85		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((fenil(pirazin-2-il)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
86		ácido 2-(((1r,4r)-4-((benzhidril(metil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético

Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
87		ácido 2-(((1r,4r)-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
88		ácido 2-(((1r,4r)-4-((4-etoxifenil)(fenil) carbamoióxil)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
89		ácido 2-(((1r,4r)-4-((2-fluoropiridin-4-il)(fenil) carbamoióxil)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
90		ácido 2-(((1r,4r)-4-((5-metoxipiridin-3-il)(fenil) carbamoióxil)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
91		ácido 2-(((1r,4r)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(fenil) carbamoióxil)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
92		ácido 2-(((1r,4r)-4-((fenil(5-(trifluorometil)piridin-2-il) carbamoióxil)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético

Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
93		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((5-metilpiridin-3-il)(fenil) carbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
94		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil) carbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
95		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((5-fluoropiridin-3-il)(fenil) carbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
96		ácido 2-(((1r,4r)-4-((benzhdрил(propil) carbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
97		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((5-metiltiazol-2-il)(fenil) carbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético
98		ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(4-hidroxifenil) carbamoióxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético

Composto Nº	Estrutura química	Nome Químico
99		ácido 2-(2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acetamido) etanossulfônico
100		ácido 2-(2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acetamido) acético

Adicionalmente, compostos individuais e gênero químico da presente invenção, por exemplo, aqueles compostos encontrados na TABELA A incluindo diastereoisômeros e enantiômeros destes, envolvem todos os sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e particularmente hidratos, destes.

- 5 Adicionalmente, mesoisômeros dos compostos individuais e gênero químico da presente invenção, por exemplo, aqueles compostos encontrados na TABELA A, envolvem todos os sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e particularmente hidratos destes. Os compostos da Fórmula (1a) da presente invenção podem ser preparados de acordo com os procedimentos da literatura publicada relevante que são usados por um técnico no assunto. Rea-
- 10 gentes exemplares e procedimentos para estas reações aparecem daqui por diante nos Exemplos de operação.

- As concretizações da presente invenção incluem toda combinação de um ou mais sais selecionados do seguinte grupo e solvatos e hidra-
- 15 tos farmaceuticamente aceitáveis destes:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de sódio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de sódio;

- 20 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de sódio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)
metóxi)acetato de sódio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)
metóxi)acetato de magnésio;

5 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)
metóxi)acetato de potássio; e

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)
metóxi)acetato de cálcio.

É compreendido que a presente invenção envolve cada diaste-
10 reoisômero, cada enantiômero e misturas destes de cada composto e fórmu-
las genéricas aqui reveladas imediatamente como se eles foram cada indivi-
dualmente revelados com a designação estereoquímica específica para ca-
da carbono quiral. A separação dos isômeros individuais (Tais como, por
HPLC quiral, recristalização de misturas diastereoisoméricas e similares) ou
15 síntese seletiva (tais como por síntese seletiva enantiomérica e similares)
dos isômeros individuais é acompanhada por aplicação de vários métodos
que são bem-conhecidos aos técnicos no assunto.

INDICAÇÕES E MÉTODOS DE PROFILAXIA E/OU TRATAMENTO

Em adição aos usos benéficos precedentes para os modulado-
20 res de atividade de receptor PGI₂ aqui revelados, os compostos revelados
aqui são úteis no tratamento de várias doenças adicionais e distúrbios, e na
melhora de sintomas destes. Sem limitação, estes incluem o seguinte:

1. Hipertensão arterial pulmonar (PAH)

Hipertensão arterial pulmonar (PAH) tem uma patologia multifa-
25 torial. Vasoconstrição, remodelagem da parede de vaso pulmonar, e trombo-
se contribuem para resistência vascular pulmonar aumentada em PAH
(Humbert *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S.)

Os compostos da presente invenção aqui revelados são úteis no
tratamento de hipertensão arterial pulmonar (PAH) e sintomas desta. PAH
30 deve ser compreendida para envolver as seguintes formas de hipertensão
arterial pulmonar descritas na classificação clínica da Organização Mundial
de Saúde de 2003 (WHO) de hipertensão arterial pulmonar: PAH idiopática

(IPAH); PAH familiar (FPAH); PAH associada com outras condições (APAH), tal como PAH associada com doença vascular de colágeno, PAH associada com desvios congênitos sistêmicos-a-pulmonar, PAH associada com hipertensão portal, PAH associada com infecção de HIV, PAH associada com fármacos ou toxinas, ou PAH associada com Outra; e PAH associada com envolvimento significativo venoso ou capilar.

PAH idiopática se refere a PAH de causa indeterminada.

PAH familiar se refere a PAH para qual transmissão hereditária é suspeitada ou documentada.

PAH associada com doença vascular de colágeno deve ser compreendida envolver PAH associada com escleroderma, PAH associada com síndrome de CREST (calcinoses cutis, fenômeno de Raynaud, disfunção esofageal, esclerodactila, e telangiectasias), PAH associada com lúpus eritematoso sistêmico (SLE), PAH associada com artrite reumatoide, PAH associada com artrite de Takayasu, PAH associada com polimiosite, e PAH associada com dermatomiosite.

PAH associada com desvios sistêmicos-a-pulmonar congênitos deve ser compreendido envolver PAH associada com defeito séptico atrial (ASD), PAH associada com defeito séptico ventricular (VSD) e PAH associada com duto patente arterioso.

PAH associada com fármacos ou toxinas deve ser compreendida envolver PAH associada com ingestão de aminorex, PAH associada com ingestão de um composto de fenfluramina (por exemplo, PAH associada com ingestão de fenfluramina ou PAH associada com ingestão de dexfenfluramina), PAH associada com ingestão de certos óleos tóxicos (por exemplo, PAH associada com ingestão de óleo de semente de colza), PAH associada com ingestão de pirrolizidina alcaloides (por exemplo, PAH associada com ingestão de chá de arbusto) e PAH associada com ingestão de monocrotalina.

PAH associada com Outra deve ser compreendido envolver PAH associada com um distúrbio da tireoide, PAH associada com doença de armazenamento de glicogen, PAH associada com doença de Gaucher, PAH

associada com telangiectasia hemorrágica hereditária, PAH associada com uma hemoglobinopatia, PAH associada com um distúrbio mieloproliferativo, e PAH associada com esplenectomia.

- PAH associada com envolvimento significativo venoso ou capilar deve ser compreendida envolver PAH associada com doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD) e PAH associada com hemangiomatose pulmonar capilar (PCH).

(Ver, por exemplo, Simonneau *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43:5S-12S; McGoon *et al.*, *Chest*, 2004, 126:14S-34S; Rabinovitch, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2007, 2:369-399; McLaughlin *et al.*, *Circulation*, 2006, 114:1417-1431; Strauss *et al.*, *Clin. Chest. Med.*, 2007, 28:127-142; Taichman *et al.*, *Clin. Chest. Med.*, 2007, 28:1-22.)

- Evidência para a associação de PAH com escleroderma e o efeito benéfico de um agonístico do receptor PGI₂ no PAH é dada por Badesch *et al.* (Badesch *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132:425-434). Evidência para a associação de PAH com as doenças vasculares de colágeno misturam doença de tecido conectivo (MCTD), lúpus eritematoso sistêmico (SLE), síndrome de Sjögren e síndrome de CREST e o efeito benéfico de um agonístico do receptor PGI₂ no PAH é dada por Humbert *et al.* (*Eur. Respir. J.*, 1999, 13:1351-1356). Evidência para a associação de PAH com síndrome de CREST e o efeito benéfico de um agonístico do receptor PGI₂ no PAH é dada por Miwa *et al.* (*Int. Heart J.*, 2007, 48:417-422). Evidência para a associação de PAH com SLE e o efeito benéfico de um agonístico do receptor PGI₂ no PAH é dada por Robbins *et al.* (*Chest*, 2000, 117:14-18). Evidência para a associação de PAH com infecção de HIV e o benefício de um agonístico do receptor PGI₂ no PAH é dada por Aguilar *et al.* (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162:1846-1850). Evidência para a associação de PAH com defeitos congênitos do coração (incluindo ASD, VSD e duto patente arterioso) e o efeito benéfico de um agonístico do receptor PGI₂ no PAH é dada por Rosenzweig *et al.* (*Circulation*, 1999, 99:1858-1865). Evidência para a associação de PAH com fenfluramina e com dexfenfluramina, anorexígenas, é dada por Archer *et al.* (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158:1061-1067).

Evidência para a associação de PAH com telangiectasia hemorrágica hereditária é dada por McGoon *et al.* (Chest, 2004, 126:14-34). Evidência para a associação de PAH com esplenectomia é dada por Hoeper *et al.* (Ann. Intern. Med., 1999, 130:506-509). Evidência para a associação de PAH com hipertensão portal e o efeito benéfico de um agonístico do receptor PGI₂ em PAH é dada por Hoeper *et al.* (Eur. Respir. J., 2005, 25:502-508).

Sintomas de PAH incluem dispneia, angina, síncope e edema (McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006, 114:1417-1431). Os compostos da presente invenção aqui revelados são úteis no tratamento de sintomas de PAH.

10 2. Terapias Antiplaqueta (Condições relacionadas à agregação de plaqueta)

Agentes antiplaqueta (antiplaquetas) são prescritos para uma variedade de condições. Por exemplo, em doença de artéria coronária eles são usados para ajudar a prevenir infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral em pacientes que estão em risco de desenvolver coágulos do sangue obstrutivos (por exemplo, trombose coronária).

Em um infarto do miocárdio ("MI" ou "ataque do coração"), o músculo do coração não recebe sangue enriquecido de oxigênio bastante como um resultado de um bloqueio nos vasos sanguíneos coronários. Se tomados enquanto um ataque está em progresso ou imediatamente após (preferivelmente dentro de 30 minutos), os antiplaquetas podem reduzir o dano ao coração.

Um ataque isquêmico transiente ("TIA" ou "mini acidente vascular cerebral") é uma breve interrupção de fluxo de oxigênio para o cérebro para diminuir fluxo de sangue através das artérias, usualmente devido a uma obstrução de coágulo sanguíneo. Fármacos antiplaqueta foram verificados serem efetivos na prevenção de TIAs.

Angina é uma dor no peito temporária e frequentemente recorrente, pressão ou desconforto causados por fluxo inadequado de sangue enriquecido de oxigênio (isquemia) a algumas partes do coração. Em pacientes com angina, terapia antiplaqueta pode reduzir os efeitos do risco de infarto do miocárdio.

Acidente vascular cerebral é um evento em que o cérebro não

recebe bastante sangue enriquecido com oxigênio, usualmente devido a bloqueio de um vaso sanguíneo cerebral por um coágulo sanguíneo. Em pacientes de alto risco, tomando-se antiplaquetas regularmente tem sido verificado prevenir a formação de coágulos sanguíneos que causam primeiro ou
5 segundo acidentes vasculares cerebrais.

Angioplastia é uma técnica baseada em cateter usada para abrir artérias obstruídas por um coágulo sanguíneo. Se ou não stenting é realizado imediatamente após este procedimento para manter a artéria aberta, antiplaquetas podem reduzir o risco de realização de coágulos sanguíneos adicionais em seguida ao(s) procedimento(s).
10

Cirurgia de bypass coronário é um procedimento cirúrgico em que uma artéria ou veia é tomada de qualquer lugar no corpo e enxertada a uma artéria coronária bloqueada, redirecionando sangue ao redor do bloqueio e através do vaso recentemente fixado. Após o procedimento, antiplaquetas podem reduzir o risco de coágulos sanguíneos secundários.
15

Fibrilação atrial é o tipo mais comum de ritmo do coração irregular sustentado (arritmia). Fibrilação atrial afeta cerca de dois milhões de americanos a cada ano. Na fibrilação atrial, a átria (as câmaras superiores do coração) queimam rapidamente sinais elétricos que fazem com que os mesmos estremeçam preferivelmente do que contraiam normalmente. O resultado é uma batida de coração anormalmente rápida e altamente irregular. Quando dados após um episódio de fibrilação atrial, antiplaquetas podem reduzir o risco de formação de coágulos sanguíneos no coração e se deslocando para o cérebro (embolismo).
20

Existe uma evidência que um agonístico de receptor PGI₂ inibirá a agregação de plaqueta e, desse modo, seja um tratamento potencial como uma terapia antiplaqueta (ver, por exemplo, Moncada *et al.*, Lancet, 1977, 1:18-20). Tem sido mostrado que deficiência genética do receptor PGI₂ em camundongos conduz a uma propensão aumentada em direção à trombose (Murata *et al.*, Nature, 1997, 388:678-682).
25
30

Agonísticos de receptor PGI₂ podem ser usados para tratar, por exemplo, claudicação ou doença de artéria periférica, bem como complica-

ções cardiovasculares, trombose arterial, aterosclerose, vasoconstrição causada por serotonina, dano de isquemia-reperfusão, e reestenose de artérias em seguida à angioplastia ou colocação de stent. (Ver, por exemplo, Fetalvero *et al.*, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:109-118; Arehart *et al.*, Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Davi *et al.*, N. Engl. J. Med., 2007, 357:2482-2494; Fetalvero *et al.*, Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2006, 290:H1337-H1346; Murata *et al.*, Nature, 1997, 388:678-682; Wang *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103:14507-14512; Xiao *et al.*, Circulation, 2001, 104:2210-2215; McCormick *et al.*, Biochem. Soc. Trans., 2007, 35:910-911; Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print.)

Agonísticos de receptor PGI₂ podem também ser usados alme ou em combinação com terapia trombótica, por exemplo, ativador de plasminogênio tipo tecido (t-PA), para proporcionar cardioproteção em seguida a MI ou disfunção do miocárdio pós-isquêmica ou proteção de dano isquêmico durante intervenção coronária percutânea, e similares, incluindo complicações resultantes destas. Agonísticos de receptor PGI₂ podem também ser usados em terapias antiplaquetas em combinação com, por exemplo, alfa-tocoferol (vitamina E), echistatina (uma disintegrina) ou, em estados de hipercoagulabilidade, heparina. (Ver, por exemplo, Chan., J. Nutr., 1998, 128:1593-1596; Mardla *et al.*, Plaquetas, 2004, 15:319-324; Bernabei *et al.*, Ann. Thorac. Surg., 1995, 59:149-153; Gainza *et al.*, J. Nephrol., 2006, 19:648-655.)

Os agonísticos de receptor PGI₂ aqui revelados proporcionam aperfeiçoamento benéfico em microcirculação em pacientes em necessidade de terapia de antiplaqueta por antagonização dos produtos vasoconstritivos da agregação de plaquetas em, por exemplo, e não limitado às indicações acima descritas. Consequentemente, em algumas concretizações, a presente invenção proporciona métodos para redução de agregação de plaqueta em um paciente em necessidade desta, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI₂ aqui revelado. Em outras concretizações, a presente invenção proporciona métodos para tratamento de doença de artéria coronária, infarto do miocár-

dio, ataque isquêmico transiente, angina, acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, ou um sintoma de qualquer dos precedentes em um paciente em necessidade do tratamento, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI2 aqui revelado.

- 5 Em outras concretizações, a presente invenção proporciona métodos para redução do risco de formação de coágulo sanguíneo em um paciente de angioplastia ou cirurgia de bypass coronária, ou um paciente que sofre de fibrilação atrial, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI2 aqui revelado em
- 10 um tempo onde tal risco existe.

3. Aterosclerose

- Aterosclerose é uma doença complexa caracterizada por inflamação, acúmulo de lipídeo, morte celular e fibrose. Ela é a causa que conduz à mortalidade em muitos países, incluindo os Estados Unidos. Ateroscle-
- 15 rose, conforme o termo é aqui usado, deve ser compreendida envolver distúrbios de artérias grandes e de tamanho médio que resulta no acúmulo progressivo dentro do íntimo de células de músculo liso e lipídeos.

- Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI2 pode conferir proteção de aterosclerose, tal como de aterotrombose (Arehart *et al.*, Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham *et al.*, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries *et al.*, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451; Egan *et al.*, Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi *et al.*, J. Clin. Invest., 2004, 114:784-794; Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print).
- 20

- Foi mostrado que sinalização defectiva de receptor PGI2 parece acelerar aterotrombose em seres humanos, isto é, que um agonístico do receptor PGI2 pode conferir proteção de aterotrombose em seres humanos (Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print).
- 25

- Os compostos da presente invenção aqui revelados são úteis no tratamento de aterosclerose, e no tratamento dos sintomas desta. Consequentemente, em algumas concretizações, a presente invenção proporciona métodos para tratamento de aterosclerose em um paciente em necessidade
- 30

do tratamento, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI₂ aqui revelado. Em outras concretizações, métodos são providos para tratamento de um sintoma de aterosclerose em um paciente em necessidade do tratamento, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI₂ aqui revelado.

4. Asma

Asma é um distúrbio da via aérea inflamatória mediada por linfócito caracterizada por eosinofilia da via aérea, produção aumentada de muco por células de cálice, e remodelagem estrutural da parede da via aérea. A prevalência de asma tem aumentado dramaticamente ao redor do mundo nas décadas recentes. Foi mostrado que deficiência genética do receptor PGI₂ em camundongos aumenta a inflamação alérgica da via aérea (Takahashi *et al.*, Br J Pharmacol, 2002, 137:315-322). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI₂ pode suprimir não somente o desenvolvimento de asma quando dado durante a fase de sensibilização, mas também as características cardinais de asma experimental quando dado durante a fase de desafio (Idzko *et al.*, J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Nagao *et al.*, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320), pelo menos em parte através de interferência marcada com a função de células dendríticas de apresentação de antígeno dentro das vias aéreas (Idzko *et al.*, J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Zhou *et al.*, J. Immunol., 2007, 178:702-710; Jaffar *et al.*, J. Immunol., 2007, 179:6193-6203; Jozefowski *et al.*, Int. Immunopharmacol., 2003, 3:865-878). Estas células são cruciais para ambos a iniciação e as fases de manutenção de asma alérgica, como depleção de células dendríticas de via aérea durante desafio secundário em camundongos sensibilizados abolem todas as características de asma, um efeito que pode ser completamente restaurado por transferência adotiva de células dendríticas tipo selvagem (van Rijt *et al.*, J. Exp. Med., 2005, 201:981-991). Foi também mostrado que um agonístico do receptor PGI₂ pode inibir secreção de citocina pró-inflamatória por macrófagos alveolares humanos (Raychaudhuri *et al.*, J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348). Os compostos da presente invenção

aqui revelados são úteis no tratamento de asma, e no tratamento dos sintomas desta. Consequentemente, em algumas concretizações, a presente invenção proporciona métodos para tratamento de asma em um paciente em necessidade do tratamento, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI₂ aqui revelado. Em outras concretizações, métodos são providos para tratamento de um sintoma de asma em um paciente em necessidade do tratamento, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI₂ aqui revelado.

5. Patologias Relacionadas a Diabetes

Embora hiperglicemia seja a maior causa para a patogênese de complicações diabéticas tais como neuropatia periférica diabética (DPN), nefropatia diabética (DN) e retinopatia diabética (DR), vasoconstrição aumentada e agregação de plaqueta em pacientes diabéticos tem também sido implicadas para desempenhar um papel na progressão da doença (Cameron *et al.*, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2003, 367:607-614). Agonísticos do receptor PGI₂ promove vasodilatação e inibe agregação de plaqueta. O aperfeiçoamento de fluxo de sangue microvascular é capaz de beneficiar complicações diabéticas (Cameron, Diabetologia, 2001, 44:1973-1988).

Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI₂ pode prevenir e anormalidades motores reversas e de condução de nervo periférico sensorial em ratos estreptozotocina-diabéticos (Cotter *et al.*, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993, 347:534-540). Evidência adicional para o efeito benéfico de um agonístico do receptor PGI₂ no tratamento de neuropatia periférica diabética é dada por Hotta *et al.* (Diabetes, 1996, 45:361-366), Ueno *et al.* (Jpn. J. Pharmacol., 1996, 70:177-182), Ueno *et al.* (Life Sci., 1996, 59:PL105-PL110), Hotta *et al.* (Prostaglandins, 1995, 49:339-349), Shindo *et al.* (Prostaglandins, 1991, 41:85-96), Okuda *et al.* (Prostaglandins, 1996, 52:375-384), e Koike *et al.* (FASEB J., 2003, 17:779-781). Evidência para o efeito benéfico de um agonístico do receptor PGI₂ no tratamento de nefropatia diabética é dada por Owada *et al.* (Nephron, 2002, 92:788-796) e Yamashita *et al.* (Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 57:149-161). Evidência para o

efeito benéfico de um agonístico do receptor PGI₂ no tratamento de retinopatia diabética é dada por Yamagishi *et al.* (Mol. Med., 2002, 8:546-550), Burnette *et al.* (Exp. Eye Res., 2006, 83:1359-1365), e Hotta *et al.* (Diabetes, 1996, 45:361-366). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI₂ pode

5 reduzir níveis de fator- α (TNF- α) de necrose de tumor aumentados em pacientes diabéticos, implicando que um agonístico do receptor PGI₂ pode contribuir para a prevenção de progresso em complicações diabéticas (Fujiwara *et al.*, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394).

6. Glaucoma

10 Evidência que administração tópica de um agonístico do receptor PGI₂ pode resultar em uma diminuição na pressão intraocular (IOP) em coelhos e cães e, desse modo, tem efeito benéfico no tratamento de glaucoma é dada por Hoyng *et al.* (Hoyng *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28:470-476).

15 7. Hipertensão

Agonísticos do receptor PGI₂ têm mostrado ter atividade para regulação de tônus vascular para vasodilatação, e para melhora de hipertensão pulmonar (ver, por exemplo, Strauss *et al.*, Clin Chest Med, 2007, 28:127-142; Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81). Evi-

20 dência para um efeito benéfico de um agonístico do receptor PGI₂ no tratamento de hipertensão é dada por Yamada *et al.* (Peptides, 2008, 29:412-418). Evidência que um agonístico do receptor PGI₂ pode proteger contra isquemia cerebral é dada por Dogan *et al.* (Gen. Pharmacol., 1996, 27:1163-1166) e Fang *et al.* (J. Cereb. Blood Flow Metab., 2006, 26:491-501).

25 8. Terapias de Anti-Inflamação

Agentes de anti-inflamação são prescritos para uma variedade de condições. Por exemplo, em uma doença inflamatória eles são usados para interferir com e, desse modo, reduzir dano subjacente. Existe evidência que um agonístico de receptor PGI₂ pode inibir inflamação e, desse modo,

30 ser um tratamento potencial como uma terapia de anti-inflamação. Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI₂ pode inibir citocina pró-inflamatória e quimoquina (interleukin-12 (IL-12), factor- α (TNF- α) de necro-

- se de tumor, IL-1 α , IL-6, proteína-1 alfa de macrófago inflamatório (MIP-1 α), produção de proteína-1 quimioatratante de monócito (MCP-1)) e função estimulatória de célula T de células dendríticas (Jozefowski *et al.*, *Int. Immunopharmacol.*, 2003, 865-878; Zhou *et al.*, *J. Immunol.*, 2007, 178:702-710;
- 5 Nagao *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2003, 29:314-320; Idzko *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2007, 117:464-472). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI₂ pode inibir citocina pró-inflamatória (TNF- α , IL-1 β , IL-6, produção de fator de estimulação de macrófago granulócito (GM-CSF)) por macrófagos (Raychaudhuri *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277:33344-33348; Czeslick *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.*, 2003, 33:1013-1017; Di Renzo *et al.*, *Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2005, 73:405-410; Shinomiya *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 2001, 61:1153-1160). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI₂ pode estimular citocina anti-inflamatória (IL-10) produção por células dendríticas (Jozefowski *et al.*, *Int. Immunopharmacol.*, 2003, 865-878;
- 10 Zhou *et al.*, *J. Immunol.*, 2007, 178:702-710). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI₂ pode estimular produção de citocina anti-inflamatória (IL-10) por macrófagos (Shinomiya *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 2001, 61:1153-1160). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI₂ pode inibir uma quimiotaxia induzida por quimioquina (CCL17) de leucócitos (células CD4⁺ Th2 T) (Jaffar *et al.*, *J. Immunol.*, 2007, 179:6193-6203). Foi mostrado
- 20 que um agonístico do receptor PGI₂ pode conferir proteção de aterosclerose, tal como de aterotrombose (Arehart *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14:2161-2169; Stitham *et al.*, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2007, 82:95-108; Fries *et al.*, *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2005, :445-451; Egan *et al.*, *Science*, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2004, 114:784-794; Arehart *et al.*, *Circ. Res.*, 2008, Mar 6 Epub ahead of print). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI₂ pode atenuar asma (Idzko *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2007, 117:464-472; Jaffar *et al.*, *J. Immunol.*, 2007, 179:6193-6203; Nagao *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*,
- 25 2003, 29:314-320). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI₂ pode diminuir produção de TNF- α em pacientes de diabetes tipo 2 (Fujiwara *et al.*, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2004, 112:390-394; Goya *et al.*, *Metabolism*,
- 30

2003, 52:192-198). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI2 pode inibir dano de isquemia-reperfusão (Xiao *et al.*, *Circulation*, 2001, 104:2210-2215). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI2 pode inibir reestenose (Cheng *et al.*, *Science*, 2002, 296:539-541). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI2 pode atenuar dano vascular pulmonar e choque em um modelo de rato de choque séptico (Harada *et al.*, *Shock*, 2008, Feb 21 Epub ahead of print). Foi mostrado que um agonístico do receptor PGI2 pode reduzir os níveis de soro de TNF- α *in vivo* em pacientes com artrite reumatoide, e isto é associado com aperfeiçoamento no curso clínico da doença (Gao *et al.*, *Rheumatol. Int.*, 2002, 22:45-51; Boehme *et al.*, *Rheumatol. Int.*, 2006, 26:340-347).

Os compostos da presente invenção aqui revelados proporcionam redução benéfica de inflamação. Os compostos da presente invenção aqui revelados proporcionam redução benéfica de uma resposta inflamatória benéfica associada com uma doença inflamatória. Consequentemente, em algumas concretizações, a presente invenção proporciona métodos para reduzir inflamação em um paciente em necessidade deste, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI2 aqui revelado. Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona métodos para diminuir produção de IL-12, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, MIP-1 α ou MCP-1 em um paciente em necessidade deste, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI2 aqui revelado. Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona métodos para diminuição de produção de TNF- α em um paciente em necessidade deste, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI2 aqui revelado. Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona métodos para aumento de produção de IL-10 em um paciente em necessidade deste, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI2 aqui revelado. Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona métodos para reduzir uma resposta inflamatória nociva associada com uma doença inflamatória em um

- paciente em necessidade deste, compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI₂ aqui revelado. Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona métodos para tratar uma doença inflamatória ou um sintoma desta em um paciente
- 5 em necessidade do tratamento compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI₂ aqui revelado. Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona métodos para tratar uma doença inflamatória ou um sintoma desta em um paciente em ne-
- 10 cessidade do tratamento compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI₂ aqui revelado. Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona métodos para tratar uma doença inflamatória ou um sintoma desta em um paciente em ne-
- 15 cessidade do tratamento compreendendo administrar ao paciente uma composição compreendendo um agonístico de receptor PGI₂ aqui revelado, no qual a doença inflamatória é selecionada do grupo consistindo em psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplan-
- 20 te, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes (incluindo diabetes tipo 1 e tipo 2), sepsia, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), e asma.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

- Um outro aspecto da presente invenção pertence a composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos conforme descritos aqui e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Como concretiza-
- 25 ções pertencem a composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável.

- Como concretizações da presente invenção incluem um método de produção de uma composição farmacêutica compreendendo mistura de pelo menos um composto de acordo com qualquer das concretizações de
- 30 composto aqui reveladas e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Formulações podem ser preparadas por qualquer método adequado, tipicamente por mistura uniformemente do(s) composto(s) ativo(s)

com líquidos ou veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, nas proporções requeridas e, em seguida, se necessário, formando a mistura resultante em uma forma desejada.

Excipientes convencionais, tais como agentes de ligação, cargas, agentes de umedecimento aceitáveis, lubrificantes de comprimido agem e desintegrantes podem ser usados em comprimidos e cápsulas para administração oral. Preparações líquidas para administração oral podem estar na forma de soluções, emulsões, suspensões aquosas ou oleosas e xaropes. Alternativamente, as preparações orais podem estar na forma de pó seco que podem ser reconstituídas com água ou outro veículo líquido adequado antes de uso. Aditivos adicionais tais como agentes de suspensão ou emulsificação, veículos não-aquosos (incluindo óleos comestíveis), conservantes e flavorizantes e colorantes podem ser adicionados às preparações líquidas. Formas de dosagem parenterais podem ser preparadas por dissolução do composto da invenção em um veículo líquido adequado e esterilização de uma solução antes de enchimento e vedação de um frasco apropriado ou ampola. Existem apenas poucos exemplos dos muitos métodos apropriados bem-conhecidos na técnica para preparação de formas de dosagem.

Um composto da presente invenção pode ser formulado nas composições farmacêuticas usando-se técnicas bem-conhecidas na técnica anterior. Veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados, para um daqueles aqui mencionados, são conhecidos na técnica; por exemplo, ver Remington, *The Science e Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*)

Enquanto é possível que para uso na profilaxia ou tratamento, um composto da invenção pode, em um uso alternativo, ser administrado como um químico bruto ou puro, é preferivelmente, contudo, apresentar o composto ou ingrediente ativo como formulação farmacêutica ou composição adicionalmente compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção desse modo adicionalmente proporciona formulações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção ou um sal

farmaceuticamente aceitável, solvato, hidrato ou derivado destes junto com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis destes e/ou ingredientes profiláticos. O(s) veículo(s) deve(m) ser "aceitável(is)" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não nocivo ao recipiente deste. Procedimentos típicos para produção e identificação de hidratos e solvatos adequados, para um daqueles aqui mencionados, são bem-conhecidos àqueles na técnica; ver, por exemplo, páginas 202-209 de K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," em: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999, incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Formulações farmacêuticas incluem aquelas adequadas para administração oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal ou parenteral (incluindo intramuscular, subcutânea e intravenosa) ou em uma forma adequada para administração por inalação, insuflação ou por um emplastro transdermal. Emplastros transdermais dispensam um fármaco a uma taxa controlada por apresentação do fármaco por absorção em uma maneira eficiente com uma degradação mínima do fármaco. Tipicamente, emplastros transdermais compreendem uma camada impermeável, um adesivo sensível de pressão simples e uma camada protetora removível com um revestimento de liberação. Um técnico no assunto compreenderá e apreciará as técnicas apropriadas para manufaturamento de um emplastro transdermal eficaz desejado baseado nas necessidades do técnico.

Os compostos da invenção, juntos com um adjuvante convencional, veículo ou diluente podem, desse modo, ser colocados na forma de formulações farmacêuticas e dosagens unitárias destas e em tal forma podem ser empregados como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas preenchidas, ou líquidos tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, géis ou cápsulas preenchidas com os mesmos, todos para uso oral, na forma de supositórios para administração retal; ou na forma de soluções injetáveis estéreis para uso parenteral (incluindo subcutâneo). Tais composições farmacêuticas e formas de dosagem unitárias destas podem compreender

ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ativos adicionais ou princípios e tais formas de dosagem unitárias podem conter qualquer quantidade efetiva do ingrediente ativo comensurada com a faixa de dosagem diária pretendida a ser empregada.

- 5 Para administração oral, a composição farmacêutica pode estar na forma de, por exemplo, um comprimido, cápsula, suspensão ou líquido. A composição farmacêutica é preferivelmente produzida na forma de uma dosagem unitária contendo uma quantidade particular do ingrediente ativo. Exemplos de tais dosagens unitárias são cápsulas, comprimidos, pós, grânulos ou uma suspensão, com aditivos convencionais tais como lactose, manitol, amido de milho ou amido de batata; com ligantes tais como celulose cristalina, derivados de celulose, acácia, amido de milho ou gelatinas; com desintegradores tais como amido de milho, amido de batata ou sódio carboximetil-celulose; e com lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio.
- 10
- 15 O ingrediente ativo pode também ser administrado por injeção como uma composição na qual, por exemplo, solução salina, dextrose ou água podem ser usadas como um veículo farmacêuticamente aceitável adequado.

- Os compostos da presente invenção ou um solvato, hidrato ou derivado fisiologicamente funcional deste podem ser usados como ingredientes ativos de composições farmacêuticas, especificamente como moduladores de receptor PGI₂. Pelo termo "ingrediente ativo" é definido no contexto de uma "composição farmacêutica" e é pretendido para significar um componente de uma composição farmacêutica que proporciona o efeito farmacológico primário, conforme oposto a um "ingrediente inativo" que seria geralmente reconhecido como não proporcionando benefício farmacêutico.
- 20
- 25

- A dose quando usando-se os compostos da presente invenção pode variar dentro de limites amplos e como é costumeiro e é conhecido ao técnico, é para ser adaptado às condições do indivíduo em cada caso individual. Ela depende, por exemplo, da natureza e severidade da doença a ser tratada, da condição do paciente, e do composto empregado ou de se um estado de doença agudo ou crônico é tratado ou profilaxia é conduzida ou de se compostos ativos adicionais são administrados em adição aos compostos
- 30

da presente invenção. Doses representativas da presente invenção incluem, mas não estão limitadas a, cerca de 0,001 mg a cerca de 5000 mg, cerca de 0,001 mg a cerca de 2500 mg, cerca de 0,001 mg a cerca de 1000 mg, 0,001 mg a cerca de 500 mg, 0,001 mg a cerca de 250 mg, cerca de 0,001 mg a 100 mg, cerca de 0,001 mg a cerca de 50 mg e cerca de 0,001 mg a cerca de 25 mg. Doses múltiplas pode ser administradas durante o dia, especialmente quando quantidades relativamente grandes são de fato para serem necessárias, por exemplo 2, 3 ou 4 doses. Dependendo do e como de fato apropriado a partir do médico ou pessoa que cuida do paciente, pode ser necessário desviar para cima ou para baixo a partir das doses aqui descritas.

A quantidade de ingrediente ativo, ou sal ativo ou derivado destes, requerida para uso no tratamento variará não somente com o sal selecionado particular, mas também com a via de administração, a natureza da condição sendo tratada e a idade e condição do paciente e estará ultimamente na discreção do médico atendente ou clínico. Em geral, um técnico no assunto compreende como extrapolar dados *in vivo* em um sistema de modelo, tipicamente um modelo de animal, para outro, tal como um ser humano. Em algumas circunstâncias, estas extrapolações podem meramente ser baseadas no peso do modelo de animal em comparação a outro, tal como um mamífero, preferivelmente um ser humano, contudo, mais frequentemente, estas extrapolações não são simplesmente baseadas nos pesos, mas preferivelmente incorporam uma variedade de fatores. Fatores representativos incluem o tipo, idade, peso, sexo, dieta e condição médica do paciente, a severidade da doença, a via de administração, considerações farmacológicas tais como a atividade, eficácia, perfis farmacocinéticos e de toxicologia do composto particular empregado, se um sistema de distribuição de fármaco é utilizado, ou se um estado de doença agudo ou crônico está sendo tratado ou profilaxia é conduzida ou em se compostos ativos adicionais são administrados em adição aos compostos da presente invenção e como parte de uma combinação de fármaco. O regime de dosagem para tratamento de uma condição de doença com os compostos e/ou composições desta inven-

ção é selecionado de acordo com uma variedade de fatores conforme citado acima. Desse modo, o regime de dosagem atual empregado pode variar amplamente e, portanto, pode desviar de um regime de dosagem preferido e um técnico no assunto reconhecerá que dosagem e regime de dosagem fora destas faixas típicas podem ser testados e, onde apropriado, podem ser usados nos métodos desta invenção.

A dose desejada pode convenientemente ser apresentada em uma dose única ou como doses divididas administradas a intervalos apropriados, por exemplo, como dois, três, quatro ou mais subdoses por dia. A própria subdose pode ser adicionalmente dividida, por exemplo, em um número de administrações espaçadas levemente discretas. A dose diária pode ser dividida, especialmente quando quantidades relativamente grandes são administradas como de fato apropriado, em várias, por exemplo, 2, 3 ou 4 partes de administrações. Se apropriado, dependendo do comportamento individual, pode ser necessário desviar para cima ou para baixo da dose diária indicada.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma ampla variedade de formas de dosagem oral e parenteral. Será óbvio àqueles técnicos no assunto que as seguintes formas de dosagem podem compreender, como componente ativo, ou um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou hidrato de um composto da invenção.

Para preparação de composições farmacêuticas a partir dos compostos da presente invenção, a seleção de um veículo farmaceuticamente aceitável adequado pode ser ou sólida, líquida ou uma mistura de ambos. Preparações de forma sólida incluem pós, comprimidos, pilulas, cápsulas, cachês, supositórios e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também agir como diluentes, agentes flavorizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, conservantes, agentes de desintegração de comprimido, ou um material de encapsulamento.

Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido que está em

uma mistura com o componente ativo finamente dividido.

Em comprimidos, o componente ativo é misturado com o veículo tendo a capacidade de ligação necessária em proporções adequadas e comparadas a faixa e tamanho desejados.

- 5 Os pós e comprimidos podem conter quantidades de percentagem variantes do composto ativo. Uma quantidade representativa em um pó pode conter de 0,5 a cerca de 90 por cento do composto ativo; contudo, um técnico conheceria quando quantidades fora desta faixa são necessárias. Veículos adequados para pós e comprimidos são carbonato de magnésio, 10 estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera de baixa fusão, manteiga de cacau e similares. O termo "preparação" é pretendido para incluir a formulação do composto ativo com material de encapsulamento como veículo proporcionando uma cápsula em que o componente 15 ativo, com ou sem veículos, é circundado por um veículo, que está, desse modo, em associação com o mesmo. Similarmente, cápsulas e drágeas são incluídos. Comprimidos, pós, cápsulas, pilulas, cápsulas e drágeas podem ser usados como formas sólidas adequadas para administração oral.

- Para preparação supositórios, uma cera de baixa fusão, tal como 20 uma mistura de glicerídeos de ácido graxo ou manteiga de cacau, é primeiro derretida e o componente ativo é disperso homogeneamente no mesmo, como por agitação. A mistura homogênea fundida é, em seguida, derramada em moldes de tamanho conveniente, permitidas resfriar e, desse modo, solidificar.

- 25 Formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou sprays contendo em adição ao ingrediente ativo tais veículos como são conhecidos na técnica para serem apropriados.

- Preparações de forma líquida incluem soluções, suspensões e 30 emulsões, por exemplo, água ou soluções de água-propileno glicol. Por exemplo, preparações líquidas de injeção parenteral podem ser formuladas como soluções em solução aquosa de polietileno glicol. Preparações injetá-

veis, por exemplo, suspensões estéreis injetáveis aquosas ou oleaginosas podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando-se agentes de dispersão ou de umedecimento adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução injetável estéril ou suspensão em um diluente parenteralmente aceitável não-tóxico ou sol-
5 vente, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Em adição, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de sus-
10 pensão. Para esta proposta qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Em adição, ácidos graxos tais como ácido oleico acham uso na preparação de injetáveis.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem, desse modo, ser formulados para administração parenteral (por exemplo, por
15 injeção, for exemplo, injeção de massa ou infusão contínua) e podem ser apresentados em uma forma de dose unitária em ampolas, seringas pré-enchidas, infusão de volume pequeno ou em recipientes de multidose com um conservante adicionado. As composições farmacêuticas podem tomar formas tais como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos
20 ou aquosos e podem conter agentes formulatórios tais como agentes de suspensão, de estabilização e/ou de dispersão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó, obtido por isolamento asséptico de sólido estéril ou por liofilização de solução, para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril livre de pirogênio, antes de uso.

25 Formulações aquosas adequadas para uso oral podem ser preparadas por dissolução ou suspensão do componente ativo em água e adição de colorantes, flavorizantes, agentes de estabilização e de espessamento adequados, conforme desejado.

Suspensões aquosas adequados para uso oral podem ser pro-
30 duzidas por dispersão do componente ativo finamente dividido em água com material viscoso, tal como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, ou outros agentes de suspensão bem-

conhecidos.

Também incluídas estão preparações de forma sólida que são pretendidas para serem convertidas, brevemente antes de uso, em preparações de forma líquida para administração oral. Tais formas líquidas incluem
5 soluções, suspensões e emulsões. Estas preparações podem conter, em adição ao componente ativo, colorantes, flavorizantes, estabilizadores, tampões, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessadores, agentes de solubilização, e similares.

Para administração tópica à epiderme os compostos de acordo
10 com a invenção podem ser formulados como unguentos, cremes ou loções, ou como um emplastro transdermal.

Unguentos e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base oleosa ou aquosa com a adição de agentes de espessamento e/ou de gelificação adequados. Loções podem ser formuladas com uma ba-
15 se aquosa ou oleosa e em geral também conterá um ou mais agentes de emulsificação, agentes de estabilização, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes de espessamento, ou agentes de coloração.

