



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

(11) BR 112014013925-3 B1



(22) Data do Depósito: 12/12/2012

(45) Data de Concessão: 22/02/2022

(54) Título: COMPOSTOS MODULADORES DO RECEPTOR DE GLP-1 E COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS DITOS COMPOSTOS

(51) Int.Cl.: C07D 211/22; C07D 233/54; C07D 233/60; C07D 239/26; C07D 239/34; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/12/2012 US 61/734,300; 12/12/2011 US 61/569,754; 14/12/2011 US 61/570,789.

(73) Titular(es): RECEPTOS LLC.

(72) Inventor(es): MARCUS F. BOEHM; ESTHER MARTINBOROUGH; MANISHA MOORJANI; JUNKO TAMIYA; LIMING HUANG; ADAM R. YEAGER; ENUGURTHI BRAHMACHARY; THOMAS FOWLER; ANDREW NOVAK; PREMJI MEGHANI; MICHAEL KNAGGS.

(86) Pedido PCT: PCT US2012069289 de 12/12/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/090454 de 20/06/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/06/2014

(57) Resumo: COMPOSTOS MODULADORES DO RECEPTOR DE GLP-1, COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO- OS E USO DOS DITOS COMPOSTOS A presente invenção refere-se a compostos que modulam o receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), a métodos para sua síntese e a métodos para sua utilização terapêutica e/ou profilática. Tais compostos atuam como moduladores ou potenciadores do receptor de GL P-1 por si mesmos, ou junto com ligantes do receptor, incluindo os peptídeos GL P-1, GLP-1(7-36) e GLP-1(9-36), ou junto com terapias à base de peptídeos, como exenatida e liraglutida, e possuem a estrutura geral abaixo (onde " " representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto): em que A, B, C, Y 1 , Y 2 , Z, R 1 , R 2 , R 3, R 4, R 5, W 1, n, p e q são conforme definidos na invenção.

“COMPOSTOS MODULADORES DO RECEPTOR DE GLP-1 E COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS DITOS COMPOSTOS”

DECLARAÇÃO REFERENTE À LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

[001]A Listagem de sequências associada com este pedido de patente é fornecida em formato de texto em vez de versão impressa e é aqui incorporada por referência no relatório descritivo. O nome do arquivo em texto contendo a Listagem de sequências é 800059_407WO_SEQUENCE_LISTING.text. O arquivo em texto __KB, foi criado em 12 de dezembro de 2012 e está sendo submetido por via eletrônica através da Rede EFS.

CAMPO DA TÉCNICA

[002]A invenção refere-se a compostos que se ligam ao receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), a seus métodos de síntese e a métodos para seu uso terapêutico e/ou profilático. A presente invenção é dirigida a compostos adaptados para atuar como moduladores ou potenciadores do receptor de GLP-1, incluindo os peptídeos GLP-1(7-36) e GLP-1(9-36), bem como terapias à base de peptídeos como exenatida e liraglutida.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003]O receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1R) pertence à Família B1 dos receptores acoplados à proteína G com sete domínios transmembrana, e seu ligante agonista natural é hormônio peptídico peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1). O GLP-1 é um hormônio peptídico que surge por pela clivagem enzimática alternativa que o separa do pró-glucagon, o precursor pró-hormônio do GLP-1, que é altamente expresso em células enteroendócrinas do intestino, as células alfa do pâncreas endócrino (ilhotas de Langerhans) e no cérebro (Kieffer T. J. and Habener, *J. F. Endocrin. Rev.* 20:876-913 (1999); Drucker, D. J., *Endocrinology* 142:521-7 (2001); Holst, J. J., *Diabetes Metab. Res. Rev.* 18:430-41

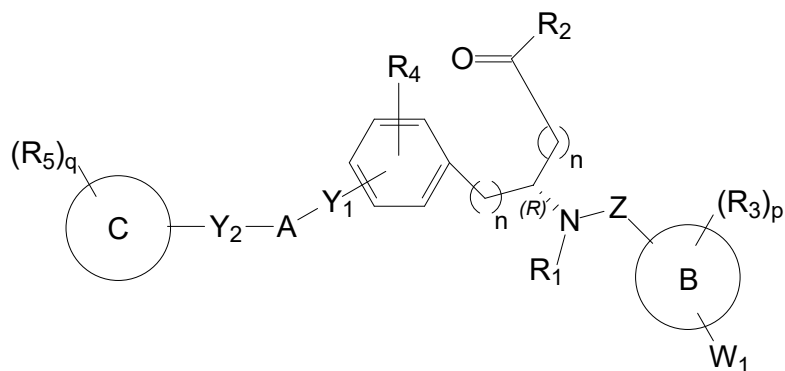
(2002)). As ações do GLP-1 foram inicialmente observadas nas células produtoras de insulina das ilhotas, onde o GLP-1 estimula a secreção de insulina dependente de glucose. Subsequentemente, múltiplas ações antidiabetogênicas adicionais do GLP-1 foram descobertas, incluindo a estimulação do crescimento e a inibição da apoptose de células beta pancreáticas (Drucker, D. J., *Endocrinology* 144:5145-8 (2003); Holz, G. G. and Chepurny O. G., *Curr. Med. Chem.* 10:2471-83 (2003); List, J. F. and Habener, J. F., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 286:E875-81 (2004)).

[004]Quando ativados, os receptores de GLP-1 acoplam-se com a subunidade α da proteína G, com a ativação subsequente de adenilato ciclase e aumento dos níveis de cAMP, assim potencializando a secreção de insulina estimulada pela glucose. Por conseguinte, o GLP-1 representa um agente terapêutico atraente para reduzir a glucose sanguínea e preservar as células β do pâncreas de pacientes diabéticos. O glucagon tem sido utilizado há décadas na prática médica no contexto da diabetes e diversos peptídeos semelhantes ao glucagon estão sendo desenvolvidos para várias indicações terapêuticas. Análogos e derivados do GLP-1 estão em desenvolvimento para o tratamento de pacientes que sofrem de diabetes.

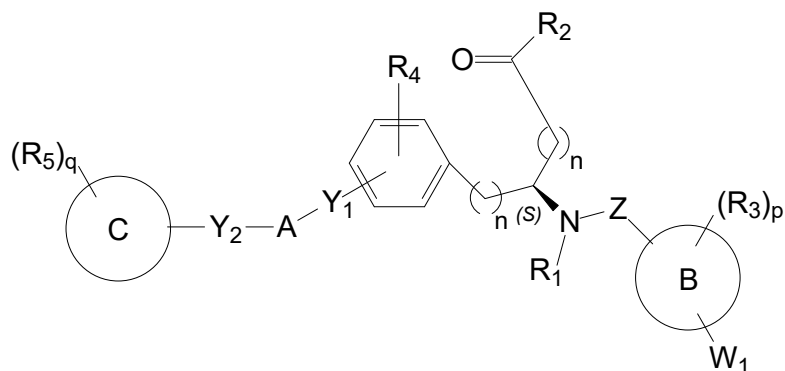
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005]A presente invenção é dirigida a compostos adaptados para atuar como potenciadores ou moduladores do receptor de GLP-1; a seus métodos de preparo e a métodos para seu uso, tais como no tratamento de uma má condição mediada pela ativação do receptor de GLP-1, ou quando a modulação ou potenciação do receptor de GLP-1 é clinicamente indicada.

[006]Certas modalidades da presente invenção compreendem um composto que tem a estrutura da Fórmula I-R ou I-S ou seu isômero, enantiômero, racemato, sal, isótopo, pró-fármaco, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável:



I-R



I-S

em que:

A é um heterociclila de 5, 6 ou 7 membros contendo um, dois ou três heteroátomos, em que cada um de tais heteroátomos é independentemente selecionado a partir de O, N e S, e em que qualquer átomo do anel de tal heterociclila pode ser opcionalmente substituído com um ou mais R_4 ;

B é arila, arilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila;

C é arila, arilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila;

Y_1 e Y_2 são os dois nulos, ou um de Y_1 ou Y_2 é $-NH-$ ou $-O-$ e o outro Y_1 ou Y_2 é nulo;

Z é $-C(O)-$ ou $-S(O)_2-$;

cada R_1 é independentemente H ou C_{1-4} alquila;

R_2 é $-OH$, $-O-R_8$, $-N(R_1)-SO_2-R_8$, $-NR_{41}R_{42}$, $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-COOH$, $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R_1)$ -heterociclila, $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R_1)(R_7)$ ou $-N(R_1)-$

heterociclila;

cada R_3 e R_4 é independentemente H, halo, alquila, alquila substituído com R_{31} , alcoxi, haloalquila, perhaloalquila, haloalcoxi, perhaloalcoxi, arila, heterociclila, -OH, -OR₈, -CN, -NO₂, -NR₁R₈, -C(O)R₈, -C(O)NR₁R₈, -NR₁C(O)R₈, -SR₈, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -OS(O)₂R₈, -S(O)₂NR₁R₈, -NR₁S(O)₂R₈, -(CR_aR_b)_mNR₁R₈, -(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR₈, -(CR_aR_b)_mNR₁(CR_aR_b)_mR₈ ou -(CR_aR_b)_mNR₁(CR_aR_b)_mCOOH; ou quais dois grupos R_3 ou R_4 no mesmo átomo de carbono, considerados em conjunto, formam oxo;

cada R_{31} é independentemente H, halo, hidroxila, -NR₄₁R₄₂ ou alcoxi;

cada R_{40} é independentemente H ou alquila;

cada R_{41} e R_{42} é independentemente R_{40} ou -(CH₂)_n-COO-R₄₀, -C(O)-R₄₀, arila, heteroarila, ou dois, considerados em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, formam um heterociclila de 3 a 7 membros;

W_1 é nulo ou -L₁-(CR_aR_b)_m-L₁-R₆;

cada L_1 é independentemente, da extremidade proximal à distal da estrutura da Fórmula I-R ou I-S, nulo, -C(O)O-, -S(O₂)-, -S-, -N(R₁)-C(O)-N(R₁)-, -N(R₁)-C(O)-O-, -C(O)- ou -S(O₂)-NR₁-;

cada R_a e R_b é independentemente H, alquila, alcoxi, arila, arilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila, em que qualquer destes, alquila, alcoxi, arila, arilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila, podem ser opcionalmente substituído (isoladamente ou múltiplas vezes) substituído com R_7 ou -(CH₂)_mC(O)OR₄₀, -(CH₂)_mOR₄₀, -(CH₂)_mSR₄₀, -(CH₂)_mNR₄₁R₄₂, -(CH₂)_mC(O)NR₄₁R₄₂; ou quaisquer dois R_a e R_b , considerados em conjunto com o carbono ao qual estão ligados, formam um cicloalquila ou heterociclila; ou R_1 e qualquer um de R_a ou R_b , considerados em conjunto, formam heterociclila;