Formulações adequadas para administração tópica na boca incluem drágeas compreendendo agente ativo em uma base flavorizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e lavadores de boca compreendendo o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

Soluções ou suspensões são aplicadas diretamente à cavidade
25 nasal por meios convencionais, por exemplo, com um pingador, pipeta ou spray. As formulações podem ser proporcionadas em forma única ou de multidoses. No último caso de um pingador ou pipeta, isto pode ser alcançado pela administração ao paciente de um volume apropriado predeterminado de uma solução ou suspensão. No caso de um spray, isto pode ser alcançado,
30 por exemplo, por meio de uma bomba de spray de atomização de medição.

A administração ao trato respiratório pode também ser alcançada por meio de uma formulação de aerossol em que o ingrediente ativo é

proporcionado em um pacote pressurizado com um propelente adequado. Se os compostos da presente invenção ou composições farmacêuticas compreendendo os mesmos são administradas como aerossóis, por exemplo, como aerossóis nasais ou por inalação, isto pode ser efetuado, por exemplo, usando-se um spray, um nebulizador, um nebulizador de bomba, um aparelho de inalação, um inalador medido ou um inalador de pó seco. Formas farmacêuticas para administração dos compostos da presente invenção como um aerossol podem ser preparadas por processos bem-conhecidos ao técnico no assunto. Para sua preparação, por exemplo, soluções ou dispersões dos compostos da presente invenção em água, misturas de água/álcool ou soluções salinas adequadas podem ser empregados usando-se aditivos costumeiros, por exemplo, álcool benzílico ou outros conservantes adequados, intensificadores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, solubilizadores, dispersantes e outros e, se apropriado, propelentes costumeiros, por exemplo, incluem dióxido de carbono, CFCs, tais como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, ou diclorotetrafluoretano; e similares. O aerossol pode convenientemente também conter um tensoativo tal como lecitina. A dose de fármaco pode ser controlada pela provisão de uma válvula medida.

Nas formulações pretendidas para administração ao trato respiratório, incluindo formulações intranasais, o composto terá geralmente um tamanho de partícula pequeno, por exemplo, da ordem de 10 microns ou menos. Tal tamanho de partícula pode ser obtido por meios conhecidos na técnica, por exemplo, por micronização. Quando desejado, formulações adaptadas para dar liberação sustentada do ingrediente ativo podem ser empregadas.

Alternativamente os ingredientes ativos podem ser proporcionados na forma de pó seco, por exemplo, uma mistura de pó do composto em uma base de pó adequada tal como lactose, amido, derivados de amido tais como hidroxipropilmetil celulose e polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente o veículo em pó formará um gel na cavidade nasal. A composição em pó pode ser apresentada na forma de dose unitária, por exemplo, em cápsu-

las ou cartuchos de, por exemplo, gelatina, ou pacotes de bolha do qual o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

As preparações farmacêuticas são preferivelmente em formas de dosagem unitárias. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação acondicionada, o pacote contendo quantidades discretas de preparação, tal como comprimidos acondicionados, cápsulas e pós em frascos ou ampolas. Também, a forma de dosagem unitária pode ser uma cápsula, comprimido, cápsula, ou drágea em si, ou pode ser o número apropriado de qualquer destes na forma acondicionada.

Comprimidos ou cápsulas para administração oral e líquidos para administração intravenosa são composições preferidas.

Os compostos de acordo com a invenção podem opcionalmente existir como sais farmacêuticamente aceitáveis incluindo sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis preparados de ácidos não-tóxicos farmacêuticamente aceitáveis incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Ácidos representativos incluem, mas não são limitados a, acético, benzenossulfônico, benzoico, canforsulfônico, cítrico, etenossulfônico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucônico, glutâmico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, oxálico, pamoico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenossulfônico e similares. Certos compostos da presente invenção que contêm um grupo funcional de ácido carboxílico podem opcionalmente existir como sais farmacêuticamente aceitáveis contendo cátions de metal farmacêuticamente aceitáveis, não-tóxicos e cátions derivados de bases orgânicas. Metais representativos incluem, mas não são limitados a, alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, zinco e similares. Em algumas concretizações o metal farmacêuticamente aceitável é sódio. Bases orgânicas representativas incluem, mas não são limitadas a, benzatina (N^1, N^2 -dibenziletano-1,2-diamina), cloroprocaína (2-(dietilamino)etil 4-(cloroamino) benzoato), colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina ((2R,3R,4R,5S)-6-

(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentanol), procaína (2-(dietilamino)etil 4-aminobenzoato), e similares. Certos sais farmacêuticamente aceitáveis são listados em Berge, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977), incorporado aqui por referência em sua totalidade.

- 5 As concretizações da presente invenção incluem toda combinação de um ou mais compostos selecionados dos seguintes grupos e solvatos e hidratos farmacêuticamente aceitáveis destes:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de sódio;

- 10 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de sódio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de sódio;

- 15 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de sódio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de magnésio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de potássio; e

- 20 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de cálcio.

- Os sais de adição de ácidos podem ser obtidos como os produtos diretos de síntese de composto. Na alternativa, a base livre pode ser dissolvida em um solvente adequado contendo o ácido apropriado e o sal isolado por evaporação do solvente ou, de outro modo, separando o sal e solvente. Os compostos desta invenção podem formar solvatos com solventes de peso molecular baixo padrão usando-se métodos conhecidos na técnica.

- Os compostos da presente invenção podem ser convertidos em "profármacos." O termo "profármacos" se refere a compostos que foram modificados com grupos químicos específicos conhecidos na técnica e quando administrados em um indivíduo estes grupos suportam biotransformação para dar o composto de origem. Os profármacos podem, desse modo, ser vis-

tos como compostos da invenção contendo um ou mais grupos protetores não-tóxicos especializados usados em uma maneira transiente para alterar ou eliminar uma propriedade do composto. Em um aspecto geral, o "profármaco" é utilizado para facilitar absorção oral. Uma discussão é proporcionada em T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drug as Novel Delivery Systems* Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; e em *Bioreversible Vehycles in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos dos quais são, desse modo, incorporados por referência em sua totalidade.

5 As concretizações da presente invenção incluem um método de produção de uma composição farmacêutica para "terapia de combinação" compreendendo misturar pelo menos um composto de acordo com qualquer das concretizações de compostos aqui revelados, junto com pelo menos um agente farmacêutico conhecido conforme descrito aqui e um veículo farmacêuticamente aceitável.

15 É notado que quando os moduladores de receptor PGI₂ são utilizados como ingredientes ativos em uma composição farmacêutica, estes não são pretendidos para uso somente em seres humanos, mas, em outros mamíferos não-humanos também. De fato, avanços recentes na área de
20 cuidado da saúde de animal mandam que consideração seja dada para o uso de agentes ativos, tais como moduladores de receptor PGI₂, para o tratamento de uma doença associada a PGI₂ ou distúrbio em animais de companhia (por exemplo, gatos, cães, etc.) e em animais de fazenda (por exemplo, vacas, galinhas, peixe, etc). Aqueles técnicos no assunto são prontamente creditados com a compreensão da utilidade de tais compostos em tais
25 ajustes.

HIDRATOS E SOLVATOS

30 É compreendido que quando a frase "sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e hidratos" é usada em referência a uma fórmula particular aqui, é pretendido envolver solvatos e/ou hidratos de compostos da fórmula particular, sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos da fórmula particular, bem como solvatos e/ou hidratos de sais farmacêuticamente acei-

táveis de compostos da fórmula particular. É também compreendido por um técnico no assunto que hidratos são um subgênero de solvatos.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma ampla variedade de formas oral e parenteral. Será aparente àqueles técnicos no assunto que as seguintes formas de dosagem podem compreender, como o componente ativo, ou um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável ou como um solvato ou hidrato deste. Além disso, vários hidratos e solvatos dos compostos da invenção e seus sais encontrarão uso como intermediários na manufatura de composições farmacêuticas. Procedimentos típicos para produção e identificação de hidratos e solvatos adequados, fora daqueles aqui mencionados, são bem-conhecidos àqueles técnicos no assunto; ver, por exemplo, páginas 202-209 de K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," em: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999, aqui incorporados por referência em sua totalidade. Consequentemente, um aspecto da presente invenção pertence a hidratos e solvatos de compostos da presente invenção e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, conforme aqui descritos, que podem ser isolados e caracterizados por métodos conhecidos na técnica, tais como análise termogravimétrica (TGA), espectroscopia de massa-TGA, espectroscopia de TGA-Infravermelho, difração de raios X de pó (PXRD), titulação de Karl Fisher, difração de raios X de alta resolução, e similares. Existem várias entidades comerciais que proporcionam serviços rápidos e eficientes para identificação de solvatos e hidratos em uma base de rotina. Companhias exemplo que oferecem estes serviços incluem Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) e Aptuit (Greenwich, CT).

As concretizações da presente invenção incluem toda combinação de um ou mais solvatos ou hidratos selecionados do seguinte grupo:

30 hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio;

 hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)

ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio;

isopropanol solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de magnésio;

isopropanol solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de potássio; e

isopropanol solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de cálcio.

Certos solvatos e hidratos de compostos da presente invenção são descritos nos Exemplos 1.107 a 1.111.

10 FORMAS CRISTALINAS

Um aspecto adicional da presente invenção pertence a uma forma cristalina (Forma 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio (o sal de sódio do Composto 22). Forma 1 do sal de sódio do Composto 22 pode ser identificada por sua assinatura de estado sólido única com relação a, por exemplo, calorimetria de varredura diferencial (DSC), difração de pó de raiosX (PXRD), e outros métodos de estado sólido. Caracterização adicional com relação à água ou teor de solvente da forma cristalina pode ser medida por qualquer dos seguintes métodos, por exemplo, análise termogravimétrica (TGA), DSC e similares.

Para DSC, é conhecido que as temperaturas observadas dependerão da pureza da amostra, da taxa de mudança de temperatura, bem como técnica de preparação de amostra e instrumento particular empregado. Desse modo, os valores reportados aqui se relacionam a termogramas de DSC que podem variar por mais ou menos cerca de 6°C. Os valores aqui reportados se relacionam a termogramas de DSC que podem também variar por mais ou menos cerca de 20 joules por grama. Para PXRD, as intensidades relativas dos picos podem variar, dependendo da técnica de preparação de amostra, do procedimento de montagem de amostra e do instrumento particular empregado. Além disso, variação de instrumento e outros fatores podem frequentemente afetar os valores de 2θ . Portanto, as transferências de pico de modelos de difração podem variar por mais ou menos cerca de 0,2 °2 θ . Para TGA, as características aqui reportadas podem variar por mais ou menos

cerca de 5°C. As características de TGA aqui reportadas podem variar por mais ou menos cerca de 2% de mudança de peso devido a, por exemplo, variação da amostra. Caracterização adicional com relação à higroscopicidade da forma cristalina pode ser medida por, por exemplo, sorção de vapor dinâmica (DVS). As características de DVS aqui reportadas podem variar por mais ou menos cerca de 5% de umidade relativa. As características aqui reportadas podem também variar por mais ou menos cerca de 5% de mudança de peso. As propriedades físicas da Forma 1 do sal de sódio do Composto 22 são resumidas na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

	Sal de sódio de Composto 22 (Forma 1)
TGA	Figura 11: < 0,1% de perda de peso abaixo de cerca de 200°C
DSC	Figura 11: temperatura de começo extrapolado: 243°C; temperatura de pico de endoterma: 245°C (máxima); associada a fluxo de calor 105 J/g
PXRD	Figura 9: Picos de $\geq 10\%$ de intensidade relativa a 6,1, 7,5, 9,6, 12,3, 14,5, 19,4, 20,0, 22,1, 23,1 e 23,9 $^{\circ}2\theta$
DVS	Figura 10: absorção de < 0,25% a 90% de umidade relativa

A pequena perda de peso observada nos dados de TGA sugere que a Forma 1 do sal de sódio do Composto 22 é uma forma cristalina não-solvatada anidra. O termograma de DSC adicionalmente revela um endo-
5 terma de fusão com um começo a cerca de 243°C.

Dados de DVS para a forma cristalina da Forma 1 do sal de sódio do Composto 22 revela baixa higroscopicidade, com absorção de menos do que 0,25% a 90% de umidade relativa.

Certos picos de difração de pó de raios X para Forma 1 do sal
10 de sódio do Composto 22 são mostrados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Sal de sódio de Composto 22 (Forma 1)	
PXRD Picos com Intensidade Relativa de 10% ou Mais alto ($^{\circ}2\theta$)	
Posição de Pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidade Relativa (%)
6,1	65
7,5	32
9,6	11
12,3	14
14,5	15
19,4	27
20,0	100

Sal de sódio de Composto 22 (Forma 1)	
PXRD Picos com Intensidade Relativa de 10% ou Mais alto ($^{\circ}2\theta$)	
Posição de Pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidade Relativa (%)
22,1	29
23,1	16
23,9	31

Um aspecto da presente invenção é direcionado a uma forma cristalina (Forma 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio tendo um modelo de difração de pó de raios X compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $20,0^{\circ}$. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de 6° . Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $20,0^{\circ}$ e cerca de $6,1^{\circ}$. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $20,0^{\circ}$ e cerca de $7,5^{\circ}$. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $20,0^{\circ}$, cerca de $6,1^{\circ}$, e cerca de $7,5^{\circ}$. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $20,0^{\circ}$, cerca de $6,1^{\circ}$, cerca de $7,5^{\circ}$, cerca de $23,9^{\circ}$, cerca de $22,1^{\circ}$, cerca de $19,4^{\circ}$, cerca de $23,1^{\circ}$ e cerca de $14,5^{\circ}$. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $20,0^{\circ}$, cerca de $6,1^{\circ}$, cerca de $7,5^{\circ}$, cerca de $23,9^{\circ}$, cerca de $22,1^{\circ}$, cerca de $19,4^{\circ}$, cerca de $23,1^{\circ}$, cerca de $14,5^{\circ}$, cerca de $12,3^{\circ}$ e cerca de $9,6^{\circ}$. Em concretizações ainda adicionais, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX substancialmente conforme mostrado na Figura 9, no qual por "substancialmente" é significativo que os picos reportados podem variar por cerca de $\pm 0,2^{\circ}2\theta$.

Em algumas concretizações, a forma cristalina (Forma 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acetato

de sódio tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma com uma temperatura de começo extrapolada entre cerca de 235°C e cerca de 250°C. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma com uma temperatura de começo extrapolada a cerca de 243°C. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma com uma temperatura de pico entre cerca de 237°C e cerca de 252°C. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma com uma temperatura de pico a cerca de 245°C. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma com um fluxo de calor associado de cerca de 105 joules por grama. Em outras concretizações, a forma cristalina tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial substancialmente conforme mostrado na Figura 11, no qual por "substancialmente" é significativo que as características de DSC reportadas podem variar por cerca de $\pm 4^\circ\text{C}$.

Em algumas concretizações, a forma cristalina (Forma 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi) acetato de sódio tem um perfil de sorção de vapor dinâmico substancialmente conforme mostrado na Figura 10, no qual por "substancialmente" é significativo que as características de DVS reportadas podem variar por cerca de $\pm 5\%$ de umidade relativa.

Em algumas concretizações, a forma cristalina (Forma 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi) acetato de sódio tem um perfil de análise termogravimétrica substancialmente conforme mostrado na Figura 11, no qual por "substancialmente" é significativo que as características de TGA reportadas podem variar por cerca de $\pm 5^\circ\text{C}$.

A forma cristalina (Forma 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio, o sal de sódio do Composto 22 aqui descrito, pode ser preparado por qualquer dos procedi-

mentos adequados conhecidos na técnica para preparação de polimorfos cristalinos. Em algumas concretizações, a Forma 1 do sal de sódio do Composto 22 pode ser preparada conforme descrito no Exemplo 1.106. Em algumas concretizações, a Forma 1 do sal de sódio do Composto 22 pode ser preparada por aquecimento de sal de sódio cristalino do Composto 22, contendo uma ou mais formas cristalinas outras do que a Forma 1. Em algumas concretizações, a Forma 1 do sal de sódio do Composto 22 pode ser preparada por recristalização cristalina de sal de sódio do Composto 22, contendo uma ou mais formas cristalinas outras do que a Forma 1 do sal de sódio do Composto 22.

Um aspecto adicional da presente invenção pertence a uma forma cristalina de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 22). A forma cristalina do Composto 22 da presente invenção pode ser identificada por sua assinatura de estado sólido única com relação a, por exemplo, calorimetria de varredura diferencial (DSC), difração de pó de raiosX (PXRD), e outros métodos de estado sólido. Caracterização adicional com relação à água ou teor de solvente da forma cristalina pode ser medida por qualquer dos seguintes métodos, por exemplo, análise termogravimétrica (TGA), DSC e similares. Para DSC, é conhecido que as temperaturas observadas dependerão da pureza da amostra, da taxa de mudança de temperatura, bem como da técnica de preparação de amostra e do instrumento particular empregado. Desse modo, os valores aqui reportados se relacionam a termogramas de DSC que podem variar por mais ou menos cerca de 6°C. Os valores aqui reportados se relacionam a termogramas de DSC que podem também variar por mais ou menos cerca de 20 joules por grama. Para PXRD, as intensidades relativas dos picos podem variar, dependendo da técnica de preparação de amostra, o procedimento de montagem da amostra e o instrumento particular empregado. Além disso, variação de instrumento e outros fatores podem frequentemente afetar os valores de 2θ . Portanto, as transferências de pico de modelos de difração podem variar por mais ou menos cerca de $0,2^\circ 2\theta$. Para TGA, as características aqui reportadas podem variar por mais ou menos cerca de 5°C. As ca-

características de TGA aqui reportadas podem também variar por mais ou menos cerca de 2% de mudança de peso devido a, por exemplo, variação de amostra. Caracterização adicional com relação à higroscopicidade da forma cristalina pode ser medida por, for exemplo, sorção de vapor dinâmica (DVS). As propriedades físicas da forma cristalina do Composto 22 da presente invenção são resumidas na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3

	Forma cristalina de Composto 22
TGA	Figura 26: Perda de peso insignificante abaixo de cerca de 128°C
DSC	Figura 26: temperatura de começo extrapolada: 128°C; temperatura de pico de endoderma: 129°C (máxima); associada a fluxo de calor 109 J/g
PXRD	Figura 27: Picos de $\geq 8\%$ de intensidade relativa a 8,9, 10,8, 11,9, 15,2, 16,4, 16,9, 18,9, 20,3, 20,7 e 21,5 °2 θ

A perda de peso insignificante nos dados de TGA sugere que a forma cristalina do Composto 22 da presente invenção é uma forma cristalina não-solvatada anidra. O termograma de DSC adicionalmente revela uma endoterma de fusão com um começo a cerca de 128°C.

Certos picos de difração de pó de raios X para a forma cristalina do Composto 22 da presente invenção são mostrados na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4

Composto 22 Forma cristalina PXRD Picos com Intensidade Relativa de 8% ou Mais Alta ($^{\circ}2\theta$)	
Posição de Pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidade Relativa (%)
8,9	8
10,8	19
11,9	29
15,2	9
16,4	49
16,8	63
18,9	84
20,3	34
20,7	62
21,5	100

Um aspecto da presente invenção é direcionado a uma forma cristalina de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclohexil) metóxi)acético tendo um Modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $21,5^{\circ}$. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $18,9^{\circ}$. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $21,5^{\circ}$, e cerca de $18,9^{\circ}$. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $21,5^{\circ}$ e cerca de $20,7^{\circ}$. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $21,5^{\circ}$, cerca de $18,9^{\circ}$, e cerca de $20,7^{\circ}$. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de $21,5^{\circ}$, cerca de $18,9^{\circ}$, cerca de $20,7^{\circ}$, cerca de $16,9^{\circ}$, cerca de $16,4^{\circ}$, cerca de $20,3^{\circ}$, cerca de

11,9° e cerca de 10,8. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX compreendendo um pico, em termos de 2θ , a cerca de 18,9°, cerca de 20,7°, cerca de 16,9°, cerca de 16,4°, cerca de 20,3°, cerca de 11,9°, cerca de 10,8°, cerca de 15,2° e cerca de 8,9°.

- 5 Em concretizações ainda adicionais, a forma cristalina tem um modelo de difração de pó de raiosX substancialmente conforme mostrado na Figura 27, no qual por "substancialmente" é significativo que os picos reportados podem variar por cerca de $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

- Em algumas concretizações, a forma cristalina de ácido 2-
 10 (((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma com uma temperatura de começo extrapolada entre cerca de 120°C e cerca de 135°C. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo
 15 uma endoterma com uma temperatura de começo extrapolada a cerca de 128°C. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma com uma temperatura de pico entre cerca de 121°C e cerca de 136°C. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um termograma de calorime-
 20 tria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma com uma temperatura de pico a cerca de 129°C. Em algumas concretizações, a forma cristalina tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial compreendendo uma endoterma com um fluxo de calor associado de cerca de 109 joules por grama. Em outras concretizações, a forma cristalina tem um
 25 termograma de calorimetria de varredura diferencial substancialmente conforme mostrado na Figura 26, no qual por "substancialmente" é significativo que as características de DSC reportadas podem variar por cerca de $\pm 4^\circ\text{C}$.

- Em algumas concretizações, a forma cristalina de ácido 2-
 (((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético
 30 tem um perfil de análise termogravimétrica substancialmente conforme mostrado na Figura 28, no qual por "substancialmente" é significativo que as características de TGA reportadas podem variar por cerca de $\pm 5^\circ\text{C}$.

A forma cristalina de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético, Composto 22, aqui descrita, pode ser preparada por qualquer dos procedimentos adequados conhecidos na técnica para preparação de polimorfos cristalinos. Em algumas concretizações a forma cristalina do Composto 22 da presente invenção pode ser preparada conforme descrito no Exemplo 1.115. Em algumas concretizações, a forma cristalina do Composto 22 da presente invenção pode ser preparada por aquecimento de Composto 22 cristalino, contendo uma ou mais formas cristalinas outras do que a forma cristalina do Composto 22 da presente invenção. Em algumas concretizações, a forma cristalina do Composto 22 da presente invenção pode ser preparada por recristalização cristalina do Composto 22, contendo uma ou mais formas cristalinas outras do que a forma cristalina do Composto 22 da presente invenção.

Composições Contendo Formas cristalinas da presente invenção

A presente invenção adicionalmente proporciona composições contendo a forma cristalina (Forma 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil) (fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio, o sal de sódio do Composto 22 aqui descrito.

Em algumas concretizações, as composições da invenção incluem pelo menos cerca de 1, cerca de 5, cerca de 10, cerca de 20, cerca de 30, ou cerca de 40% por peso de Forma 1 do sal de sódio do Composto 22.

Em algumas concretizações, as composições da invenção incluem pelo menos cerca de 50, cerca de 60, cerca de 70, cerca de 80, cerca de 90, cerca de 95, cerca de 96, cerca de 97, cerca de 98, ou cerca de 99% por peso de Forma 1 do sal de sódio do Composto 22.

Em algumas concretizações, composições da invenção incluem Forma 1 do sal de sódio do Composto 22 e um veículo farmacologicamente aceitável.

A presente invenção adicionalmente proporciona composições contendo a forma cristalina de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético, Composto 22, aqui descrita.

Em algumas concretizações, as composições da invenção inclu-

em pelo menos cerca de 1, cerca de 5, cerca de 10, cerca de 20, cerca de 30, ou cerca de 40% por peso da forma cristalina do Composto 22 da presente invenção.

5 Em algumas concretizações, as composições da invenção incluem pelo menos cerca de 50, cerca de 60, cerca de 70, cerca de 80, cerca de 90, cerca de 95, cerca de 96, cerca de 97, cerca de 98, ou cerca de 99% por peso da forma cristalina do Composto 22 da presente invenção.

10 Em algumas concretizações, composições da invenção incluem a forma cristalina do Composto 22 da presente invenção e um veículo farmacologicamente aceitável.

PROCESSOS DA PRESENTE INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada, *entre outros*, a processos e intermediários para a preparação de derivados de ciclo-hexano que são úteis no tratamento de: hipertensão arterial pulmonar (PAH); PAH idiopática; PAH familiar; PAH associada com: uma doença vascular de colágeno, uma doença de coração congênita, hipertensão portal, infecção de HIV, ingestão de um fármaco ou toxina, telangiectasia hemorrágica hereditária, esplenectomia, doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD) ou hemangiomatose pulmonar capilar (PCH); PAH com envolvimento significativo venoso ou capilar; agregação de plaqueta; doença de artéria coronária; infarto do miocárdio; ataque isquêmico transitório; angina; acidente vascular cerebral; dano de isquemia-reperfusão; reestenose; fibrilação atrial; formação de coágulo sanguíneo em uma angioplastia ou cirurgia de bypass coronária individual ou em um indivíduo que sofre de fibrilação atrial; aterotrombose; asma ou um sintoma destes; um distúrbio relacionado a diabetes tais como neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética ou retinopatia diabética; glaucoma ou outra doença do olho com pressão anormal intraocular; hipertensão; inflamação; psoríase; artrite psoriática; artrite reumatoide; doença de Crohn; rejeição de transplante; esclerose múltipla; lúpus eritematoso sistêmico (SLE); colite ulcerativa; aterosclerose; acne; diabetes tipo 1; diabetes tipo 2; sepsia; e distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD).

25
30

Os processos aqui descritos podem ser monitorados de acordo

com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, formação de produto pode ser monitorada por meios espectroscópicos, tais como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^1H ou ^{13}C), espectroscopia de infravermelho, espectrofotometria (por exemplo, visível a UV), ou espectroscopia de massa, ou por cromatografia tais como cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) ou cromatografia de camada delgada.

Em algumas concretizações, preparação de compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade para proteção e desproteção, e a seleção de grupos de proteção apropriados pode ser prontamente determinada por um técnico no assunto. A química de grupos de proteção pode ser encontrada, por exemplo, em Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, 1999, que é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

As reações dos processos aqui descritos podem ser efetuadas em solventes adequados que podem ser prontamente selecionados por um técnico no assunto de síntese orgânica. Solventes adequados podem ser substancialmente não-reativos com os materiais de partida (reagentes), os intermediários, ou produtos na temperatura a qual as reações são efetuadas, por exemplo, temperaturas que podem variar de temperatura de congelamento do solvente à temperatura de ebulição do solvente. Uma dada reação pode ser efetuada em um solvente ou uma mistura de mais do que um solvente. Dependendo da etapa de reação particular, solventes adequados para uma etapa de reação particular podem ser selecionados. Em algumas concretizações, reações podem ser efetuadas na ausência de solvente, tal como quando pelo menos um dos reagentes é um líquido ou gás.

Solventes adequados podem incluir solventes halogenados tais como tetracloreto, bromodiclorometano, dibromoclorometano, bromofórmio, clorofórmio, bromoclorometano, dibromometano, cloreto de butila, diclorometano, tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, hexafluorbenzeno, 1,2,4-triclorobenzeno, o-diclorobenzeno, clorobenzeno, fluorbenzeno, fluortriclorometano, clorotri-

fluorometano, bromotrifluorometano, tetrafluoreto de carbono, diclorofluorometano, clorodifluorometano, trifluorometano, 1,2-diclorotetrafluoretano e hexafluoretano.

5 Solventes de éter adequados incluem: dimetoximetano, tetra-
hidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, dietil éter, etileno glicol dimetil
éter, etileno glicol dietil éter, dietileno glicol dimetil éter, dietileno glicol dietil
éter, trietileno glicol dimetil éter, anisol, ou *t*-butil metil éter.

Solventes próticos adequados podem incluir, por meio de exem-
plo e sem limitação, água, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoretanol, 2,2,2-
10 trifluoretanol, etileno glicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-
butanol, 2-butanol, álcool *i*-butílico, álcool *t*-butílico, 2-etoxietanol, dietileno
glicol, 1-, 2-, ou 3- pentanol, álcool neo-pentílico, álcool *t*-pentílico, dietileno
glicol monometil éter, dietileno glicol monoetil éter, ciclo-hexanol, álcool ben-
zilico, fenol, ou glicerol.

15 Solventes apróticos adequados podem incluir, por meio de e-
xemplo e sem limitação, tetra-hidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-
dimetilacetamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1*H*)-pirimidinona, 1,3-
dimetil-2-imidazolidinona, *N*-metilpirrolidinona, formamida, *N*-metilacetamida,
N-metilformamida, acetonitrila, dimetil sulfóxido, propionitrila, formiato de eti-
20 la, acetato de metila, hexacloroacetona, acetona, etil metil cetona, acetato de
etila, sulfolana, *N,N*-dimetilpropionamida, tetrametilureia, nitrometano, nitro-
benzeno, ou hexametilfosforamida.

Solventes de hidrocarboneto adequados incluem benzeno, ciclo-
hexano, pentano, hexano, tolueno, ciclo-heptano, metilciclo-hexano, hepta-
25 no, etilbenzeno, *o*-, *m*-, ou *p*-xileno, octano, indano, nonano, ou naftaleno.

Dióxido de carbono supercrítico pode também ser usado como
um solvente.

As reações dos processos aqui descritas podem ser efetuadas a
temperaturas apropriadas que podem ser prontamente determinadas por um
30 técnico no assunto. As temperaturas de reação dependerão de, por exem-
plo, dos pontos de fusão e ebulição dos reagentes e solvente, se presente;
as termodinâmicas de uma reação (por exemplo, reações vigorosamente

exotérmicas podem necessitar de serem efetuadas a temperaturas reduzidas; e as cinéticas de uma reação (por exemplo, uma barreira de energia de alta ativação podem necessitar de temperaturas elevadas).

5 As reações dos processos aqui descritos podem ser efetuadas no ar ou sob uma atmosfera inerte. Tipicamente, reações contendo reagentes ou produtos que são substancialmente reativos com ar podem ser efetuadas usando-se técnicas sintéticas sensíveis a ar que são bem-conhecidas a um técnico no assunto.

10 Em algumas concretizações, preparação de compostos pode envolver a adição de ácidos ou bases para efetuar, por exemplo, catálise de uma reação desejada ou formação de formas de sal tais como sais de adição.

Ácidos exemplos podem ser ácidos inorgânicos ou orgânicos. Ácidos inorgânicos incluem ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e ácido nítrico. Ácidos orgânicos incluem ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido butanoico, ácido etanossulfônico, ácido *p*-tolueno sulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido propiólico, ácido butírico, ácido 2-butinoico, ácido vinil acético, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico e ácido decanoico.

20 Bases exemplo incluem hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de lítio, carbonato de sódio, e carbonato de potássio. Algumas bases fortes exemplos incluem, mas não estão limitadas a, hidróxido, alcóxidos, amidas de metal, hidretos de metal, dialquilamidas de metal e arilaminas, no qual; alcóxidos incluem sais de lítio, sódio e potássio de óxidos de metila, etila e *t*-butila; amidas de metal incluem amida de sódio, amida de potássio e amida de lítio; hidretos de metal incluem hidreto de sódio, hidreto de potássio e hidreto de lítio; e dialquilamidas de metal incluem sais de sódio e potássio de amidas de metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, *t*-butila, trimetilsilila e ciclo-hexila substituídas.

30 Os compostos aqui descritos podem ser assimétricos (por exemplo, tendo um ou mais estereocentros). Todos os estereoisômeros, tais como enantiômeros e diastereômeros, são pretendidos, a menos que de ou-

tro modo indicado. Compostos da presente invenção que contêm átomos de carbono substituídos assimétricos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Métodos de como preparar formas opticamente ativas de materiais de partida opticamente ativas são conhecidos na técnica, tais como
5 por resolução de misturas racêmicas ou por síntese estereosseletiva.

Os processos aqui descritos pode ser estereosseletivos tal que qualquer dada reação começa com um ou mais reagentes quirais enriquecidos em formas de estereoisômero de um produto que é também enriquecido em um estereoisômero. A reação pode ser conduzida tal que o produto de
10 uma reação substancialmente retém um ou mais centros quirais presentes nos materiais de partida. Uma reação pode também ser conduzida tal que o produto de uma reação contém um centro quiral que é substancialmente invertido em relação a um centro quiral correspondente presente nos materiais de partida.

15 A resolução de misturas racêmicas de compostos pode ser efetuada por quaisquer dos métodos numerosos conhecidos na técnica. Um método exemplo inclui recristalização fracional (for exemplo, resolução de sal diastereomérica) usando-se um "ácido de resolução quiral" que é um ácido de formação de sal opticamente ativo. Agentes de resolução adequados
20 para métodos de recristalização fracional são, por exemplo, ácidos opticamente ativos, tais como formas D e L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos tais como ácido β -canforsulfônico. Outros reagentes de resolução adequados para métodos de
25 recristalização fracional incluem formas estereoisomericamente puras de β -metilbenzilamina (por exemplo, formas S e R, ou formas diastereomericamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclo-hexano, e similares.

A resolução de misturas racêmicas pode também ser efetuada-
30 por eluição em uma coluna acondicionada com um agente de resolução opticamente ativo (por exemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). A composição de solvente de eluição adequada pode ser determinada por um técnico no assun-

to.

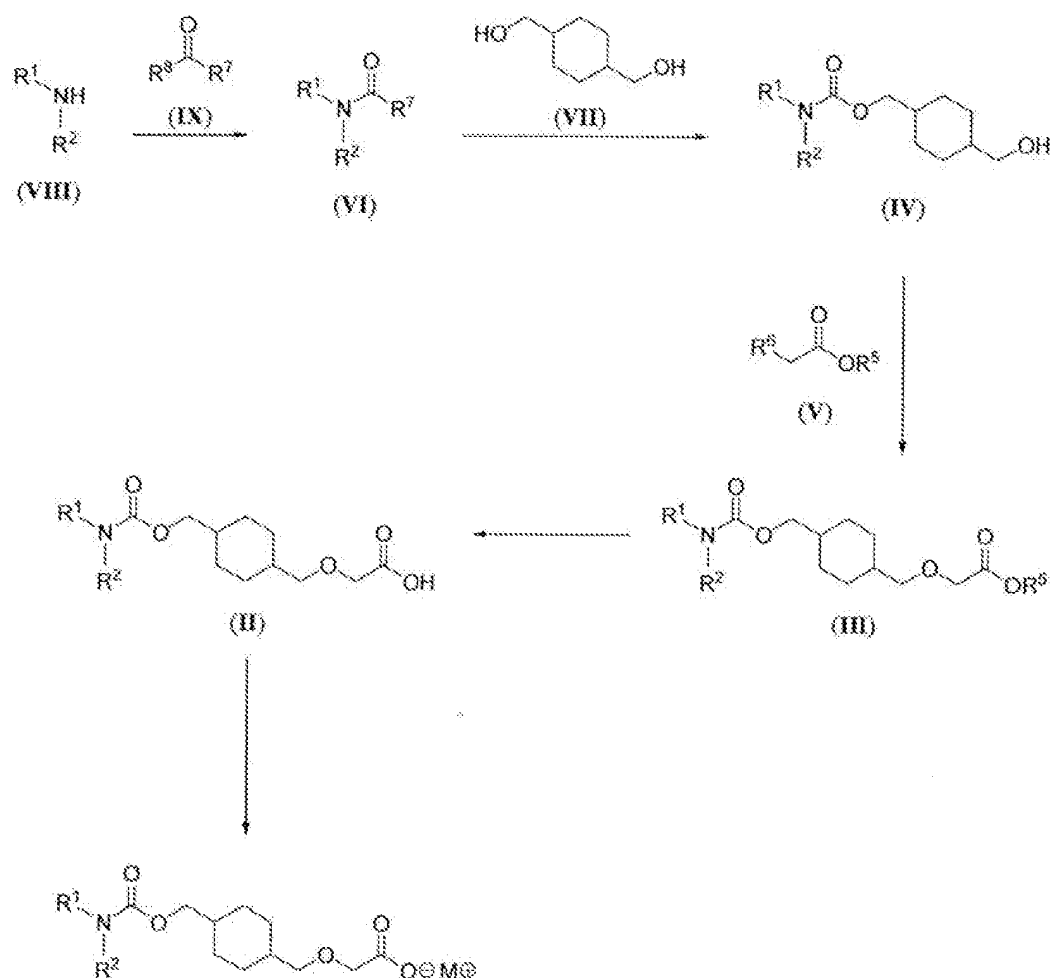
Os compostos da invenção podem também incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos intermediários ou compostos finais. Os isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico, mas números de massa diferentes. Por exemplo, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério.

Os compostos da invenção podem também incluir formas tautoméricas, tais como ceto-enol tautômeros. Formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente travadas em uma forma por substituição apropriada.

Após efetuar preparação de compostos de acordo com os processos aqui descritos, o isolamento usual e operações de purificação tais como concentração, filtração, extração, extração de fase sólida, recristalização, cromatografia, e similares podem ser usadas para isolar os produtos desejados.

Processos exemplos e certos intermediários da presente invenção são mostrados no Esquema I abaixo, no qual cada substituinte dos compostos representados são aqui definidos.

Esquema 1



Um aspecto da presente invenção pertence a processos, tais como aqueles exemplificados pelo Esquema I (*supra*), que envolve compostos de Fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) e (IX) ou formas de sal destes, no qual:

R^1 é selecionado de C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila; cada opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio; e

R^2 é selecionado de: H, C_1 - C_6 alquila e arila; no qual referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alquila e halogênio;

R^5 é C_1 - C_6 alquila;

R^6 é selecionado de: sulfonato de C_1 - C_6 alquilarila, sulfonato de

C₁-C₆ alquila, sulfonato de arila, sulfonato de C₁-C₆ haloalquila e halogênio;

R⁷ é um primeiro grupo de partida;

R⁸ é um segundo grupo de partida; e

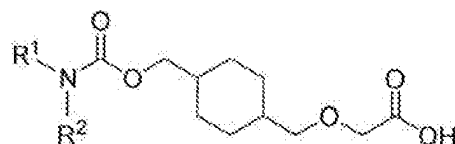
M[⊕] é um cátion de metal ou a cátion derivado de uma base or-

5 gânica.

É apreciado que certas características da invenção, que são, para clareza, descritas no contexto de concretizações separadas, podem também ser providas em combinação em uma concretização única. Inversamente, várias características da invenção, que são, para brevidade, descritas no contexto de uma concretização única, podem ser providas separadamente ou em qualquer subcombinação adequada. Todas as combinações de como concretizações pertencentes a grupos químicos representados pelas variáveis (por exemplo, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e M) contidas dentro das fórmulas químicas genéricas descritas aqui, por exemplo, (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) e (IX) são especificamente envolvidas pela presente invenção apenas como se cada e toda combinação foi individualmente explicitamente recitada a extensão que tais combinações envolvem compostos que resultam em compostos adequados (*isto é*, compostos que podem ser isolados, caracterizados e testados para atividade biológica).

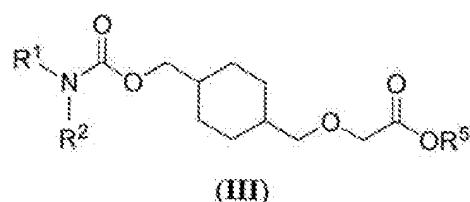
20 Etapa de Hidrólise

A presente invenção proporciona, entre outros, processos para preparação de compostos de Fórmula (II):



(II)

ou um sal, solvato ou hidrato destes; compreendendo reagir um composto de Fórmula (III):



ou uma forma de sal deste; com um agente de hidrolisação para formar um composto de Fórmula (II), ou um forma de sal deste.

- Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com F ou Cl.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila.

- Em algumas concretizações, R^2 é arila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^2 é fenila.

Em algumas concretizações, R^5 é *terc*-butila.

- Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila; R^2 é fenila; e R^5 é *terc*-butila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila; R^2 é fenila; e R^5 é *terc*-butila.

- O agente de hidrolisação pode ser qualquer reagente adequado, prontamente selecionado por um técnico no assunto. Exemplos de agentes de hidrolisação incluem bases tais como hidróxido de lítio e hidróxido de sódio; ácidos tais como ácido clorídrico, ácido trifluoracético e ácido fórmico; sais de lítio, tais como LiBr, LiCl, LiBF₄, LiCF₃CO₂, LiSO₄, LiNO₃, LiCF₃SO₃ e propanotiolato de lítio; e eletrófilos tal como TMSI.

- Em algumas concretizações, o agente de hidrolisação é uma base.

Em algumas concretizações, o agente de hidrolisação é um hidróxido de metal alcalino.

Em algumas concretizações, o agente de hidrolisação é hidróxi-

do de sódio.

5 A reação de um composto de Fórmula (III) com um agente de hidrolisação pode ser opcionalmente efetuada na presença de qualquer solvente adequado, prontamente selecionado por um técnico no assunto. Solventes de exemplo incluem solventes polar a moderadamente polar ou solventes de alta ebulição tais como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrila, propionitrila, tetra-hidrofurano e *N*-metilpirrolidinona.

Em algumas concretizações, o solvente compreende tolueno.

10 Em algumas concretizações, o solvente compreende uma mistura de tolueno e água.

Em algumas concretizações, o solvente compreende uma mistura de aproximadamente partes iguais por peso de tolueno e água.

15 A reação de um composto de Fórmula (III) com um agente de hidrolisação pode ser efetuada a qualquer temperatura adequada, prontamente selecionada por um técnico no assunto.

Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 90°C.

20 Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 30°C a cerca de 80°C.

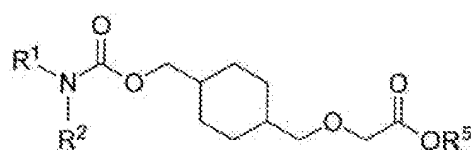
Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 40°C a cerca de 70°C.

Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 50°C a cerca de 60°C.

25 A reação de um composto de Fórmula (III) com um agente de hidrolisação pode ser opcionalmente efetuada *in situ* seguindo a reação de um composto de Fórmula (IV) com um composto de Fórmula (V) na presença de uma base para formar um composto de Fórmula (III), sem purificação substancial do composto de Fórmula (III).

30 Etapas de alquilação

A presente invenção adicionalmente proporciona processos para preparação de compostos de Fórmula (III):



(III)

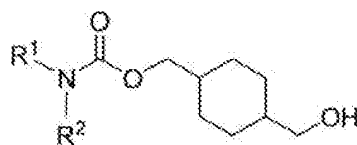
ou uma forma de sal deste; no qual:

R^1 é selecionado de C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila; cada opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio; e

R^2 é selecionado de: H, C_1 - C_6 alquila e arila; no qual referido arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alquila e halogênio; e

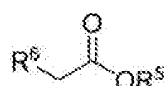
R^5 é C_1 - C_6 alquila;

compreendendo reagir um composto de Fórmula (IV):



(IV)

ou uma forma de sal deste; com um composto de Fórmula (V):



(V)

em que:

R^6 é selecionado de: sulfonato de C_1 - C_6 alquilarila, sulfonato de C_1 - C_6 alquila, sulfonato dearila, sulfonato de C_1 - C_6 haloalquila e halogênio;

na presença de uma base para formar um composto de Fórmula (III) ou uma forma de sal deste.

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituí-

da com F ou Cl.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila.

- 5 Em algumas concretizações, R^2 é arila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^2 é fenila.

Em algumas concretizações, R^5 é *terc*-butila.

Em algumas concretizações, R^6 é halogênio.

Em algumas concretizações, R^6 é bromo.

- 10 Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila; R^2 é fenila; R^5 é *terc*-butila; e R^6 é bromo.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila; R^2 é fenila; R^5 é *terc*-butila; e R^6 é bromo.

- 15 A base pode ser qualquer base adequada, prontamente selecionada por um técnico no assunto. Exemplos de bases adequadas incluem bases inorgânicas tais como amônia e carbonatos, hidróxidos e carbonatos de hidrogênio de metais tais como sódio, potássio, magnésio, cálcio, cézio e similares; e bases orgânicas tais como metilamina, trietilamina, *N*-etil-diisopropilamina, benzilamina, dibenzilamina, morfolina e piridina.

- 20 Em algumas concretizações, a base é um hidróxido de metal alcalino.

Em algumas concretizações, a base é hidróxido de sódio.

- 25 A reação de um composto de Fórmula (IV) com um composto de Fórmula (V) pode ser opcionalmente efetuada na presença de um catalisador.

Em algumas concretizações, o catalisador é um catalisador de transferência de fase.

Em algumas concretizações, o catalisador é um sal de tetraalquilamônio.

- 30 Em algumas concretizações, o catalisador é um brometo de tetra-*n*-butilamônio.

Em algumas concretizações a proporção molar do composto de

Fórmula (IV) para o catalisador é cerca de 20:1 a cerca de 0.5:1.

Em algumas concretizações a proporção molar do composto de Fórmula (IV) para o catalisador é cerca de 10:1 a cerca de 1:1.

Em algumas concretizações a proporção molar do composto de
5 Fórmula (IV) para o catalisador é cerca de 5:1 a cerca de 2:1.

Em algumas concretizações a proporção molar do composto de Fórmula (IV) para o catalisador é cerca de 4:1 a cerca de 3:1.

A reação de um composto de Fórmula (IV) com um composto de Fórmula (V) pode ser opcionalmente efetuada na presença de qualquer sol-
10 vente adequado, prontamente selecionado por um técnico no assunto. Solventes de exemplo incluem solventes polar a moderadamente polar ou solventes de alta ebulição tais como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrila, propionitrila, tetra-hidrofurano e *N*-metilpirrolidinona.

15 Em algumas concretizações, o solvente compreende tolueno.

Em algumas concretizações, o solvente compreende uma mistura de tolueno e água.

Em algumas concretizações, o solvente compreende uma mistura de aproximadamente partes iguais por peso de tolueno e água.

20 A reação de um composto de Fórmula (IV) com um composto de Fórmula (V) pode ser efetuada a qualquer temperatura adequada, prontamente selecionada por um técnico no assunto.

Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de -10°C a cerca de 20°C.

25 Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de -5°C a cerca de 15°C.

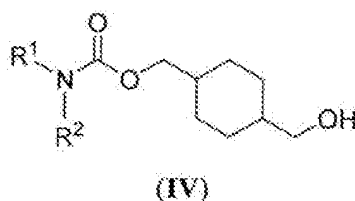
Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 15°C.

30 Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 5°C a cerca de 15°C.

Etapa de Formação de Carbamato

A presente invenção proporciona adicionalmente processos para

preparação de compostos de Fórmula (IV):

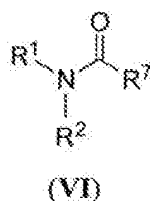


ou uma forma de sal deste; no qual:

R^1 é selecionado de C_1 - C_6 alquila, arila e heteroarila; cada opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio; e

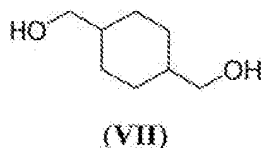
R^2 é selecionado de: H, C_1 - C_6 alquila e arila; no qual referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alquila e halogênio;

compreendendo reagir um composto de Fórmula (VI):



ou uma forma de sal deste; no qual:

R^7 é um primeiro grupo de partida;
com um composto de Fórmula (VII):



para formar um composto de Fórmula (IV) ou uma forma de sal deste.

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com F ou Cl.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^2 é anila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^2 é fenila.

5 Em algumas concretizações, R^7 é halogênio.

Em algumas concretizações, R^7 é cloro.

Em algumas concretizações, R^7 é heteroarila.

Em algumas concretizações, R^7 é benzotriazol-1-ila.

Em algumas concretizações, R^7 é imidazol-1-ila.

10 Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila; R^2 é fenila; e R^7 é imidazol-1-ila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila; R^2 é fenila; e R^7 é imidazol-1-ila.

A reação de um composto de Fórmula (VI) com um composto de
15 Fórmula (VII) pode ser opcionalmente efetuada na presença de qualquer solvente adequado, prontamente selecionado por um técnico no assunto. Solventes de exemplo incluem solventes polar a moderadamente polar ou solventes de alta ebulição tais como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrila, propionitrila, tetra-hidrofurano e *N*-metilpirrolidinona.
20

Em algumas concretizações, o solvente compreende acetonitrila.

A reação de um composto de Fórmula (VI) com um composto de Fórmula (VII) pode ser efetuada a qualquer temperatura adequada, prontamente selecionada por um técnico no assunto.

25 Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 35°C a cerca de 105°C.

Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 45°C a cerca de 95°C.

30 Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 55°C a cerca de 85°C.

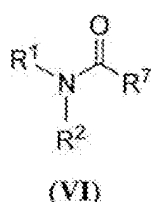
Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 65°C a cerca de 70°C.

A reação de um composto de Fórmula (VI) com um composto de Fórmula (VII) pode ser opcionalmente efetuada *in situ* seguindo a reação de um composto de Fórmula (VIII) com um composto de Fórmula (IX) na presença de uma base para formar um composto de Fórmula (VI), sem purificação substancial do composto de Fórmula (VI).

5

Etapas de Acilação

A presente invenção proporciona adicionalmente processos para preparação de compostos de Fórmula (VI):



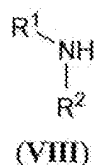
ou uma forma de sal deste; no qual:

- 10 R^1 é selecionado de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, arila e heteroarila; cada opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, arila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquila e halogênio; e

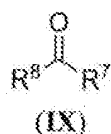
- 15 R^2 é selecionado de: H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila e arila; no qual referida arila é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila e halogênio; e

R^7 é um primeiro grupo de partida;

compreendendo reação de um composto de Fórmula (VIII):



ou uma forma de sal deste; com um composto de Fórmula (IX):



- 20 em que:

R^8 é um segundo grupo de partida;

para formar um composto de Fórmula (VI) ou uma forma de sal deste.

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com F ou Cl.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^2 é arila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1-C_6 alquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^2 é fenila.

Em algumas concretizações, R^7 e R^8 são ambos halogênio.

Em algumas concretizações, R^7 e R^8 são ambos cloro.

Em algumas concretizações, R^7 e R^8 são ambos heteroarila.

Em algumas concretizações, R^7 e R^8 são ambos benzotriazol-1-ila

Em algumas concretizações, R^7 e R^8 são ambos imidazol-1-ila.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila; R^2 é fenila; e R^7 e R^8 são ambos imidazol-1-ila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila; R^2 é fenila; e R^7 e R^8 são ambos imidazol-1-ila.

A reação de um composto de Fórmula (VI) com um composto de Fórmula (VII) pode ser opcionalmente efetuada na presença de qualquer solvente adequado, prontamente selecionado por um técnico no assunto. Solventes de exemplo incluem solventes polar a moderadamente polar ou solventes de alta ebulição tais como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrila, propionitrila, tetra-hidrofurano e *N*-metilpirrolidinona.

Em algumas concretizações, o solvente compreende acetonitrila.

A reação de um composto de Fórmula (VI) com um composto de Fórmula (VII) pode ser efetuada a qualquer temperatura adequada, pronta-

mente selecionada por um técnico no assunto.

Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 35°C a cerca de 105°C.

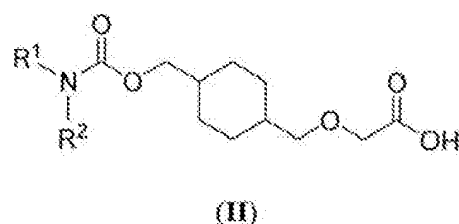
Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 45°C a cerca de 95°C.

Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 55°C a cerca de 85°C.

Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 65°C a cerca de 70°C.

10 Formação de Sal

A presente invenção adicionalmente proporciona processos para preparação de sais de compostos de Fórmula (II):



e solvatos e hidratos destes;

compreendendo reação de um composto de Fórmula (II) com um reagente de formação de sal para formar um sal de um composto de Fórmula (II).

Em algumas concretizações, R¹ é arila, opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila, arila, C₁-C₆ haloalcóxi, C₁-C₆ haloalquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R¹ é arila, opcionalmente substituída com F ou Cl.

Em algumas concretizações, R¹ é 4-clorofenila.

Em algumas concretizações, R¹ é 3-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R² é arila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R² é fenila.

Em algumas concretizações, R¹ é 4-clorofenila e R² é fenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila e R^2 é fenila.

Em algumas concretizações, o reagente de formação de sal é um hidróxido de metal alcalino.

5 Em algumas concretizações, o reagente de formação de sal é hidróxido de sódio.

A reação de um composto de Fórmula (II) com um reagente de formação de sal para formar um sal de um composto de Fórmula (II) pode ser opcionalmente efetuada na presença de qualquer solvente adequado, prontamente selecionado por um técnico no assunto.

10 Em algumas concretizações, o solvente compreende um álcool tais como etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol e similares.

Em algumas concretizações, o solvente compreende isopropanol.

15 Em algumas concretizações, o solvente compreende uma mistura de isopropanol e água.

A reação de um composto de Fórmula (II) com um reagente de formação de sal para formar um sal de um composto de Fórmula (II) pode ser efetuada a qualquer temperatura adequada, prontamente selecionada por um técnico no assunto.

20 Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 10°C a cerca de 70°C .

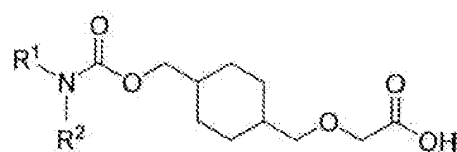
Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 60°C .

25 Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 30°C a cerca de 50°C .

Em algumas concretizações, a reação é efetuada a uma temperatura de cerca de 40°C .

Sais farmacologicamente aceitáveis

30 Algumas concretizações da presente invenção pertencem a sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de Fórmula (II):



(II)

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio.

5 Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com F ou Cl.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^2 é arila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alquila e halogênio.

10 Em algumas concretizações, R^2 é fenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila e R^2 é fenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila e R^2 é fenila.

Em algumas concretizações, o sal farmaceuticamente aceitável tem uma pureza de 80% ou maior.

15 Em algumas concretizações, o sal farmaceuticamente aceitável tem uma pureza de 90% ou maior.

Em algumas concretizações, o sal farmaceuticamente aceitável tem uma pureza de 95% ou maior.

20 Em algumas concretizações, o sal farmaceuticamente aceitável tem uma pureza de 99% ou maior.

Em algumas concretizações, o sal farmaceuticamente aceitável tem uma pureza de 99,5% ou maior.

25 Em algumas concretizações, o sal farmaceuticamente aceitável compreende um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (II) e um composto de Fórmula (II) em uma proporção de cerca de 4:1 ou maior.

Em algumas concretizações, o sal farmaceuticamente aceitável compreende um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fór-

mula (II) e um composto de Fórmula (II) em uma proporção de cerca de 9:1 ou maior.

Em algumas concretizações, o sal farmaceuticamente aceitável compreende um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (II) e um composto de Fórmula (II) em uma proporção de cerca de 19:1 ou maior.

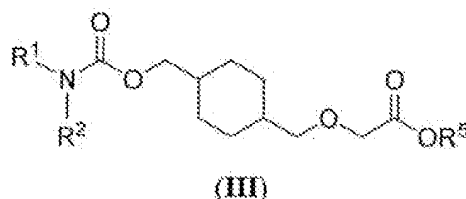
Em algumas concretizações, o sal farmaceuticamente aceitável compreende um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (II) e um composto de Fórmula (II) em uma proporção de cerca de 99:1 ou maior.

Em algumas concretizações, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de sódio.

Intermediários

A presente invenção adicionalmente proporciona intermediários que são úteis na preparação de compostos de Fórmula (II) e sais destes.

Algumas concretizações pertencem a compostos de Fórmula (III) ou uma forma de sal destes:



Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com F ou Cl.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R^2 é arila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alquila e halogênio.

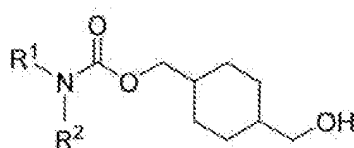
Em algumas concretizações, R^2 é fenila.

Em algumas concretizações, R^5 é *terc*-butila.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila; R^2 é fenila; e R^5 é *tert*-butila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila; R^2 é fenila; e R^5 é *tert*-butila.

- 5 Algumas concretizações pertencem a compostos de Fórmula (IV) ou uma forma de sal destes:



(IV)

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila, arila, C₁-C₆ haloalcóxi, C₁-C₆ haloalquila e halogênio.

- 10 Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com F ou Cl.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila.

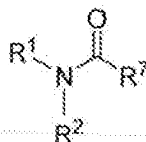
- 15 Em algumas concretizações, R^2 é arila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^2 é fenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila; R^2 é fenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila; R^2 é fenila.

- 20 Algumas concretizações pertencem a compostos de Fórmula (VI) ou uma forma de sal destes:



(VI)

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila,

arila, C₁-C₆ haloalcóxi, C₁-C₆ haloalquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R¹ é arila, opcionalmente substituída com F ou Cl.

Em algumas concretizações, R¹ é 4-clorofenila.

5 Em algumas concretizações, R¹ é 3-fluorofenila.

Em algumas concretizações, R² é arila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C₁-C₆ alquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R² é fenila.

Em algumas concretizações, R⁷ é halogênio.

10 Em algumas concretizações, R⁷ é cloro.

Em algumas concretizações, R⁷ é heteroarila.

Em algumas concretizações, R⁷ é benzotriazol-1-ila.

Em algumas concretizações, R⁷ é imidazol-1-ila.

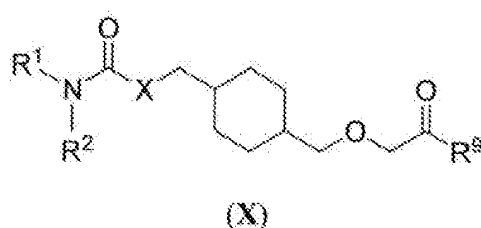
15 Em algumas concretizações, R¹ é 4-clorofenila; R² é fenila; e R⁷ é imidazol-1-ila.

Em algumas concretizações, R¹ é 3-fluorofenila; R² é fenila; e R⁷ é imidazol-1-ila.

PROFÁRMACOS DA PRESENTE INVENÇÃO

Os compostos da Fórmula (Ia) podem ser administrados na forma de um profármaco que é quebrada no corpo humano ou animal para dar o composto da Fórmula (Ia). Os profármacos da presente invenção podem empregar qualquer estratégia de profármaco conhecida na técnica. Um profármaco pode ser isolado para alterar ou aperfeiçoar o perfil físico e/ou farmacocinético do composto de origem e pode ser formado quando o composto de origem contém um grupo adequado ou substituinte que pode ser derivatizado para formar um profármaco. Exemplos de profármaco incluem amidas hidrolisáveis *in-vivo* de um composto da Fórmula (Ia) ou sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos de Fórmula (X) úteis como profármacos para a distribuição de compostos de Fórmula (Ia):



em que:

R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de:

5 C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio;

X é O ou NR^3 ;

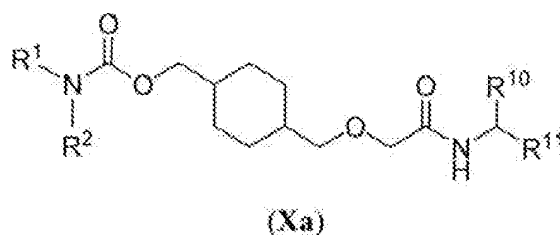
R^3 é selecionado de: H e C_1-C_6 alquila; e

R^9 é um radical derivado de qualquer aminoácido natural ou não-natural, sob a perda de um átomo de hidrogênio a partir do grupo α -amino de referido aminoácido natural ou não-natural; ou

10

R^9 é $-NHCH_2CH_2SO_3H$.

Um aspecto da presente invenção pertence a compostos de Fórmula (Xa) úteis como para a distribuição de compostos de Fórmula (Ia):



R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de:

15 C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio;

R^{10} é selecionado de: H e carboxila; e

20

R^{11} é selecionado de: H e C_1-C_6 alquila; no qual C_1-C_6 alquila é opcionalmente substituída com 4-hidroxifenila, amino, carboxamida, carboxila, guanidino, hidroxila, imidazolila, indolila, metiltio, fenila, pirrolidinila, sulfo

e tiol.

Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 alquila, arila, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquila e halogênio.

- 5 Em algumas concretizações, R^1 é arila, opcionalmente substituída com F ou Cl.

Em algumas concretizações, R^1 é 4-clorofenila.

Em algumas concretizações, R^1 é 3-fluorofenila.

- 10 Em algumas concretizações, R^2 é arila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados de: C_1 - C_6 alquila e halogênio.

Em algumas concretizações, R^2 é fenila.

Em algumas concretizações, R^{10} é H e R^{11} é $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$.

Em algumas concretizações, R^{10} é carboxila e R^{11} é H.

- 15 Em algumas concretizações: R^1 é 4-clorofenila; R^2 é fenila; R^{10} é H e R^{11} é $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$.

Em algumas concretizações: R^1 é 4-clorofenila; R^2 é fenila; R^{10} é carboxila e R^{11} é H.

Em algumas concretizações: R^1 é 3-fluorofenila; R^2 é fenila; R^{10} é H e R^{11} é $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$.

- 20 Em algumas concretizações: R^1 é 3-fluorofenila; R^2 é fenila; R^{10} é carboxila e R^{11} é H.

Certos profármacos dos compostos da presente invenção são descritos nos Exemplos 1.112, 1.113 e 9-11.

OUTRAS UTILIDADES

- 25 Outro objetivo da presente invenção se refere a compostos da presente invenção radioetiquetados que seriam úteis não somente em radioimagens, mas também em ensaios, ambos *in vitro* e *in vivo*, para localização e quantificação do receptor PGI2 em amostras de tecido, incluindo humano e para identificação de ligantes de receptor PGI2 por inibição da ligação de um
- 30 composto radioetiquetado. É um objetivo adicional desta invenção desenvolver novos ensaios de receptor dos quais compreendem tais compostos radioetiquetados.

A presente invenção envolve compostos da presente invenção isotopicamente etiquetados. Compostos isotopicamente ou radioetiquetados são aqueles que são idênticos a compostos aqui revelados, mas para o fato que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número atômico mais comumente encontrado na natureza. Radionucleotídeos adequados que podem ser incorporados nos compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados a ^2H (também escrito como D para deutério), ^3H (também escrito como T para trítio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I . O radionuclídeo que é incorporado nos presentes compostos radioetiquetados dependerá da aplicação específica daquele composto radioetiquetado. Por exemplo, para etiquetagem de receptor de PGI2 *in vitro* e ensaios de competição, compostos que incorporam ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I ou ^{35}S serão geralmente mais úteis. Para aplicações de radioimagem ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br ou ^{77}Br serão geralmente mais úteis.

É compreendido que um composto "radioetiquetado" ou "composto etiquetado" é um composto de Fórmula (Ia), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii), (Ik), (Im) ou (Il) que tem incorporado pelo menos um radionuclídeo; em algumas concretizações o radionuclídeo é selecionado a partir do grupo consistindo em ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S e ^{82}Br .

Certos compostos isotopicamente etiquetados da presente invenção são úteis em composto e/ou ensaios de distribuição de tecido de substrato. Em algumas concretizações os isótopos de radionuclídeo ^3H e/ou ^{14}C isótopos são úteis nestes estudos. Adicionalmente, substituição com isótopos mais pesados tais como deutério (*isto é*, ^2H) pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica (por exemplo, aumentada na meia-vida *in vivo* ou requerimentos de dosagem reduzidos) e, conseqüentemente, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Compostos isotopicamente etiquetados da presente invenção podem geralmente ser preparados pelos seguintes procedimentos análogos àqueles revelados nos Desenhos e Exemplos *infra*, por substituição de um

- reagente isotopicamente etiquetado por um reagente não-isotopicamente etiquetado. Outros métodos sintéticos que são úteis são discutidos *infra*. Além disso, deve ser compreendido que todos os átomos representados nos compostos da invenção podem ser ou os isótopos que ocorrem mais comu-
- 5 mente de tais átomos ou radioisótopo ou isótopo não-reativo mais incomuns.

Os métodos sintéticos para incorporação radioisótopos em compostos orgânicos são aplicáveis compostos da invenção e são bem-conhecidos na técnica. Estes métodos sintéticos, por exemplo, incorporando níveis de atividade de trítio em moléculas-alvos, são conforme segue:

- 10 A. Redução Catalítica com Gás de Trítio: Este procedimento produz produtos de atividade específicos altos e requerem precursores halogenados ou insaturados.

- B. Redução com Borohidreto de Sódio [^3H]: Este procedimento é preferivelmente barato e requer precursores contendo grupos funcionais re-
- 15 dutíveis tais como aldeídos, cetonas, lactonas, ésteres e similares.

C. Redução com Hidreto de Lítio Alumínio [^3H]: Este procedimento oferece produtos em atividades específicas quase teóricas. Ela também requer precursores contendo grupos funcionais redutíveis tais como aldeídos, cetonas, lactonas, ésteres e similares.

- 20 D. Etiquetação de Exposição de Gás de Trítio: Este procedimento envolve exposição de precursores contendo prótons permutáveis a gás de trítio na presença de um catalisador adequado.

- E. N-Metilação usando-se Iodeto de Metila [^3H]: Este procedimento é usualmente empregado para preparar produtos de O-metila ou N-
- 25 metila (^3H) por tratamento de precursores apropriados com iodeto de metila de atividade específica alta (^3H). Este método em geral permite atividade específica mais alta, tal como, por exemplo, cerca de 70-90 Ci/mmol.

Métodos sintéticos incorporando níveis de atividade de ^{125}I em moléculas-alvos incluem:

- 30 A. Sandmeyer e reações similares: Este procedimento transforma uma arilamina ou uma heteroarilamina em um sal de diazônio, tal como um sal de diazônio tetrafluorborato e subsequentemente a ^{125}I composto eti-

quetado usando-se Na^{125}I . Um procedimento representado foi reportado por Zhu, G-D. e co-operadores em *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948.

B. Orto ^{125}I odinação de fenóis: Este procedimento permite a incorporação de ^{125}I na posição orto de um fenol conforme reportado por Collier, T. L. e co-operadores em *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266.

C. Arila e troca de brometo de heteroarila com ^{125}I : Este método é geralmente um processo de duas etapas. A primeira etapa é a conversão da arila ou brometo de heteroarila ao tri-alquilestanho intermediário correspondente usando-se, por exemplo, uma reação catalisada por Pd [isto é $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] ou através de uma arila ou heteroarillítio, na presença de um haleto de trialquilestanho ou hexaalquildiestanho [por exemplo, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Um procedimento representativo foi reportado por Le Bas, M.-D. e co-operadores em *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Um composto de Fórmula (Ia) de receptor de PGI₂ radioetiquetado pode ser usado em um ensaio de peneiramento para identificar/avaliar compostos. Em termos gerais, um composto recentemente sintetizado ou identificado (isto é, composto de teste) pode ser avaliado por sua capacidade de reduzir ligação do composto "radioetiquetado de Fórmula (Ia)" ao receptor PGI₂. Consequentemente, a capacidade de um composto de teste competir com o "composto radioetiquetado de Fórmula (Ia)" para a ligação ao receptor PGI₂ se correlaciona diretamente a sua afinidade de ligação.

Os compostos etiquetados da presente invenção se ligam ao receptor PGI₂. Em uma concretização o composto etiquetado tem um IC_{50} menor do que cerca de 500 μM , em outra concretização o composto etiquetado tem um IC_{50} menor do que cerca de 100 μM , em ainda outra concretização o composto etiquetado tem um IC_{50} menor do que cerca de 10 μM , em ainda outra concretização o composto etiquetado tem um IC_{50} menor do que cerca de 1 μM , e em ainda outra concretização o inibidor etiquetado tem um IC_{50} menor do que cerca de 0,1 μM .

Outros usos dos receptores e métodos revelados tornar-se-ão

aparentes àqueles técnicos no assunto baseados em, *entre outros*, uma revisão desta revelação.

Conforme será reconhecido, as etapas dos métodos da presente invenção não necessitam serem realizadas em qualquer número particular de vezes ou em qualquer sequência particular. Objetivos adicionais, vantagens e novas características desta invenção tornar-se-ão aparentes àqueles técnicos no assunto após exame dos seguintes exemplos destes, que são pretendidos serem ilustrativos e não pretendidos par serem limitativos.

EXEMPLOS

10 Exemplo 1: Síntese de compostos da presente invenção.

As sínteses ilustradas para compostos da presente invenção são mostradas nas Figuras 1 a 6, onde os símbolos têm as mesmas definições conforme usadas através de toda a revelação.

Os compostos da invenção e sua síntese são adicionalmente i-
lustrados pelos seguintes exemplos. Os seguintes exemplos são providos para adicionalmente definir a invenção sem, contudo, limitar a invenção a particulares destes exemplos. Os compostos aqui descritos, *supra* e *infra*, são denominados de acordo com a CS ChemDraw Ultra Version 7.0.1, AutoNom version 2.2, ou CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7. Em certos exemplos, nomes comuns são usados e é compreendido que estes nomes comuns seriam reconhecidos por aqueles técnicos no assunto.

Química: Espectros de ressonância magnética nuclear de próton (^1H RMN) foram registrados em um Bruker Avance-400 equipado com uma QNP (Sonda Quad Nucleus) ou um BBI (Broad Band Inverse) e z-gradiente. Alterações químicas são dadas em partes por milhão (ppm) com o sinal de solvente residual usado como referência. Abreviações de RMN são usadas conforme segue: s = singlete, d = dubleto, dd = dubleto de dubletos, ddd = dubleto de dubleto de dubletos, dt = dubleto de tripletos, t = tripleto, td = tripleto de dubletos, tt = tripleto de tripletos, q = quarteto, m = múltiplo, bs = singlete amplo, bt = tripleto amplo. Irradiações de micro-ondas foram efetuadas usando-se um Sintetizador® de Smith ou um Otimizador® de Emrys (Bi-otage). A cromatografia de camada delgada (TLC) foi realizada em sílica-gel

60 F₂₅₄ (Merck), cromatografia de camada delgada preparatória (prep TLC) foi realizada em PK6F sílica-gel 60 A 1 mm placas (Whatman) e cromatografia de coluna foi efetuada em uma coluna de sílica-gel usando-se Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm (Merck). Evaporação foi feita sob pressão reduzida em um evaporador rotativo Buchi.

LCMS spec: HPLC-bombas: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; HPLC controlador de sistema: SCL-10A VP, Shimadzu Inc; UV-Detector: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Autoamostrador: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrômetro de massa: API 150EX com fonte Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2.

Exemplo 1.1: Preparação de 2-(((1s,4s)-4-((Fenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de *tert*-butila.

Etapa A: Preparação de Ciclo-hexano-1,4-dicarboxilato de(1s,4s)-Dietila.

A uma solução de (1s,4s)-ciclo-hexano-1,4-ácido dicarboxílico (25 g, 145 mmols) em etanol (150 mL) foi adicionado H₂SO₄ concentrado (98%, 1 mL). A reação foi aquecida para refluxo por 16 horas, resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi extraído com EtOAc e NaHCO₃ saturado, lavado com salmoura, secado sobre MgSO₄, e filtrado. O filtrado foi concentrado para proporcionar o composto do título como óleo incolor (30,5 g), ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (t, J = 7,14 Hz, 6H), 1,62-1,75 (m, 4H), 1,84-1,97 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 2H), 4,13 (q, J = 7,12 Hz, 4H).

Etapa B: Preparação de (1s,4s)-Ciclo-hexano-1,4-diildimetanol.

A uma solução de ciclo-hexano-1,4-dicarboxilato de (1s,4s)-dietila (13,0 g, 56,9 mmols) em THF (500 mL) foi adicionado hidreto de lítio alumínio (4,54 g, 120 mmols) em porções a 0°C. A mistura foi agitada nesta temperatura por 2 horas e resfriada rapidamente com água fria, filtrada e concentrada para dar o composto do título como óleo incolor (8,2 g). ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25-1,44 (m, 8H), 1,45-1,56 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 4H), 4,29 (t, J = 5,31 hz, 2H).

Etapa C: Preparação de Fenilcarbamato de ((1s,4s)-4-(Hidroximetil)ciclo-hexil)metila.

A uma solução de (1*s*,4*s*)-ciclo-hexano-1,4-diildimetanol (3,0 g, 20,80 mmols) em piridina (100 mL) foram adicionados isocianato de fenila (2,478 g, 20,80 mmols). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e purificada *via* cromatografia de coluna de sílica-gel para proporcionar o composto do título como óleo incolor (2,55 g). LCMS m/z = 264,1 $[M+H]^+$; 1H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,37-1,61 (m, 8H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 3,54 (d, J = 6,95 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H).

10 Etapa D: Preparação de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((Fenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de *terc*-butila.

A uma solução de fenilcarbamato de ((1*s*,4*s*)-4-(hidroximetil) ciclo-hexil)metila (1,55 g, 5,89 mmols) em CH_2Cl_2 (100 mL) foi adicionado dia-cetoxirródio (0,15 g, 0,339 mmol) e 2-diazoacetato de *terc*-butila (0,837 g, 5,89 mmols) e a mistura foi agitada por 2 horas a 0°C. A mistura foi concentra-da e purificada *via* cromatografia de coluna de sílica-gel para proporcionar o composto do título como óleo incolor (1,85 g). LCMS m/z = 378,2 $[M+H]^+$; 1H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,40-1,64 (m, 8H), 1,48 (s, 9H), 1,79-1,95 (m, 2H), 3,42 (d, J = 6,95 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,09 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H).

20 Exemplo 1.2: Preparação de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-Metoxifenil)(fenil) car-bamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 24).

A uma solução de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenilcarbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *terc*-butila (0,1 g, 0,265 mmol) em dioxano (2 mL) foram adicionados 1-iodo-4-metoxibenzeno (0,062 g, 0,265 mmol), (1*R*,2*R*)-ciclo-hexano-1,2-diamina (0,030 g, 0,265 mmol), CuI (0,02 g, 0,158 mmol), e K_3PO_4 (0,1 g, 0,471 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi vedada em um frasco de reação e aquecida a 150°C sob irradiação de mi-cro-ondas por 4 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi tratado com HCl (4,0 N em dioxano, 5 mL) por 16 horas. A mistu-ra resultante foi concentrada e purificada por HPLC preparativa. LCMS m/z = 428,2 $[M+H]^+$; 1H RMN(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,70-

1,88 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,39 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 4,00 (d, $J = 7,20$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,42-7,49 (m, 3H).

Exemplo 1.3: Preparação de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((4-Clorofenil)(fenil) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 25).

5 De 2-(((1s,4s)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-cloro-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.2**, o composto do título foi obtido. LCMS $m/z = 432,1$ $[M+H]^+$; 1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H), 1,60-1,81 (m, 2H), 3,29 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,98 (d, $J = 6,69$
10 Hz, 2H), 7,24-7,33 (m, 5H), 7,36-7,48 (m, 4H).

Exemplo 1.4: Preparação de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((3-Fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 26).

De 2-(((1s,4s)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-flúor-3-iodobenzeno, usando-se um método similar ao
15 método descrito no **Exemplo 1.2**, o composto do título foi obtido. LCMS $m/z = 416,4$ $[M+H]^+$; 1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28-1,42 (m, 8H), 1,71 (s, 2H), 3,28 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,99 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,37-7,43 (m, 3H).

Exemplo 1.5: Preparação de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((3-Clorofenil)(fenil) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 30).

De 2-(((1s,4s)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-cloro-3-iodobenzeno, usando-se um método similar ao
25 método descrito no **Exemplo 1.2**, o composto do título foi obtido. LCMS $m/z = 432,1$ $[M+H]^+$; 1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27-1,55 (m, 8H), 1,60-1,87 (m, 2H), 3,29 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,99 (d, $J = 6,57$ Hz, 2H), 7,18-7,34 (m, 5H), 7,35-7,48 (m, 4H).

Exemplo 1.6: Preparação de ácido 2-(((1s,4s)-4-((Fenil(*m*-tolil) carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 31).

De 2-(((1s,4s)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-iodo-3-metilbenzeno, usando-se um método similar ao
30 método descrito no **Exemplo 1.2**, o composto do título foi obtido. LCMS $m/z = 412,2$ $[M+H]^+$; 1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H),

1,60-1,76 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,28 (d, $J = 6,95$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,00 (d, $J = 7,20$ Hz, 2H), 7,02-7,11 (m, 3H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,33-7,39 (m, 2H).

Exemplo 1.7: Preparação de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((2-Metoxifenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 32).

5 De 2-(((1s,4s)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-iodo-2-metoxibenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.2**, o composto do título foi obtido. LCMS $m/z = 428,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,70-1,88 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,40 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 4,00 (d, $J = 7,33$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,93-7,02 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,42-7,49 (m, 3H).

Exemplo 1.8: Preparação de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((3-Metoxifenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 33).

15 De 2-(((1s,4s)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-iodo-3-metoxibenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.2**, o composto do título foi obtido. LCMS $m/z = 428,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,71-1,88 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,40 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 4,00 (d, $J = 7,33$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,43-7,48 (m, 3H).

Exemplo 1.9: Preparação de ácido 2-(((1s,4s)-4-((Fenil(*p*-tolil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 34).

25 De 2-(((1s,4s)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-iodo-4-metilbenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.2**, o composto do título foi obtido. LCMS $m/z = 412,2$ $[M+H]^+$; 1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H), 1,59-1,80 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,38 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,00 (d, $J = 7,20$ Hz, 2H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 3H).

Exemplo 1.10: Preparação de ácido 2-(((1s,4s)-4-(((4-Fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 35).

30 De 2-(((1s,4s)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-flúor-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao

método descrito no **Exemplo 1.2**, o composto do título foi obtido. LCMS m/z = 416,3 $[M+H]^+$; 1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28-1,54 (m, 8H), 1,60-1,75 (m, 2H), 3,29 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,97 (d, J = 6,69 Hz, 2H), 7,17-7,31 (m, 5H), 7,31-7,41 (m, 4H).

5 Exemplo 1.11: Preparação de ácido 2-(((1s,4s)-4-((Difenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 7).

Etapa A: Preparação de difenilcarbamato de ((1s,4s)-4-(Hidroximetil)ciclo-hexil)metila

A uma solução de (1s,4s)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (0,560 g, 3,88 mmols) em piridina (5 mL) foi adicionado cloreto de difenilcarbâmico (0,9 g, 3,88 mmols) à temperatura ambiente. A reação foi refluxada por 5 horas, resfriada à temperatura ambiente, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi derramado em água. O material orgânico foi extraído com acetato de etila e lavado com 1,0 M HCl. O extrato foi secado sobre $MgSO_4$ e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para proporcionar o composto do título (0,870 g). LCMS m/z = 340,23 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparação de ácido 2-(((1s,4s)-4-((Difenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético.

20 A uma solução de difenilcarbamato de ((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metila (300 mg, 0,884 mmol) e diacetoxirródio (19,53 mg, 0,044 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL), foi adicionada gota a gota uma solução de 2-diazoacetato de *tert*-butila (188 mg, 1,326 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C. Após agitação por 1 hora à temperatura ambiente, a reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com HCl (4,0 M em dioxano, 2 mL). Após agitação por 8 horas, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC para proporcionar o composto do título (198 mg). LCMS m/z = 398,45 $[M+H]^+$; 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,15-1,40 (m, 8H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,75-1,81 (m, 2H), 3,90-3,92 (d, J = 4,3Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 6H), 7,35-7,39 (m, 4H).

30 Exemplo 1.12: Preparação de 2-(((1r,4r)-4-((Difenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

A uma solução de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi) acético (25 mg, 0,063 mmol) em MeOH (1 mL), foi adicionado metanolato de sódio (0,126 mL, 0,063 mmol) a -10°C. Após agitação por 30 minutos, a reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título como um sólido branco (26,1 mg). LCMS m/z = 398,41 $[M+H]^+$.

Exemplo 1.13: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Metoxifenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 14).

Etapa A: Preparação de Fenilcarbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclo-hexil)metila.

A uma solução de (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (5 g, 34,7 mmols) em piridina, foi adicionado isocianato de fenila (4,13 g, 34,7 mmols) à temperatura ambiente. A reação foi agitada por 5 horas, concentrada e extraída com acetato de etila. O extrato foi secado sobre $MgSO_4$ e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para dar o composto do título (4,69 g), LCMS m/z = 264,43 $[M+H]^+$; 1H RMN (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,81-1,09 (m, 4H), 1,30-1,39 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 4H), 3,15-3,25 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,82-3,95 (d, J = 6,56 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 5,31 Hz, 1H), 6,29 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 9,62 (s, 1H).

Etapa B: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi) Acetato de *terc*-butila:

A uma solução de fenilcarbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metila (2,5 g, 9,49 mmols) e diacetoxirródio (0,210 g, 0,475 mmol) em diclorometano (50 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de 2-diazoacetato de *terc*-butila (1,350 g, 9,49 mmols) em diclorometano (5mL) a 0°C por 20 minutos. Após agitação por 30 minutos à temperatura ambiente, o sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para dar o composto do título (3,32 g), LCMS m/z = 378,43 $[M+H]^+$; 1H RMN (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,85-1,08(m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,41-1,62 (m, 2H), 1,78-1,81 (m, 4H), 3,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 6,29 (m, 1H), 7,31

(m, 2H), 7,48 (m, 2H), 9,62 (s, 1H).

Etapa C: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Metoxifenil)(fenil) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético.

A uma solução de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-
 5 hexil)metóxi) acetato de *tert*-butila (0,2 g, 0,530 mmol) em dioxano (95 mL)
 foram adicionado 1-bromo-3-metoxibenzeno (0,099 g, 0,530 mmol), (1*R*,2*R*)-
 ciclo-hexano-1,2-diamina (0,012 g, 0,106 mmol), iodeto de cobre(I) (10,09
 mg, 0,053 mmol), e K₃PO₄ (0,225 g, 1,060 mmol) à temperatura ambiente. A
 reação foi irradiada sob micro-ondas por 4 horas a 150°C. A mistura de rea-
 10 ção foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado
 com HCl (4,0 M em dioxano, 5 mL). Após agitação por 10 horas, a reação foi
 concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC pre-
 parativa para proporcionar o composto do título (0,123 g), LCMS *m/z* =
 428,52 [M+H]⁺; ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85-1,90 (m, 4H), 1,35-
 15 1,50 (s, 2H), 1,51-1,72 (m, 4H), 3,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,92
 (d, *J* = 6,1 hz, 2H), 6,81-6,89 (m, 3H), 7,21-7,45 (m, 6H).