R_5 é R_7 , -(CH₂)_m-L₂-(CH₂)_m-R₇ ou -(L₃-(CR_aR_b)_r)_s-L₃-R₇;

R_6 é H, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, heterocicloalquila,

em que qualquer destes pode ser opcionalmente substituído isoladamente ou múltiplas vezes com R_7 ou $-(CH_2)_m-L_2-(CH_2)_m-R_7$;

R_7 é H, halo, alquila, haloalquila, perhaloalquila, alcoxi, -OH, $-OR_8$, -CN, $-NR_1R_8$, $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_8$, $-NR_1(CR_aR_b)_mR_8$, $-C(O)R_8$, $-NR_1(CR_aR_b)_mCOOH$, $-NR_1C(O)R_8$, $-C(O)NR_1R_8$, $-SR_8$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-S(O)_2NR_1R_8$, $-NR_1S(O)_2R_8$; ou um grupo em anel selecionado a partir de cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila, em que tal grupo em anel é opcionalmente substituído isoladamente ou múltiplas vezes com halo, -OH, -CN, alquila, alcoxi, haloalquila ou perhaloalquila;

cada R_8 é independentemente H, alquila, cicloalquila ou arila;

L_2 é independentemente, da extremidade proximal à distal da estrutura da Fórmula I-R ou I-S, nulo, -O-, $-OC(O)-$, $-NR_1-$, $-C(O)NR_1-$, $-N(R_1)-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-C(O)-$ ou $-S(O_2)-N(R_1)-$;

cada L_3 é independentemente nulo, -O- ou $-N(R_1)-$;

cada m é independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

cada n é independentemente 0 ou 1 ou 2;

p é 0, 1, 2 ou 3;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada r é independentemente 2, 3 ou 4; e

cada s é independentemente 1, 2, 3 ou 4.

[007]Em certas modalidades, é provida uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção junto com pelo menos um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[008]Em certas modalidades, é provido um método de uso de um composto da invenção que compreende o preparo de um medicamento.

[009]Em certas modalidades, a invenção provê uma combinação farmacêutica compreendendo um composto da invenção e um segundo medicamento. Em várias

de tais modalidades, o segundo medicamento é um agonista ou modulador do receptor de glucagon, do receptor de GIP, do receptor de GLP-2 ou do receptor de PTH ou do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1). Em várias de tais modalidades, o segundo medicamento é exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida ou lixisenatida ou outro peptídeo regulador de insulina. Em várias de tais modalidades, o segundo medicamento é um inibidor de DPPIV. Em várias de tais modalidades, o segundo medicamento é clinicamente indicado para o tratamento de diabetes tipo II.

[010]Em certas modalidades, é provido um método de ativação, potenciação ou agonismo de um receptor de GLP-1, o qual compreende contatar o receptor com um composto, uma composição farmacêutica ou uma combinação farmacêutica da invenção.

[011]Em certas modalidades, é provido um método para o tratamento de uma má condição em um indivíduo para o qual a ativação, a potenciação ou o agonismo de um receptor de GLP-1 é clinicamente indicado, em que tal método compreende administrar a tal indivíduo um composto, uma composição farmacêutica ou uma combinação farmacêutica da invenção. Em várias de tais modalidades, a ativação, a potenciação ou o agonismo seletivo de um receptor de GLP-1 é clinicamente indicado. Em várias de tais modalidades, a má condição compreende diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, obesidade, apetite excessivo, saciedade insuficiente ou transtorno metabólico.

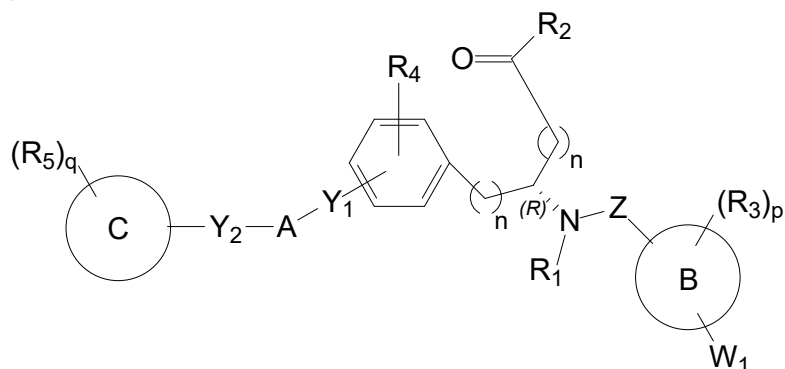
[012]Em certas modalidades, a invenção provê métodos para a síntese de certos compostos, incluindo compostos da invenção. Em certas outras modalidades, a invenção provê certos compostos intermediários associados com tais métodos de síntese.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

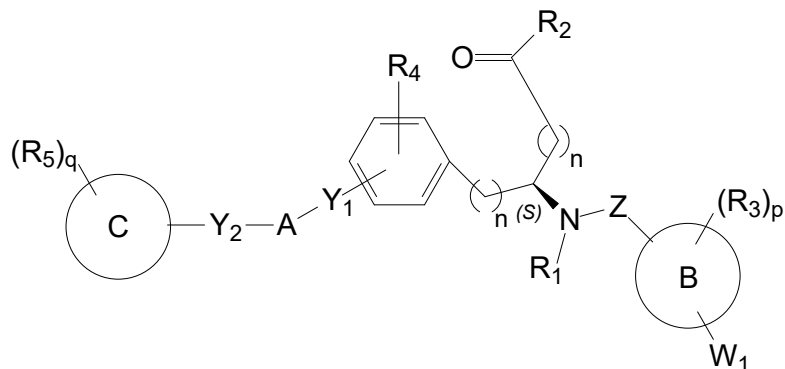
[013]Certas modalidades compreendem um composto que tem a estrutura quiral

da Fórmula I-R ou I-S (com a quiralidade conforme indicada) ou seu isômero, enantiômero, racemato, sal, isótopo, pró-fármaco, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável:

[014] Certas modalidades da presente invenção compreende um composto que tem a estrutura da Fórmula I-R ou I-S ou seu isômero, enantiômero, racemato, sal, isótopo, pró-fármaco, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável:



I-R



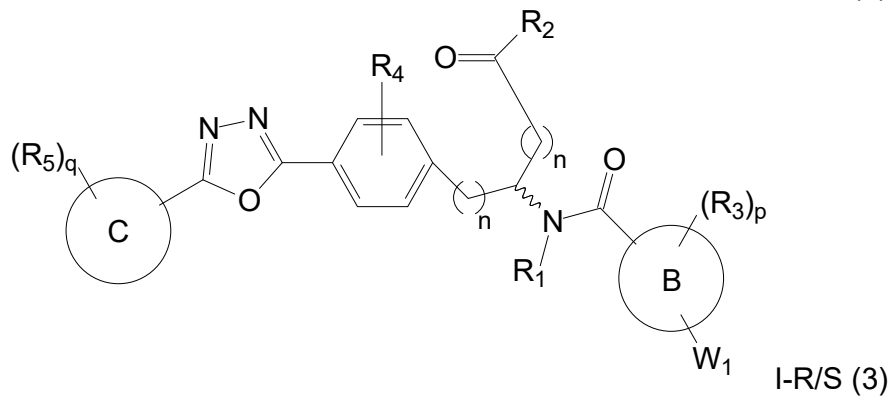
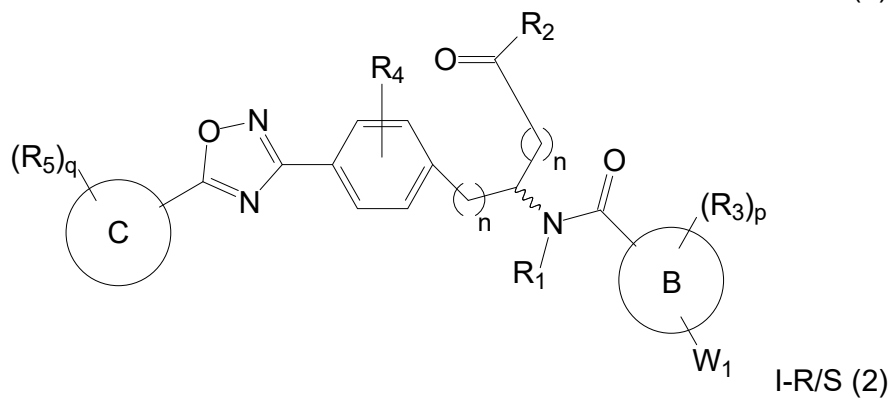
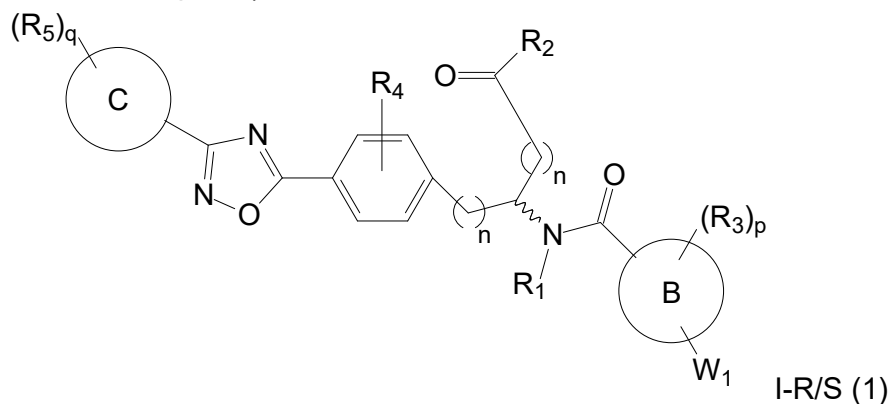
I-S