Exemplo 1.14: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-Metil-3,3-difenilureido) metil) ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 4).

Etapa A: Preparação de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclo-hexil)metil)-1-metil-
 20 3,3-difenilureia.

A uma solução de ((1*r*,4*r*)-4-((metilamino)metil)ciclo-hexil) meta-
 nol (0,339 g, 2,158 mmols) em piridina (3 mL) foi adicionado cloreto de dife-
 nilcarbâmico (0,5 g, 2,158 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi reflu-
 xada por 5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e derrama-
 25 da em água. O material orgânico foi extraído e lavado com 10 M HCl. O ex-
 trato foi secado sobre MgSO₄ e concentrado sob pressão reduzida. O resí-
 duo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para proporcionar
 o composto do título (0,685 g). LCMS *m/z* = 353,16 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-Metil-3,3-difenilureido)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético.

A uma solução de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metil)-1-
 metil-3,3-difenilureia (0,1 g, 0,284 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL), foi adicionado

dímero de acetato de ródio (II) (6,27 mg, 0,014 mmol) seguido por 2-diazoacetato de *terc*-butila (0,040 g, 0,284 mmol) a 0°C. A reação foi agitada por 1 hora e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com 4,0 M HCl em dioxano e agitada durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar o composto do título (58 mg). LCMS m/z = 411,32 $[M+H]^+$; 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35-1,41 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,21-2,51 (m, 4H), 2,62-2,86 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,62 (s, 3H), 7,15-7,38 (m, 10H).

10 Exemplo 1.15: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Difenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 5).

De (1*r*,4*r*)-ciclo-hexano-1,4-diildimetanol, o composto do título foi obtido usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.11**. LCMS m/z = 398,10 $[M+H]^+$; 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,42 (m, 8H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 2H), 3,91-3,93 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 7,20-7,31 (m, 6H), 7,30-7,50 (m, 4H).

Exemplo 1.16: Preparação de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3,3-Difenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 9)

Etapa A: Preparação de (1*s*,4*s*)-Ciclo-hexano-1, 4-diildimetanol

20 A uma mistura de (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1,4-ácido dicarboxílico (4 g, 23,23 mmols) em THF (30 mL) foi adicionado hidreto de lítio alumínio (1 M, 93 mL, 93 mmols) gota a gota a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi resfriada rapidamente com água, extraída com EtOAc (3 x 40 mL), e secada sobre MgSO₄ anidro. A mistura foi
25 filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título como óleo incolor (3,3 g). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,6-1,38 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 3,56 (d, J = 4 Hz, 4H).

Etapa B: Preparação de 2-(((1*s*,4*s*)-4-(Hidroximetil)ciclo-hexil) metóxi)acetato de *terc*-butila

30 A uma mistura de (1*s*,4*s*)-ciclo-hexano-1,4-diildimetanol (1,0 g, 6,93 mmols) e dímero de acetato de ródio (II) (0,184 g, 0,416 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado 2-diazoacetato de *terc*-butila (1,281 g, 9,01

mmol) gota a gota à temperatura ambiente sobre período de 1 hora. A mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi purificada *via* cromatografia de coluna para proporcionar o composto do título como óleo amarelo pálido (0,89 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,42 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,54 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 3,43 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 3,55 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 3,94 (s, 2H).

Etapa C: Preparação de 2-(((1s,4s)-4-((Metilsulfoniloóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de *tert*-butila

A uma mistura de 2-(((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil) metóxi)acetato de *tert*-butila (0,87 g, 3,37 mmols) e trietilamina (1,408 mL, 10,10 mmols) em DCM (10 mL) foi adicionado cloreto de metanossulfonila (0,579 g, 5,05 mmols) a 0°C . A mistura foi agitada a 0°C por 5 horas. A reação foi resfriada rapidamente com água e extraída com DCM (3 x 20 mL) e secada sobre MgSO_4 anidro. A mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título como óleo amarelo pálido (1,1 g).

Etapa D: Preparação de 2-(((1s,4s)-4-(Aminometil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila

A mistura de 2-(((1s,4s)-4-((metilsulfonilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de *tert*-butila (0,25 g, 0,743 mmol) e azida de sódio (0,097 g, 1,486 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada por 48 horas. A reação foi diluída com EtOAc (20 mL) e lavada com água. A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeOH (5,00 mL) e adicionado Pd/C (3,95 mg, 0,037 mmol). A mistura foi agitada sob atmosfera de H_2 durante a noite. A mistura foi filtrada através de uma coluna de celite e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título como óleo amarelo (0,164 g) sem purificação adicional. LCMS $m/z = 258.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa E: Preparação de ácido 2-(((1s,4s)-4-((3,3-Difenilureido)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético.

A uma mistura de 2-(((1s,4s)-4-(aminometil)ciclo-hexil) metóxi)acetato de *tert*-butila (50 mg, 0,194 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado

tert-butóxido de potássio (65,4 mg, 0,583 mmol) à temperatura ambiente. Após agitação por 10 minutos, cloreto de difenilcarbâmico (45,0 mg, 0,194 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi resfriada rapidamente com água e a mistura
 5 foi purificada por HPLC preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (6 mg). LCMS m/z = 397,2 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (m, 4H), 1,44 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,74 (d, J = 11 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 11 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,59 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J_1 = J_2 = 7,2 Hz, 2H),
 10 7,26 (m, 4H), 7,35 (m, 4H).

Exemplo 1.17: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Benzhidril-3-metil-ureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 48).

A solução de *N*-metil-1, 1-difenilmetanamina (25 mg, 0,127 mmol), trifosgênio (41,4 mg, 0,139 mmol), trietilamina (0,088 mL, 0,634
 15 mmol) em DCM (5 mL) foi refluxada a 40°C por 3 horas. 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *tert*-Butila (48,9 mg, 0,190 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi refluxada durante a noite, resfriada rapidamente com H_2O , e extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado
 20 por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (7,6 mg), LCMS m/z = 425,2 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82-1,02 (m, 4H), 1,41 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,70 (d, J = 10,36 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 10,36 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,11 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,07
 25 Hz, 4H), 7,27-7,38 (m, 6H).

Exemplo 1.18: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-Difluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 51).

Etapas A: Preparação de 2,3-Difluor-*N*-fenilalanina.

A mistura de 1-bromo-2,3-difluorbenzeno (0,232 mL, 2,073
 30 mmols), anilina (0,208 mL, 2,280 mmols), $Pd_2(dba)_3$ (95 mg, 0,104 mmol), BINAP (194 mg, 0,311 mmol), *tert*-butóxido de sódio (299 mg, 3,11 mmols), e tolueno (3 mL) em um vaso vedado sob argônio foi aquecida em um banho

de óleo a 110°C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão de celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para dar o composto do título como um óleo marrom-claro (411 mg). LCMS m/z = 206,1 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 6,53-6,64 (m, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H).

Etapa B: Preparação de 2,3-Difluorofenil(fenil)cloreto carbâmico.

2,3-Difluor-*N*-fenilalanina (100 mg, 0,487 mmol) e trifosgênio (159 mg, 0,536 mmol) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (1 mL). A solução foi resfriada em um banho de gelo, e piridina (79 μ L, 0,975 mmol) foi adicionada vagarosamente. Após adição completa, a reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 1 hora. Em seguida, ela foi resfriada em um banho de gelo e resfriada rapidamente por adição vagarosa de H_2O (1 mL). A mistura de reação foi extraída com H_2O (5 mL) e CH_2Cl_2 (5 mL). A camada aquosa foi extraída novamente com CH_2Cl_2 (5 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas uma vez com H_2O (10 mL), secadas sobre $MgSO_4$, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para produzir o composto do título como um óleo marrom-claro (114,7 mg).

Etapa C: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-Difluorofenil)(fenil) carbamoióxí)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético.

2,3-Difluorofenil(fenil)cloreto carbâmico (50 mg, 0,187 mmol) e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de *tert*-butila (48,3 mg, 0,187 mmol) foram dissolvidos em piridina (1 mL). A mistura de reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. O solvente foi removido de uma mistura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para proporcionar um óleo, que foi redissolvido em HCl (4 M em dioxano) (500 μ L, 1,999 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. Após remoção de um solvente, o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (12,3 mg), LCMS m/z = 434,2 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 0,78-0,94 (m, 4H), 1,32-1,49 (m, 2H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, J = 7,33 Hz, 2H), 3,20-3,22 (m, 2H), 3,89 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 3,92 (s,

2H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,11-7,22 (m, 4H), 7,22-7,31 (m, 2H).

Exemplo 1.19: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil) carbamoi-
lôxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

Etapa A: Preparação de 4-Clorofenil(fenil)Cloreto carbâmico.

- 5 De 4-cloro-*N*-fenilaniilina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.18, Etapa B**, o composto do título foi obtido como um óleo amarelo-claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,31-7,81 (m, 9H).

- 10 Etapa B: Preparação de 4-clorofenil (fenil)carbamato de((1*r*,4*r*)-4-(Hidroxi-
metil)ciclo-hexil)metila.

- 4-Clorofenil(fenil)cloreto carbâmico (12,34 g, 46,4 mmols) e (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (6,69 g, 46,4 mmols) foram dissolvidos em piridina (50 mL, 618 mmols). A mistura de reação foi aquecida para refluxo durante a noite, resfriada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo
15 foi ressuspenso em Et₂O/EtOAc (50:50), filtrado e lavado com EtOAc e Et₂O. O filtrado foi extraído com 1 M HCl (200 mL) e EtOAc (200 mL). A camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc (100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com H₂O (200 mL), secadas, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para pro-
20 porcionar o composto do título como um sólido colorido rosa-claro (10,4 g), LCMS *m/z* = 374,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,73-0,92 (m, 4H), 1,13-1,27 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 2H), 3,17 (d, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 4,29 (bs, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,34-7,45 (m, 4H).

- 25 Etapa C: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil) carbamoi-
lôxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *terc*-butila.

- 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclo-
hexil)metila (8,9 g, 23,80 mmols) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (30 mL). Diaceto-
xirródio (0,526 g, 1,190 mmol) foi adicionado e a reação foi resfriada em um
30 banho de gelo. 2-diazoacetato de *terc*-butila (3,63 mL, 26,2 mmols) pré-
dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado vagarosamente a uma reação
via um funil de adição. A reação foi agitada em um banho de gelo por 1 hora,

aquecida à temperatura ambiente e agitada por um adicional de 1 hora. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para proporcionar o composto do título como um óleo incolor (8,8g), LCMS $m/z = 432,6$ $[M - \text{grupo } \textit{terc-butil} + H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,95 (m, 4H), 1,33-1,50 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,52-1,62 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 4H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,35-7,44 (m, 4H).

Etapa D: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de *terc*-butila (8,8 g, 18,03 mmols) foi dissolvido em HCl (4 M em dioxano, 100 mL, 400 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um óleo. O óleo foi extraído com H_2O (100 mL) e EtOAc (100 mL). A camada aquosa foi extraído novamente com EtOAc (100 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com H_2O (150 mL), secada, e concentrada para produzir um óleo amarelo-claro. O óleo foi dissolvido em uma quantidade mínima de MeOH (10-20 mL) e resfriado em um banho de gelo. NaOH (1 M, 27,0 mL, 27,0 mmols) foi adicionado com agitação. Um precipitado sólido branco foi formado. A mistura foi diluída com H_2O (20 mL). O sólido foi filtrado e lavado com H_2O fria (20 mL). O sólido foi secado em um forno a vácuo (60°C durante a noite) para proporcionar o composto do título como um sólido branco (7,7 g), LCMS $m/z = 432,5$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,73-0,93 (m, 4H), 1,28-1,40 (bs, 1H), 1,40-1,50 (bs, 1H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H), 3,16 (d, $J = 6,57$ Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,89 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,35-7,44 (m, 4H).

Exemplo 1.20: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

De 4-flúor-*N*-fenilaniлина, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.19**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 416,4$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,72-0,94 (m, 4H), 1,28-1,39 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,50-1,61 (m, 2H),

1,62-1,76 (m, 2H), 3,15 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,88 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 7,16-7,41 (m, 9H).

Exemplo 1.21: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Metoxifenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 21).

5 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi) acetato de *tert*-butila (50,0 mg, 0,132 mmol), iodeto de cobre(I) (12,61 mg, 0,066 mmol), K_3PO_4 (56,2 mg, 0,265 mmol), iodeto de 4-metoxifenila (31,0 mg, 0,132 mmol) e dioxano (1,6 mL) foram adicionados a um frasco. A reação foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 150°C por 4-5 horas. A mistura de
10 reação foi filtrada através de um tampão de $MgSO_4$. O solvente foi evaporado e o óleo resultante foi redissolvido em HCl (4 M em dioxano, 497 μ L, 1,987 mmol). A mistura foi agitada durante a noite. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (12,2 mg). LCMS $m/z = 428,4 [M+H]^+$.

15 Exemplo 1.22: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 22).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-cloro-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um
20 sólido branco. LCMS $m/z = 432,5 [M+H]^+$.

Exemplo 1.23: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 23).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-flúor-3-iodobenzeno, usando-se um método similar ao
25 método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 416,5 [M+H]^+$.

Exemplo 1.24: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Fenil(*m*-tolil)carbamoilóxi) metil) ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 27).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-iodo-3-metilbenzeno, usando-se um método similar ao
30 método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 412,2 [M+H]^+$.

Exemplo 1.25: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Clorofenil)(fenil) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 28).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-cloro-3-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 432,6$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.26: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Cloro-3-fluorofenil) (fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 36).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-cloro-2-flúor-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 450,1$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 0,69-0,91 (m, 4H), 1,08-1,31 (m, 1H), 1,32-1,48 (m, 1H), 1,48-1,64 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 2H), 3,17 (d, $J = 6,57$ Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,87 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 6,94 (ddd, $J = 8,75, 2,43, 1,20$ Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,27-7,34 (m, 3H).

Exemplo 1.27: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Cloro-4-fluorofenil) (fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 37).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 2-cloro-1-flúor-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 450,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.28: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Flúor-4-metilfenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 38).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 2-flúor-4-iodo-1-metilbenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 430,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.29: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-Difluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 39).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1,3-difluor-5-iodobenzeno, usando-se um método similar

ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 434,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 0,85-1,02 (m, 4H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 3,28 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,99 (d, $J = 6,19$ Hz, 2H),
 5 6,79 (tt, $J = 9,02, 2,23$ Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H).

Exemplo 1.30: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-Difluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 40).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *terc*-butila e 1,2-difluór-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 434,5$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 0,93-1,11 (m, 4H), 1,52-1,68 (m, 2H), 1,67-1,81 (m, 2H), 1,84-1,98 (m, 2H), 3,36 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,05 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H),
 15 7,10-7,18 (m, 1H), 7,27-7,42 (m, 5H), 7,45-7,53 (m, 2H).

Exemplo 1.31: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 41).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *terc*-butila e 1-fluór-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 416,5$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 0,79-1,08 (m, 4H), 1,45-1,60 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 3,29 (d, $J = 6,57$ Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,97 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H), 7,35-7,41 (m, 2H).

25 Exemplo 1.32: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Fenil(*p*-tolil) carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 42).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *terc*-butila e 1-iodo-4-metilbenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 412,2$ $[M+H]^+$.

30 Exemplo 1.33: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Fenil(piridin-3-il) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 49).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 3-iodopiridina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 399,2 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,67-0,91 (m, 4H), 1,31-1,47 (m, 2H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,93 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,12 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 7,26-7,45 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 7,96, 5,43 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 4,29 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H).

Exemplo 1.34: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-Metiltiofen-2-il)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 50).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 2-iodo-5-metiltiofeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 418,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 1.35: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((6-Fluoropiridín-3-il)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 84).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 2-flúor-5-iodopiridina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 417,6 $[M+H]^+$.

Exemplo 1.36: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Fenil(pirazin-2-il) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 85).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acetato de *tert*-butila e a 2-iodopirazina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 400,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 1.37: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Etoxifenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 88).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 1-etóxi-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 442,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 1.38: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-Fluoropiridin-4-il)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 89).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 2-flúor-4-iodopiridina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 417,6$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.39: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-Metoxipiridin-3-il)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 90).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 3-iodo-5-metoxipiridina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 429,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.40: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-Fluoropiridin-2-il)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 91).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 5-flúor-2-iodopiridina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 417,6$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.41: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Fenil(5-(trifluorometil) piridin-2-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 92).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 2-iodo-5-(trifluorometil)piridina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 467,5$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.42: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-Metilpiridin-3-il)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 93).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 3-iodo-5-metilpiridina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 413,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.43: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-Cloropiridin-2-il)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 94).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 5-cloro-2-iodopiridina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 433,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,95 (m, 4H), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,93 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 8,33-8,41 (m, 1H), 12,52 (bs, 1H).

Exemplo 1.44: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-Fluoropiridin-3-il)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 95).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila e 5-flúor-3-iodopiridina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 417,5$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.45: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(4-metoxifenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 55).

Etapa A: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclo-hexil)metóxi) acetato de *tert*-butila.

A uma solução de (1*r*,4*r*)-ciclo-hexano-1,4-diildimetanol (5,0 g, 34,7 mmols) em benzeno (20 mL) foi adicionado iodeto de tetrabutilamônio (6,40 g, 17,34 mmols) e 50% de NaOH aquoso (10 mL, 34,7 mmols) à temperatura ambiente. A reação foi agitada vigorosamente por 5 minutos e, em seguida, 2-bromoacetato de *tert*-butila (5,63 mL, 38,1 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada vigorosamente por 2 horas. A mistura foi extraída com $H_2O/NaOH$ (100 mL) e EtOAc/benzeno (100 mL). A camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc (100 mL). A camada orgânica combinada foi secada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para proporcionar o composto do título como um óleo incolor (3,96g). LCMS $m/z = 259,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89-1,06 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,76-1,98 (m, 4H), 3,32 (d, $J = 6,57$ Hz, 2H), 3,45 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,93 (s, 2H).

Etapa B: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Fluorofenilcarbamoilóxi) metil)ciclo-

hexil)metóxi)acetato de *tert*-butila.

A uma solução de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de *tert*-butila (1,0 g, 3,87 mmols) e piridina (0,438 mL, 5,42 mmols) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado isocianato de 3-fluorofenila (0,480 mL, 4,26 mmols) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi, em seguida, aquecida para refluxo por 5 horas. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para produzir o composto do título como um sólido branco (1,12 g). LCMS m/z = 340,4 [M - *tert*-butil + H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,85-1,04 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,69-1,87 (m, 4H), 3,26 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,92 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,68 (dt, J = 8,34, 2,53 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H).

Etapa C: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(4-metoxifenil) carbamoióxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético.

De 1-iodo-4-metoxibenzeno e 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil-carbamoióxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *tert*-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 446,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DM-SO-*d*₆) δ ppm 0,86 (t, J = 10,11 Hz, 4H), 1,39 (s, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 3,23 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,89 (d, J = 6,19 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,91-6,98 (m, 2H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,36 (dt, J = 8,18, 6,88 Hz, 1H), 12,52 (bs, 1H).

Exemplo 1.46: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(3-fluorofenil) carbamoióxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 56).

De 1-cloro-4-iodobenzeno e 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil-carbamoióxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *tert*-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 450,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DM-SO-*d*₆) δ ppm 0,77-0,98 (m, 4H), 1,34-1,42 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,23 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,04-7,14 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,29-7,36 (m,

2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 12,52 (bs, 1H).

Exemplo 1.47: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(4-fluorofenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 57).

De 1-flúor-4-iodobenzeno e 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil-carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *terc*-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 434,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.48: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Clorofenil)(3-fluorofenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 58).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de *terc*-butila e 1-cloro-3-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 450,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.49: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(*m*-tolil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 59).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de *terc*-butila e 1-iodo-3-metilbenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 430,5$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.50: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Cloro-3-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 60).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de *terc*-butila e 1-cloro-2-flúor-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 468,5$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.51: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Cloro-4-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 61).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de *terc*-butila e 2-cloro-1-flúor-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 468,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.52: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Flúor-4-metilfenil)(3-

fluorofenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 62).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 2-flúor-4-iodo-1-metilbenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco (17,4 mg). LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 1.53: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-Difluorofenil)(3-fluorofenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 64).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1,3-diflúor-5-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 452,3 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DM-SO-d_6$) δ ppm 0,77-0,94 (m, 4H), 1,32-1,42 (m, J = 3,41 hz, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 3,23 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,94 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,07-7,21 (m, 5H), 7,32 (dt, J = 10,36, 2,27 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 8,18, 6,76 Hz, 1H), 12,53 (bs, 1H).

Exemplo 1.54: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-Difluorofenil)(3-fluorofenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 65).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila e 1,2-diflúor-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 452,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 1.55: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Bis(3-fluorofenil) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 66).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1-flúor-3-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 434,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 1.56: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(3-metoxifenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 67).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1-iodo-3-metoxibenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido

como um sólido branco. LCMS $m/z = 446,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.57: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-Dimetilfenil)(3-fluorofenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 68).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1-iodo-3,5-dimetilbenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 444,7$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.58: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(*p*-tolil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 69).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1-iodo-4-metilbenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 430,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.59: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(6-fluoropiridin-3-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 70).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 5-fluor-2-iodopiridina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 435,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.60: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 71).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 2-iodo-5-metiltiofeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 436,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.61: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Etoxfenil)(3-fluorofenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 72).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1-etóxi-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 460,5$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.62: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(3-(trifluoro-

metóxi) fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 73).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1-iodo-3-(trifluorometóxi)benzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi
5 obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 500,5 $[M+H]^+$.

Experimento 1.63: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Fluorofenil)(piridin-3-il) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 74).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 3-iodopiridina, usando-se um método similar ao
10 método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 417,4 $[M+H]^+$.

Experimento 1.64: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Fluorofenil)(pirazin-2-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 75).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 2-iodopirazina, usando-se um método similar ao
15 método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS m/z = 418,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 1.65: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-Clorofenil)(4-fluorofenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 76).

20 Etapa A: Preparação de 4-Flúor-2-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil) fenilcarbamato de metila.

Isocianato de 4-fluorofenila (4,75 g, 34,7 mmols), (1*r*,4*r*)-ciclo-hexano-1,4-diildimetanol (5,0 g, 34,7 mmols), e piridina (3,93 mL, 48,5 mmols) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (30 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para produzir o
25 composto do título como um sólido branco (4,92 g). LCMS m/z = 282,4 $[M+H]^+$; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,81-1,07 (m, 4H), 1,25-1,38 (m, 1H), 1,49-1,64 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 4H), 3,19-3,24 (m, 2H), 3,89 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 5,31 hz, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 2H), 9,61 (s, 1H).

Etapa B: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-Fluorofenilcarbamoilóxi) metil)ciclo-

hexil)metóxi)acetato de terc-butila.

A uma solução de 4-flúor-2-(((1*r,4r*)-4-(hidroximetil) ciclo-hexil) fenilcarbamato de metila (2,0 g, 7,11 mmols) e dímero de acetato de ródio(II) (0,157 g, 0,355 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado vagarosamente 2-diazoacetato de terc-butila (1,084 mL, 7,82 mmols) pré-dissolvido em CH₂Cl₂ (5 mL) via um funil de adição a 0°C. A reação foi agitada a 0°C por 1 hora e agitada à temperatura ambiente por outra 1 hora. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para produzir o composto do título como um sólido bronze (1,9 g). LCMS *m/z* = 340,4 [M - *terc*-butil + H]⁺, 396,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (d, *J* = 10,36 Hz, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 4H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,84, 4,93 Hz, 2H), 9,61 (s, 1H).

Etapa C: Preparação de ácido 2-(((1*r,4r*)-4-(((4-Clorofenil)(4-fluorofenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético.

De 2-(((1*r,4r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1-cloro-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS *m/z* = 450,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,78-0,94 (m, 4H), 1,33-1,52 (m, *J* = 29,68 Hz, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 4H), 7,39-7,50 (m, 2H), 12,51 (bs, 1H).

Exemplo 1.66: Preparação de ácido 2-(((1*r,4r*)-4-(((4-Fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 77).

De 2-(((1*r,4r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 2-iodo-5-metiltiofeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS *m/z* = 436,4 [M+H]⁺.

Exemplo 1.67: Preparação de ácido 2-(((1*r,4r*)-4-(((3-Clorofenil)(4-fluorofenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 78).

De 2-(((1*r,4r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) me-

tóxi)acetato de terc-butila e 1-cloro-3-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 450,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.68: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Fluorofenil)(piridin-3-il) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 79).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 3-iodopiridina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 417,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79-0,94 (m, $J = 10,57, 10,57, 10,57$ Hz, 4H), 1,31-1,43 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 2H), 3,23 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,92 (d, $J = 5,94$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,27, 4,86$ Hz, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,86, 1,45$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 2,15$ Hz, 1H).

Exemplo 1.69: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Etoxifenil)(4-fluorofenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 80).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1-etóxi-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 460,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79-0,94 (m, 4H), 1,31 (t, $J = 6,95$ Hz, 3H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 3,23 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J = 6,19$ Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,00 (q, $J = 6,95$ Hz, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,11-7,25 (m, 4H), 7,28-7,36 (m, 2H), 12,53 (s, 1H).

Exemplo 1.70: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Fluorofenil)(4-(trifluorometóxi)fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 81).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1-iodo-4-(trifluorometóxi)benzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 500,5$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.71: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Fluorofenil)(*m*-tolil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 82).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1-iodo-3-metilbenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 430,5$ $[M+H]^+$.

- 5 Exemplo 1.72: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Bis(4-fluorofenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 83).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila e 1-fluór-4-iodobenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 434,5$ $[M+H]^+$.

- 10 Exemplo 1.73: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Fenilcarbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 29).

2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acetato de terc-butila (20,0 mg, 0,053 mmol) foi dissolvido em HCl (4 M em dioxano) (397 μ L, 1,590 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para produzir o composto do título como um sólido branco (9,2 mg). LCMS $m/z = 322,4$ $[M+H]^+$.

- 15 Exemplo 1.74: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Cloro-5-fluorofenil) (fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 46).

De 1-bromo-3-cloro-5-fluorbenzeno, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.18**, o composto do título foi obtido como um óleo marrom-claro. LCMS $m/z = 450,2$ $[M+H]^+$.

- 20 Exemplo 1.75: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Fenil(piridin-2-il) carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 63).

De *N*-fenilpiridin-2-amina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.18 (Etapas B e C)**, o composto do título foi obtido como um óleo incolor. LCMS $m/z = 399,2$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,93 (m, 4H), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,41-1,49 (m, $J = 3,28$ Hz, 1H), 1,50-1,63 (m, $J = 7,20$ Hz, 2H), 1,62-1,77 (m, $J = 7,33$ Hz, 2H), 3,22 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,92 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H).

8,31-8,38 (m, 1H).

Exemplo 1.76: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-Metiltiazol-2-il)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 97).

Etapa A: Preparação de 2-Iodo-5-metiltiazol.

- 5 5-Metiltiazol (179 μ L, 2,017 mmols) foi dissolvido em THF (5 mL). A solução foi resfriada em um banho de gelo seco/acetona (-70°C) e LDA (1,8 M em heptano/THF/etilbenzeno, 1233 μ L, 2,219 mmols) foi adicionado vagarosamente *via* seringa. A reação foi agitada a -70°C por 30 minutos. Iodo (614 mg, 2,420 mmols) pré-dissolvido em THF (2 mL) foi adicionado
- 10 vagarosamente *via* seringa. A reação foi aquecida à temperatura ambiente, agitada por 1 hora, e resfriada rapidamente com H₂O (5 mL). A mistura foi extraída com H₂O (20 mL) e EtOAc (20 mL). A camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc (20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas, concentradas, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para proporcionar o composto do título como um óleo marrom-claro (61 mg). LCMS *m/z* = 226,1 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-Metiltiazol-2-il)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético.

- De 2-iodo-5-metiltiazol e 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila, usando-se um método similar ao
- 20 método descrito no **Exemplo 1.21**, o composto do título foi obtido como um óleo marrom-claro. LCMS *m/z* = 419,5 [M+H]⁺.

Exemplo 1.77: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

- 25 De 3-flúor-*N*-fenilaniлина, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.19**, o sal de sódio do composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS *m/z* = 416,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,71-0,93 (m, 4H), 1,34 (bs, 1H), 1,44 (bs, 1H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 3,15 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,90 (d, *J* =
- 30 5,94 Hz, 2H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,22 (dt, *J* = 10,67, 2,24 Hz, 1H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,34-7,44 (m, 3H).

Exemplo 1.78: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-Difenilureído)metil) ci-

clo-hexil)metóxi)acético (Composto 2).

Etapa A: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-Butoxicarbonilamino) metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *tert*-butila.

Uma solução resfriada de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil) ciclo-hexil) metilcarbamato de *tert*-butila (2,0 g, 8,22 mmols) em THF (30 mL) foi tratada com NaH (60% de dispersão em óleo mineral, 1,315 g, 32,9 mmols). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, em seguida 2-bromoacetato de *tert*-butila (1,822 mL, 12,33 mmols) foi adicionado. A reação foi aquecida no micro-ondas a 60°C por 1 hora e, em seguida, deixada agitando durante a noite à temperatura ambiente. 2-bromoacetato de *tert*-butila adicional (975 µL) foi adicionado e a reação foi aquecida a 60°C e agitada por 2 horas. A reação foi resfriada rapidamente com água e extraída com DCM. O extrato de DCM combinado foi lavado com água; secado sobre MgSO₄ e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,250 g). LCMS *m/z* = 380,4 [M+Na]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,78-0,96 (m, 4H), 1,29 (bs, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,80 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H).

Etapa B: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(Aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acético

2-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetato de *tert*-butila (61 mg, 0,171 mmol) foi tratado com 4,0 M HCl em dioxano (5,00 mL, 165 mmols) à temperatura ambiente por 1 hora, seguido por aquecimento a 60°C por 45 minutos. O solvente foi evaporado e o resíduo resultante foi lavado 3 x com DCM e concentrado para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado (40 mg) em purificação adicional. LCMS *m/z* = 202,4 [M+H]⁺.

Etapa C: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-Difenilureido)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético (Composto 2).

Uma solução de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil) metóxi)acético (39,1 mg, 0,194 mmol) em THF (2 mL) foi tratada com *tert*-

butóxido de potássio (0,583 mL, 0,583 mmol). Difenilcloreto carbâmico (45 mg, 0,194 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 45 minutos. A reação foi resfriada rapidamente com água. A camada de água foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por LCMS preparativa. As frações apropriadas foram coletadas. Após remoção do solvente, o resíduo foi dissolvido em MeOH (2,0 mL) e a esta mistura foi adicionado metóxido de sódio a 0,5 M em MeOH (0,388 mL, 0,194 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após remoção do solvente, o resíduo foi dissolvido em quantidade mínima de 1:1 solução de H₂O/A, congelado e liofilizado para proporcionar o composto do título (32 mg). LCMS m/z = 397,3 $[M+H]^+$; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,69-0,87 (m, 4H), 1,25-1,43 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 4H), 2,83 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,88 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 7,05-7,14 (m, 6H), 7,28 (t, J = 7,83 Hz, 4H).

15 Exemplo 1.79: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Benzhidrilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 1).

Uma solução de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil) metóxi)acético (20,0 mg, 0,099 mmol) em DMF foi tratada com TEA (0,021 mL, 0,149 mmol), seguido por (isocianatometileno)dibenzeno (0,019 mL, 0,099 mmol); a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1,0 hora. A reação foi cessada e a mistura de reação foi purificada por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (9,0 mg), LCMS m/z = 411,4 $[M+H]^+$; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80-0,97 (m, 4H), 1,27 (bs, 1H), 1,47 (bs, 1H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,89 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,89 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 6H), 7,31-7,37 (m, 4H), 12,57 (bs, 1H).

25 Exemplo 1.80: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-Metoxifenil)-3-fenilureido) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 17).

30 Etapa A: Preparação de 3-Metoxifenil(fenil)cloreto carbâmico.

A uma solução resfriada de 3-metóxi-*N*-fenilanilina (100,0 mg, 0,502 mmol) e piridina (0,102 mL, 1,267 mmol) em DCM (500 mL) foi adicio-

nado trifosgênio (120,0 mg, 0,406 mmol). A solução foi permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada durante a noite. O solvente orgânico foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água, salmoura, secado sobre MgSO_4 e concentrado para proporcionar o composto do título (105,0 mg). LCMS $m/z = 261,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,79 (s, 3H), 6,90-7,31 (m, 3H), 7,32-7,52 (m, 4H), 7,52-7,70 (m, 2H).

Etapa B: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-Butoxicarbonilamino) metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *tert*-butila.

10 A uma solução de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil) metilcarbamato de *tert*-butila (1,0 g, 4,11 mmols) e acetato de ródio (II) (0,091 g, 0,205 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de 2-diazoacetato de *tert*-butila (0,584 g, 4,11 mmols) em diclorometano (10 mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi resfriada rapidamente com água; a camada orgânica foi subsequentemente lavada com água (duas vezes) e salmoura; secada sobre MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (571 mg). LCMS $m/z = 380,4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 1,29 (bs, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,26 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,80 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H).

Etapa C: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil) metóxi)acetato de *tert*-butila.

25 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil) ciclo-hexil)metóxi) acetato de *tert*-butila (61,0 mg; 0,171 mmol) foi tratado com HCl (4,0 M em dioxano, 3,0 mL) e agitado à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada para proporcionar o composto do título sem purificação adicional. LCMS $m/z = 258,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Etapa D: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-Metoxifenil)-3-fenilureido) metil) ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 17).

Ao 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *tert*-

butila (25,3 mg, 0,098 mmol) em um frasco de reação de micro-ondas de 5 mL foram adicionados DCM (1,0 mL) e TEA (0,036 mL, 0,262 mmol). A solução foi agitada brevemente em seguida 3-metoxifenil(fenil)cloreto carbâmico (17,0 mg, 0,065 mmol) foi adicionado em três porções. A solução resultante foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 80°C 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi tratado com HCl (4,0 M em dioxano, 3 mL) a 60°C por 1 hora. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (8,0 mg), LCMS $m/z = 427,4$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,68-0,88 (m, 4H), 1,25-1,43 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 4H), 2,83 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H), 3,17 (d, $J = 6,57$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,96 (t, $J = 5,81$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 7,83, 1,52$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J = 2,15$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,21, 2,40$ Hz, 1H), 7,06-7,13 (m, 3H), 7,19 (t, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 7,71$ Hz, 2H), 12,50 (bs, 1H).

15 Exemplo 1.81: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di-*p*-Tolilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 15).

De cloreto de di-*p*-tolil carbâmico e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa D**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 425,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,66-0,88 (m, 4H), 1,23-1,43 (m, 2H), 1,52-1,72 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,81 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,17 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,76 (t, $J = 5,81$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,34$ Hz, 4H), 7,07 (d, $J = 8,08$ Hz, 4H), 12,50 (bs, 1H).

25 Exemplo 1.82: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di-*m*-Tolilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 16).

De cloreto de di-*m*-tolil carbâmico e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa D**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 425,3$ $[M+H]^+$.

30 Exemplo 1.83: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-Metoxifenil)-3-fenilureido) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 18).

De 4-metoxifenil(fenil)cloreto carbâmico e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa D**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 427,4$ $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,66-0,87 (m, 4H), 1,23-1,43 (m, 2H), 1,51-1,70 (m, 4H), 2,81 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H), 3,17 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,77 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,84$ Hz, 2H), 7,00-7,10 (m, 5H), 7,22 (t, $J = 7,83$ Hz, 2H), 12,50 (bs, 1H).

Exemplo 1.84: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-Metóxi-2-metilfenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 19).

De 4-metóxi-2-metilfenil(fenil)cloreto carbâmico e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa D**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 441,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.85: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Fenil-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 20).

De fenil(3-(trifluorometil)fenil)cloreto carbâmico e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa D**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 465,3$ $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,68-0,87 (m, 4H), 1,26-1,43 (m, 2H), 1,54-1,71 (m, 4H), 2,84 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H), 3,18 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 6,23 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,33-7,49 (m, 5H), 12,50 (bs, 1H).

Exemplo 1.86: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-Fluorofenil)-3-fenilureido) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 3).

Etapa A: Preparação de 3-Flúor-*N*-fenilalanina.

Em um frasco de fundo redondo equipado com um condensador foram colocados *N*-fenilacetamida (1,0 g, 7,40 mmols), cloreto de cobre (I) (0,146 g, 1,480 mmol), carbonato de potássio (1,329 g, 9,62 mmols), 1-bromo-3-fluorbenzeno (1,942 g, 11,10 mmols) e xileno (5 mL). A suspensão foi aquecida a 180°C e refluxada por 66 horas. A suspensão foi filtrada; e o

filtrado foi concentrado. O resíduo marrom-escuro foi dissolvido em éter; filtrado; e o filtrado foi concentrado. O resíduo marrom-escuro foi dissolvido em etanol (10,00 mL), tratado com hidróxido de potássio (1,909 g, 34,0 mmols) e refluxado por 2 horas. A solução foi derramada em água (80 mL) e extraída com DCM. O extrato de DCM combinado foi lavado com água (6 X), secado sobre $MgSO_4$ e concentrado para proporcionar o composto do título como um sólido marrom-escuro (0,669 g.). LCMS $m/z = 188,2$ $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparação de 3-Fluorofenil(fenil)cloreto carbâmico.

De 3-flúor-*N*-fenilalanina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa A**, o composto do título foi obtido como um óleo marrom. LCMS $m/z = 250,2$ $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-Fluorofenil)-3-fenilureido) metil) ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 3).

De 3-fluorofenil(fenil)cloreto carbâmico e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa D**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 415,5$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 0,89-0,96 (m, 2H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,93 (t, $J = 6,25$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,12 (t, $J = 5,81$ hz, 1H), 6,91 (ddd, $J = 8,08, 1,96, 0,82$ Hz, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 8,46, 1,14$ Hz, 2H), 7,26-7,39 (m, 2H), 7,43 (t, $J = 7,83$ Hz, 2H), 12,55 (bs, 1H).

Exemplo 1.87: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-Clorofenil)-3-fenilureido) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 6).

A uma solução de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil) metóxi)acético (24,96 mg, 0,124 mmol) em THF (1,5 mL) foi adicionado *terc*-butóxido de potássio (50,6 mg, 0,451 mmol). A solução foi agitada brevemente em seguida 3-clorofenil(fenil)cloreto carbâmico (30 mg, 0,113 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi resfriada rapidamente com água. A camada aquosa foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (5,0 mg). LCMS

$m/z = 431,3 [M+H]^+$.

Exemplo 1.88: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-Fluorofenil)-3-fenilureido) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 8).

De 4-fluorofenil(fenil)cloreto carbâmico e ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acético, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.87**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 415,5 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,66-0,88 (m, 4H), 1,24-1,43 (m, 2H), 1,54-1,71 (m, 4H), 2,83 (t, $J = 6,25$ Hz, 2H), 3,18 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,88 (t, $J = 5,75$ Hz, 1H), 7,06-7,17 (m, 7H), 7,28 (t, $J = 7,77$ Hz, 2H), 12,41 (bs, 1H).

Exemplo 1.89: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-Fluorofenil)-3-fenilureido) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 10).

De 2-fluorofenil(fenil)cloreto carbâmico e ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acético, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.87**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 415,5 [M+H]^+$.

Exemplo 1.90: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-Clorofenil)-3-fenilureido) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 11).

De 4-clorofenil(fenil)cloreto carbâmico e ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acético, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.87**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 431,2 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,01 (m, 4H), 1,34-1,55 (m, 2H), 1,63-1,85 (m, 4H), 2,92 (t, $J = 5,87$ Hz, 2H), 3,28 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,88 (t, $J = 5,75$ Hz, 1H), 7,13-7,29 (m, 5H), 7,36-7,45 (m, 4H).

Exemplo 1.91: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Fenil-3-*m*-tolilureido) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 12).

De fenil(*m*-tolil)cloreto carbâmico e ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil) ciclo-hexil)metóxi)acético, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.87**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 411,5 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,98 (m, 4H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,63-1,81 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,93 (t,

$J = 6,32$ Hz, 2H), 3,28 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,89 (t, $J = 5,81$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,96$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,21$ Hz, 2H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,27 (t, $J = 7,71$ Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 12,51 (bs, 1H).

5 Exemplo 1.92: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Fenil-3-*p*-tolilureido) metil) ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 13).

De fenil(*p*-tolil)cloreto carbâmico e ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(amino-metil) ciclo-hexil)metóxi)acético, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.87**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 411,5$ $[M+H]^+$.

10 Exemplo 1.93: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-Difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 44).

Etapa A: Preparação de 3,5-Difluór-*N*-fenilanilina.

Em um frasco de micro-ondas de 5 mL de reação foram colocados anilina (0,298 g, 3,20 mmols) e 1,3-difluór-5-iodobenzeno (0,768 g, 3,20 mmols) em tolueno (3 mL). KOH (0,323 g, 5,76 mmols) em água (650 μ L) e brometo de *N,N,N*-trimetil-hexadecan-1-aminio (6,30 mg, 0,017 mmol) foram adicionados ao frasco com agitação. Após a reação ser aquecida a 90°C, bis[tri(*t*-butilfosfina)paládio[0] (0,016 g, 0,032 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a 150°C por 4 horas e, em seguida, 160°C por 2 horas. A mistura foi diluída com água e salmoura, e extraída com tolueno. O extrato de tolueno foi subsequentemente lavado com água, secado sobre $MgSO_4$ e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea para proporcionar o composto do título como um óleo marrom (0,132 g). LCMS $m/z = 206,2$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 6,54 (tt, $J = 9,35$, 2,27 Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 10,48$, 2,15 Hz, 2H), 7,01 (dt, $J = 14,65$, 1,14 Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,59$, 1,01 Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 7,83$ Hz, 2H), 8,69 (s, 1H).

Etapa B: Preparação de 3,5-Difluorofenil(fenil)cloreto carbâmico.

De 3,5-difluór-*N*-fenilanilina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa A**, o composto do título foi obtido como um óleo marrom. LCMS $m/z = 268,7$ $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-Difluorofenil)-3-fenilureido) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 44).

De 3,5-difluorofenil(fenil)cloreto carbâmico e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa D**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 433,4$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,97 (m, 4H), 1,35-1,53 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 4H), 2,92 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,32 (t, $J = 5,56$ Hz, 1H), 6,76-6,84 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 7,33$ Hz, 2H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 7,71$ Hz, 2H).

5 Exemplo 1.94: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2,3-Difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 43).

De 2,3-difluorofenil(fenil)cloreto carbâmico e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa D**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 433,4$ $[M+H]^+$.

15 Exemplo 1.95: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 45).

De 3-cloro-2-fluorofenil(fenil)cloreto carbâmico e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa D**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 449,2$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 1,34-1,53 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,92 (t, $J = 5,94$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,51 (t, $J = 5,56$ Hz, 1H), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,38 (t, $J = 7,20$ Hz, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H).

25 Exemplo 1.96: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-Cloro-5-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 47).

De 3-cloro-5-fluorofenil(fenil)cloreto carbâmico e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa D**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 449,2$ $[M+H]^+$.

30 Exemplo 1.97: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-Fluor-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 53)

Etapa A: Preparação de 2-Flúor-3-metóxi-*N*-fenilalanilina

Em um frasco de reação foram colocados anilina (0,200 g, 2,182 mmols); 2-flúor-1-iodo-3-metoxibenzeno (0,500 g, 1,984 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,091 g, 0,099 mmol), BINAP (0,185 g, 0,298 mmol), NaOtBu (0,286 g, 2,98 mmols), e tolueno (3 mL). A reação foi agitada a 80°C durante a noite e resfriada rapidamente com água. A camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea para proporcionar o composto do título como um óleo marrom (0,313 g). LCMS $m/z = 218,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,82 (s, 3H), 6,73 (ddd, $J = 10,93, 8,15, 1,64$ Hz, 1H), 6,88-7,05 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 7,33$ Hz, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

Etapa B: Preparação de 2-Flúor-3-metoxifenil(fenil)cloreto carbâmico

De 2-flúor-3-metóxi-*N*-fenilalanilina, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.80, Etapa A**, o composto do título foi obtido como um óleo marrom. LCMS $m/z = 280,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,98 (s, 3H), 7,12-7,24 (m, 1H), 7,33-7,53 (m, 6H), 7,59 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H).

Etapa C: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-Butoxicarbonilamino)metil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de etila

A uma solução de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil) metilcarbamatato de *terc*-butila (500 mg, 2,055 mmols) e acetato de ródio (II) (45,4 mg, 0,103 mmol) em DCM (5,0 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de 2-diazoacetato de etila (0,213 mL, 2,055 mmols) em DCM (10 mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi resfriada rapidamente com água; a camada orgânica foi lavada com água (duas vezes) e salmoura, secada sobre MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco. (244 mg). LCMS $m/z = 330,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 1,22 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H), 1,29 (bs, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,48 (bs, 1H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,28 (d, $J = 6,57$ Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,07$ Hz, 2H), 6,81 (t, $J = 5,81$ Hz, 1H).

Etapa D: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(Aminometil)ciclo-hexil) metóxi)acetato de etila

Em um frasco de fundo redondo 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de etila (244 mg, 0,741 mmol) foi tratado com HCl (4,0 M em dioxano, 4,0 mL) e a mistura foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi secado em um forno a vácuo durante a noite para proporcionar o composto do título (110 mg) sem purificação adicional. LCMS $m/z = 230,4 [M+H]^+$.

10 Etapa E: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-Flúor-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 53).

Ao 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *terc*-butila (36,9 mg, 0,161 mmol) em um frasco de micro-ondas de 5 mL de reação foram adicionados DCM (1,0 mL) e TEA (0,045 mL, 0,322 mmol). A solução foi agitada brevemente e 2-flúor-3-metoxifenil(fenil)cloreto carbâmico (30,0 mg, 0,107 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 80°C e agitada por 2 horas. Após remoção do solvente o resíduo foi tratado com LiOH a 1,0 M (2,145 mL, 2,145 mmols) e a solução foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi acidificada a pH 4 por adição gota a gota de HCl a 1 M e extraído com acetato de etila. Após evaporação do acetato de etila, o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (22,8 mg). LCMS $m/z = 445,3 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79-1,02 (m, 4H), 1,35-1,54 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 4H), 2,93 (t, $J = 6,00$ Hz, 2H), 3,28 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,18 (t, $J = 5,75$ Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,33 (t, $J = 7,83$ Hz, 2H).

Exemplo 1.98: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 52).

30 De 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de etila e 4-cloro-3-fluorofenil(fenil)cloreto carbâmico, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.97, Etapa E**, o composto do título foi obtido

como um sólido branco. LCMS $m/z = 449,2$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DM-SO-d_6$) δ ppm 0,76-0,99 (m, 4H), 1,35-1,54 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 4H), 2,93 (t, $J = 6,25$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,24 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 9,98, 1,26$ Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 4H), 7,40-7,56 (m, 3H).

Exemplo 1.99: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,4-Difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 54).

De 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de etila e 3,4-difluorofenil(fenil)cloreto carbâmico, usando-se um método similar ao método descrito no **Exemplo 1.97, Etapa E**, o composto do título foi obtido como um sólido branco. LCMS $m/z = 433,4$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DM-SO-d_6$) δ ppm 0,76-0,98 (m, 4H), 1,35-1,53 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,92 (t, $J = 6,13$ Hz, 2H), 3,28 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,12 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 4,17$ Hz, 1H), 7,20-7,37 (m, 4H), 7,38-7,45 (m, 3H).

Exemplo 1.100: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(Benzhidril(metil) carbamilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 86).

Ao 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *terc*-butila (15 mg, 0,058 mmol) em DCM (0,5 mL) foi adicionado carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ila) (15,62 mg, 0,061 mmol), seguido por TEA (0,016 mL, 0,116 mmol). A suspensão foi aquecida até que uma solução ficasse clara. A reação foi, em seguida, agitada por 2 horas à temperatura ambiente, seguido por 2 horas a 80°C. *N*-metil-1,1-difenilmetanamina (17,18 mg, 0,087 mmol) e TEA (0,016 mL, 0,116 mmol) foram adicionados a uma mistura de reação e a solução resultante foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 60°C por 2 horas. O solvente orgânico foi evaporado e o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar um intermediário que foi tratado com HCl a 4,0 M em dioxano por 1 hora a 60°C. A solução ácida foi evaporada e o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um óleo (1,0 mg). LCMS $m/z = 426,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 1.101: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Benzhidril-1,3-dimetilureido) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 87)

Etapa A: Preparação de 1-Benzhidril-3-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)

metil)-1,3-dimetilureia

Uma solução de ((1*r*,4*r*)-4-((metilamino)metil)ciclo-hexil)metanol (40,7 mg, 0,259 mmol) em DCM (0,5 mL) foi tratada com TEA (0,090 mL, 0,647 mmol) e benzhidril(metil)cloreto carbâmico (56 mg, 0,216 mmol). A reação foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 80°C por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um óleo (26 mg). LCMS $m/z = 381,2 [M+H]^+$.

10 Etapa B: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-Benzhidril-1,3-dimetilureido)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 87).

À 1-benzhidril-3-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metil)-1,3-dimetilureia (26 mg, 0,068 mmol) e acetato de ródio (II) (6,04 mg, 0,014 mmol) em diclorometano (2,0 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de 2-diazoacetato de etila (9,36 mg, 0,082 mmol) em DCM (2 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 dias. A mistura foi diluída com DCM, lavada com água (cinco vezes), HCl a 1 M (duas vezes), NaHCO₃ saturado (duas vezes), e salmoura (duas vezes). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e concentradas. Ao resíduo foi adicionado LiOH a 1,0 M (2 mL), e a mistura foi agitada a 65°C por 2 horas e acidificada a pH 4 com HCl a 1,0 M. A mistura foi extraída em acetato de etila que foi subsequentemente evaporado e o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um óleo (1,0 mg). LCMS $m/z = 439,6 [M+H]^+$.

25 Exemplo 1.102: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Benzhidril(propil) carbamoióxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 96).

Ao 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *terc*-butila (200 mg, 0,774 mmol) em DCM (2,0 mL) foram adicionados carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ila) (397 mg, 1,548 mmol) e TEA (0,324 mL, 2,322 mmols). A reação foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 80°C por 2 horas. *N*-Benzhidrilpropan-1-amina (174 mg, 0,774 mmol) foi adicionada e a solução resultante foi novamente aquecida sob irradiação de micro-ondas a 60°C por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi

purificado por cromatografia de coluna instantânea para proporcionar 210 mg do intermediário *t*-butil éster, 102 mg do qual foram tratados com HCl (4,0 M em dioxano, 1,161 mL, 4,64 mmols) por 3 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo resultante foi purificado por LCMS preparativa para proporcionar o composto do título como um óleo (17,8 mg). LCMS $m/z = 454,4$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,54 (t, $J = 7,39$ Hz, 3H), 0,82-1,05 (m, 6H), 1,44 (bs, 2H), 1,56-1,78 (m, 4H), 3,17 (t, $J = 7,96$ Hz, 2H), 3,26 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,87 (d, $J = 5,81$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,43 (bs, 1H), 7,18 (d, $J = 7,20$ Hz, 4H), 7,29-7,43 (m, 6H).

10 Exemplo 1.103: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(fenil) carbamoi-lóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

Etapa A: Preparação de 3-Flúor-*N*-fenilalanina.

Em um frasco de três gargalos de 3 litros equipado com agitação mecânica, uma solução de 3-fluoralanina (75 g, 675 mols), bromobenzeno 15 (73 mL, 690 mols), e aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] paládio(II) diclorometano (15 g, 18 mmols) em tolueno anidro (1,3 L) contendo *tert*-butóxido de sódio (130 g, 1,35 mol) foi aquecida a 105°C por 3 horas. A mistura de reação foi, em seguida, resfriada a 80°C, e, em seguida, resfriada rapidamente por derramamento gradualmente de uma mistura de reação em 20 água gelada (1 L). A camada aquosa foi removida, e foi, em seguida, extraída com um volume adicional de tolueno (300 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, enxaguados com salmoura, secados sobre $MgSO_4$, e passados através de um tampão de sílica (1,3 kg), eluindo com tolueno. O solvente foi removido para dar um óleo âmbar escuro (86 g). LCMS m/z (%) = 25 188,0 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,45 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,62-6,66 (m, 2H), 6,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,05 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H).

Etapa B: Preparação de 3-Fluorofenil(fenil)cloreto carbâmico.

Um frasco mecanicamente agitado de três gargalos de 3 litros 30 sob N_2 contendo uma solução de 3-flúor-*N*-fenilalanina (86 g, 460 mmols) em 1,2 L de diclorometano foi resfriado em um banho de gelo a 0°C, e em seguida trifosgênio (150 g, 505 mmols) foi adicionado. A solução de piridina (52

mL, 640 mmols) em diclorometano (200 mL) foi adicionada em modo gota a gota. A adição inicial resultou em um pico de temperatura a 25°C após os primeiros 10 mL terem sido adicionados por 10 minutos. A adição foi pausada, e a mistura de reação foi agitada por 1 hora enquanto resfriamento a 5°C. Adição da solução de piridina foi novamente começada a uma taxa de 5 mL/minutos, na qual a temperatura de reação de 5-10°C foi mantida. Após adição ser completada (cerca de 1 hora), a reação tinha procedido a completação, e foi resfriada rapidamente pela adição vagarosa de água gelada (500 g). A formação de gás a partir da extinção foi controlada pelo ajuste da velocidade de agitação, conforme a decomposição foi grandemente uma função da mistura das duas camadas imiscíveis. O efluente de gás foi passado através de uma armadilha de 20% de hidróxido de sódio, até que toda evolução de gás tivesse cessada (cerca de 3 horas). A camada aquosa foi removida, e foi, em seguida, extraída com um adicional de 300 mL de diclorometano. Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre MgSO_4 , e o solvente foi removido. O produto limpo foi prontamente isolado como um óleo rosa viscoso, que formou gradualmente um sólido rosa pálido após se medura com cristais. LCMS m/z (%) = 250,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,00-7,07 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 2H).

Etapa C: Preparação de Cloreto de 4-(Dimetilamino)-1-((3-fluorofenil)(fenil) carbamoyl) piridínio.

A uma solução de 3-fluorofenil(fenil)cloreto carbâmico (62,4 g, 250 mmols) em acetonitrila (500 mL) em um frasco de três gargalos agitado mecanicamente de 2 litros foi adicionada uma solução de 4-dimetilaminopiridina (30,5 g, 250 mmols) em 500 mL de acetonitrila. O frasco levemente aquecido conforme cristalização começa a ocorrer, e, em seguida, resfriado novamente à ambiente temperatura. A suspensão resultante foi agitada durante a noite, resfriada a 10°C em um banho de gelo e filtrada, enxaguando com acetonitrila fria (100 mL) para proporcionar o composto do título como um sólido branco fino (88,27 g). LCMS m/z = 336,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 3,29 (s, 6H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,6 Hz,

1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,41-7,47 (m, 3H), 8,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H).

Etapla D: Preparação de ((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclo-hexil)metil-3-fluorofenil(fenil)carbamato.

- 5 Uma suspensão de cloreto de 4-(dimetilamino)-1-((3-fluorofenil)(fenil)carbamoil)-piridínio (88,25 g, 237 mmols), (1*r*,4*r*)-ciclo-hexano-1,4-diildimetanol (137 g, 950 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (29,0 g, 237 mmols) em acetonitrila (1 L) foi aquecida a 53°C por 18 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido, e o resíduo foi retirado em acetato de isopropila (500 mL) e HCl a 1 N (500 mL), aquecido para suspender todos os sólidos, e, em seguida, filtrado através de papel de filtro de fibra de vidro para remover a impureza insolúvel de bis-carbamato. O filtrado aquoso foi descartado, e o filtrado orgânico foi lavado com um adicional de 500 mL de HCl a 1 N, seguido por água (5 x 500 mL). Heptano (100 mL) foi adicionado à fase orgânica, que foi adicionalmente lavada com água (2 x 500 mL) e salmoura (100 mL), secada sobre MgSO₄, e concentrada a secagem. O resíduo foi retirado em acetato de isopropila (100 mL) e heptano (300 mL) foi adicionado. Cristais gradualmente formados por 1 hora, formando um precipitado branco, que foi coletado por filtração, enxaguando com 25% de acetato de isopropila /heptano (100 mL). O filtrado foi concentrado a secagem, e o resíduo quente foi retirado em 25% de acetato de isopropila /heptano (100 mL) e filtrado quente. Conforme o filtrado resfria, mais sólidos precipitam, que foram coletados por filtração e combinados com a primeira coleta. Este material ainda contém cerca de 5% de subproduto bis-carbamato, que podia não ser prontamente removido por filtração. O sólido foi em seguida retirado em diclorometano (200 mL) e submetido à filtração de tampão sobre 1,6 kg de sílica-gel, eluindo o bis-carbamato remanescente com diclorometano e o produto com 20% de acetato de etila/diclorometano para proporcionar o composto do título como um sólido branco (71 g). LCMS $m/z = 358,2$ $[M+H]^+$; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,91-0,98 (m, 4H), 1,35-1,44 (m, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 2H), 3,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,22-

7,30 (m, 4H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H).

Etapa E: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil) (fenil) carbamoi-lóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de etila.

- Em um reator de três gargalos de 250 mL equipado com um agi-
- 5 tador, um termoacoplador, um banho de resfriamento, um funil de adição e uma entrada de nitrogênio foi colocado ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil) metil-3-fluorofenil(fenil)carbamato (8 g, 22,38 mmols). Este foi dissolvido em diclorometano (150 mL). A mistura foi resfriada e agitada bem a 4°C em um isopropanol/banho de gelo. Diacetoxirródio (0,5 g, 1,12 mmol) foi adicionado.
- 10 Após a adição ser completada, diazoacetato de etila (3,69 g, 32,34 mmols) foi dissolvido em diclorometano (30 mL) e adicionado a uma mistura de reação mantendo a temperatura abaixo de 10°C. Após adição, uma mistura de reação foi aquecida a 30°C e o progresso de uma reação foi permitido por LCMS. Baseado no LCMS diazoacetato de etila(0,63 g, 5,52 mmols) foi adi-
- 15 cionado, seguido por mais diazoacetato de etila (0,710 g, 6,22 mmols) dissolvido em diclorometano (15 mL) separadamente a 25° C. A mistura de reação foi agitada a 30°C até que LCMS mostrou consumo completo do material de partida. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e a mistura foi filtrada através de um leito de celite (35 g) para remover o catalisador.
- 20 Uma camada orgânica foi, em seguida, separada e secada sobre sulfato de magnésio (15 g) e filtrada. O solvente foi removido para proporcionar o composto do título como um óleo (9,9 g), que ainda contém uma pequena quantidade de diazoacetato de etila e foi usado sem purificação adicional. LCMS $m/z = 444,5$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,82-0,96 (m, 4H),
- 25 1,22 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J = 7,14$ Hz, 1H), 1,37-1,53 (m, 2H), 1,57-1,78 (m, 4H), 3,26 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,94 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,14 (q, $J = 7,07$ Hz, 3H), 4,23 (q, $J = 7,07$ Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,24 (dt, $J = 10,64, 2,26$ Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,36-7,45 (m, 3H).

- Etapa F: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil) (fenil) carbamoi-lóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético.
- 30

Em um reator de três gargalos de 500 mL equipado com um agi-tador, um termoacoplador, um banho de óleo de aquecimento, um funil de

adição e uma entrada de nitrogênio foi colocado 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil) (fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de etila (9,9 g, 22,32 mmols), que foi dissolvido em acetonitrila (150 mL). A esta mistura brometo de lítio (19,58 g, 225,00 mmols) foi adicionado. Após a adição ser completa-

5 da, trietilamina (6,84 g, 67,6 mmols) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida a 70°C. O progresso de uma reação foi seguido por LCMS. Baseado no LCMS o material de partida foi consumido em 2 horas. Solvente foi removido e a mistura de reação foi diluída com água (200 mL) e tornada acídica com ácido clorídrico (3 M, 7,8 mL). Os sólidos precipitados foram filtra-

10 dos e o sólido úmido foi dissolvido em acetato de isopropila (200 mL). A camada de acetato de isopropila foi secada sobre sulfato de magnésio (15 g), filtrada e o solvente foi removido. O resíduo foi secado em um forno a vácuo para proporcionar o composto do título (9,2 g). LCMS $m/z = 416,4$ $[M+H]^+$; RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,81-0,96 (m, 4H), 1,36-1,53 (m, 2H),

15 1,55-1,77 (m, 4H), 3,25 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,93 (d, $J = 5,94$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,24 (dt, $J = 10,64$, 2,26 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 3H), 12,53 (bs, 1 hora)

Etapa G: Preparação de Sal de sódio de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil) (fenil)carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético

20 Em um reator de três gargalos de 500 mL equipado com um agitador, um termoacoplador, um banho de óleo de aquecimento, um funil de adição e uma entrada de nitrogênio foi colocado ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil) (fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (9,2 g, 22,83 mmols) e 2-propanol (100 mL). A mistura de reação foi aquecida a 30°C

25 (temperatura de banho), até que todo o ácido foi dissolvido completamente. À solução laranja, hidróxido de sódio (1 M, 22 mL, 22 mmols) foi adicionado vagarosamente mantendo a temperatura ao redor de 25°C. O sal de sódio separado como cristais. A pasta fluida espessa foi agitada a 25°C por 2 horas e, em seguida, resfriada em um banho de água gelada por 40 minutos.

30 Os sólidos foram filtrados e secados em um forno a vácuo a 40°C durante a noite até muito do 2-propanol residual ser removido para proporcionar o composto do título (7,4 g). LCMS $m/z = 416,5$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,95 (m, 4H), 1,34-1,53 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 4H), 3,19 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,93 (d, $J = 5,94$ Hz, 2H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,24 (dt, $J = 10,64, 2,26$ Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 3H).

5 Exemplo 1.104: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(fenil) carbamoi-
lói)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

Aos 5,0 g de 3-fluorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metila foram adicionados tolueno (30 mL), 50% de NaOH (28 mL), brometo de tetrabutilamônio (2,3 g) e bromoacetato de terc-butila (10,3 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 7 horas e monitorada por LC-MS para dar 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoiói)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de terc-butila. A mistura foi em seguida aquecida a 50-60°C por cerca de 4 horas e monitorada por LC-MS para dar ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoiói)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 23). A mistura foi em seguida acidificada com HCl a 12 N e as fases separadas. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo suspenso em álcool isopropílico (20 mL). Em seguida, 50% de hidróxido de sódio (~ 1 mL) e água (4 mL) foram adicionados a 50-60°C. A mistura foi agitada a 40-50°C por 1 hora e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e lavada com álcool isopropílico (10 mL). O sólido foi secado sob pressão reduzida a 50°C para deixar o composto do título (4,0 g, 66%). LCMS $m/z = 416,5$ $[M-Na+H]^+$.

Exemplo 1.105: Preparação de 4-Cloro-*N*-fenilalanina.

Método 1.

25 Uma solução de 4-cloroanilina (25,5 g, 200 mmols), bromobenzeno (31,4 g, 200 mmols), e aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroce-
no]paládio(II) diclorometano (4,9 g, 6,0 mmols) em tolueno anidro (500 mL) contendo *terc*-butóxi de sódio (38,4 g, 400 mmols) foi refluxada sob N_2 por 90 minutos. A mistura de reação foi resfriada até que ela começasse a solidi-
ficar, e, em seguida, água (400 mL) foi adicionada, e a camada aquosa foi removida. A camada orgânica foi enxaguada com salmoura, secada sobre $MgSO_4$, e passada através de um tampão de sílica, eluindo com tolueno. O

solvente foi removido para dar um sólido âmbar pálido (35,3 g). LCMS m/z = 204,4 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 2H).

5 Método 2.

Uma solução de 4-bromoclorobenzeno (38,3 g, 200 mmols), anilina (18,6 g, 200 mmols), e aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroce-no]paládio (II) diclorometano (4,9 g, 6,0 mmols) em tolueno anidro (500 mL) contendo *tert*-butóxido de sódio (38,4 g, 400 mmols) foi refluxada sob N_2 por 10 90 minutos. A mistura de reação foi resfriada até que ela começasse a solidificar e, em seguida, água (400 mL) foi adicionada, e a camada aquosa foi removida. A camada orgânica foi enxaguada com salmoura, secada sobre $MgSO_4$, e passada através de um tampão de sílica, eluindo com tolueno. O solvente foi removido para dar um sólido âmbar pálido (37,2 g). LCMS m/z = 15 204,4 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 2H).

Exemplo 1.106: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil) carbamoi-lóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

20 Método 1.

Etapa A: Preparação de 4-clorofenil (fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metila.

4-Cloro-*N*-fenil-anilina (15,0 g, 73,6 mmols), fosfato de potássio tribásico, (pó fino, 4,69 g, 22,1 mmols), *N,N*-carbonildiimidazol (13,14 g, 81 25 mmols) e acetonitrila (75 mL) foram carregados a um frasco de reação revestido de quatro gargalos de 500-mL, equipado com um agitador mecânico e um condensador. Uma mistura de reação foi aquecida a 65°C sob nitrogênio e monitorada por HPLC. Após cerca de 2,5 horas, HPLC mostrou > 98% de conversão ao intermediário *N*-(4-clorofenil)-*N*-fenil-1*H*-imidazol-1-carboxamida. Após cerca de 5,5 horas, a solução de (1*r*,4*r*)-ciclo-hexano-1,4- 30 diildimetanol (37,2 g, 258 mmols) em acetonitrila (150 mL) a 65°C foi adicionada a uma mistura de reação por 20 minutos. A mistura resultante foi aque-

cida a 65°C durante a noite. HPLC mostrou cerca de 98% de conversão ao produto requerido. Uma mistura foi filtrada, e a massa foi enxaguada com acetonitrila (2 × 25 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida (40°C, 4,266 kPa (32 torr)) 124,125 g de destilado foram coletados. O resí-
 5 duo foi diluído com água (50 mL) e esta mistura foi concentrada sob pressão reduzida (40°C, 4,266 kPa(32 torr)) e 35,184 g de destilado foram coletados. O resíduo foi diluído com água (50 mL) e a mistura resultante foi permitida agitar durante a noite para dar uma pasta branca. Uma mistura foi filtrada, e a massa foi enxaguada com 25% de acetonitrila/água (2 × 75 mL). O sólido
 10 foi secado em um forno a vácuo para deixar um sólido branco (22,271 g); 94,8% de pureza por área de pico de HPLC. LCMS m/z = 374,3 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77 - 0,93 (m, 4 H) 1,23 (dd, J = 6,22, 3,51 hz, 1 hora) 1,47 (dd, J = 6,32, 2,91 hz, 1 hora) 1,56 - 1,76 (m, 4 H) 3,20 (t, J = 5,78 Hz, 2 H) 3,92 (d, J = 6,13 Hz, 2 H) 4,33 (t, J = 5,31 h, 1 hora) 7,28
 15 - 7,35 (m, 5 H) 7,38 - 7,47 (m, 4 H).

Etapa B: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil) carbamoilóxi) me-
 til)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

Em um frasco de três gargalos de 1 L ajustado com um agita-
 dor foram colocados 4-clorofenil(fenil) carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)
 20 ciclo-hexil)metila (30 g), TBAB (7,8 g) e tolueno (180 mL) e a mistura agitada à temperatura ambiente. A esta mistura foram adicionados 50% de NaOH (180 mL), seguidos por adição de bromoacetato de terc-butila (17,8 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 7 horas. A mistura foi, em seguida, aquecida a 50-60°C por 4 horas. A mistura foi, em seguida, neutra-
 25 lizada com HCl concentrado (300 mL). A mistura foi filtrada e o filtrado resul- tante foi separado em duas fases. A camada aquosa foi extraída com tolue- no (80 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e o solvente foi evaporado. O resíduo foi azeotropado com álcool isopropílico (150 mL) para remover o tolueno remanescente. Álcool isopropílico (150 mL)
 30 foi adicionado para dissolver o resíduo e a esta solução foram adicionados 12,5% de NaOH de solução (17 mL) para dar um pH de 7-8. O precipitado resultante foi coletado por filtração e a massa de filtro foi dissolvida em á-

gua/acetona (280 mL; 1:1) a 55-60°C. Uma solução foi filtrada e o filtrado foi diluído com acetona (320 mL) e agitado à temperatura ambiente durante a noite. A pasta fluida resultante foi resfriada a 0-5°C e, em seguida, filtrada. A massa de filtro foi suspensa em acetonitrila (400 mL), agitada à temperatura ambiente por 16 horas e, em seguida, filtrada. A massa de filtro foi secada a 60-70°C sob pressão reduzida para deixar o produto desejado (21,1 g); > 99% de pureza por área de pico de HPLC. LCMS m/z = 432,3 [M-Na+H]⁺.

Método 2.

Etapa A: Preparação de 4-clorofenil (fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclo-hexil)metila.

Um reator revestido de vidro de 50 litros equipado com agitação superior, com revestimento de controle de temperatura, e uma atmosfera de nitrogênio foi carregado com (1*r*,4*r*)-ciclo-hexano-1,4-diildimetanol (3,97 kg) e acetonitrila (12,71 kg). Os conteúdos do reator foram agitados a 130 rpm e aquecidos a 63°C por 1,2 hora para alcançar dissolução. A mistura foi resfriada a < 40°C e, em seguida, filtrada. O filtrado foi armazenado em um carbolil- 4-Cloro-*N*-fenilaniлина (1,60 kg), K₃PO₄ (0,50 kg), CDI (1,41 kg) e acetonitrila (6,29 kg) foram carregados a um reator revestido de vidro de 50 litros equipado com agitação superior, revestimento de controle de temperatura, e uma atmosfera de nitrogênio. Os conteúdos do reator foram agitados a 130 rpm e aquecidos a 65°C a 70°C por 3 horas, após o qual conversão de 4-cloro-*N*-fenilaniлина a *N*-(4-clorofenil)-*N*-fenil-1*H*-imidazol-1-carboxamida foi 98,0% por área de pico de HPLC. A mistura de reação foi resfriada a menos do que 40°C e a solução de (1*r*,4*r*)-ciclo-hexano-1,4-diildimetanol em acetonitrila preparada anteriormente foi adicionada a uma mistura. Os conteúdos do reator foram agitados a 130 rpm e aquecidos a 65 a 70°C por 19 horas, após o qual conversão de *N*-(4-clorofenil)-*N*-fenil-1*H*-imidazol-1-carboxamida a 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metila foi verificada para ser 98,0% por área de pico de HPLC. Os conteúdos do reator foram filtrados e a massa de filtro foi enxaguada com acetonitrila (2,00 kg). O filtrado foi transferido de volta para o reator e muito da acetonitrila (18,48 kg) foi, em seguida, removido a 22°C por destilação a vácuo a 10,666 kPa (80

mm Hg). Água (5,34 kg) foi adicionada ao reator e 1,55 kg de mistura de água/acetonitrila foi, em seguida, removido por destilação a vácuo a 29°C e 9,332 kPa (70 mm Hg). Água (5,34 kg) foi adicionada ao reator e o produto precipitado durante a adição. A mistura resultante foi agitada a 20°C a 25°C por 13 horas. O produto precipitado foi filtrado e lavado com acetonitrila aquosa em duas porções (1,59 kg de acetonitrila dissolvida em 6,00 kg água). O produto foi secado sob pressão reduzida a $\leq 60^\circ\text{C}$ (até que perda na secagem fosse $\leq 2\%$ em peso) para dar o composto do título como um sólido esbranquiçado (2,29 kg, 78% de rendimento; 97% de pureza por área de pico de HPLC).

Etapa B: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(Hidroximetil)ciclo-hexil) metila (1,70 kg), brometo de tetrabutilamônio (0,44 kg) e tolueno (7,36 kg) foram carregados a um reator revestido de vidro de 50 litros equipado com agitação superior, revestimento de controle de temperatura, e uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada por 1 hora a 20°C. À solução resultante foram adicionados 50 % em peso de hidróxido de sódio aquoso (15,34 kg) e o revestimento de temperatura foi ajustado para 10°C. Em seguida bromoacetato de *terc*-butila (1,33 kg) foi adicionado suficientemente vagorosamente para manter a mistura de reação agitada a 5-15°C com resfriamento de revestimento de reator. A mistura foi agitada a 5-15°C por 8,1 horas. Conversão de 4-clorofenil(fenil) carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metila a 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil) metóxi)acetato de *terc*-butila foi $> 90,0\%$ por área de pico de HPLC. Os conteúdos do reator foram aquecidos a 50-60°C por 7,2 horas. Conversão de (((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acetato de *terc*-butila a ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acético foi $> 90,0\%$ por área de pico de HPLC. Os conteúdos do reator foram, em seguida, resfriados a 15°C e ácido clorídrico concentrado (18,87 kg) foi adicionado a uma mistura a uma taxa suficientemente lenta para manter uma temperatura interna $< 50^\circ\text{C}$. A mistura foi filtrada para

remover o cloreto de sódio sólido a partir do reator. O filtrado separado em duas fases e a fase orgânica foi removida. A camada aquosa foi extraída com tolueno (4,55 kg). As fases orgânicas foram combinadas e a mistura foi destilada a 30°C e 5,33 kPa (40 mm Hg) para remover muito do tolueno. Em seguida, IPA (6,75 kg) foi carregado ao reator e a solução resultante foi destilada a 28°C e 5,33 kPa (40 mm Hg) para remover solvente (5,05 Kg). IPA (6,68 kg) foi carregado uma segunda vez ao reator e a mistura resultante foi destilada com vácuo a 37°C e 5,33 kPa (40 mm Hg) para remover solvente (4,98 kg). Em seguida, IPA (6,77 kg) foi carregado ao reator pela terceira vez e os conteúdos do reator foram aquecidos a 40°C. Hidróxido de sódio (12,5%, 0,87 kg) foi adicionado ao reator. A mistura resultante tinha um pH de 7. A mistura foi agitada a 155 rpm por 2 horas a 40°C. O produto precipitado, e o sólido foi filtrado. A massa de filtro foi lavada com IPA (3,01 kg). A massa de filtro foi transferida a um reator usando-se acetona (6,27 kg) e água (7,95 kg) e a mistura foi aquecida a 59°C por 3 horas. A mistura resultante foi filtrada através de um filtro de vidro sinterizado e o filtrado foi transferido para o reator. Acetona (15,82 kg) foi adicionada e a mistura agitada por 66 horas a 20°C. Os conteúdos do reator foram adicionalmente agitados a 0°C por 2 horas, filtrados e a massa de filtro foi lavada com acetona (3,2 kg). A massa de filtro foi, em seguida, transferida de volta ao reator com o auxílio de acetonitrila (17,79 kg). Os conteúdos do reator foram agitados a 100 rpm e 20°C por 18,5 horas. A pasta fluida foi filtrada e a massa foi lavada com duas porções de acetonitrila (10,26 kg total). O sólido foi secado a 65°C a 70°C sob pressão reduzida por 27 horas, e, em seguida, peneirado através de uma peneira de malha 1,18 mm. O produto foi adicionalmente secado sob pressão reduzida a $\leq 70^{\circ}\text{C}$ a um nível de acetonitrila de ≤ 2000 ppm, para deixar o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,65 kg, 32% de revestimento; 98,8% de pureza por área de pico de HPLC).

Exemplo 1.107: Preparação de Hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil)carbamoióxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoióxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio foi fluidificado em água por 3 dias a 40°C, e, em se-

guida, filtrado para dar o composto do título como um sólido. O termograma de TGA do composto do título (Figura 12) mostra uma perda de peso de cerca de 13%, indicando que o composto é um hidrato. O modelo de PXRD para o hidrato é conhecido na Figura 13.

5 Exemplo 1.108: Preparação de Hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio.

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio bruto (0,422g) foi suspenso em água (10 volumes) e aquecido a 85°C (banho). O 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio não se dissolveu. Etanol (8,5 volume) foi adicionado e a solução formada. A solução foi filtrada a quente, o solvato cristalizado, e a suspensão foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e filtrada. Os sólidos foram secados em forno a vácuo a 45°C durante a noite. O termograma de TGA do composto do título (Figura 14) mostra uma perda de peso de cerca de 4,3%, indicando que o composto é um monohidrato. O modelo de PXRD é mostrado na Figura 15.

Exemplo 1.109: Preparação de Solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de magnésio.

Mg(OAc)₂ (solução aquosa, 2,13 M) foi adicionado a uma solução de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético em IPA (64,456 mg/mL) à temperatura ambiente para alcançar uma proporção de 1:2 de magnésio para ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético. Nenhuma precipitação ocorreu de modo que uma solução foi permitida evaporar a secagem para produzir um sólido cristalino. O termograma de TGA do composto do título (Figura 16) mostra uma perda de peso de cerca de 18,9%, indicando que o composto é um solvato. O Modelo de PXRD para o solvato é mostrado na Figura 17.

30 Exemplo 1.110: Preparação de Solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de potássio.

Carbonato de potássio (solução aquosa, 2,19 M) foi adicionado a uma solução de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi) me-

til)ciclo-hexil)metóxi)acético em IPA (64.456 mg/mL) à temperatura ambiente para alcançar uma proporção de 1:1 de potássio para ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético. Um precipitado formado após ~15 minutos e o sólido foi isolado por filtração. O termograma de TGA do composto do título (Figura 18) mostra perda de peso de cerca de 2,0% abaixo de cerca de 93°C e cerca de um adicional de 3,8% abaixo de cerca de 177°C, indicando que o composto é um solvato. O modelo de P-XRD para o solvato é mostrado na Figura 19.

Exemplo 1.111: Preparação de Solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de cálcio.

Ca(OAc)₂ (solução aquosa, 2,13 M) foi adicionado a uma solução de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético em IPA (64,456 mg/mL) à temperatura ambiente para alcançar uma proporção de 1:2 de cálcio para ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético. Um precipitado branco se formou imediatamente. O sólido foi isolado por filtração. O termograma de TGA do composto do título (Figura 20) mostra a perda de peso de cerca de 8,2%, indicando que o composto é um solvato. O modelo de PXRD para o solvato é mostrado na Figura 21.

Exemplo 1.112: Preparação de 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetamido)ácido etanossulfônico (Composto 99).

Método 1.

Ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (0,30 g, 0,695 mmol) foi dissolvido em SOCl₂ (5,0 mL, 68,5 mmols) (borbulhamento foi observado). A reação foi aquecida para refluxo e agitada por 2 horas, e, em seguida, concentrada e secada durante a noite sob pressão reduzida. O 4-clorofenil(fenil)carbamato de((1*r*,4*r*)-4-((2-cloro-2-oxoetóxi)metil)ciclo-hexil) metila resultante foi dissolvido em THF (2 mL) com aquecimento brando. A isto foi adicionada a solução de 2-aminoácido etanossulfônico (0,113 g, 0,903 mmol) e hidróxido de sódio (0,038 g, 0,938 mmol) em água (0,6 mL). A reação foi vigorosamente agitada

à temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DMSO (3 mL) e filtrado. O filtrado foi purificado por HPLC para produzir o composto do título como um sólido branco (70,1 mg, 18,35 %). Massa exata calculada para $C_{25}H_{31}ClN_2O_7S$: 538,2, encontrada: LCMS m/z = 539.2 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H) 1,37-1,52 (m, 2H) 1,52-1,62 (m, J = 7,83 Hz, 2H) 1,67-1,77 (m, 2H) 2,54 (t, J = 6,44 Hz, 2H) 3,21 (d, J = 6,32 Hz, 2H) 3,37 (q, J = 5,81 Hz, 2H) 3,76 (s, 2H) 3,90 (d, J = 6,06 Hz, 2H) 7,22-7,34 (m, 5H) 7,35-7,48 (m, 4H) 7,91 (bs, 1H).

10 Método 2.

A uma solução de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio (50 mg, 0,11 mmol) em DMF (5 ml) e H_2O (2,5 ml), foi adicionado hidrato de 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol (16,87 mg, 0,11 mmol), seguido por 2-aminoácido etanossulfônico (13,79 mg, 0,11 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi aquecida a 120°C por 10 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi derramada em água, extraída com acetato de etila, e, em seguida, secada com $MgSO_4$. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC para proporcionar o composto do título como um sólido branco (12 mg). Massa exata calculada para $C_{25}H_{31}ClN_2O_7S$: 538,2, encontrada: LCMS m/z = 539,3 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,73-1,85 (m, 4H), 1,35-1,41 (m, 2H), 1,50-1,52 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,15 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,89 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,12-7,25 (m, 5H), 7,27-7,49 (m, 4H), 7,85 (br, 1H).

Exemplo 1.113: Preparação de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetamido)acético (Composto 100).

Ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)acético (0,30 g, 0,695 mmol) foi dissolvido em $SOCl_2$ (5,0 mL, 68,5 mmols) (borbulhamento foi observado). A reação foi aquecida para refluxo e agitada por 2 horas, e, em seguida, concentrada e secada durante a noite sob pressão reduzida. O 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-((2-

cloro-2-oxoetóxi)metil)ciclo-hexil) metila resultante foi dissolvido em THF (2 mL) com aquecimento brando. À solução resultante foi adicionada uma solução de glicina (0,052 g, 0,688 mmol) e hidróxido de sódio (0,030 g, 0,757 mmol) em água (0,6 mL). A reação foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DMSO (3 mL) e filtrado. O filtrado foi purificado por HPLC para produzir o composto do título como um sólido branco (20,0 mg, 5,88 %). Massa exata calculada para $C_{25}H_{29}ClN_2O_6$: 488,2, encontrada: LCMS $m/z = 489,2$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80-0,97 (m, 4H) 1,40-1,53 (m, 2H) 1,55-1,63 (m, 2H) 1,69-1,80 (m, 2H) 3,25 (d, $J = 6,57$ Hz, 2H) 3,78 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H) 3,84 (s, 2H) 3,90 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H) 7,22-7,33 (m, 5H) 7,34-7,46 (m, 4H) 7,80 (bs, $J = 5,81, 5,81$ Hz, 1H).

Exemplo 1.114: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(4-hidroxifenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 98).

15 Etapa A: Preparação de *tert*-Butil(4-iodofenóxi)dimetilsilano.

4-Iodofenol (1,0 g, 4,55 mmols) foi dissolvido em diclorometano (5 mL). Cloreto de *tert*-butildimetilsilila (0,685 g, 4,55 mmols) e imidazol (0,309 g, 4,55 mmols) foram adicionados. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida entre água (30 mL) e diclorometano (30 mL). A camada orgânica foi removida e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (30 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas e concentradas, e o resíduo foi purificado por cromatografia (0-10% EtOAc/hexanos) para dar o composto do título como um óleo amarelo-claro (1,45 g, 94%).

25 Etapa B: Preparação de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenilcarbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *tert*-butila.

2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de *tert*-butila (2,4 g, 9,29 mmols) e isocianato de 4-clorofenila (1,712 g, 11,15 mmols) foram dissolvidos em diclorometano (20 mL). Em seguida, piridina (1,503 mL, 18,58 mmols) foi adicionada. A reação foi aquecida para refluxo e agitada durante a noite. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de EtOAc/hexanos) para produzir

o composto do título como um sólido amarelo-claro (1,45 g, 36,4%).

Etapa C: Preparação de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(4-hidroxifenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético.

2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenilcarbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi)
 5 acetato de *terc*-butila (100 mg, 0,243 mmol), *terc*-butil(4-iodofenóxi) dimetilsilano (81 mg, 0,243 mmol), fosfato de potássio (103 mg, 0,486 mmol), iodeto de cobre (I) (23,12 mg, 0,121 mmol), e *trans*-1,2-diaminociclo-hexano (29,2 μ L, 0,243 mmol) em dioxano (1.6 mL) foram aquecidos a 150°C por 5 horas sob irradiação de micro-ondas. A mistura de reação foi filtrada através de
 10 tampão de MgSO₄, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de EtOAc/hexanos). O material purificado foi dissolvido em HCl (4 M em dioxano; 0,5 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o composto do título foi isolado por HPLC preparativa (30-85% de MeOH/H₂O, 30 minutos).

Exemplo 1.115: ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto 22).

Em um frasco de três gargalos de 1 L ajustado com um agitador superior foi adicionado 4-clorofenil (fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclo-hexil)metila (30 g), TBAB (7,8 g) e tolueno (150 mL). À solução resul-
 20 tante foi adicionado bromoacetato de *terc*-butila (17,8 mL). A mistura foi resfriada a 5-10°C antes da adição vagarosamente de 50% de hidróxido de sódio (180 mL). A mistura foi agitada a 3-10°C por 7 horas, permitida assentar a 18-24°C durante a noite, e, em seguida, aquecida a 45-50°C por 4 horas.
 25 A mistura foi, em seguida, acidificada com HCl conc. (~260 mL) a pH 2. A mistura foi filtrada e o filtrado foi transferido para um funil de separação. As fases foram separadas e a camada aquosa extraída uma vez novamente com tolueno (30 mL). A camada de tolueno combinada foi evaporada a um óleo. Ao óleo foram adicionados 25% de acetona aquosa (90 mL) e 12,5%
 30 de solução de hidróxido de sódio (14 mL). O sólido resultante foi filtrado e a massa do filtro foi recristalizada de água (60 mL) e acetona (300 mL). O material recristalizado foi suspenso em água (100 mL) e HCl a 2 N (30 mL) foi

adicionado para pH 3. A mistura foi permitida agitar durante a noite. A suspensão foi filtrada e a massa do filtro foi ressuspensa em água (150 mL). A mistura foi agitada e filtrada e a massa do filtro foi secada a 65°C em um forno a vácuo para dar o composto do título como um sólido branco (19,33 g, HPLC pureza: 97,4% em peso). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82-0,99 (m, 4H), 1,38-1,52 (m, 2H), 1,52-1,80 (m, 4H), 3,26 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 3,93 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 1H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,39-7,50 (m, 4H), 12,51 (bs, 1H).

Exemplo 2: Ensaio de Fluorescência de Resolução de Tempo Homogênea (HTRF®) Para Medição de cAMP Direta

Compostos foram classificados para agonísticos do receptor humano prostaciclina (PGI₂) usando-se o ensaio de HTRF® para medição direta de cAMP (Gabriel *et al.*, ASSAY e Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003) e células de CHO-K1 recombinantes estavelmente transfectadas com receptor humano prostaciclina. Células de CHO-K1 foram obtidas de ATCC® (Manassas, VA; Catalog # CCL-61). Um agonístico do receptor prostaciclina foi detectado no ensaio de HTRF® para medição direta de cAMP como um composto que aumentou a concentração de cAMP. O ensaio de HTRF® também foi usado para determinar valores de EC₅₀ para agonísticos de receptor de prostaciclina.

Princípio do ensaio: O kit de ensaio de HTRF® foi comprado de Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA; Catalog # 62AM4PEC). O ensaio de TRF® suportado pelo kit é um imunensaio competitivo entre cAMP endógena produzida pelas células de CHO-K1 e copiadore de cAMP etiquetados com o corante d2. A ligação do copiadore é visualizada por um anticorpo monoclonal anti-cAMP etiquetado com Cryptate. O sinal específico (*isto é*, transferência de energia de ressonância de fluorescência, FRET) é inversamente proporcional à concentração de cAMP não-etiquetada no padrão ou amostra.

Curva padrão: A proporção de fluorescência (665 nm/620 nm) dos padrões (0,17 a 712 nM cAMP) incluída no ensaio foi calculada e usada para gerar uma curva padrão de cAMP de acordo com as instruções do kit do fabricante. A proporção de fluorescência das amostras (composto de tes-

te ou tampão do composto) foi calculada e usada para deduzir concentrações respectivas de cAMP por referência à curva padrão de cAMP.

Composição do ensaio: O ensaio de HTRF® foi efetuado usando-se um protocolo de duas etapas essencialmente de acordo com as instruções do fabricante do kit, em 20 µL de volume total por cavidade em formato de placa de 384 cavidades (ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; catalog # 6008280). A cada uma das cavidades experimentais foram transferidas 3000 células recombinantes de CHO-K1 em 5 µL de tampão de ensaio (solução salina tamponada com fosfato contendo cloreto de cálcio e cloreto de magnésio (Invitrogen, Carlsbad, CA; catalog # 14040) suplementado com IBMX (100 µM) e rolipram (10 µM) (inibidores de fosfodiesterase; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; catalog # I5879 e catalog # R6520, respectivamente) e 0,1% de albumina de soro bovino (BSA) fração V (Sigma-Aldrich; catalog # A3059)), seguido pelo composto de teste em 5 µL de tampão de ensaio ou 5 µL de tampão de ensaio. A placa foi, em seguida, incubada à temperatura ambiente por 1 hora. A cada cavidade foram em seguida adicionados 5 µL de cAMP-d2 conjugados em tampão de lise e 5 µL de Cryptate conjugados em tampão de lise de acordo com as instruções do fabricante do kit. A placa foi em seguida adicionalmente incubada à temperatura ambiente por 1 hora, após o qual a placa de ensaio foi lida.

Leitura do ensaio: A leitura de HTRF® foi acompanhada usando-se uma leitora de microplaca PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) ou EnVision® (PerkinElmer, Fremont CA).

Certos compostos da presente invenção e seus valores de atividade correspondentes são mostrados na TABELA B.

TABELA B

Composto Nº	Receptor PGI2 humano EC ₅₀ (nM) (HTRF®)
6	61,09
35	56,89
55	5,14
71	19,10

Certos outros compostos da invenção têm valores de atividade variando de cerca de 2,7 nM a cerca de 2,65 μ M neste ensaio.

Exemplo 3: Teste de Inibição de Agregação de plaqueta Humana

Sangue coletado de voluntários saudáveis humanos em solução de citrato de trissódio aquosa foi centrifugado a 150 g por 15 minutos e a camada superior foi recuperada para obter plasma rico em plaqueta (PRP). O sangue residual foi centrifugado a 3000 g por 10 minutos e o sobrenadante foi coletado como plasma pobre em plaqueta (PPP). A concentração de plaqueta no PRP foi determinada usando-se um contador de particular série Z Beckman Coulter (Beckman, Fullerton, CA) e ajustada a 250.000 plaquetas/ μ L usando-se PPP. 480 μ L de PRP foram pré-incubados a 37°C e agitados a 1200 rpm com 10 μ L de solução de composto de teste aquosa por 1 minuto antes da indução de agregação pela adição de solução de adenosina difosfato aquosa (ADP) para ajustar a concentração final de ADP no PRP a 1×10^{-5} M. A amplitude máxima de resposta de agregação dentro de 3 minutos foi determinada e medida em triplicata usando-se o agregômetro Chronolog modelo 490 (Chrono-log Corp., Havertown, PA). A percentagem de inibição de agregação foi calculada a partir da diminuição máxima na densidade ótica da amostra de controle (adição de água no lugar da solução de composto de teste) e das amostras contendo o composto de teste. O composto de teste foi adicionado para ajustar a concentração final para a faixa 10^{-9} a 10^{-4} M, e valores de IC_{50} foram determinados pela percentagem de inibição de agregação em cada concentração. Os resultados são mostrados na Tabela C.

TABELA C

Composto Nº	PRP humano IC_{50} (nM)
2	73
30	210
50	12,6
88	70

Certos outros compostos da invenção tinham valores de atividade variando de cerca de 10,5 nM a cerca de 1,59 μ M neste ensaio.

É aparente que os compostos da presente invenção inibem marcadamente a agregação de plaqueta em PRP humano.

Exemplo 4: Modelo de Rato de Hipertensão arterial pulmonar

Animais: Ratos Wistar Machos (100-150 g no começo do estudo) (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) foram alojados dois por gaiola e mantidos em uma facilidade de umidade (40-60%) e temperatura (20 – 22,2°C (68-72F) controlada em um ciclo claro/escuro de 12 horas:12 horas (claros em 6:30 da manhã) com acesso livre ao alimento (Harlan Teklad, Orange CA, Rodent Diet 8604) e água. Os ratos foram permitidos a uma semana de habituação a facilidade de animal antes do teste.

Modelo monocrotalino de rato: O modelo de rato monocrotalino (MCT) é um padrão e modelo bem aceito de hipertensão arterial pulmonar. MCT induz dano endotelial pulmonar agudo associado com inflamação vascular pulmonar. Subsequentemente, proliferado de células de músculo liso de artéria pulmonar, ocluindo pequenos vasos pulmonares e conduzindo a hipertensão arterial pulmonar severa incluindo hipertrofia ventricular direita. (Ver, por exemplo, Schermuly *et al.*, Circ. Res., 2004, 94:1101-1108.)

Aos ratos foram aleatoriamente dados uma injeção subcutânea única de ou 60 mg/kg de MCT (Sigma, St. Louis, MO) ou 0,9% de solução salina (sham) e designada para receber administração oral de 20% de hidroxipropil beta-ciclodextrina (veículo) ou composto de teste (30 mg/kg; Figuras 7 e 8). 10-11 ratos foram usados por grupo de tratamento. 24 horas em seguida à administração de MCT, o composto de teste ou veículo foi administrado por administração oral duas vezes ao dia por 21 dias consecutivos. Os pesos da câmara de coração foram medidos no Dia 22. Os ratos foram anestesiados com intraperitoneal pentobarbital (50 mg/kg), a cavidade do peito foi aberta e o coração foi excisado. O ventrículo direito foi dissecado livre a partir do septo e ventrículo esquerdo e ambas as partes foram pesadas. A proporção de peso ventricular direito (RV) para peso de ventrículo esquerdo mais septo (LV + S) (esta proporção é indicada como "RV/(LV + S)" nas Figuras 7 e 8) foi calculada como um índice da resposta hipertrófica para a hipertensão arterial pulmonar induzida e, como tal, como um índice de uma

eficácia terapêutica do composto para hipertensão arterial pulmonar.

É aparente da inspeção das Figuras 7 e 8 que administração oral dos Compostos 23 e 22 inibe a resposta hipertrófica para a hipertensão arterial pulmonar induzida e, como tal, eficácia terapêutica evidenciada para hipertensão arterial pulmonar.

Exemplo 5: Difração de raiosX de pó.

Dados de difração de raiosX de pó (PXRD) foram coletados em um difrattômetro de pó X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) com uma fonte de Cu ajustada a 45 kV e 40 mA, um filtro de Ni para remover radiação de Cu K β , e um detector X'Celerator. O instrumento foi calibrado pelo vendedor usando-se um padrão de pó de silício NIST # 640c. A calibração foi verificada para ser corrigida quando foi testada com padrão de difração de ângulo baixo NIST #675. Amostras foram preparadas para varredura de PXRD por colocação de vários miligramas de composto em um retentor de amostra e alisamento o mais plano possível por prensagem do papel de peso abaixo da amostra com um objeto plano. As amostras foram analisadas usando-se um estágio de amostra de rotação. Varreduras cobriram a faixa de 5 a 40 °2 θ . Um modo de varredura contínua foi usado com um tamanho de etapa de 0,0170 °2 θ . Os dados de difração foram vistos e analisados com o Software X'Pert Data Viewer, versão 1.0a e X'Pert HighScore Software, versão 1.0b. O modelo de PXRD para a forma cristalina de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio é mostrado na Figura 9. O modelo de PXRD para um hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio é mostrado na Figura 13. O modelo de PXRD para um hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio é mostrado na Figura 15. O modelo de PXRD para um solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de magnésio é mostrado na Figura 17. O modelo de PXRD para um solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de potássio é mostrado na Figura 19. O modelo de PXRD para um solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de cálcio é

mostrado na Figura 21.

Exemplo 6: Calorimetria de varredura diferencial.

Calorimetria de varredura diferencial (DSC) foi realizada em TA instruments, Inc. DSC Q1000 ou Q2000 a 10°C/minutos. O instrumento foi
 5 calibrado nesta taxa de varredura pelo vendedor para temperatura e energia usando-se o ponto de fusão e entalpia de fusão de um padrão índio. As amostras foram preparadas por tara de uma tampa de panela de amostra junto com um fundo de panela de amostra em uma balança Mettler Toldeo MX5. A amostra foi colocada no fundo da panela de amostra tarada. A tam-
 10 pa de panela de amostra ajustada no fundo de panela da amostra. A amostra e panela foram repesadas para obter o peso de amostra. Eventos térmicos (por exemplo, temperatura de começo, entalpia de fusão) são calculados usando-se o software Universal Analysis 2000, versão 4.1D, Build 4.1.0.16. O termograma de DSC para a forma cristalina de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil) (fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio é mostrado na
 15 Figura 11 com o traço de TGA.

Exemplo 7: Análise gravimétrica térmica.

Análise gravimétrica térmica (TGA) foi realizada nos TA Instruments, Inc. TGA Q500 ou Q5000. O instrumento é calibrado pela vendedor a
 20 10°C/minutos. Para temperatura usando-se o ponto de cura de um padrão ferromagnético. A balança é calibrada com um peso padrão. A amostra é colocada em uma panela de amostra aberta, previamente tarada na balança de TGA. Os eventos térmicos tal como perda de peso são calculados usando-se o software Universal Analysis 2000, versão 4.1D, Build 4.1.0.16. O termo-
 25 grama de TGA para a forma cristalina de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil) (fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio é mostrado na Figura 11 com o traço de DSC. O termograma de TGA para um hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil) (fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio é mostrado na Figura 12. O termograma de TGA para um hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil) (fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi) a-
 30 cetato de sódio é mostrado na Figura 14. O termograma de TGA para um solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil) (fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)

metóxi)acetato de magnésio é mostrado na Figura 16. O termograma de TGA para solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de potássio é mostrado na Figura 18. O termograma de TGA para solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de cálcio é mostrado na Figura 20.

Exemplo 8: Sorção de vapor dinâmica (DVS).

Higroscopicidade foi medida usando-se um analisador de sorção de umidade dinâmico, VTI Corporation, SGA-100. A amostra foi colocada conforme é em um retentor de amostra tarada na balança VTI. Uma etapa de secagem foi operada a 40°C e ~1% de RH por 60 a 120 minutos. As condições isotérmicas são 25°C com etapas de 20% de RH de 10% de RH até 90% de RH e de volta a 10% de RH. O peso foi verificado todo 2 minutos. A percentagem de mudança de peso de <0,01% em 20 minutos ou 2 horas, o que ocorre primeiro, é requerida antes da continuação para a próxima etapa. O perfil de DVS para a forma cristalina de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio é mostrado na Figura 10.

Exemplo 9: Comparação de Interespécies de Metabolismo de Hepatócito de Sódio de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato.

Todos os hepatócitos criopreservados foram descongelados e diluídos a uma densidade de célula desejada (1×10^6 células/mL) de acordo com as linhas de guia do fornecedor (Xenotech) usando-se kit de isolamento de hepatócito. A viabilidade de célula foi determinada por exclusão de azul de tripano usando-se um hemacitômetro. Uma mistura de incubação típica continha hepatócitos humanos, macaco cynomolgo, cão beagle ou rato Sprague-Dawley (200.000 células/199 µL) em cavidades designadas de uma placa de 48 cavidades contendo meio de incubação (meio Fenol red-free Waymouth). A placa de mistura de incubação foi incubada a 37°C, 5% de CO₂, por 5 minutos antes do começo de uma reação com 1 µL de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio (Composto 22 sal de sódio)(100 µM de concentração final). Uma placa de

incubação foi preparada para cada ponto de tempo (*isto é*, 0, 60, 120, e 240 minutos) com amostras sendo preparadas em duplicata. Incubações foram conduzidas a 37°C, 5% de CO₂ e 100% de umidade relativa em um incubador. Em cada ponto de tempo, uma placa de incubação foi removida do incubador, e reação foi terminada por adição de 400 µL de acetonitrila contendo um padrão interno. Para o ponto de tempo de 0 minuto, as reações foram mantidas em gelo antes da adição do Composto **22** sal de sódio. Após 5 minutos no gelo, uma mistura de reação foi terminada por adição de 400 µL de acetonitrila contendo um padrão interno. Os sobrenadantes foram transferidos para tubos de tira etiquetados com coberturas, que foram centrifugados por 3 minutos, e, em seguida, sonicados por um adicional de 3 minutos. As amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 4000 rpm e os sobrenadantes foram usados para identificação de metabólito.

Dois metabólitos maiores de sódio Composto **22** sal de sódio foram identificados nos hepatócitos. A taurina conjugada (Composto **99**), foi detectada em ser humano, macaco, cão e rato. A glicina conjugada (Composto **100**), foi somente detectada em ser humano e macaco.

Fragmentação de MS/MS foi usada para identificar os metabólitos. A identidade da taurina conjugada de Composto **22** foi confirmada pela característica $m/z = 202$ pico, correspondendo ao grupo (4-clorofenil)(fenil)amino e o $m/z = 290$ pico, correspondendo ao grupo (4-((2-oxo-2-(2-sulfonatoetilamino)etóxi)metil)ciclo-hexil)metila. Ver Figura **22**. A identidade da glicina conjugada de Composto **22** foi confirmada pela característica, $m/z = 487$ consistente com uma adição de porção de glicina. Além disso, o modelo de fragmentação também mostrou a característica $m/z = 202$ pico, indicando que a porção do grupo (4-clorofenil)(fenil)amino estava intacta. Ver Figura **23**.

Exemplo 10: Metabolismo in Vivo de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio em Ratos

Três ratos Sprague-Dawley de duto de bile canulado foram dosados intravenosamente (IV) a 2,00 mg/kg. Em adição às amostras de plasma, bile e urina foram coletadas de 0 a 48 horas pós-dose.

Ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclo-hexil) metóxi)acetamido) etanossulfônico (a taurina conjugada de Composto **22**) (Composto **99**) é um metabólito maior de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio em ratos. A taurina conjugada de Composto **22** foi observada na bile, mas não observada na urina.

Exemplo 11: Farmacocinéticas em Ratos após uma Administração Oral de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil) metóxi) acetamido) etanossulfônico (Composto **99**).

A ratos machos Sprague-Dawley (N = 3) foram dados 1,25 mg/kg de administração oral (PO) de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil) (fenil) carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetamido) etanossulfônico (a taurina conjugada de Composto **22**) (Composto **99**) formulado em 20% de hidroxipropil ciclodextrina (HPCD) e dosado a 1,00 mL/kg. Amostras de sangue foram obtidas de 0,100 a 21,0 horas pós-dose para medições de concentração de fármaco de plasma. Os níveis de plasma da taurina conjugada de Composto **22** e ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil) metóxi)acético (Composto **22**) foram determinados usando-se um método seletivo de LC/MS/MS. Os parâmetros farmacocinéticos foram estimados usando-se análise farmacocinética não-compartimental.

A taurina conjugada de Composto **22** mostrou exposição mínima e foi convertida em Composto **22** após 1,25 mg/kg de dose oral em ratos. As meias-vidas de fase terminal ($T_{1/2}$) de Composto **22** e a taurina conjugada de Composto **22** foram 3,51 e 3,24 horas, respectivamente. O $C_{\text{máx}}$ de Composto **22** e da taurina conjugada de Composto **22** foram 0,214 µg/mL a 2,67 horas e 0,00193 µg/mL a 3,33 horas, respectivamente. Os valores $AUC_{\text{último}}$ de Composto **22** e a taurina conjugada de Composto **22** foram 0,935 e 0,0119 hora-µg/mL, respectivamente. Ver Figura 24.

O tempo para $T_{\text{máx}}$ (3 h) para a taurina conjugada de Composto **22** foi estendido comparado a $T_{\text{máx}}$ (1,5 h) após 10 mg/kg de dose oral de Composto **22**. Ver Figura 25

É aparente destes dados que a taurina conjugada de Composto

22 pode agir como um profármaco para Composto **22**.

Exemplo 12: Solubilidade de Excipiente e Estudo de Compatibilidade de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi) acético (Composto **22**) e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil)carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio (Composto **22** Sal de sódio).

A solubilidade de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi) metil)ciclo-hexil)metóxi)acético (Composto **22**) e 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclo-hexil)metóxi)acetato de sódio (Composto **22** sal de sódio) em vários excipientes foi medida. Os resultados do estudo de solubilidade são apresentados na tabela seguinte.

Solventes	Solubilidade (mg/mL)	
	Sal de sódio do Composto 22	Composto 22
Óleo de Milho	<0,10	0,93
Óleo de Cártamo	<0,10	0,82
Labrasol	12,98	54,1
Cremophor RH 40	7,82	44,8
Imwitor 742	16,20	37,4
TPGS 1000	2,55	35,0
Gelucire 44/14	1,61	43,4
PEG400	4,85	44,6
Lauroglicol 90	0,26	46,6
PEG6000	<10	> 20
Gelucire 50/13	<10	> 20

Conforme pode ser visto a partir da tabela precedente, o Composto **22** foi observado ser geralmente mais solúvel do que Composto **22** sal de sódio nos excipientes testados.

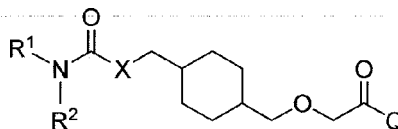
Composto **22** foi testado para estabilidade em três dos excipientes. Soluções de Composto **22** em Cremophor RH 40, Imwitor 742 e TPGS 1000 não mostraram degradação observável ou perda de ensaio de API após quatro semanas em um frasco de vidro a 50°C.

Baseado em parte na solubilidade precedente e dados de estabilidade, é aparente que o Composto 22 é adequado para formulação em meio líquido.

- Aqueles versados na técnica reconhecerão que várias modificações, adições, substituições e variações aos exemplos ilustrativos aqui colocados podem ser feitas sem fugir do espírito da invenção e são, portanto, consideradas dentro do escopo da invenção. Todos os documentos referenciados acima, incluindo, mas não limitado a, publicações impressas e provisórias e pedidos de patente regulares, são incorporados aqui por referência
- 5
- 10 em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos de Fórmula (XIIIa):



(XIIIa)

e sais, solvatos e hidratos farmaceuticamente aceitáveis destes, em que:

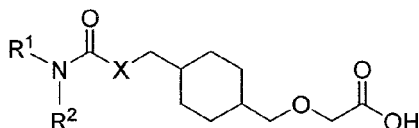
5 R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, arila e heteroarila; no qual $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de: $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, arila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquila e halo-
10 gênio;

X é O ou NR^3 ;

R^3 é selecionado de H e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila; e

Q é selecionado de: OH, $\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, 1-carboxietilamino, 1-carbóxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carbóxi-3-oxopropilamino, 1,2-
15 dicarboxietilamino, 1-carbóxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carbóxi-4-oxo-
butilamino, 3-carbóxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carbóxi-
2-(1H-imidazol-4-il)etilamino, 1-carbóxi-2-metilbutilamino, 1-carbóxi-3-metil-
butilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carbóxi-3-(metiltio) propilamino,
1-carbóxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ila, 1-carbóxi-2-hidroxietil-
20 amino, 1-carbóxi-2-hidroxipropilamino, 1-carbóxi-2-(1H-indol-3-il) etilamino,
1-carbóxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino e 1-carbóxi-2-metilpropilamino.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de compostos de Fórmula (Ia):



(Ia)

e sais, solvatos e hidratos farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que:

R^1 e R^2 são cada independentemente selecionados de: H, C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila; no qual C_1-C_6 alquila, arila e heteroarila são cada opcionalmente substituídas com um ou dois substituintes selecionados de:

- 5 C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alquila, arila, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 haloalquila e halogênio;

X é O ou NR^3 ; e

R^3 é selecionado de H e C_1-C_6 alquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
10 fato de que é selecionado do seguinte composto e sais, solvatos e hidratos farmacologicamente aceitáveis destes:

ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclohexil) metóxi)acético.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
15 fato de que é selecionado do seguinte composto e sais, solvatos e hidratos farmacologicamente aceitáveis destes:

ácido 2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil)ciclohexil) metóxi)acetamido) etanossulfônico.

5. Sal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato
20 de que é selecionado do seguinte sal e solvatos e hidratos farmacologicamente aceitáveis deste:

2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclohexil) metóxi)acetato de sódio.

6. Hidrato de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
25 fato de que é:

hidrato de 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclohexil)metóxi)acetato de sódio.

7. Forma cristalina de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é selecionada de:

- 30 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclohexil) metóxi)acetato de sódio.

8. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 7, caracteriza-

da pelo fato de que tem um modelo de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 9.

9. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizada pelo fato de que tem um perfil de absorção de vapor dinâmico substancialmente conforme mostrado na Figura 10.

10. Forma cristalina de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizada pelo fato de que tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial substancialmente conforme mostrado na Figura 11.

11. Forma cristalina de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é selecionada de:

ácido 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoilóxi)metil) ciclohexil) metóxi)acético.

12. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que tem um modelo de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 27.

13. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizada pelo fato de que tem um perfil de análise termogravimétrica substancialmente conforme mostrado na Figura 26.

14. Forma cristalina de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, caracterizada pelo fato de que tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial substancialmente conforme mostrado na Figura 26.

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende: um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, um sal como definido na reivindicação 5, um hidrato como definido na reivindicação 6, ou uma forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 7 a 14; e um veículo farmaceuticamente aceitável.

16. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, um sal como definido na reivindicação 5, um hidrato como definido na reivindicação 6, ou uma forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 7 a 14, caracterizado pelo fato de que é na

preparação de um medicamento para modular a atividade de um receptor PGI₂.

17. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, um sal como definido na reivindicação 5, um hidrato
5 como definido na reivindicação 6, ou uma forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 7 a 14, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para agonizar um receptor PGI₂.

18. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, um sal como definido na reivindicação 5, um hidrato
10 como definido na reivindicação 6, ou uma forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 7 a 14, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por receptor PGI₂.

19. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, um sal como definido na reivindicação 5, um hidrato
15 como definido na reivindicação 6, ou uma forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 7 a 14, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para o tratamento de PAH.

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a referida PAH é selecionada de:

PAH idiopática;

PAH familiar;

25 PAH associada com uma doença vascular de colágeno selecionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite de Takayasu, polimiosite, e dermatomiosite;

PAH associada com uma doença de coração congênita selecionada de: defeito séptico atrial (ASD), defeito séptico ventricular (VSD) e duto patente arterioso em um indivíduo;

30 PAH associada com hipertensão portal;

PAH associada com infecção de HIV;

PAH associada com ingestão de um fármaco ou toxina;

PAH associada com telangiectasia hemorrágica hereditária;

PAH associada com esplenectomia;

PAH associada com envolvimento venoso ou capilar significativo;

5 PAH associada com doença pulmonar veno-oclusiva (PVOD);
e

PAH associada com hemangiomatose capilar pulmonar (P-CH) em um indivíduo.

21. Uso de um composto como definido em qualquer uma das
10 reivindicações 1 a 4, um sal como definido na reivindicação 5, um hidrato
como definido na reivindicação 6, ou uma forma cristalina como definida em
qualquer uma das reivindicações 7 a 14, caracterizado pelo fato de que é na
preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio selecio-
nado de: agregação de plaqueta, doença de artéria coronária, infarto do mi-
15 ocárdio, ataque isquêmico transiente, angina, acidente vascular cerebral,
dano de isquemia-reperfusão, reestenose, fibrilação atrial, formação de coá-
gulo sanguíneo, aterosclerose, aterotrombose, asma, um sintoma de asma,
um distúrbio relacionado a diabetes, neuropatia periférica diabética, nefropa-
tia diabética, retinopatia diabética, glaucoma ou outras doenças do olho com
20 pressão intraocular anormal, hipertensão, inflamação, psoríase, artrite psori-
ática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplante, esclerose
múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de is-
quemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes tipo 1, diabe-
tes tipo 2, sepsia e distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD).

25 22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 4, um sal de acordo com a reivindicação 5, um hidrato de acordo com a
reivindicação 6, uma forma cristalina de acordo com qualquer uma das rei-
vindicações 7 a 14, ou uma composição farmacêutica de acordo com a rei-
vindicação 15, caracterizado pelo fato de que é para uso na preparação de
30 um medicamento útil em um método de tratamento do corpo humano ou a-
nimal por terapia.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 4, um sal de acordo com a reivindicação 5, um hidrato de acordo com a reivindicação 6, uma forma cristalina de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 14, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é para uso na preparação de um medicamento útil em um método de modular a atividade de um receptor PGI₂.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, um sal de acordo com a reivindicação 5, um hidrato de acordo com a reivindicação 6, uma forma cristalina de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 14, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é para uso na preparação de um medicamento útil em um método de agonizar um receptor PGI₂.

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, um sal de acordo com a reivindicação 5, um hidrato de acordo com a reivindicação 6, uma forma cristalina de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 14, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é para uso na preparação de um medicamento útil em um método de tratamento de um distúrbio mediado por receptor PGI₂.

26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, um sal de acordo com a reivindicação 5, um hidrato de acordo com a reivindicação 6, uma forma cristalina de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 14, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é para uso na preparação de um medicamento útil em um método de tratamento de PAH.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, um sal de acordo com a reivindicação 5, um hidrato de acordo com a reivindicação 6, uma forma cristalina de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 14, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é para uso na preparação de um medicamento útil em um método de tratamento de PAH, em que a referida PAH é selecionada de:

PAH idiopática;

PAH familiar;

PAH associada com uma doença vascular de colágeno selecionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite de Takayasu, polimiosite, e dermatomiosite;

PAH associada com uma doença de coração congênita selecionada de: defeito séptico atrial (ASD), defeito séptico ventricular (VSD) e duto patente arterioso em um indivíduo;

PAH associada com hipertensão portal;

PAH associada com infecção de HIV;

PAH associada com ingestão de um fármaco ou toxina;

PAH associada com telangiectasia hemorrágica hereditária;

PAH associada com esplenectomia;

PAH associada com envolvimento venoso ou capilar significativo;

PAH associada com doença veno-oclusiva pulmonar (PVOD); e

PAH associada com hemangiomatose capilar pulmonar (PCH).

28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, um sal de acordo com a reivindicação 5, um hidrato de acordo com a reivindicação 6, uma forma cristalina de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 14, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é para uso na preparação de um medicamento útil em um método de tratamento de um distúrbio selecionado de: agregação de plaqueta, doença de artéria coronária, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transiente, angina, acidente vascular cerebral, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, fibrilação atrial, formação de coágulo sanguíneo, aterosclerose, aterotrombose, asma, um sintoma de asma, um distúrbio relacionado a diabetes, neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética, glaucoma ou outra doença do olho com pressão intraocular anormal, hipertensão, inflamação, psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, doença de Crohn, rejeição de transplante, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), colite ulcerativa, dano de isquemia-reperfusão, reestenose, aterosclerose, acne, diabetes tipo 1, diabe-

tes tipo 2, sepsia e distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD).

29. Processo para preparação de uma composição, caracterizado pelo fato de que compreende a mistura de: um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, um sal como definido na reivindicação 5, um hidrato como definido na reivindicação 6, ou uma forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 7 a 14, para uso em um método de tratamento de PAH, e um veículo farmacologicamente aceitável.



FIG. 1

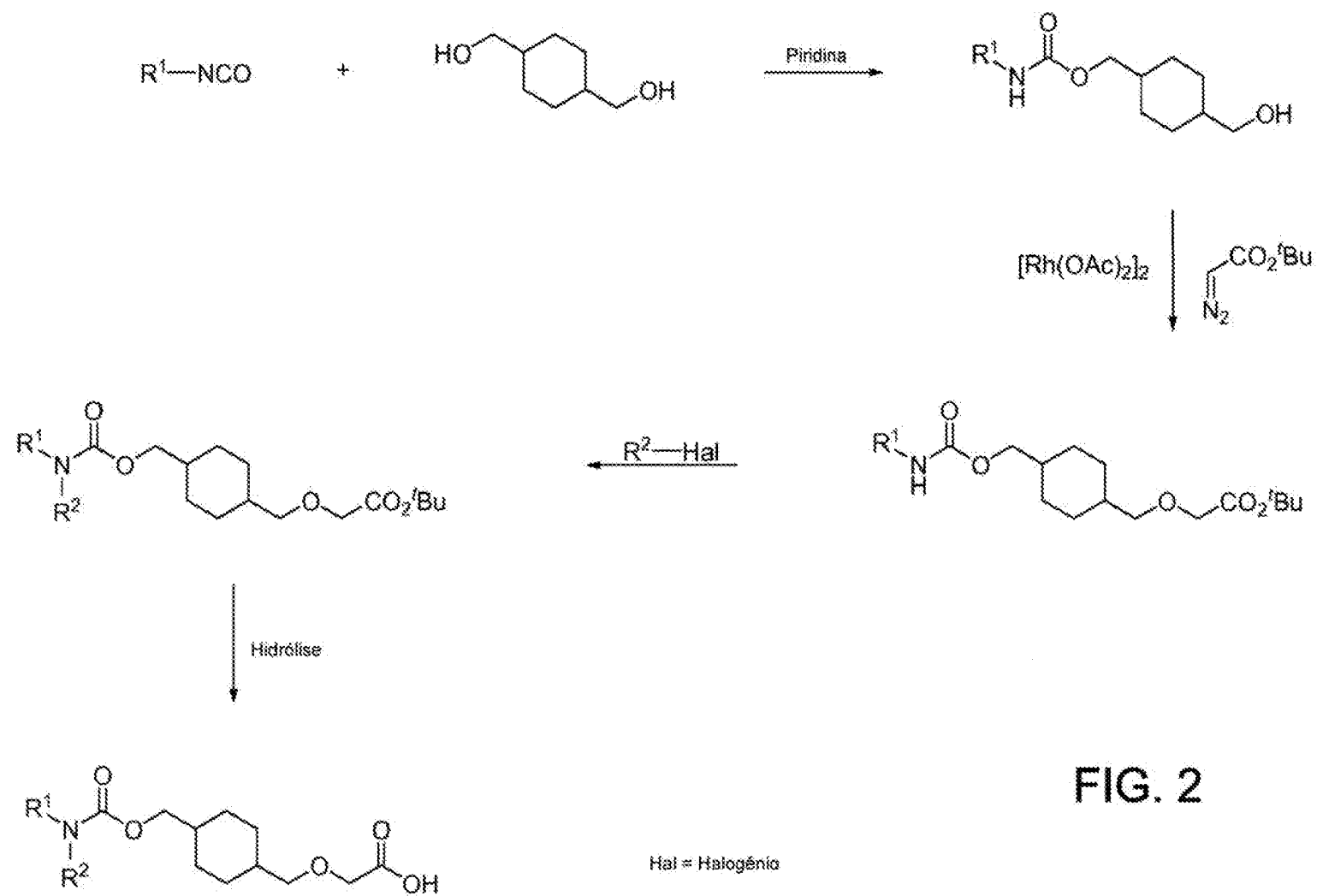


FIG. 2

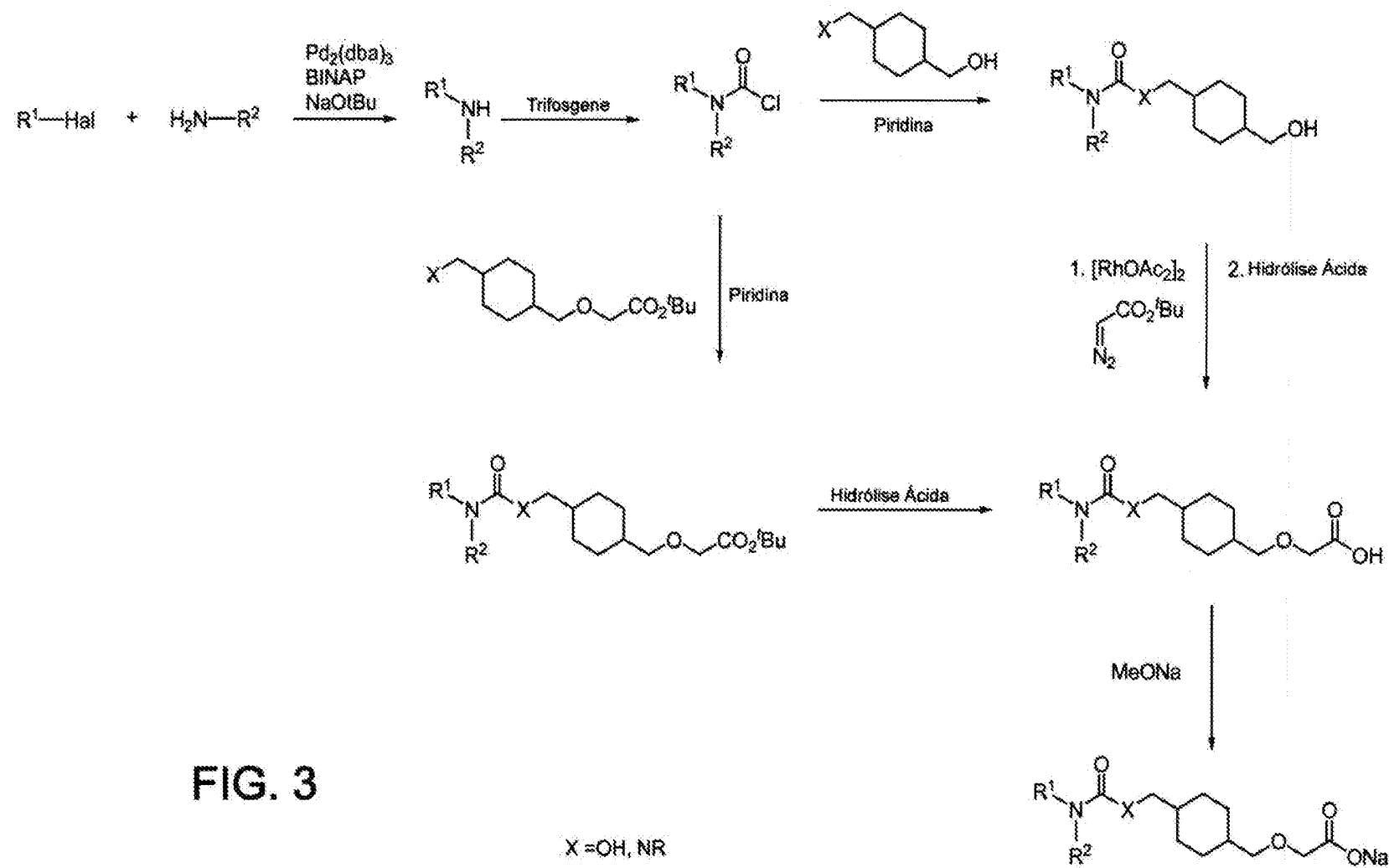


FIG. 3

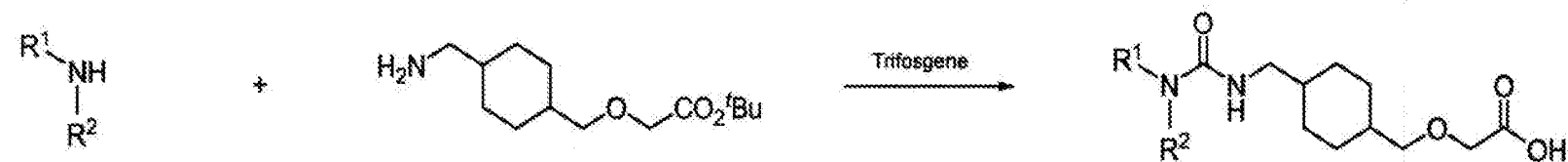
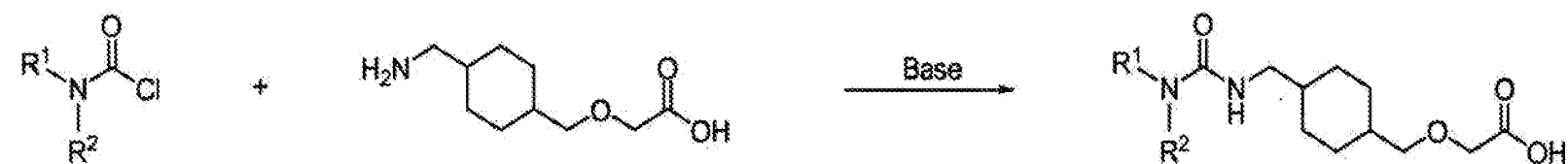
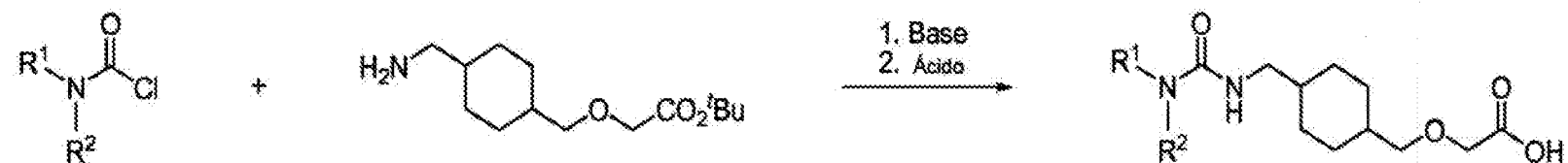