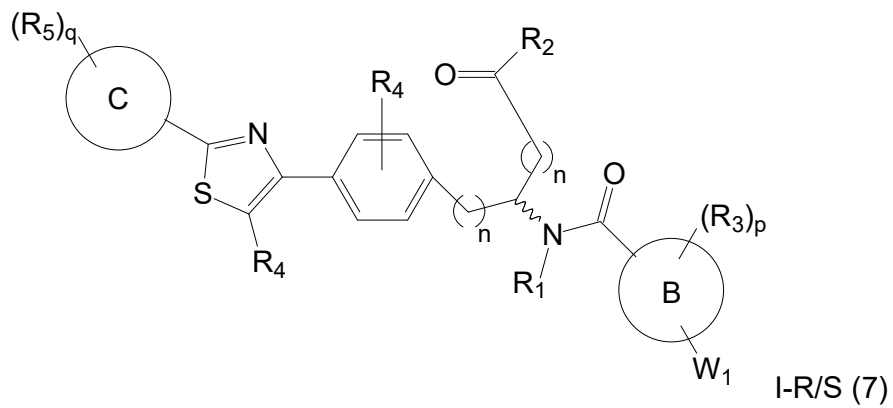
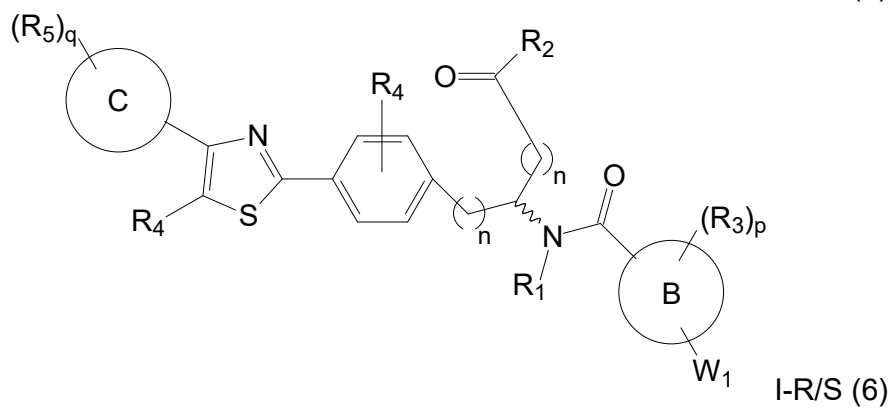
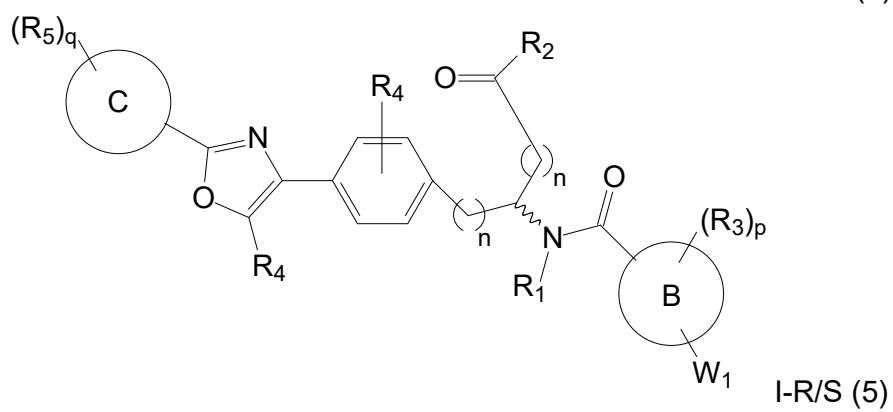
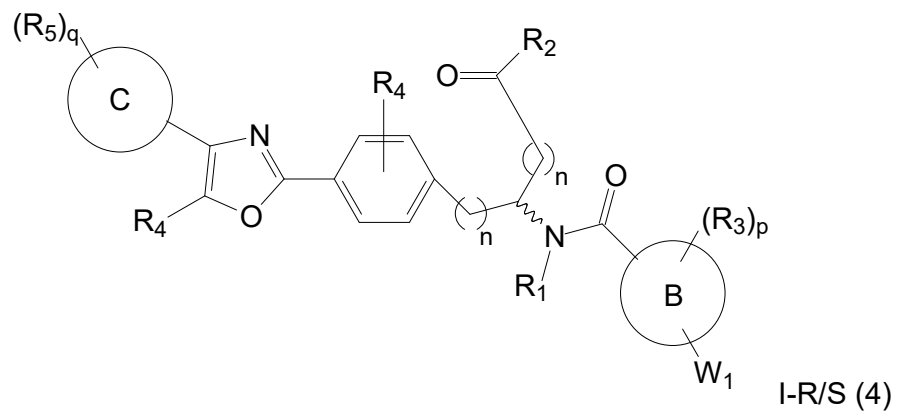
em que A, B, C, Y₁, Y₂, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, W₁, n, p e q são conforme definidos acima.

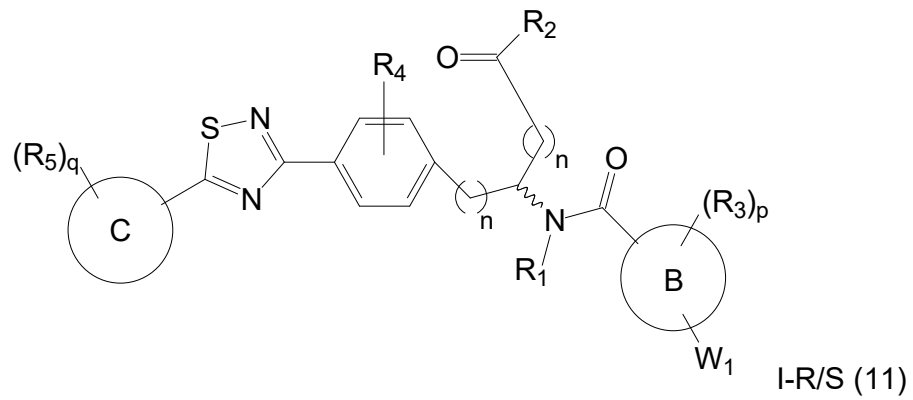
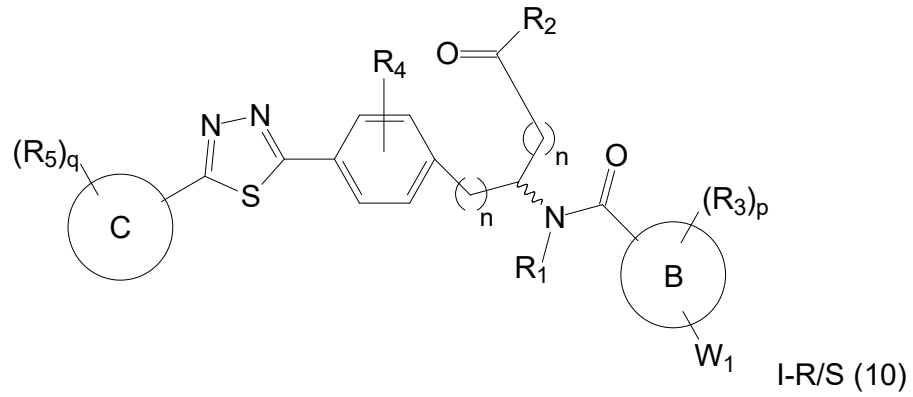
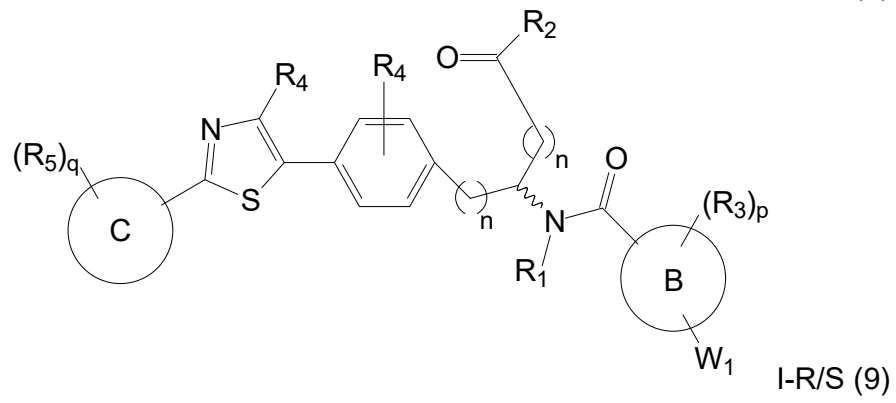
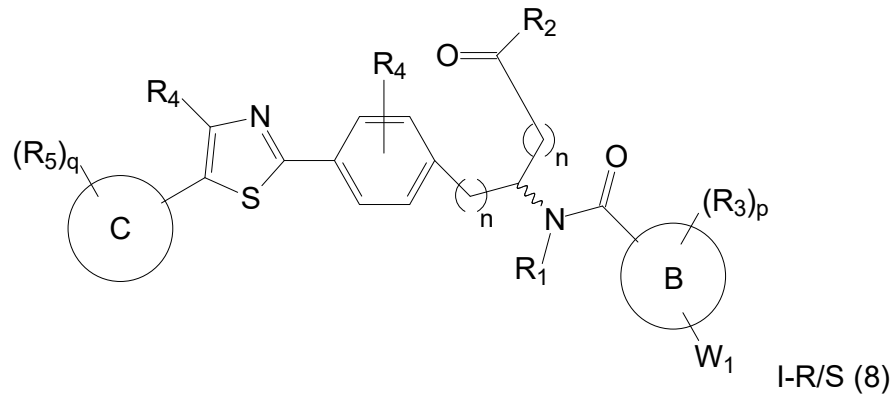
[015] Em certas modalidades, os compostos possuem a estrutura da Fórmula I-R ou são isômeros, enantiômeros, sais, isótopos, pró-fármacos, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitável dos compostos. Em outras modalidades, os compostos possuem a estrutura da Fórmula I-S, ou são isômeros, enantiômeros, sais, isótopos, pró-fármacos, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitável dos compostos.

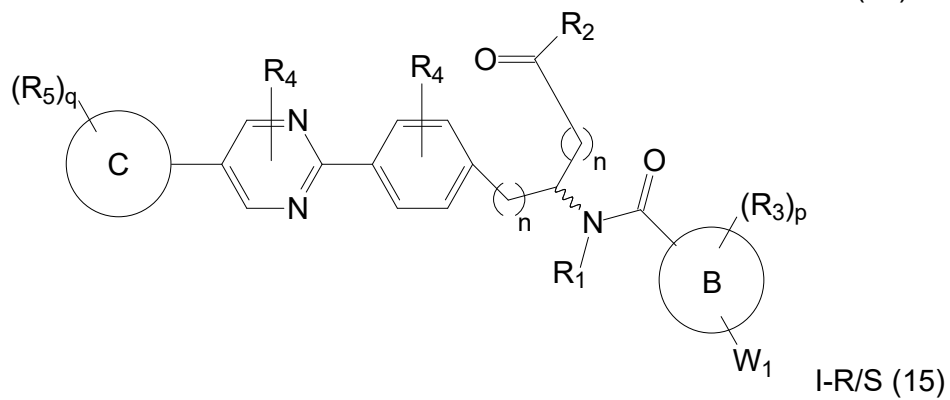
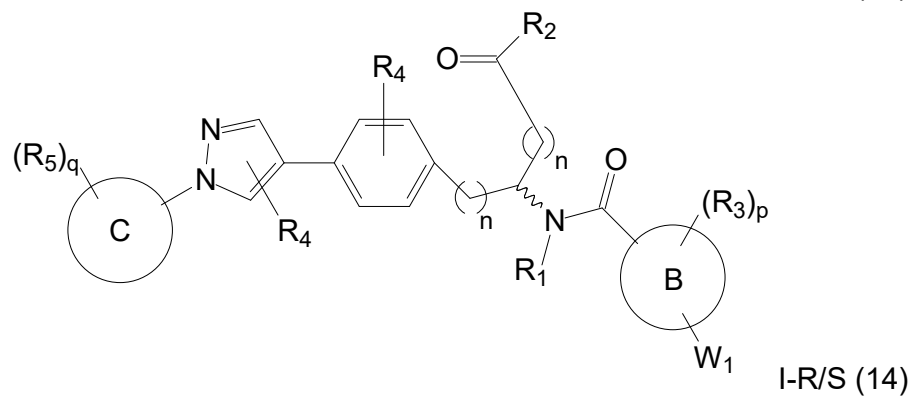
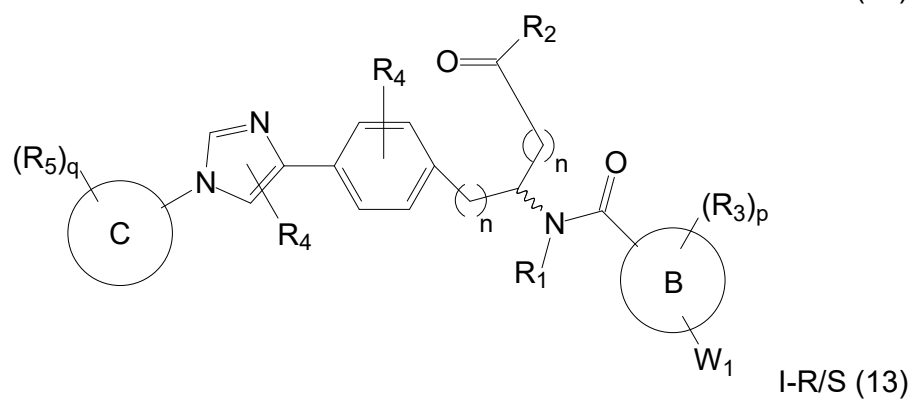
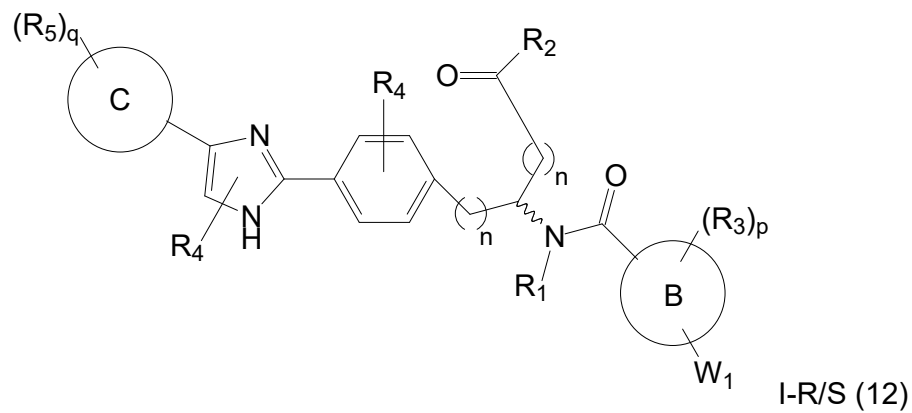
[016] Em certas modalidades, os compostos podem ser enantiômeros substancialmente puros.

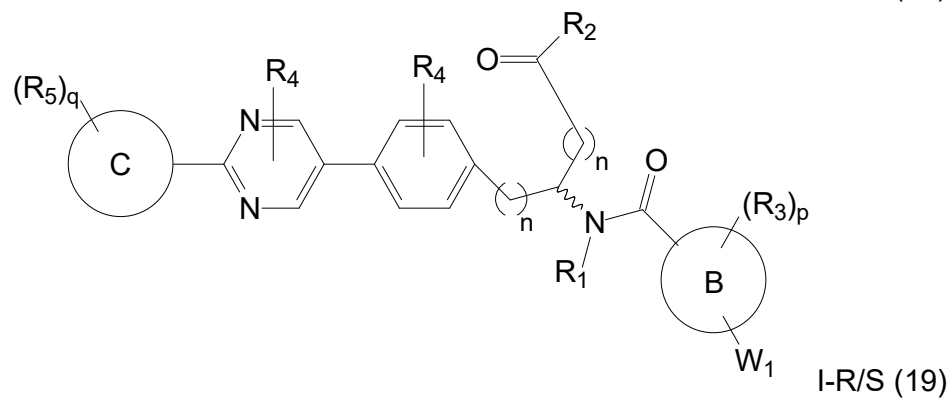
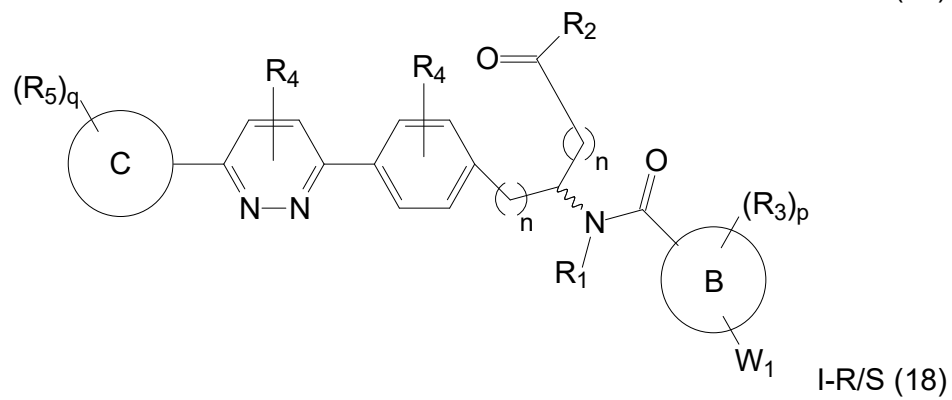
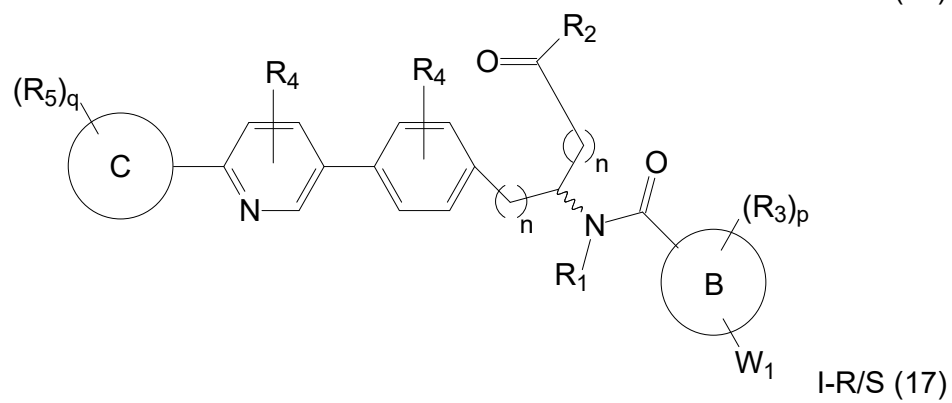
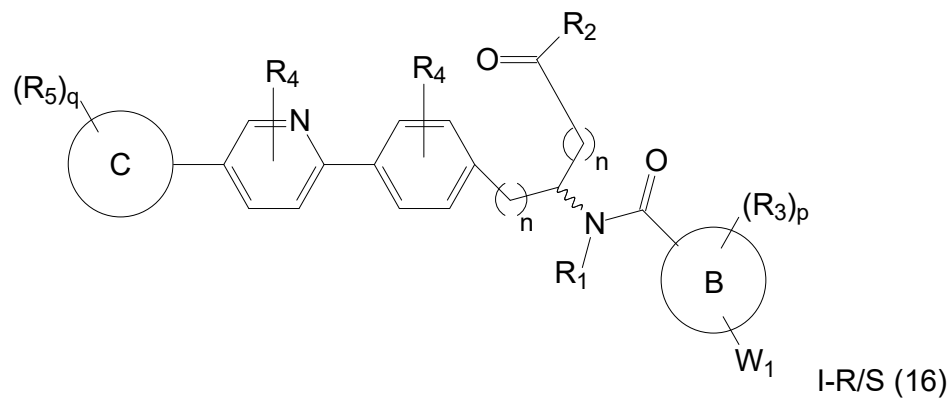
[017] Em certas modalidades, a invenção provê um composto da Fórmula I-R e/ou Fórmula I-S nas quais Y_1 e Y_2 são nulos, Z é $-C(O)-$ e A é um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos das seguintes estruturas (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):

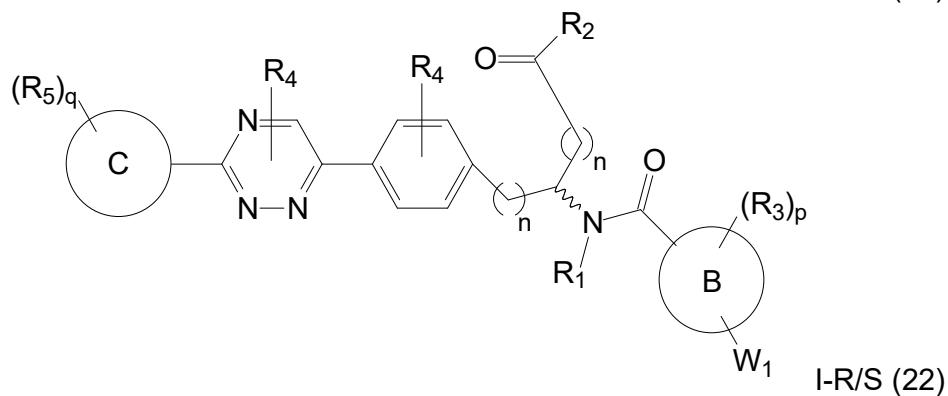
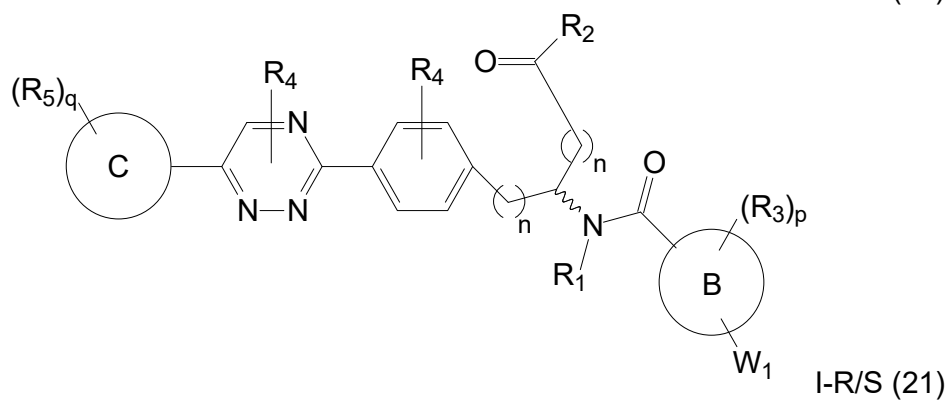
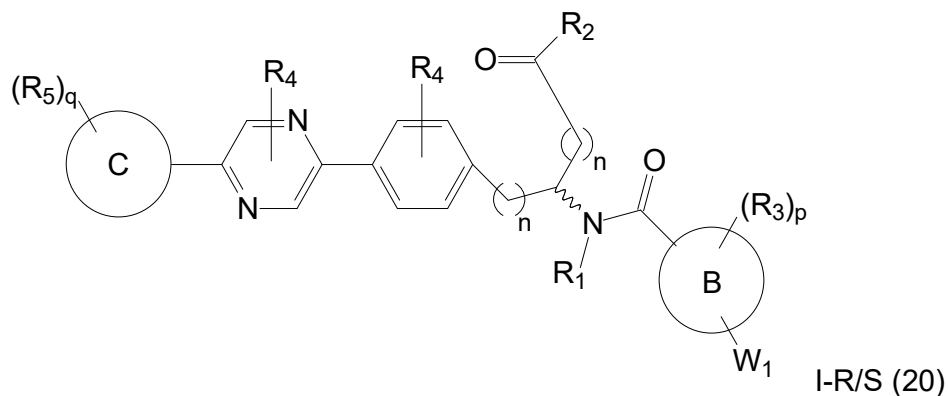





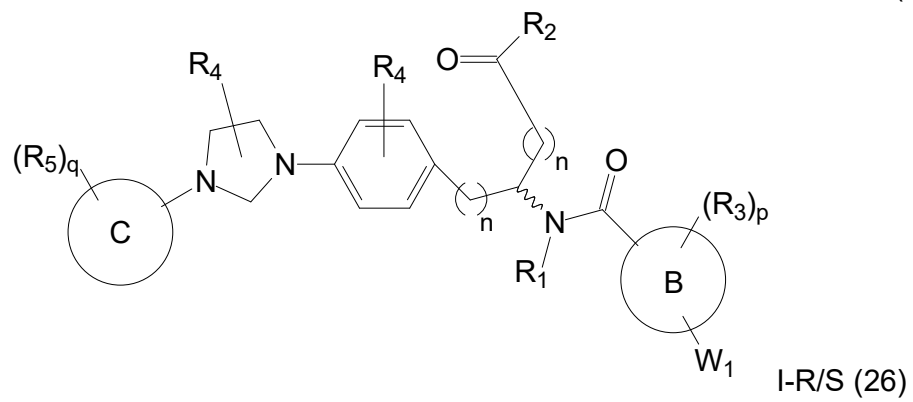
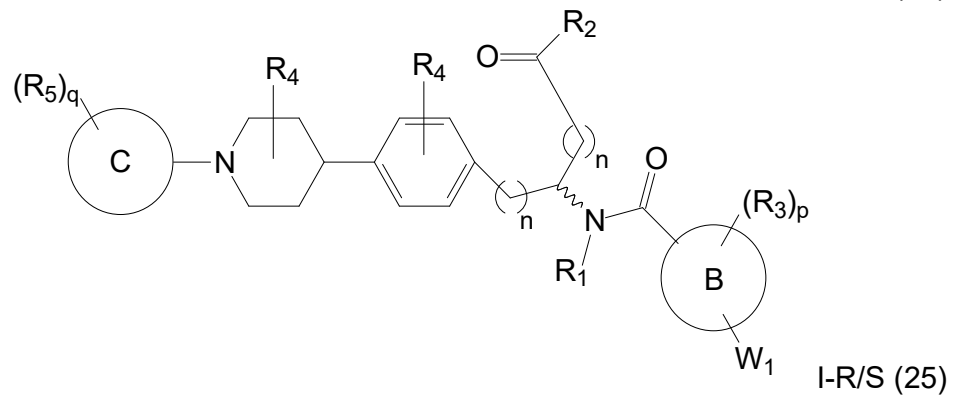
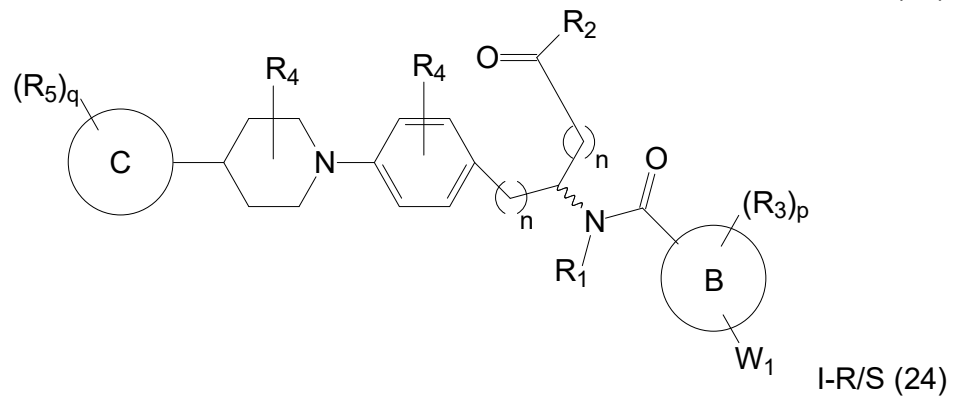
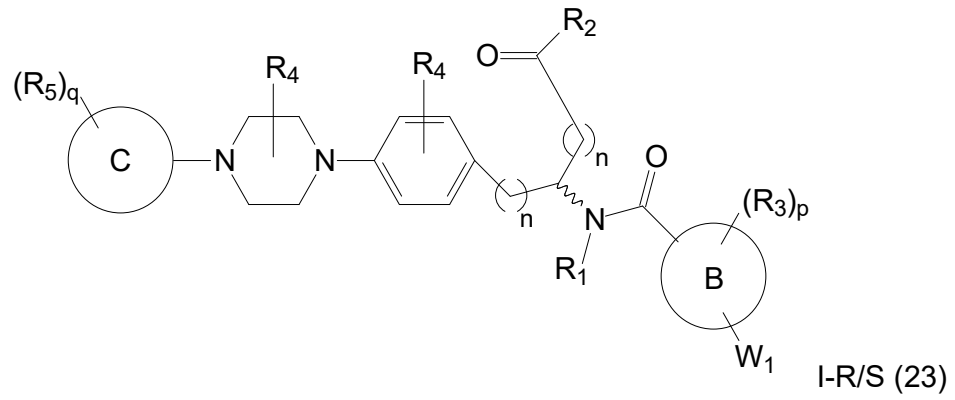


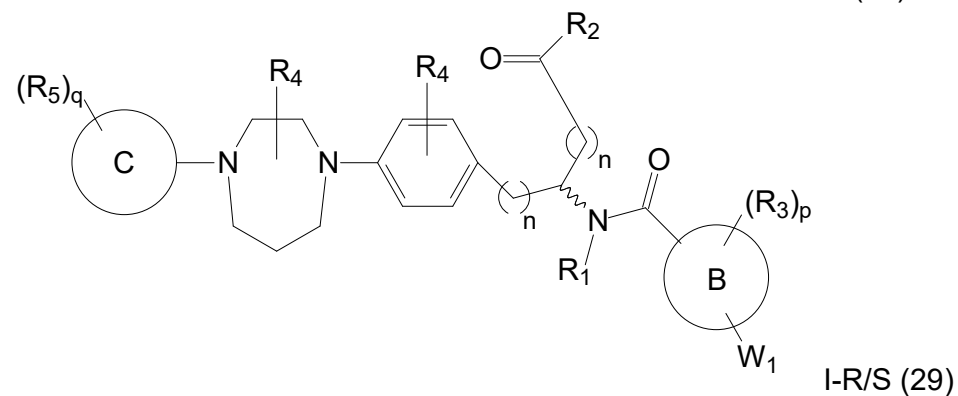
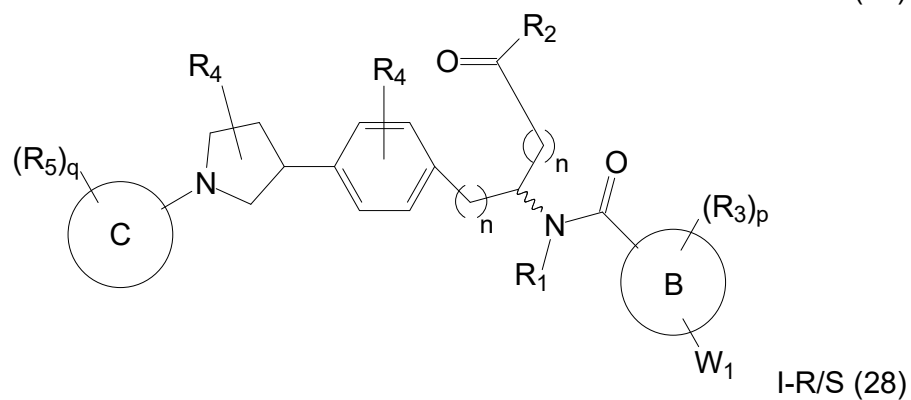
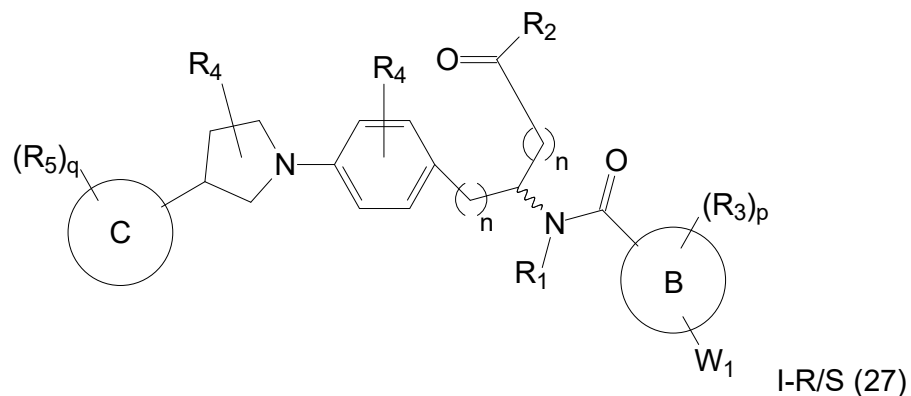






[018] Em certas modalidades, a invenção provê um composto em que Y₁ e Y₂ são nulos, Z é -C(O)- e A é um grupo heterociclila não aromático de 5, 6- ou 7 membros. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos das seguintes estruturas (em que “” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):

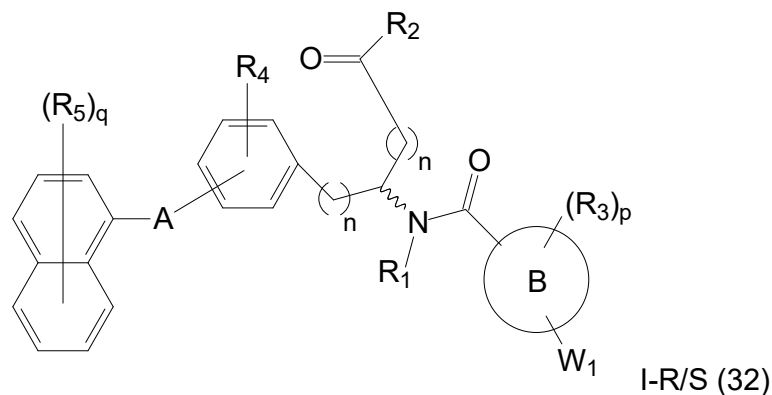
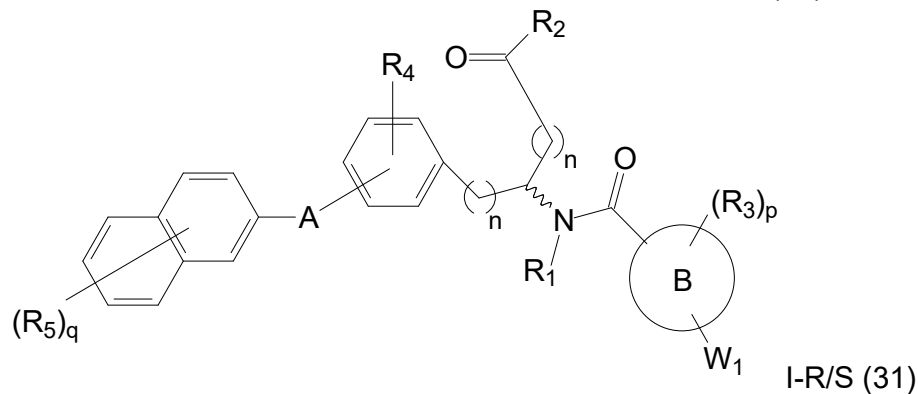
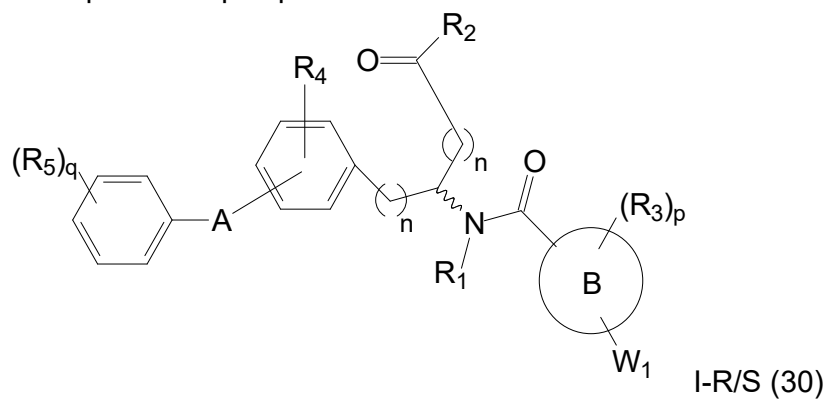




[019] Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada uma das estruturas I-R/S(1)-(29) nas quais R₄ do grupo fenila é H.

[020] Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada um das estruturas I-R/S(1)-(29) nas quais o grupo A (ou seja, o heterociclila de 5, 6- ou 7 membros) é não substituído com R₄ ou substituído com R₄ em que R₄ é alquila, haloalquila, alcoxi, -NR₄₁R₄₂, em que R₄₁ e R₄₂ são independentemente hidrogênio ou alquila, ou é substituído com dois grupos R₄ que, considerados em conjunto, formam oxo.

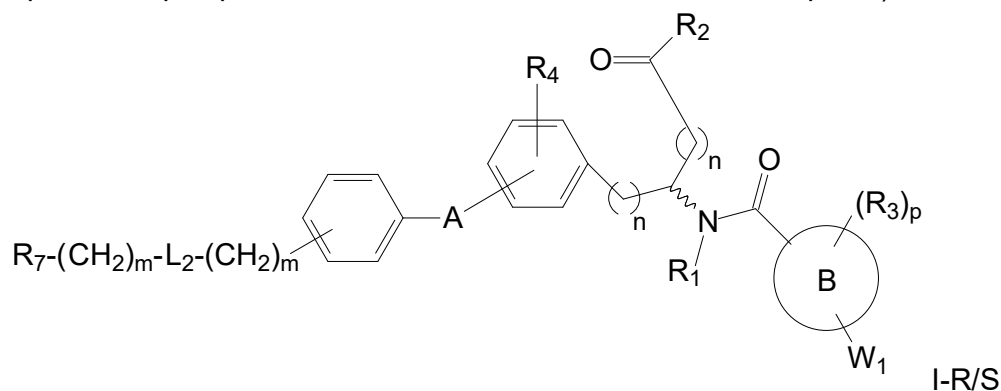
[021] Em certas modalidades, a invenção provê um composto da Fórmula I-R e/ou Fórmula I-S nas quais Y_1 e Y_2 são nulos, Z é $-C(O)-$ e A é C é arila. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos das seguintes estruturas (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):



[022] Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada uma das estruturas I-R/S(30)-(32) nas quais q é zero.

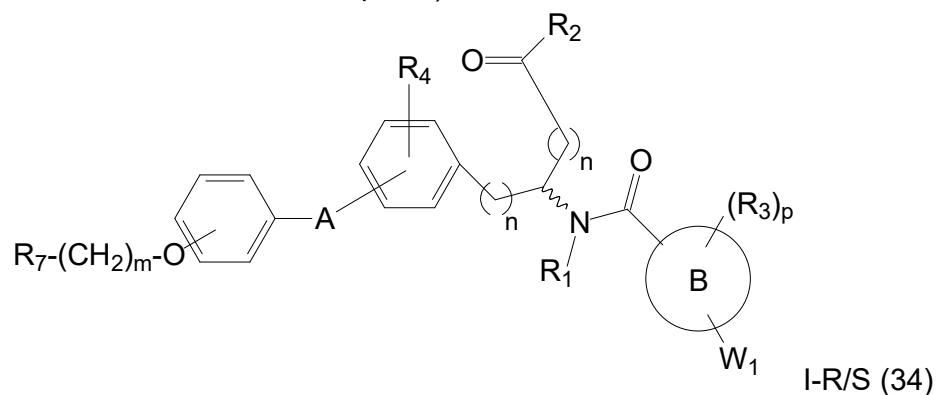
[023] Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada uma das estruturas I-R/S(30)-(32) nas quais q é um, dois ou três.

[024] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(30) na qual q é um e R_5 é $-(CH_2)_m-L_2-(CH_2)_m-R_7$ ou $-(-L_3-(CR_aR_b)_r)_s-L_3-R_7$. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos da seguinte estrutura (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):

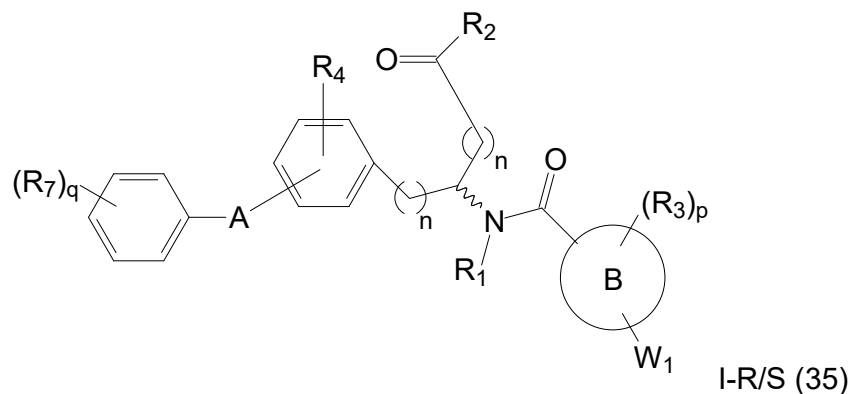


(33)

[025] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(33) na qual R_7 é H ou alquila e L_2 é O. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos da seguinte estrutura (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):



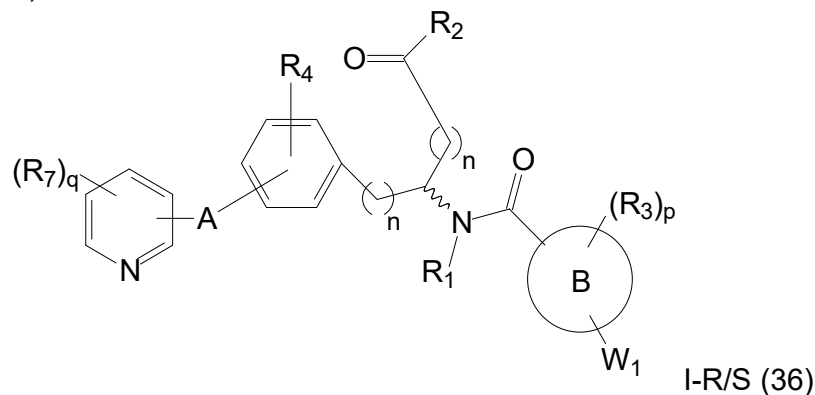
[026] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(30) na qual R_5 é R_7 . Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos da seguinte estrutura (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):

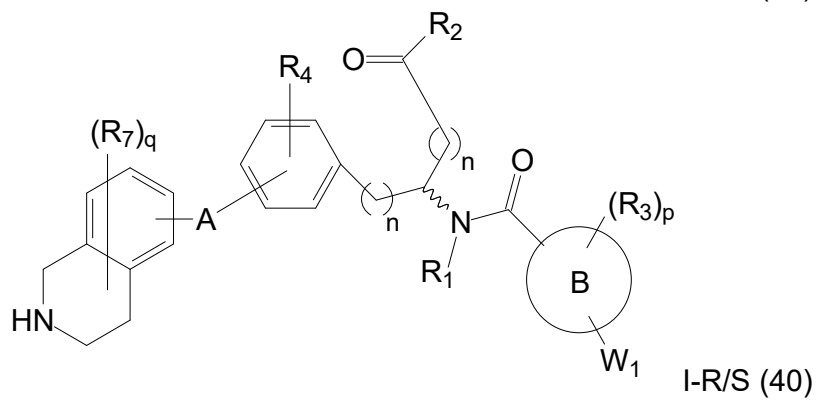
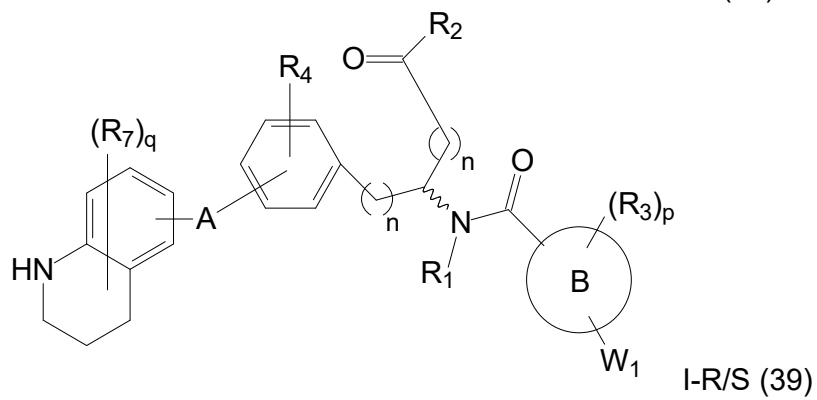
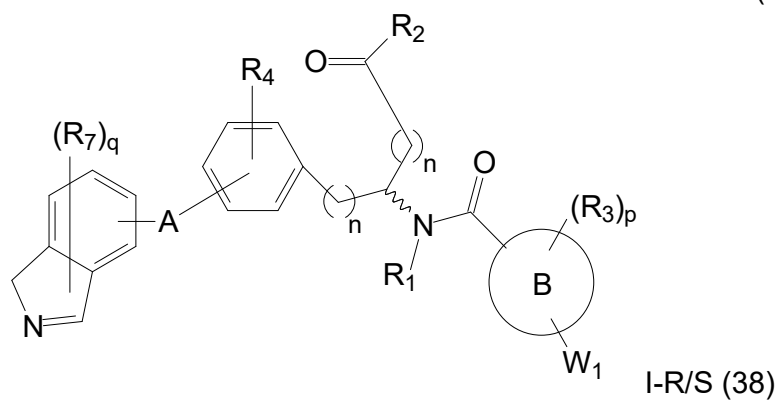
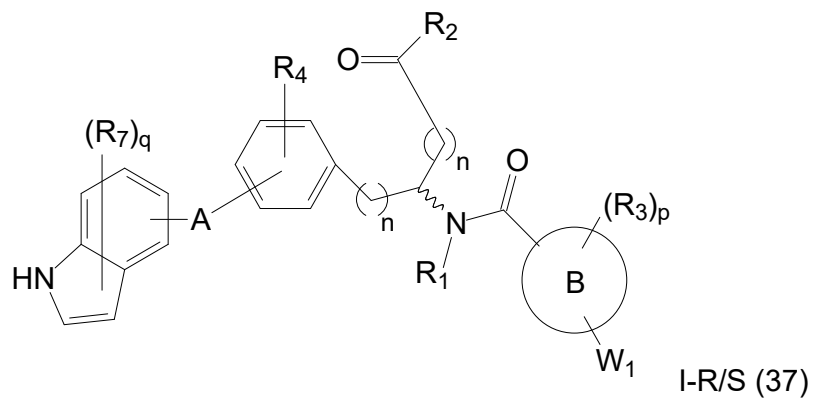


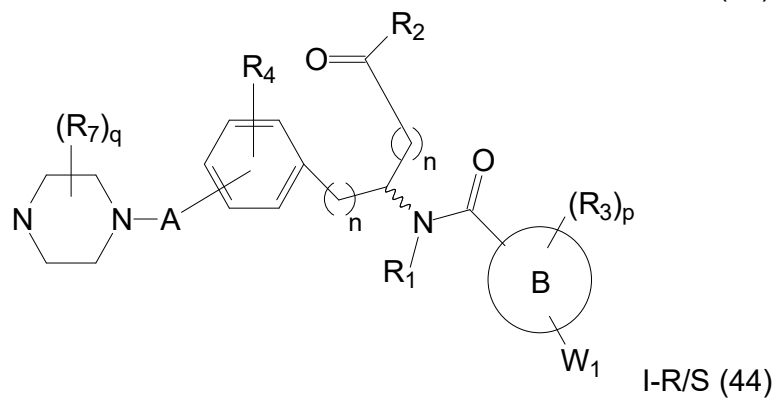
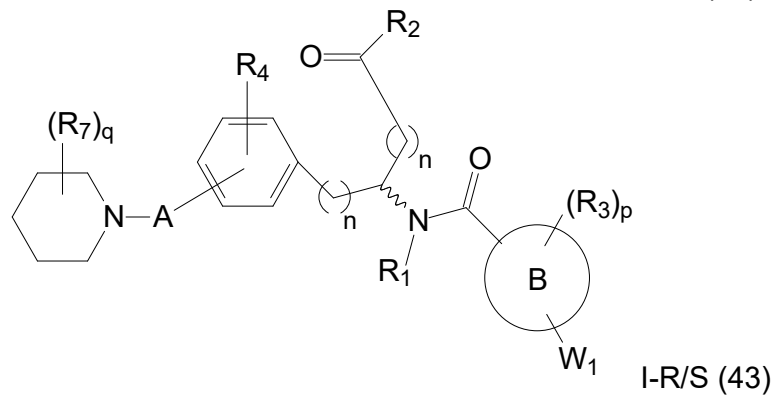
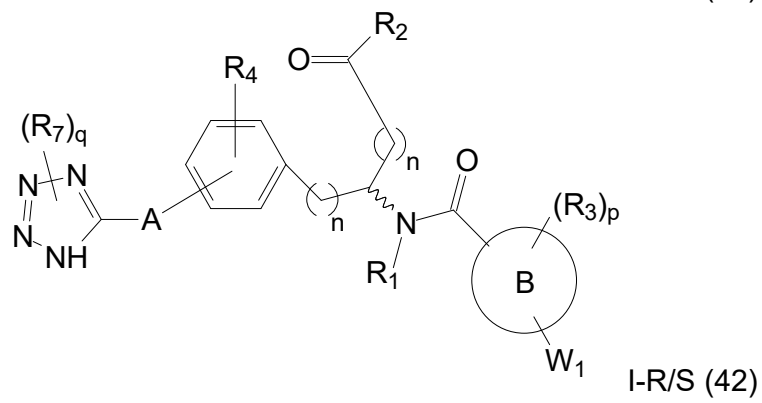
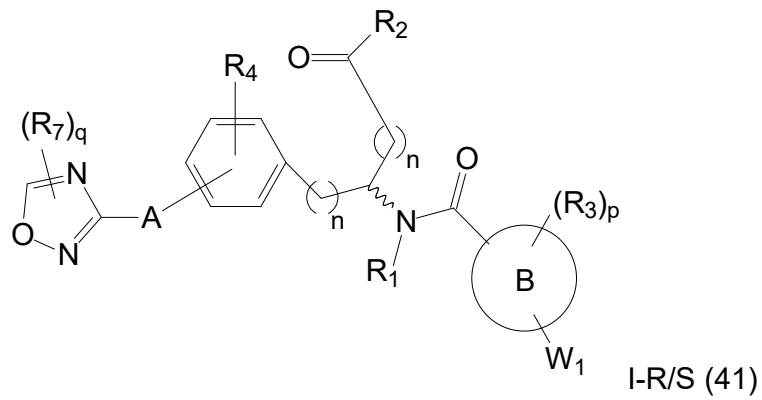
[027] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(35) na qual R_7 é halo, alquila, haloalquila, perhaloalquila, alcoxi, -OH, -OR₈, -CN, -NR₁R₈, -(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR₈, -NR₁(CR_aR_b)_mR₈, -C(O)R₈, -NR₁(CR_aR_b)_mCOOH, -NR₁C(O)R₈, -C(O)NR₁R₈, -SR₈, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -S(O)₂NR₁R₈ ou -NR₁S(O)₂R₈.

[028] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(35) na qual R_7 é um grupo em anel selecionado a partir de cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterocicilalquila, em que tal grupo em anel é opcionalmente substituído (isoladamente ou múltiplas vezes) com halo, -OH, -CN, alquila, alcoxi, haloalquila ou perhaloalquila.

[029] Em certas modalidades, a invenção provê um composto da Fórmula I-R e/ou Fórmula I-S nas quais Y_1 e Y_2 são nulos, Z é -C(O)- e A é C é heterociclila. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos das seguintes estruturas (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):





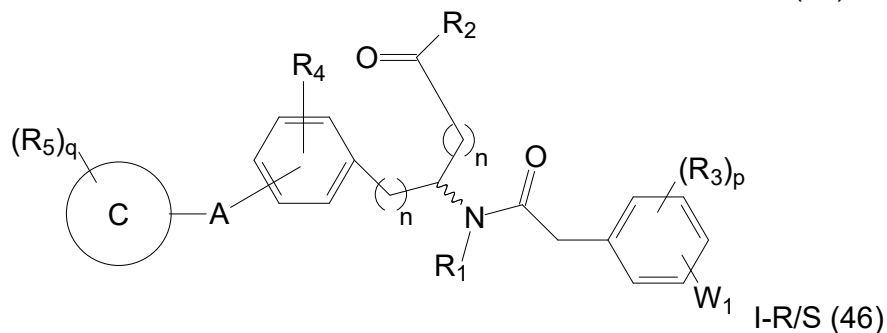
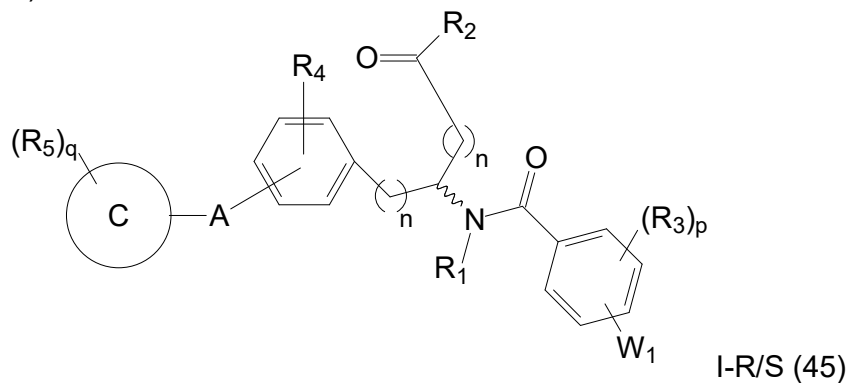


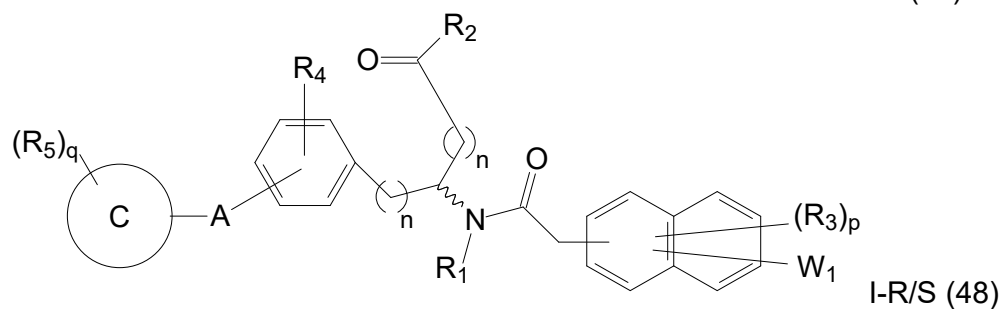
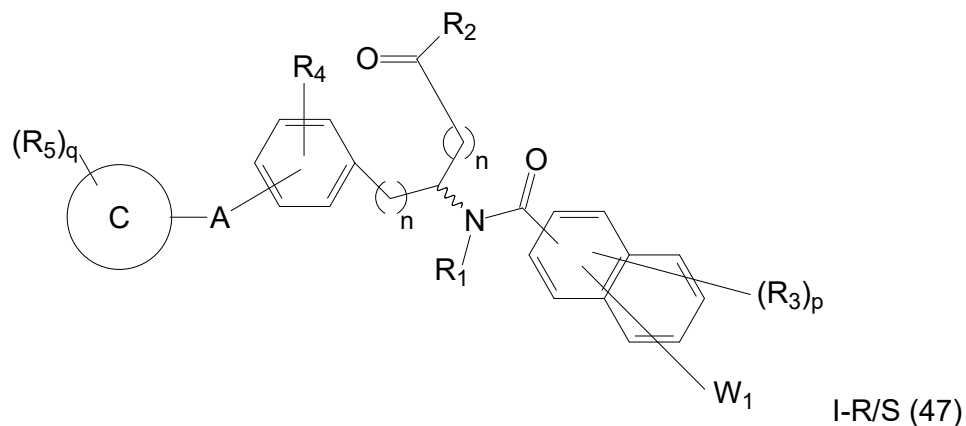
[030] Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada uma das

estruturas I-R/S(36)-(44) nas quais R_7 é halo, alquila, haloalquila, perhaloalquila, alcoxi, -OH, -OR₈, -CN, -NR₁R₈, -(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR₈, -NR₁(CR_aR_b)_mR₈, -C(O)R₈, -NR₁(CR_aR_b)_mCOOH, -NR₁C(O)R₈, -C(O)NR₁R₈, -SR₈, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -S(O)₂NR₁R₈ ou -NR₁S(O)₂R₈.


[031]Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada uma das estruturas I-R/S(36)-(44) nas quais R_7 é um grupo em anel selecionado a partir de cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila, em que tal grupo em anel é opcionalmente substituído (isoladamente ou múltiplas vezes) com halo, -OH, -CN, alquila, alcoxi, haloalquila ou perhaloalquila.

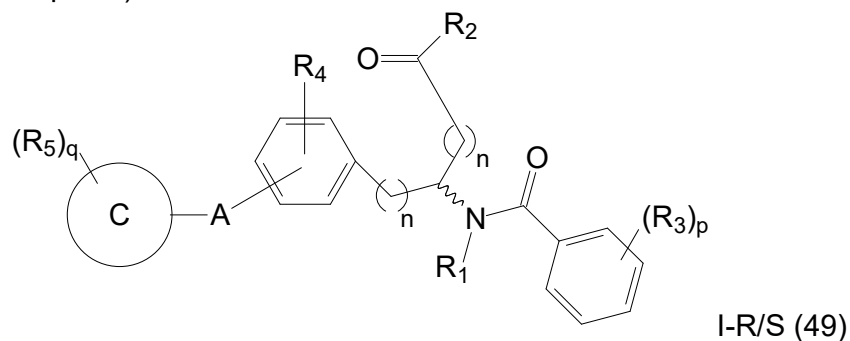
[032]Em certas modalidades, a invenção provê um composto da Fórmula I-R e/ou Fórmula I-S nas quais Y_1 e Y_2 são nulos, Z é -C(O)- e B é arila ou arilalquila. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos das seguintes estruturas (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):





[033]Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada uma das estruturas I-R/S (45)-(48) nas quais W₁ é nulo.

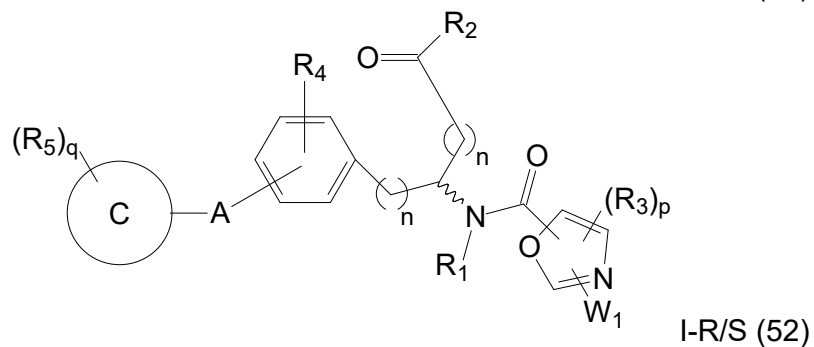
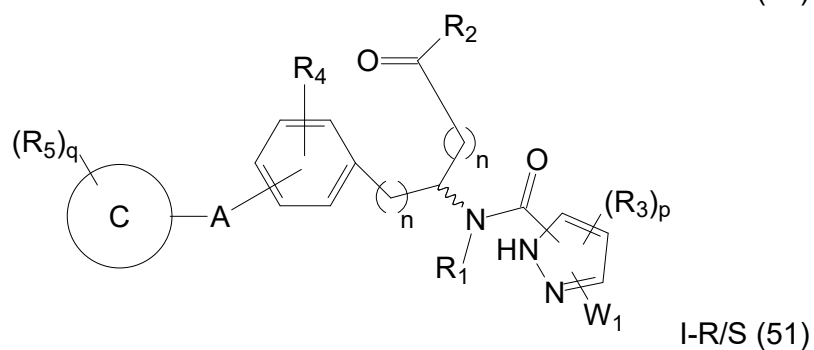
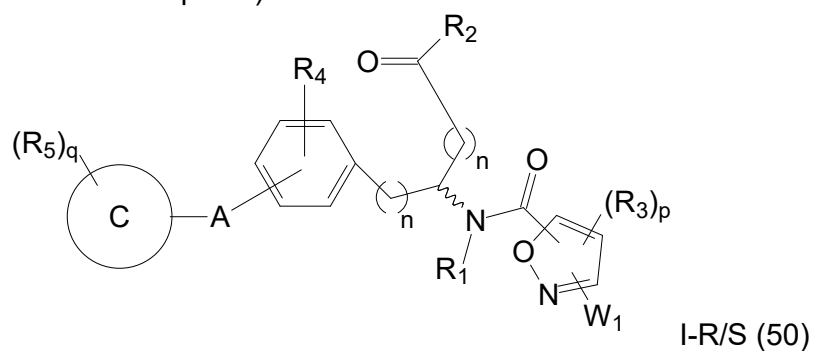
[034]Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos da seguinte estrutura (em que “” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):

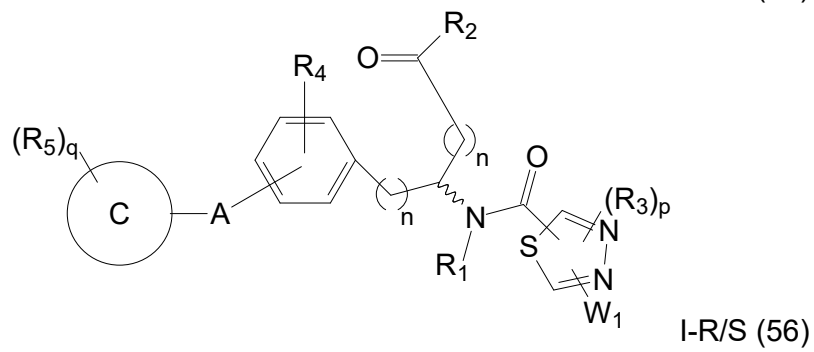