FIG. 4

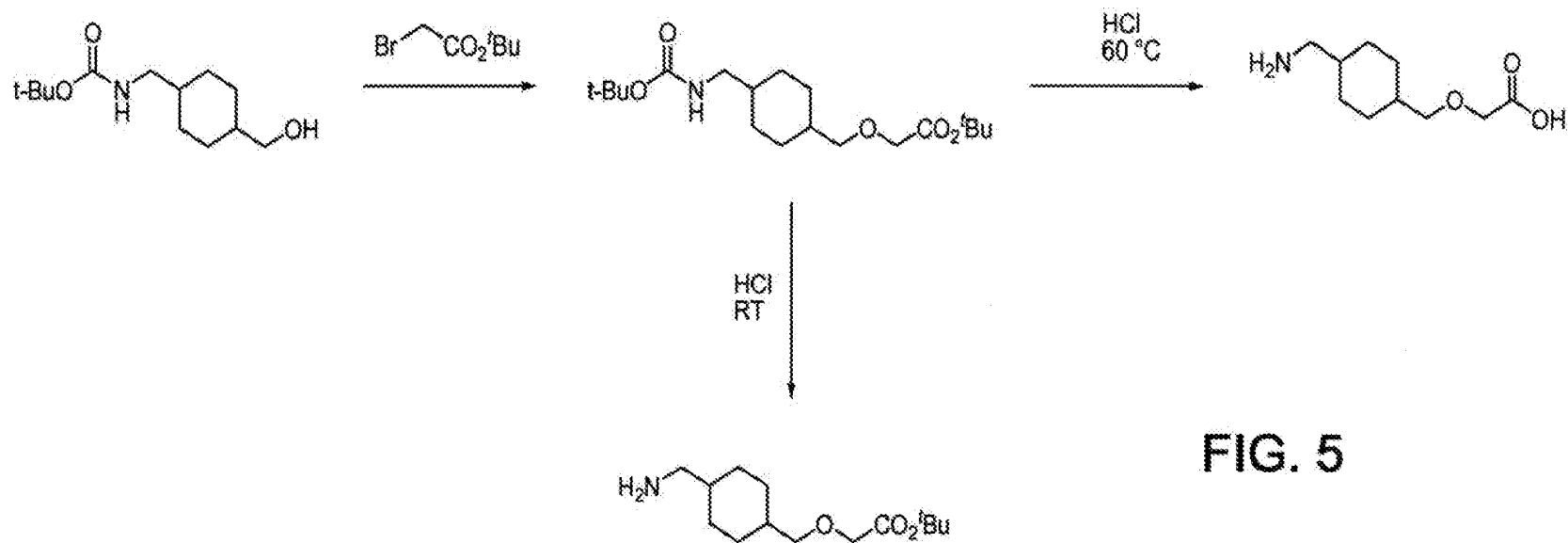


FIG. 5

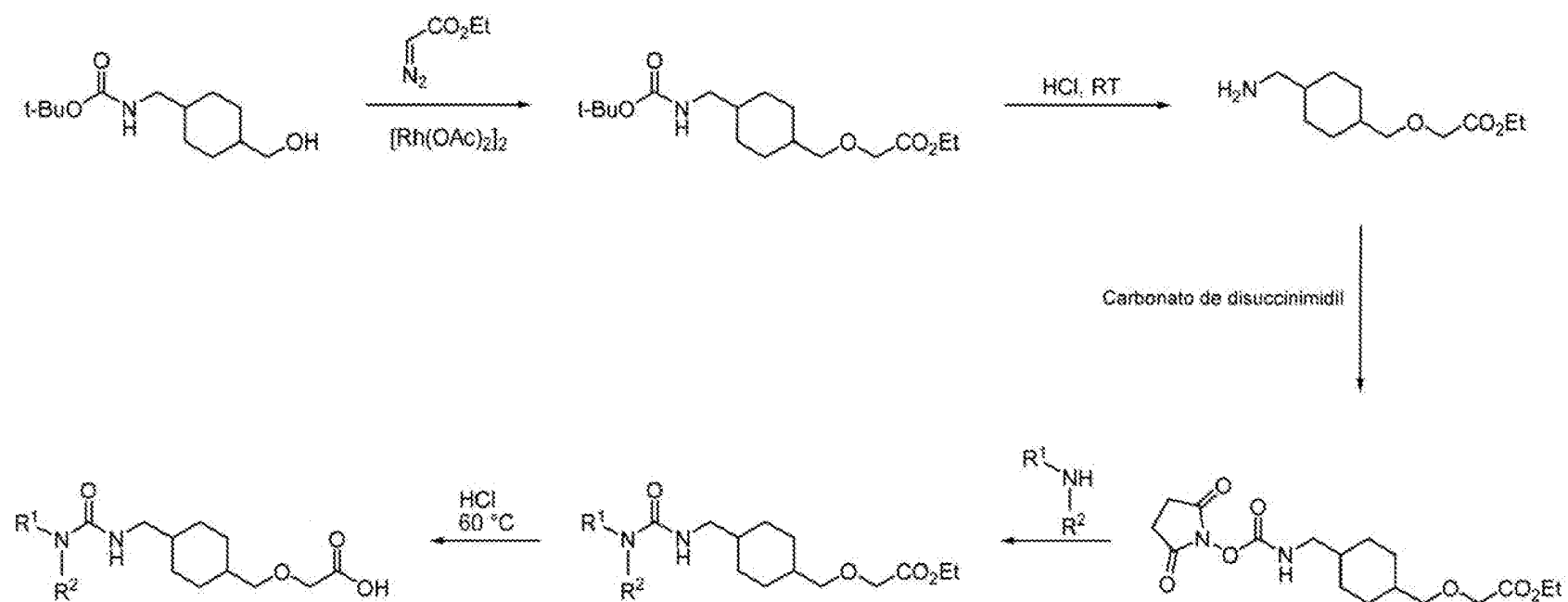


FIG. 6

7/27

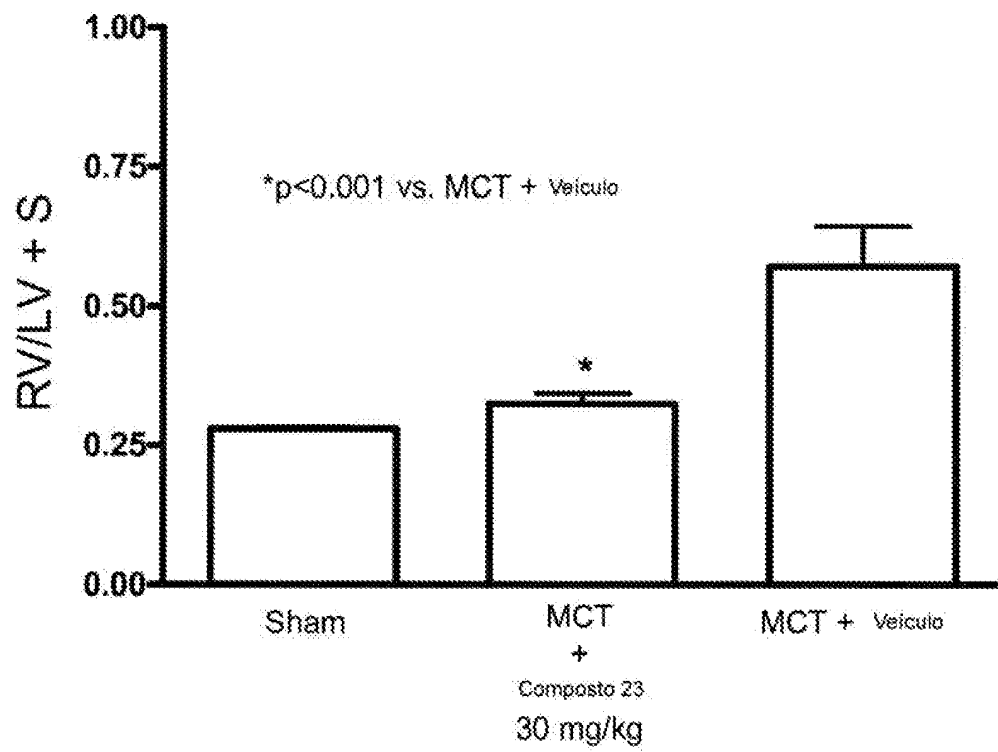


FIG. 7

8/27

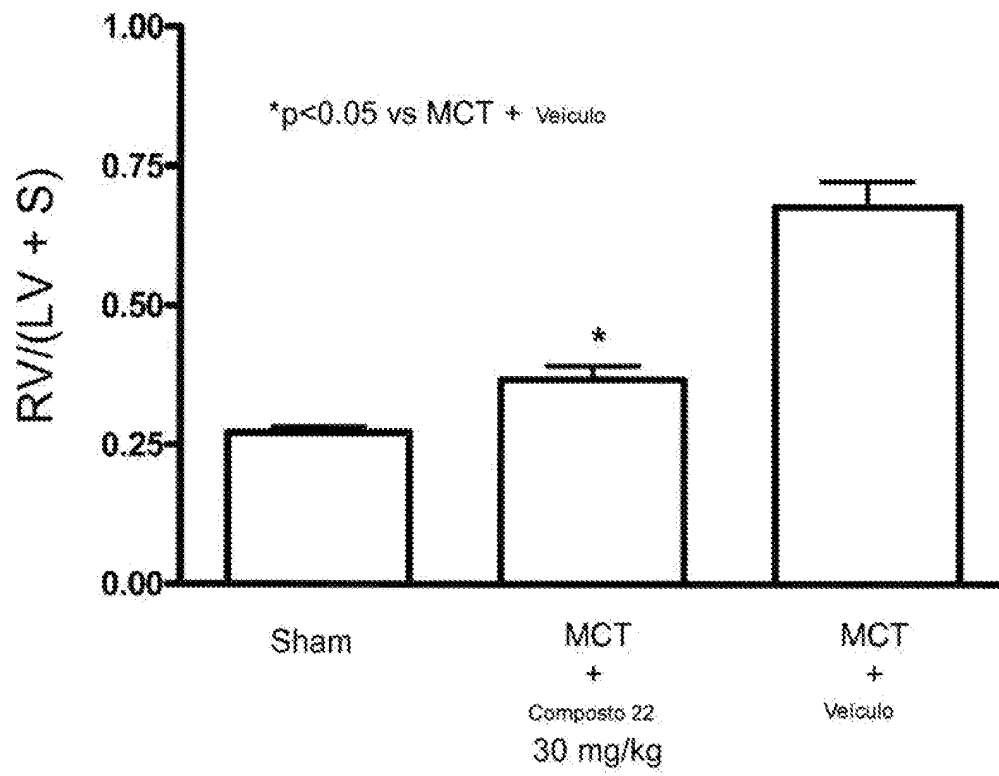


FIG. 8

Sódio 2-(((1r,4r)-4-(((4-Clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato
Difração de Raios X de Pó (PXRD)

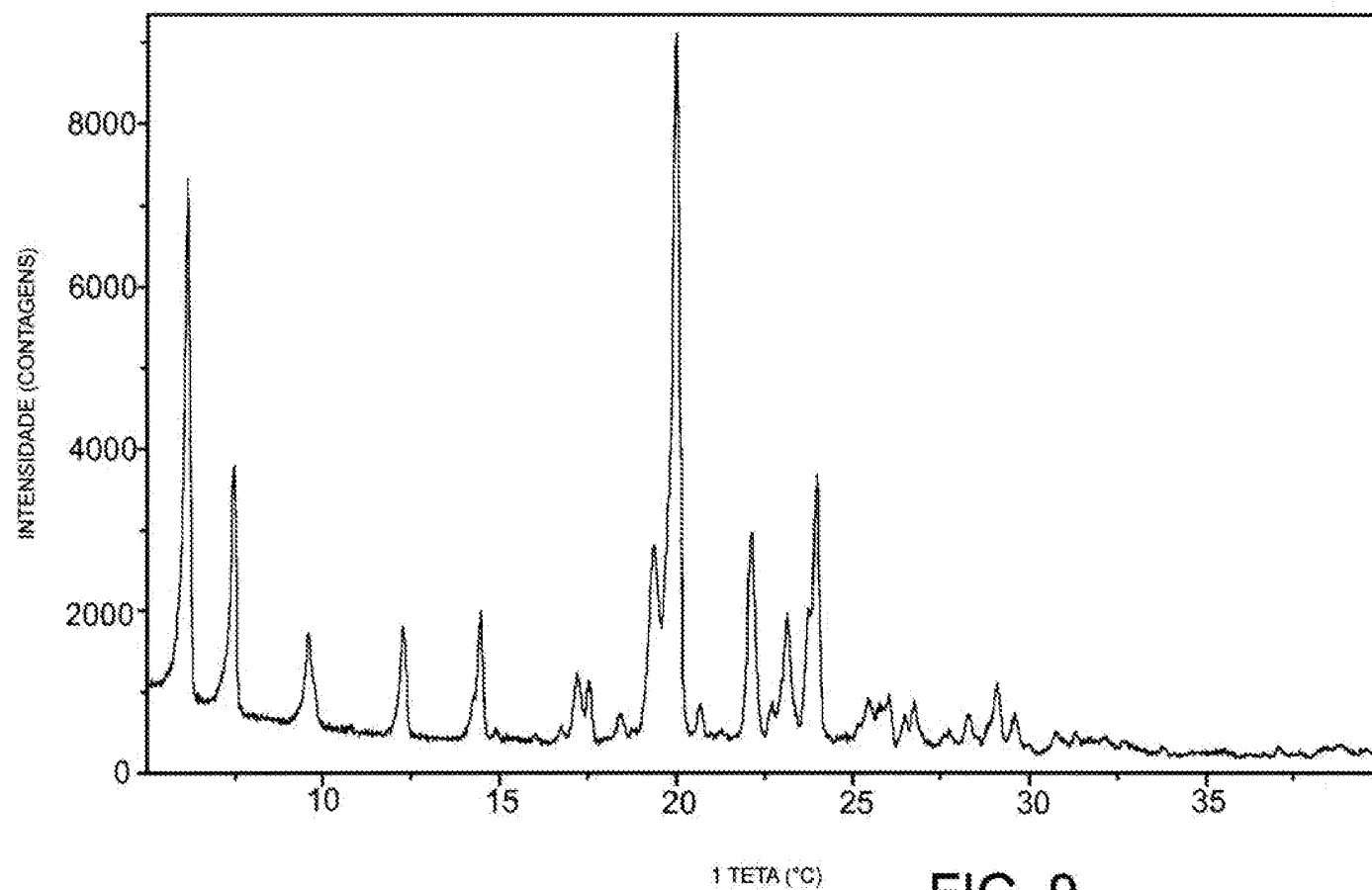


FIG. 9

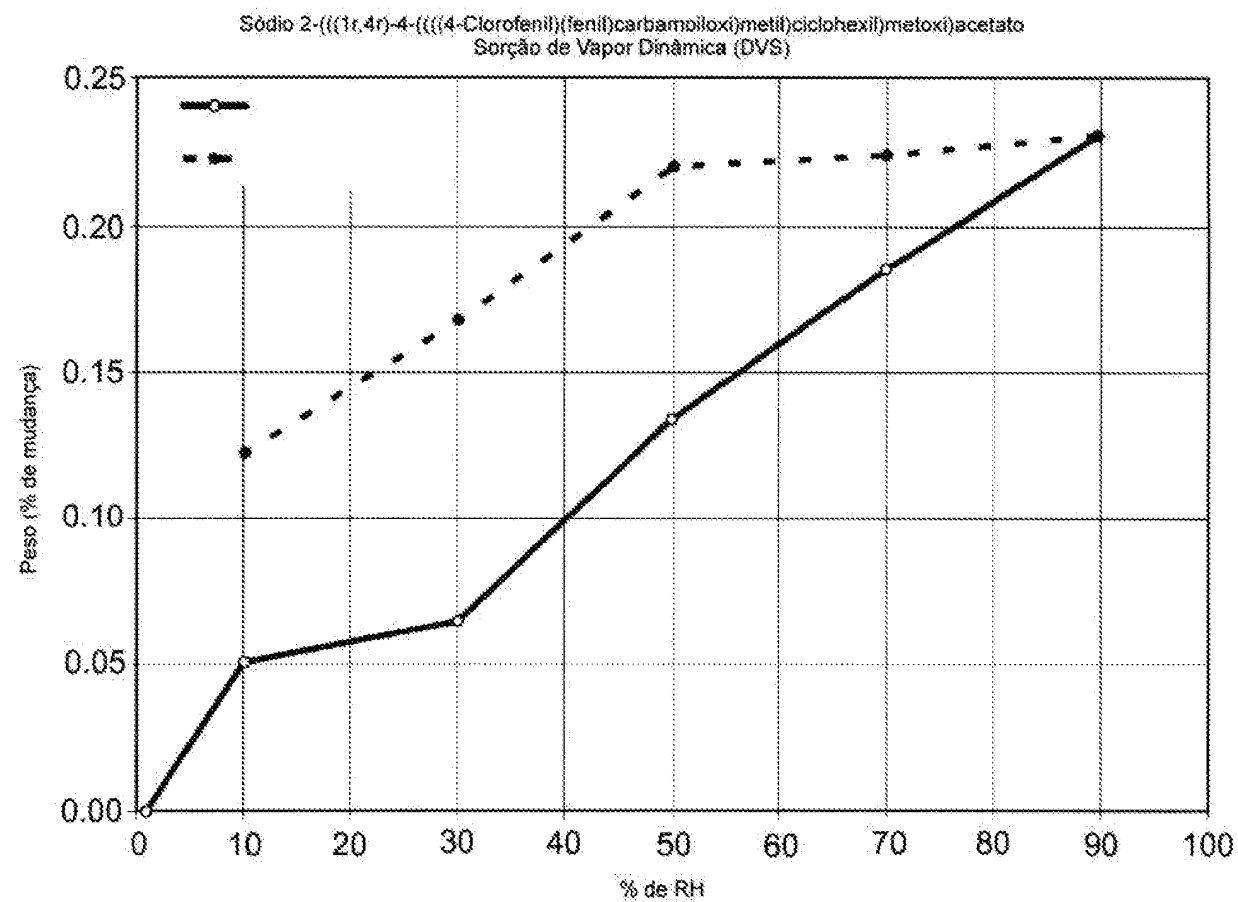


FIG. 10

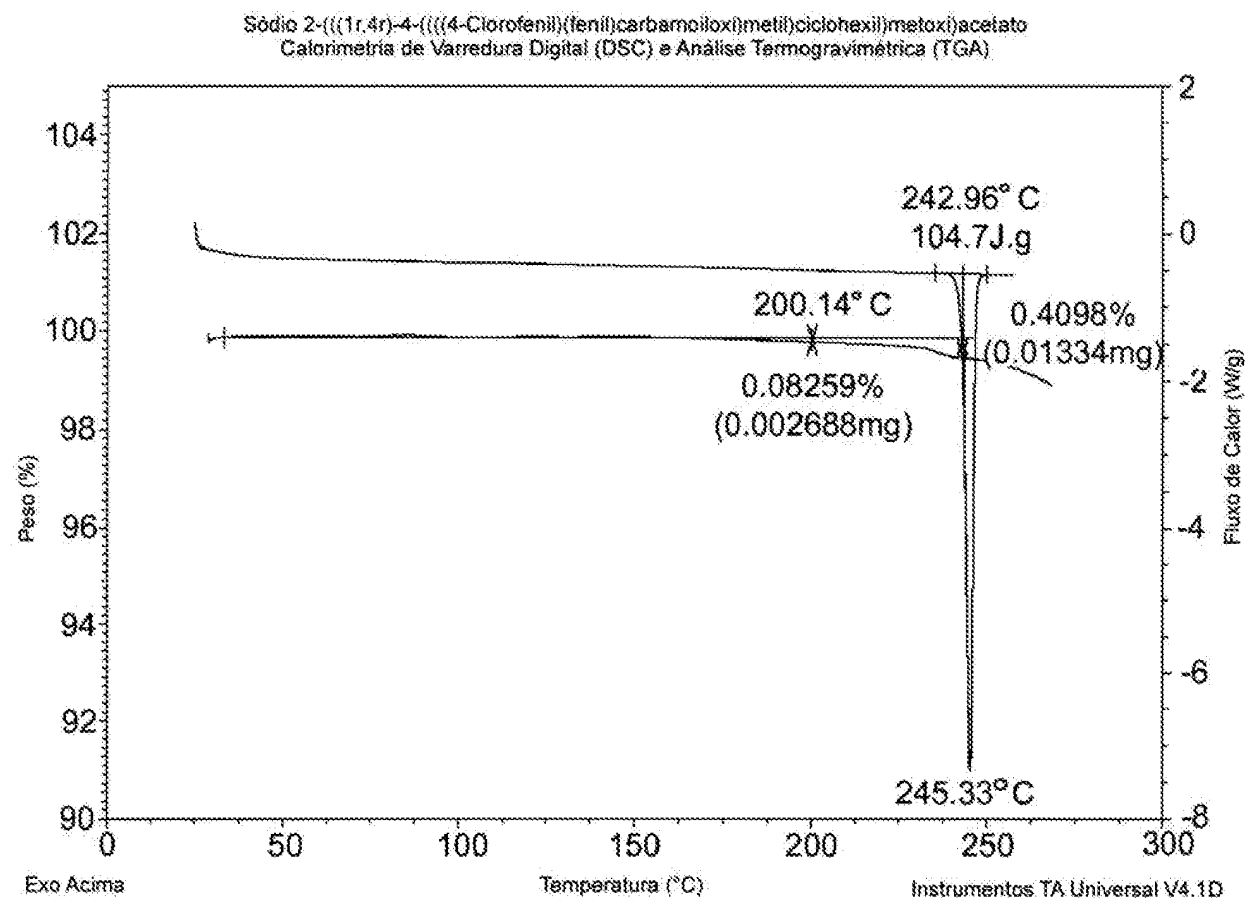


FIG. 11

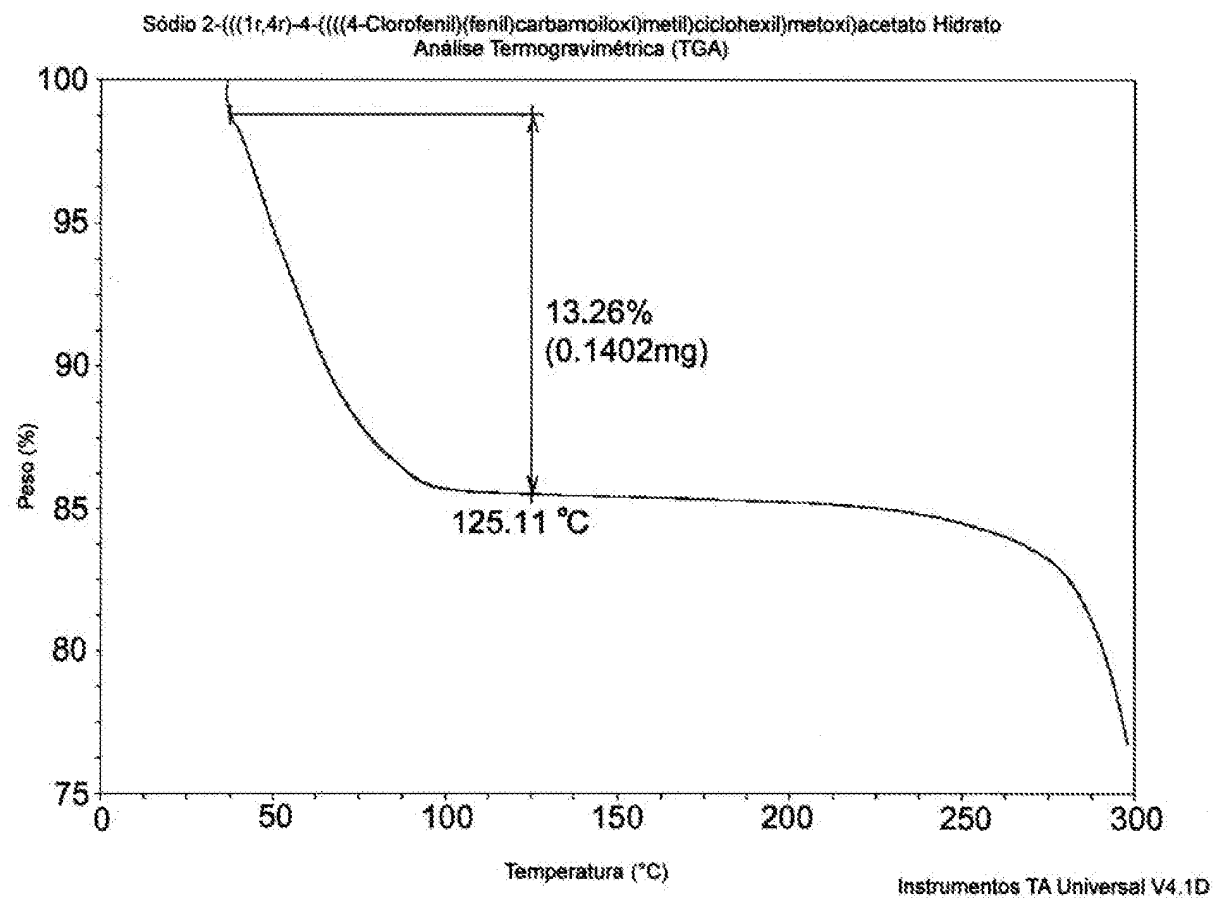


FIG. 12

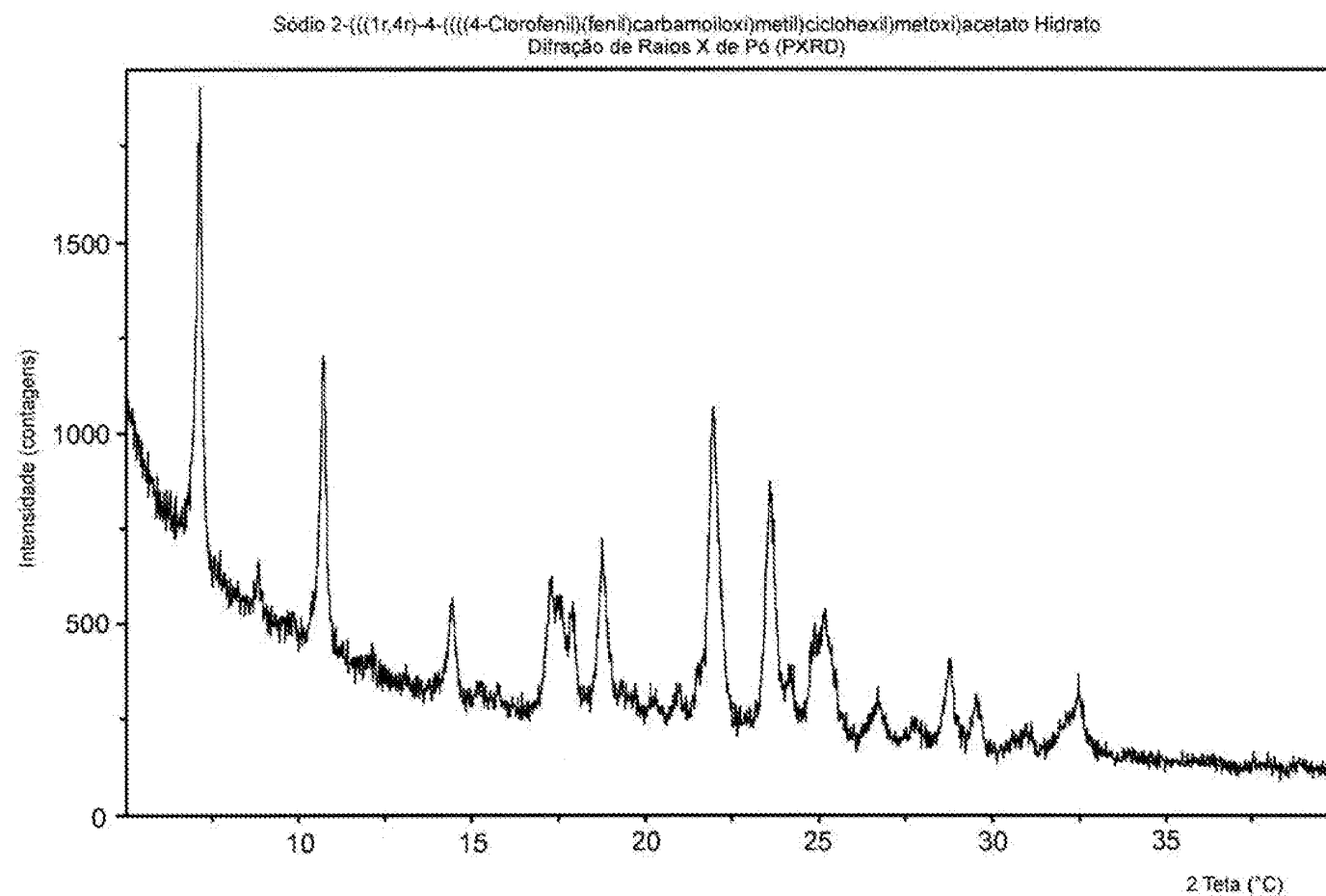


FIG. 13

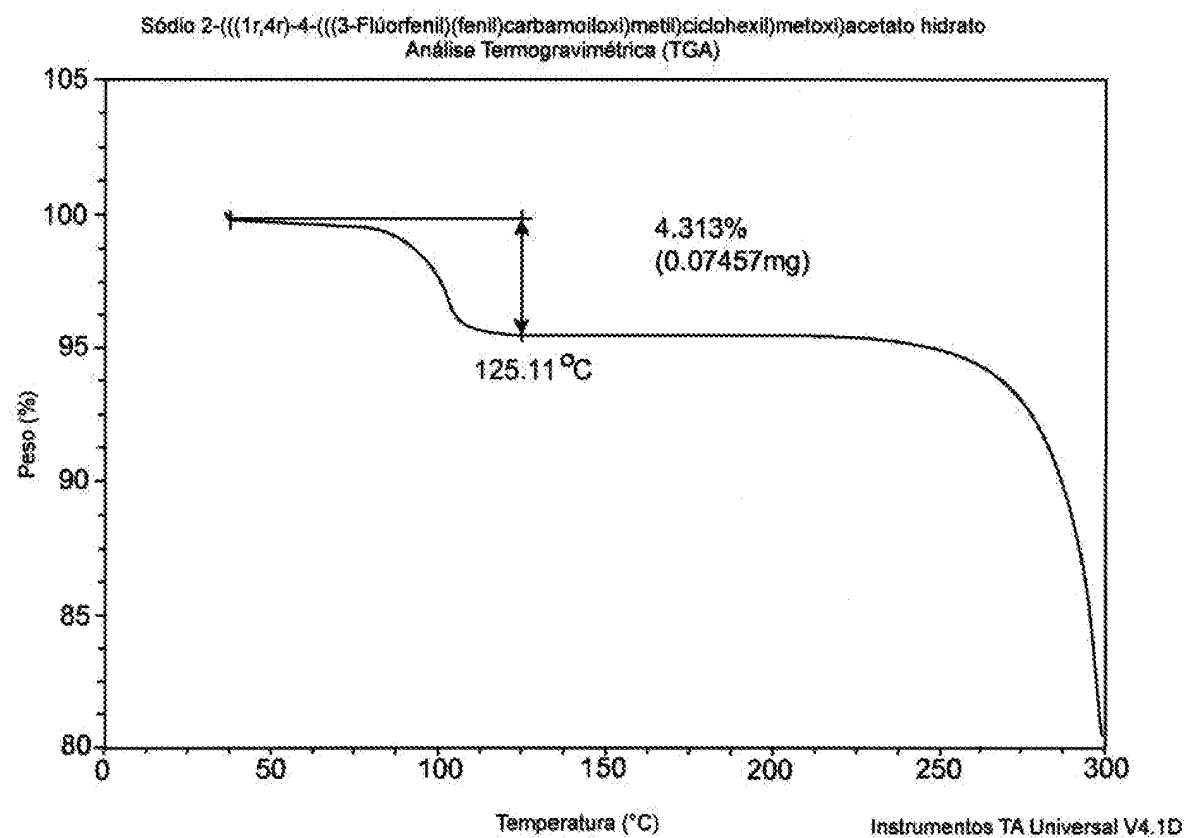


FIG. 14

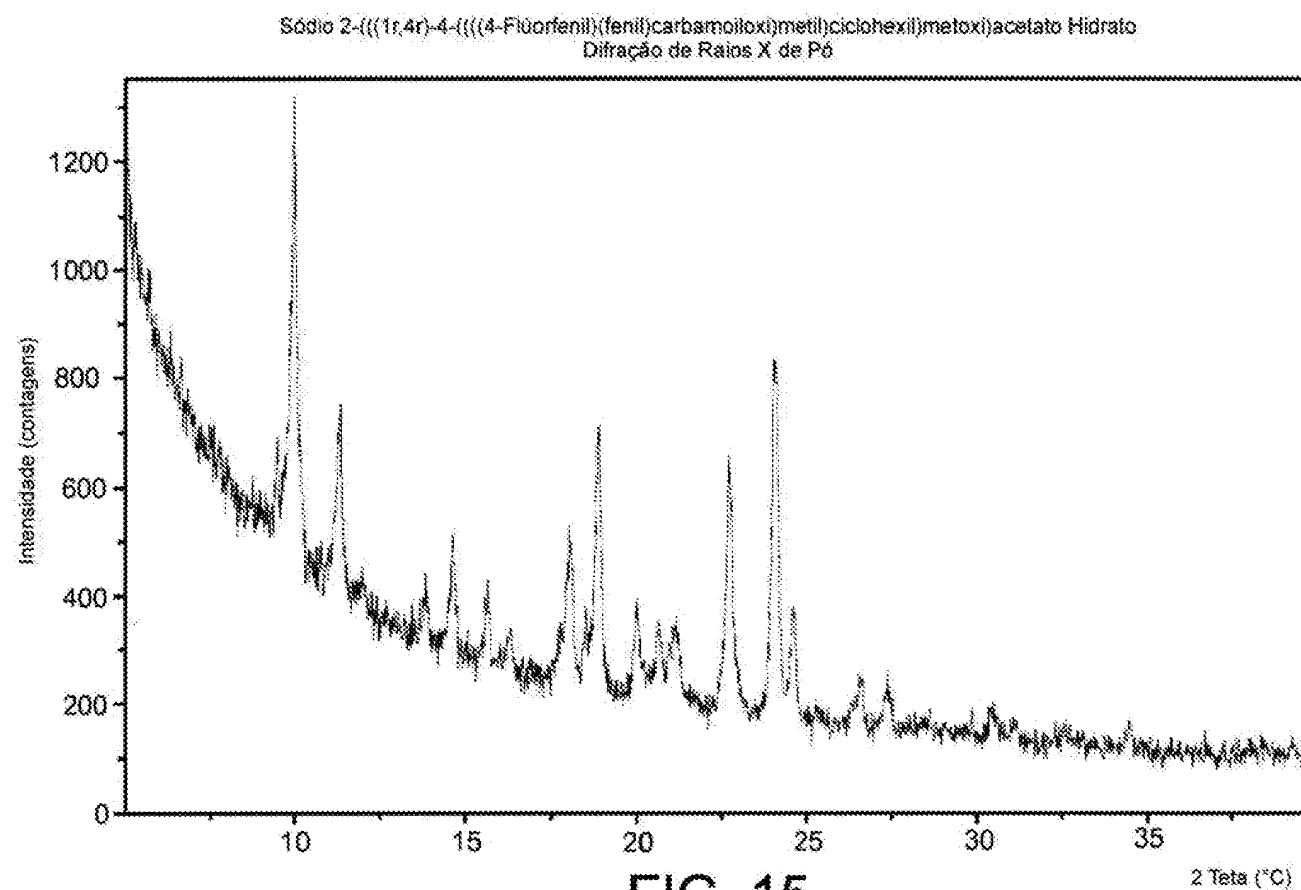


FIG. 15

Magnésio 2-(((1r,4r)-4-(((3-Fluorfenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato Solvato
Análise Termogravimétrica (TGA)

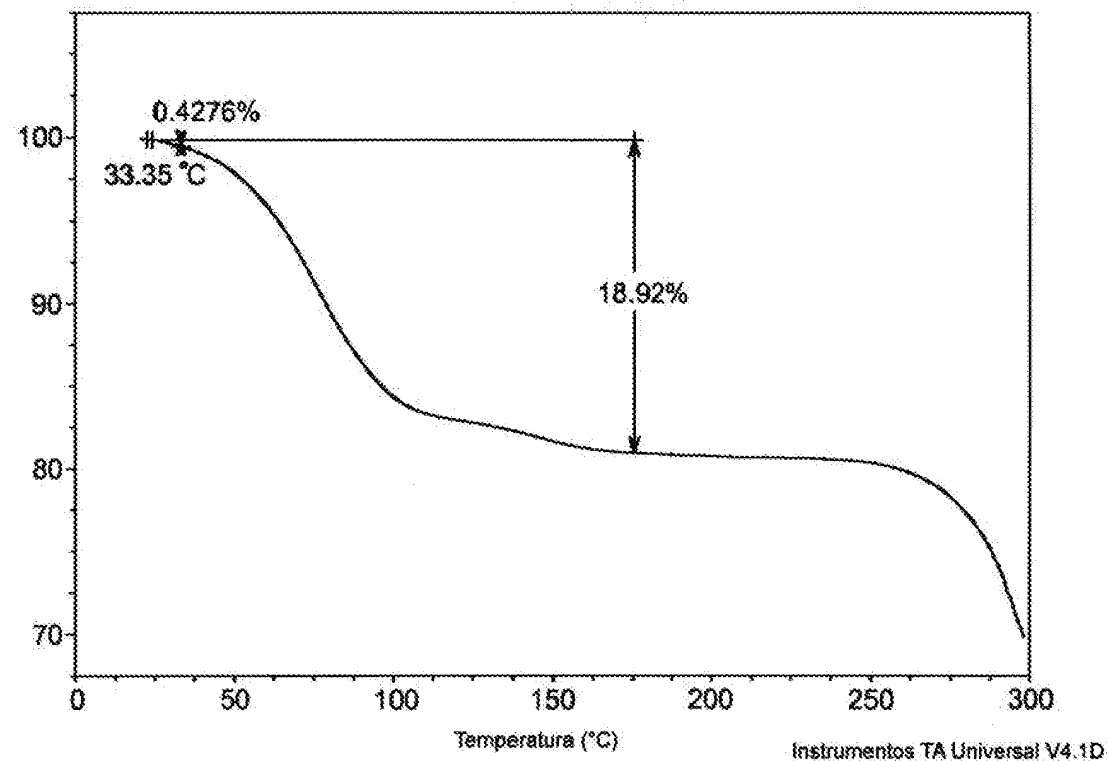


FIG. 16

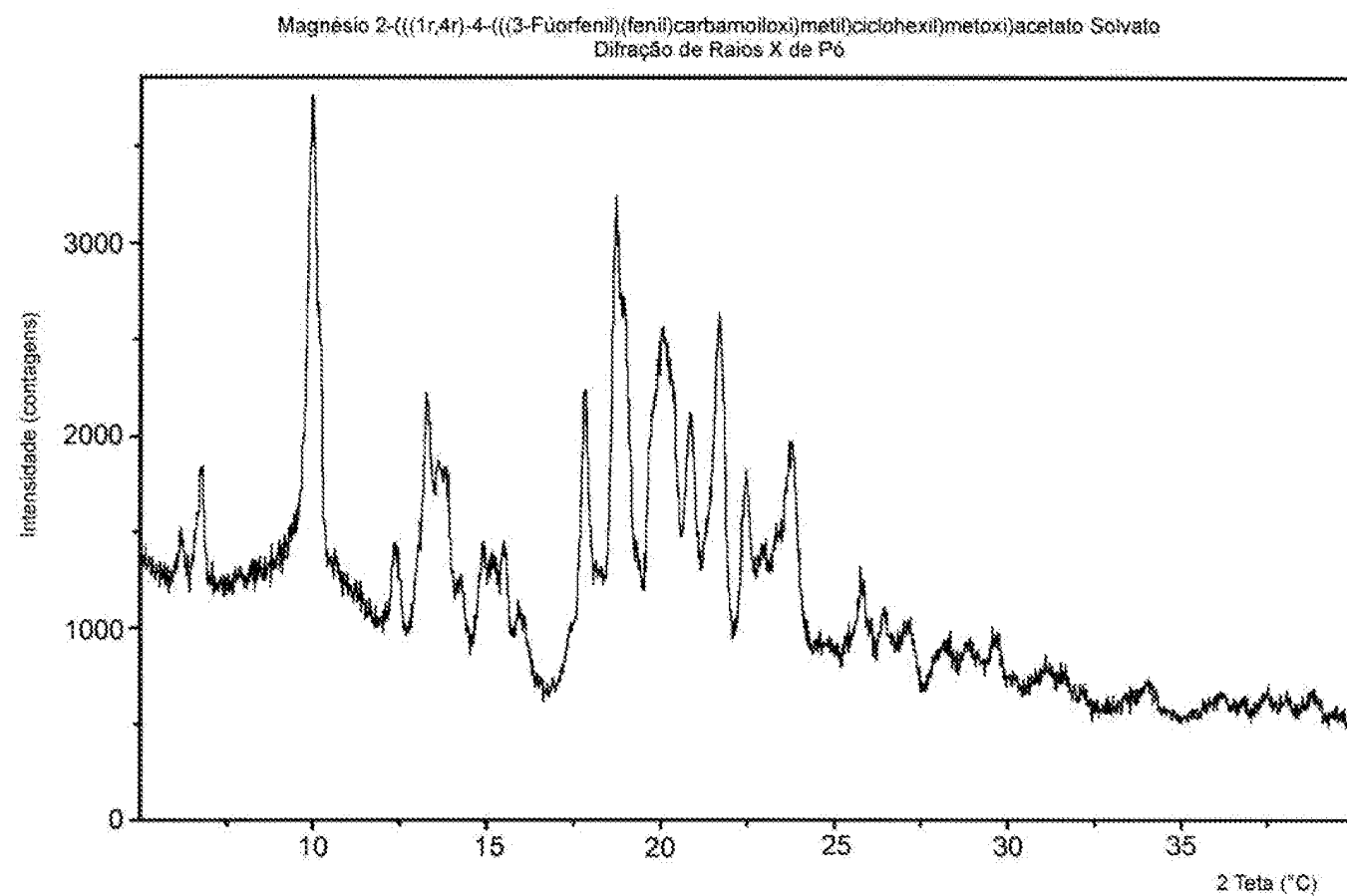


FIG. 17

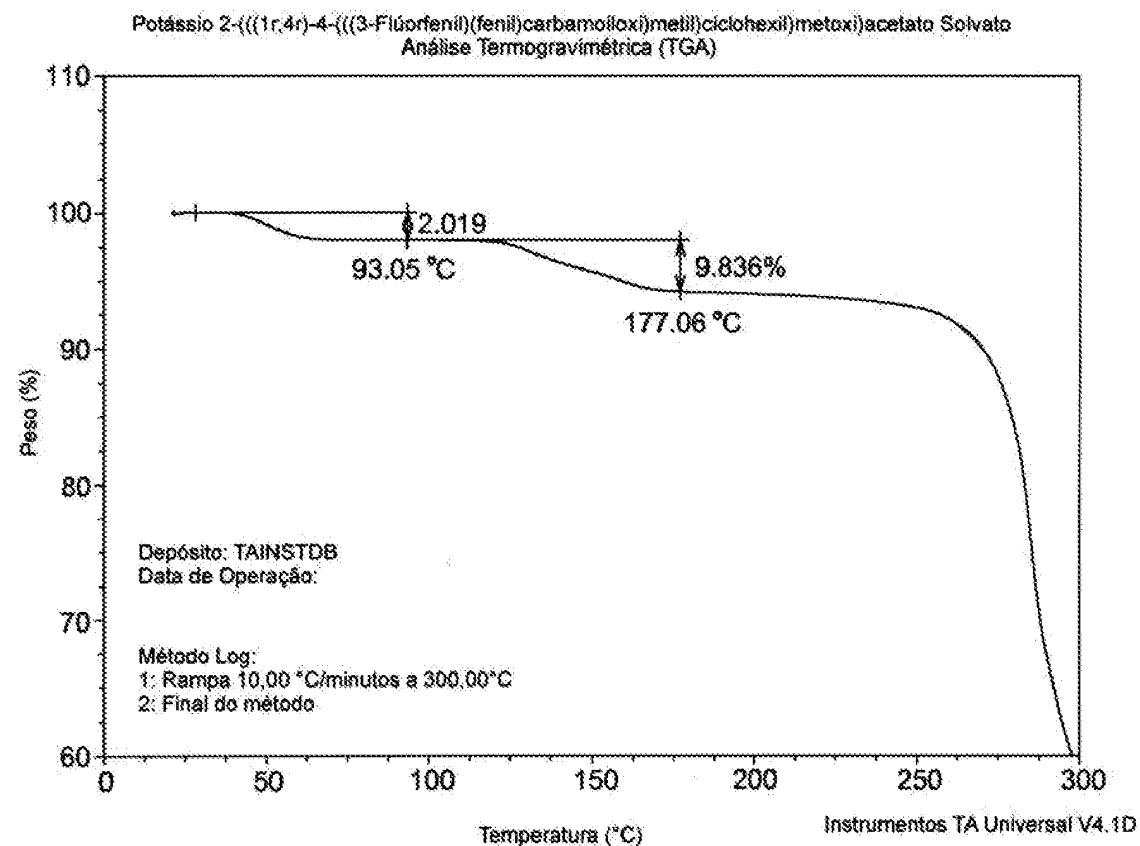


FIG. 18

Potássio 2-(((1r,4r)-4-(((3-Fluorfenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato Solvato
Difração de Raios X de Pó

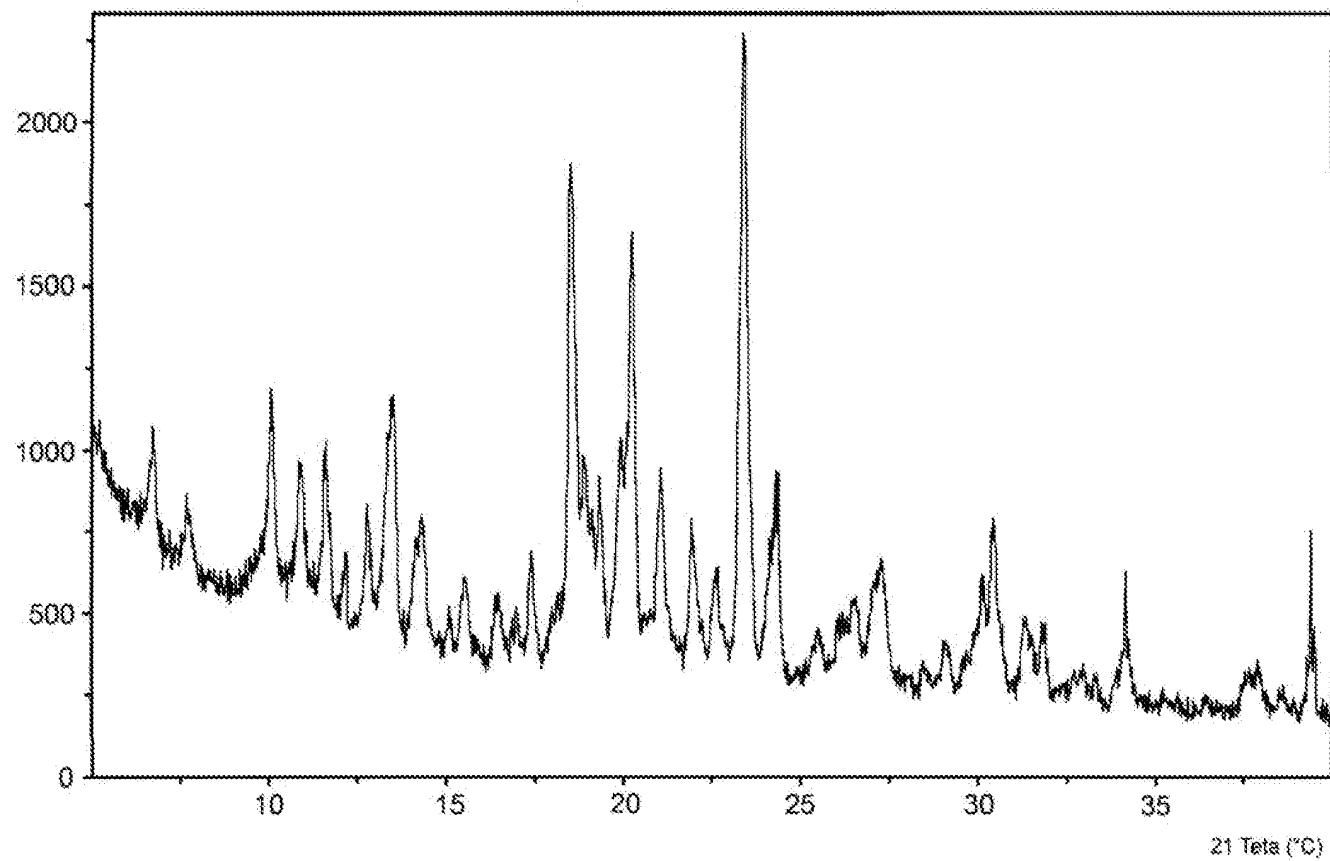


FIG. 19

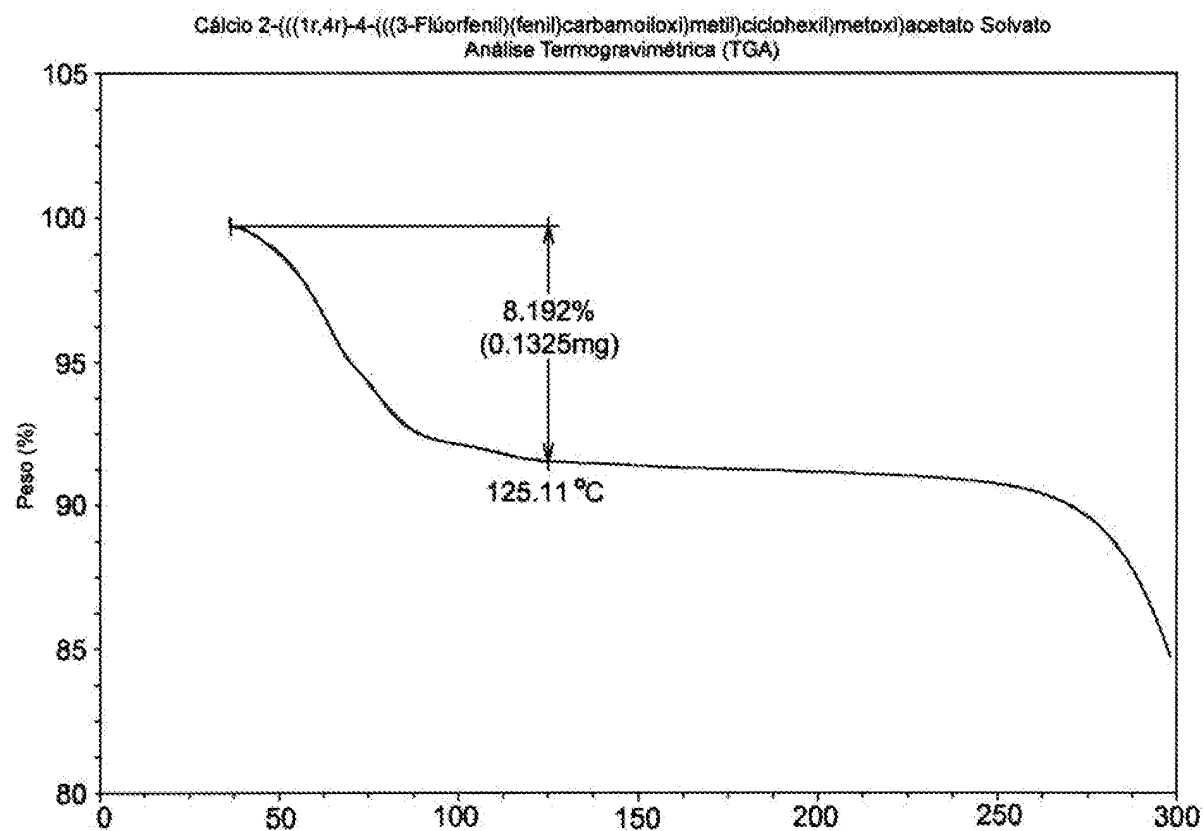


FIG. 20

Instrumentos TA Universal V4.1D

Calcio 2-((1r,4r)-4-(((3-F-fluorfenil)(fenil)catbamoloxilmetil)ciclohexil)metiloxil)acetato Solvato
Difração de Raios X de pó

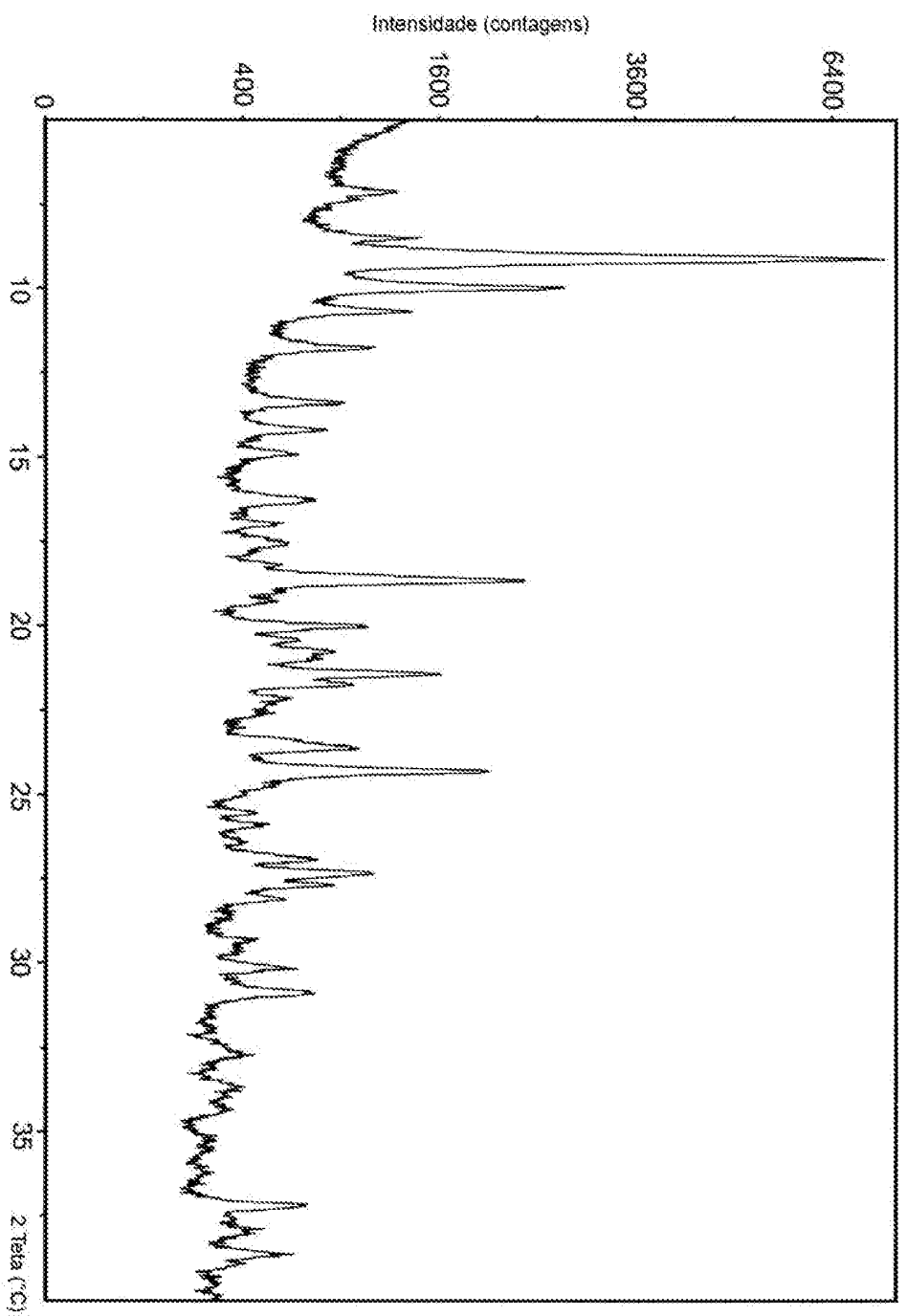


FIG. 21

Espectro de MS e MS/MS do Composto 22 Taurina Conjugada

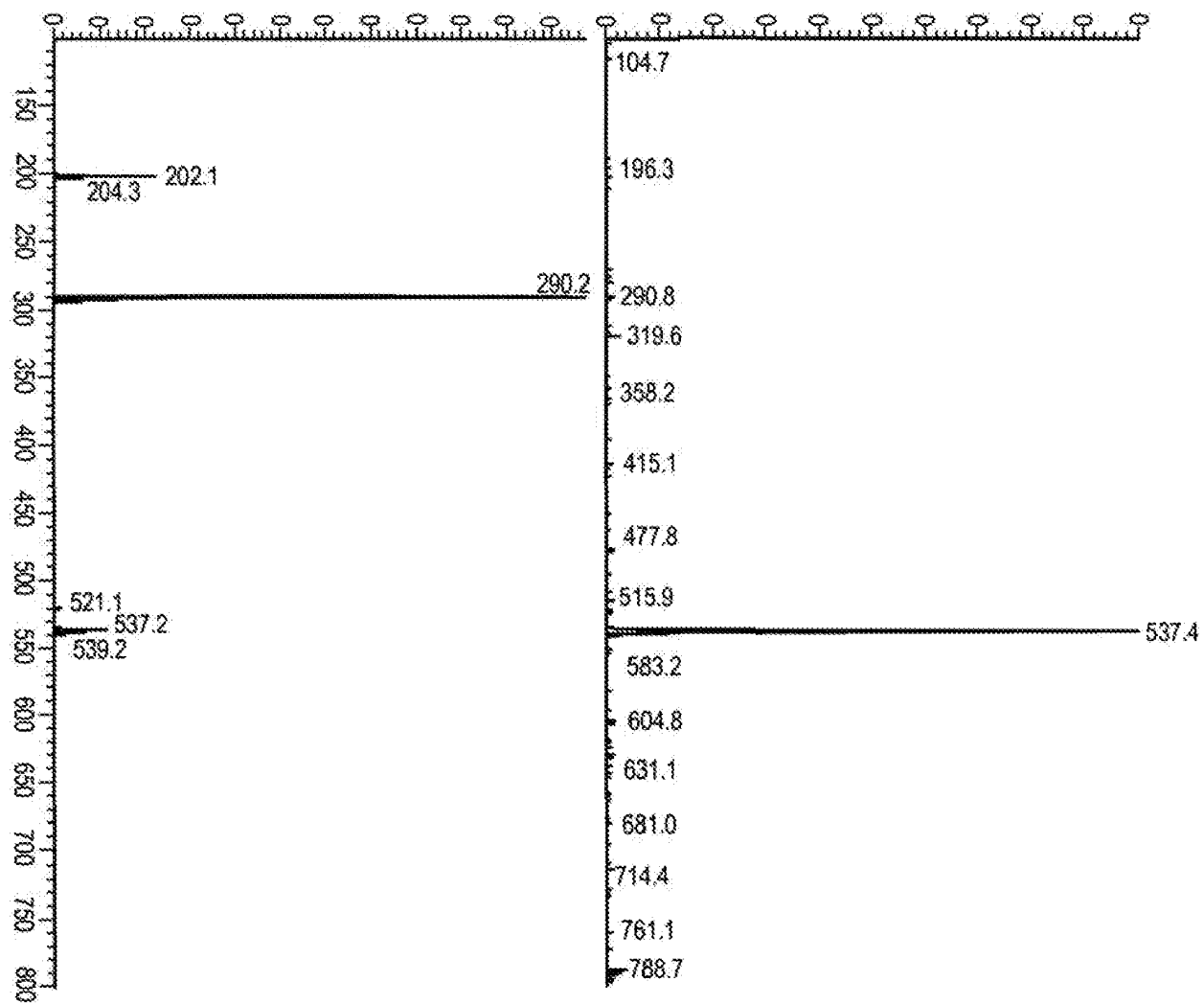


FIG. 22

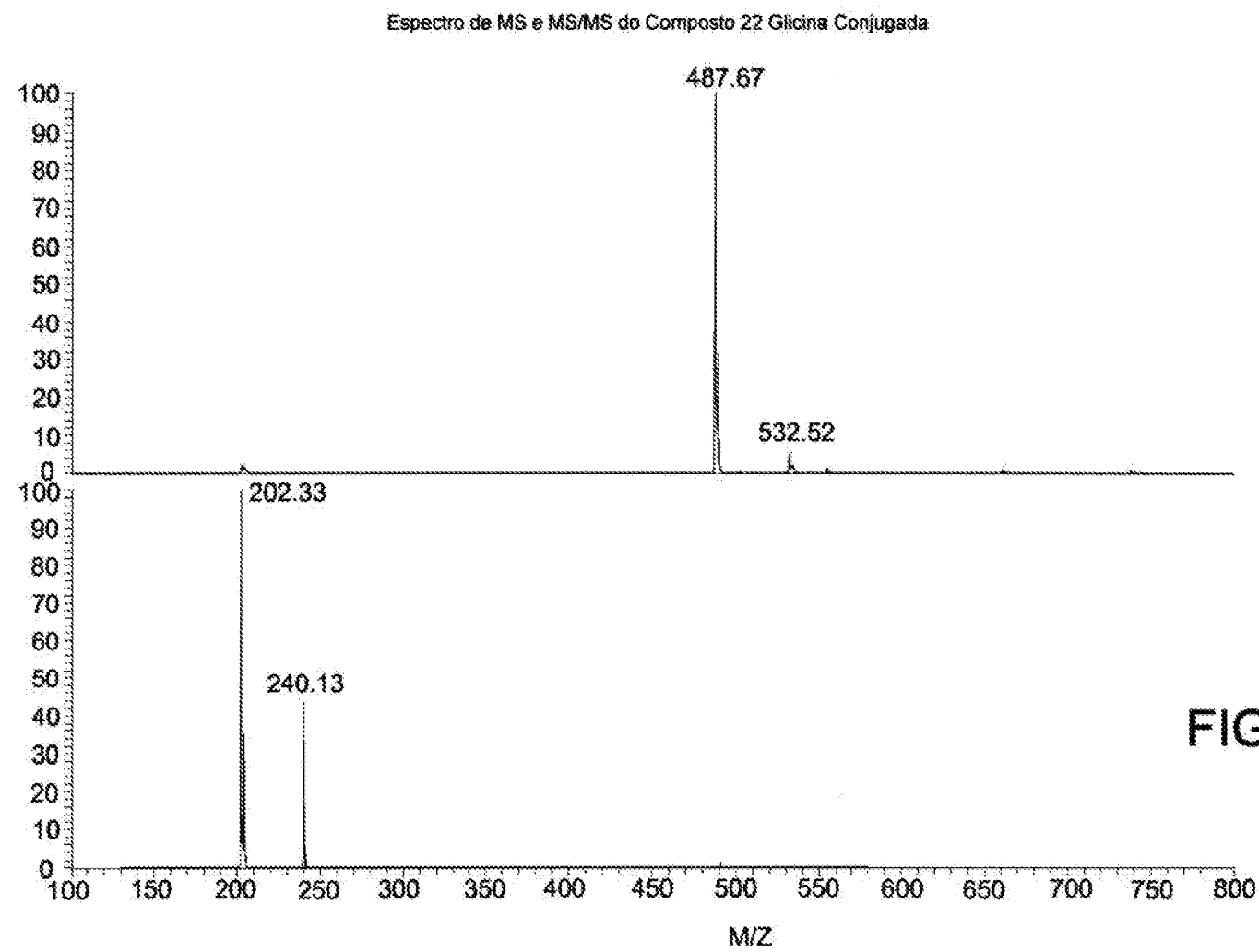


FIG. 23

Concentração Média da Plasma – Perfis de Tempo do Composto 22 e Composto 22 Taurina Conjugada após 1,25 mg/kg de Dose Oral de Composto 22 Taurina Conjugada para Ratos Machos (média + SD; N = 3)

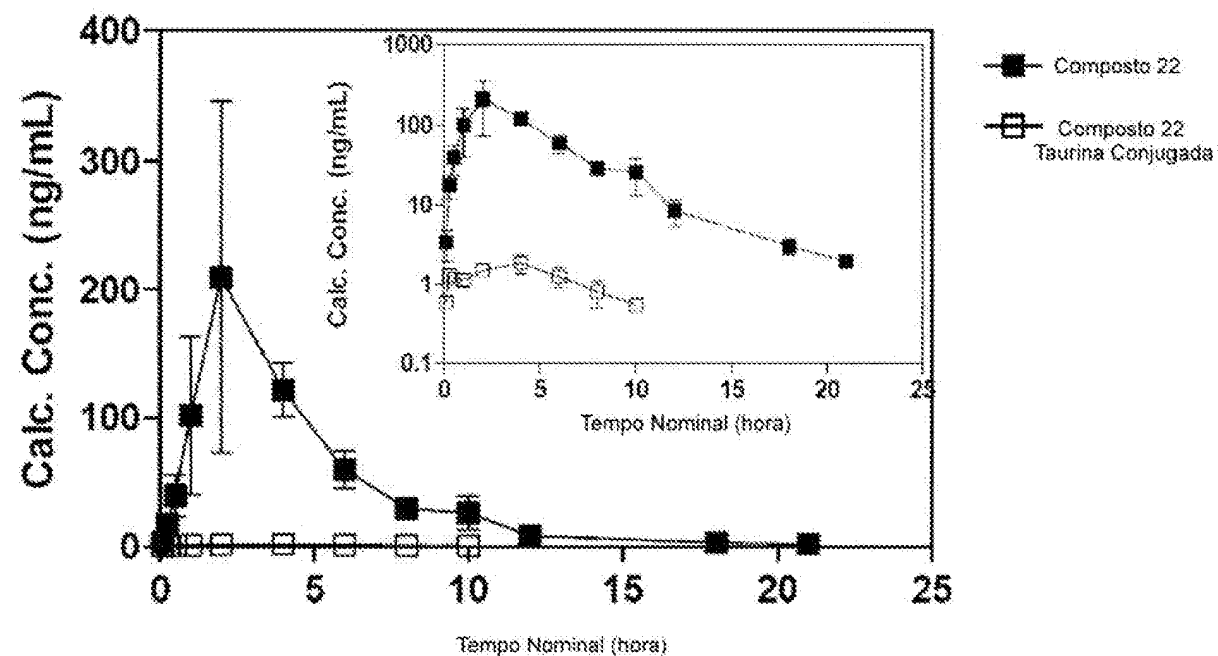


FIG. 24

Concentração Média de Plasma – Perfis de Tempo do Composto 22 após 10,0 mg/kg
de Dose Oral de Composto 22 de Sal de Sódio para Ratos Machos (média + SD; N = 3)

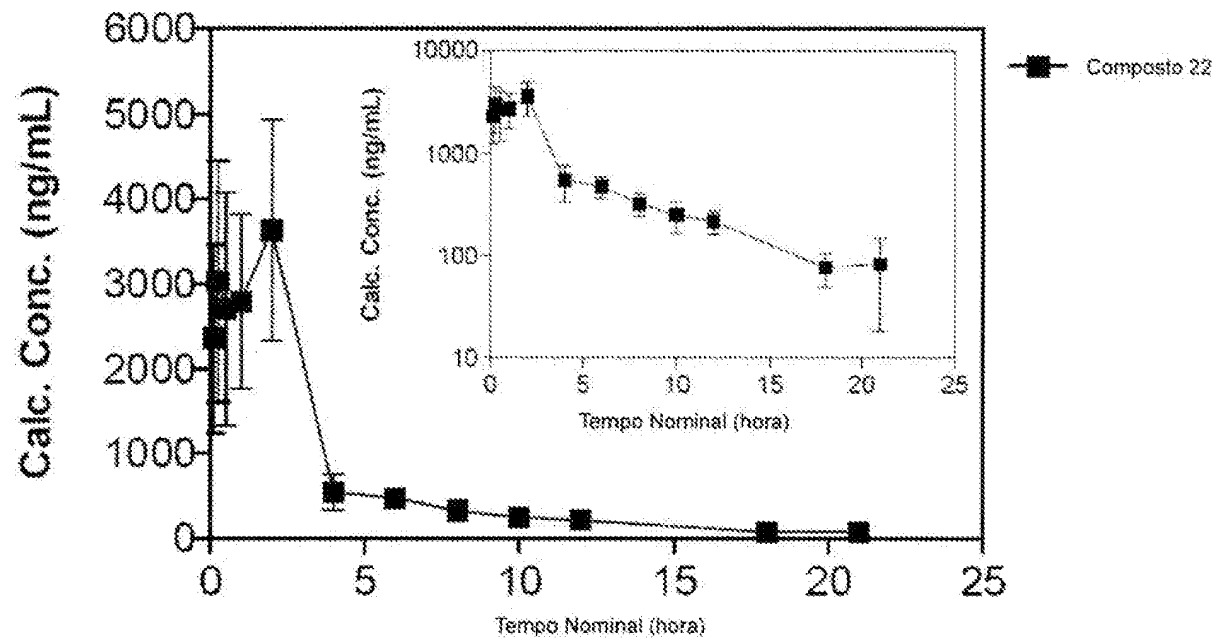


FIG. 25

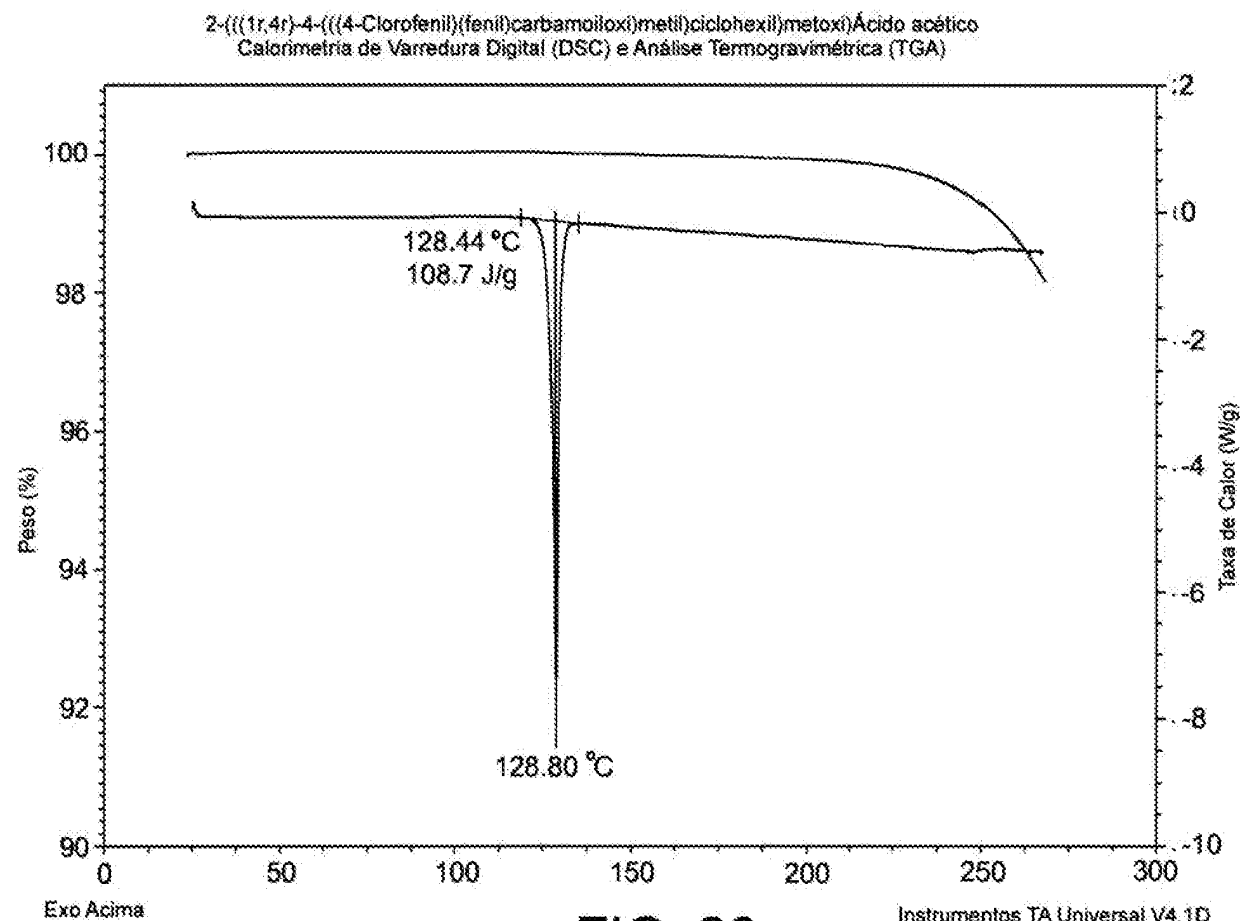


FIG. 26

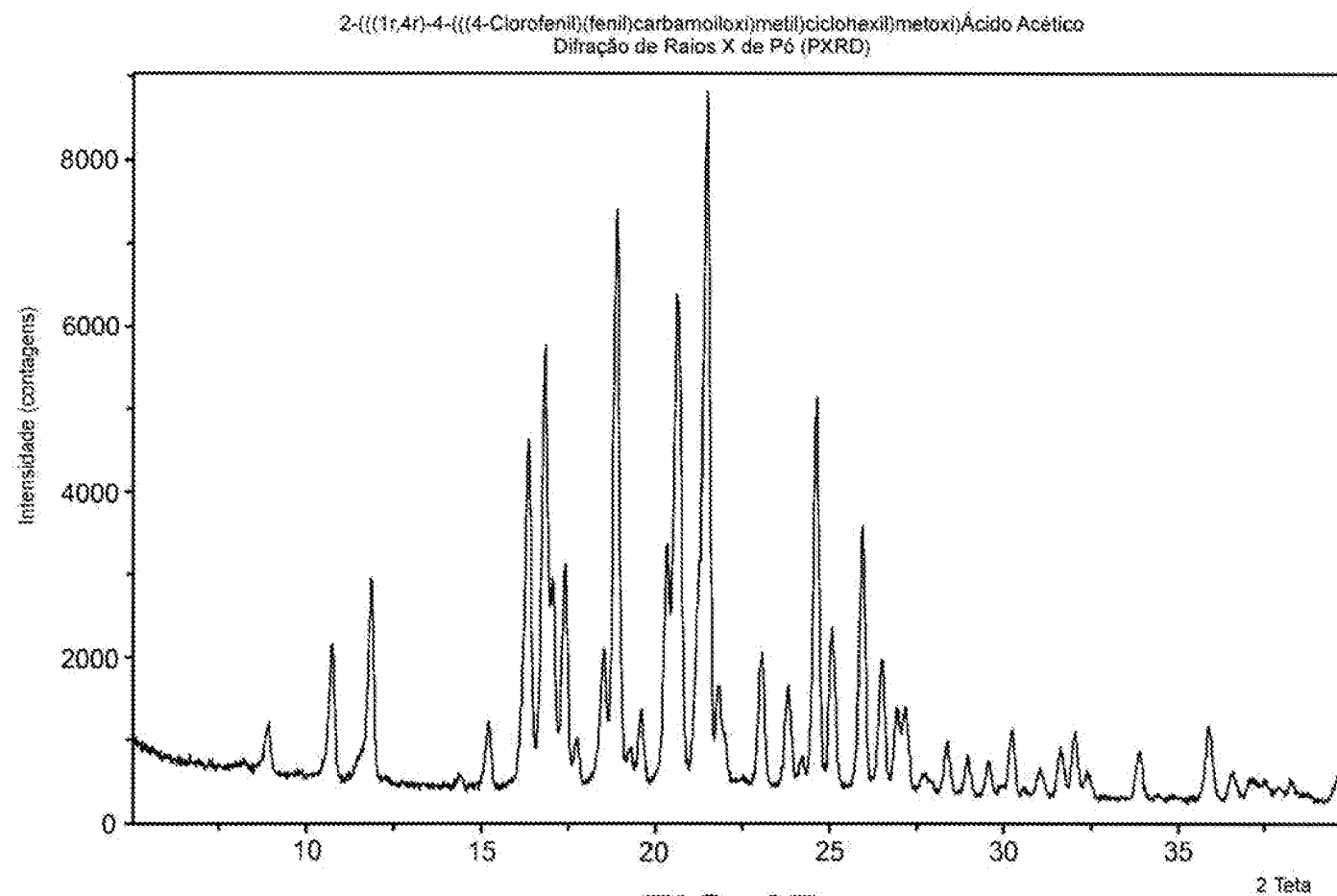
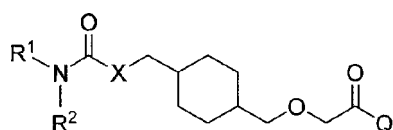


FIG. 27

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS MODULADORES DO RECEPTOR PROSTACICLINA (PGI₂), FORMA CRISTALINA DOS REFERIDOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USOS DOS MESMOS E**
5 **PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO"**.

A presente invenção refere-se a derivados de amida de Fórmula (XIIIa) e composições farmacêuticas destes que modulam a atividade do receptor PGI₂.



(XIIIa)

Os compostos da presente invenção e composições farmacêuticas destes são direcionados a métodos úteis no tratamento de: hipertensão arterial pulmonar (PAH); PAH idiopática; PAH familiar; PAH associada com uma doença vascular de colágeno, uma doença de coração congênita, hipertensão portal, infecção de HIV, ingestão de um fármaco ou toxina, telangiectasia hemorrágica hereditária, esplenectomia, doença veno-oclusiva pulmonar (PVOD) ou hemangiomatose capilar pulmonar (PCH); PAH com envolvimento venoso ou capilar significativo; agregação de plaqueta; doença de artéria coronária; infarto do miocárdio; ataque isquêmico transiente; angina; acidente vascular cerebral; dano de isquemia-reperfusão; reestenose; fibrilação atrial; formação de coágulo sanguíneo em um indivíduo com angioplastia ou cirurgia de bypass coronária ou em um indivíduo que sofre de fibrilação atrial; aterosclerose; aterotrombose; asma ou um sintoma desta; um distúrbio relacionado a diabetes tais como neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética ou retinopatia diabética; glaucoma ou outra doença do olho com pressão intraocular anormal; hipertensão; inflamação; psoríase; artrite psoriática; artrite reumatoide; doença de Crohn; rejeição de transplante; esclerose múltipla; lúpus eritematoso sistêmico (SLE); colite ulcerativa; dano de isquemia-reperfusão; reestenose; aterosclerose; acne; diabetes tipo 1; diabetes tipo 2; sepsia; e distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD).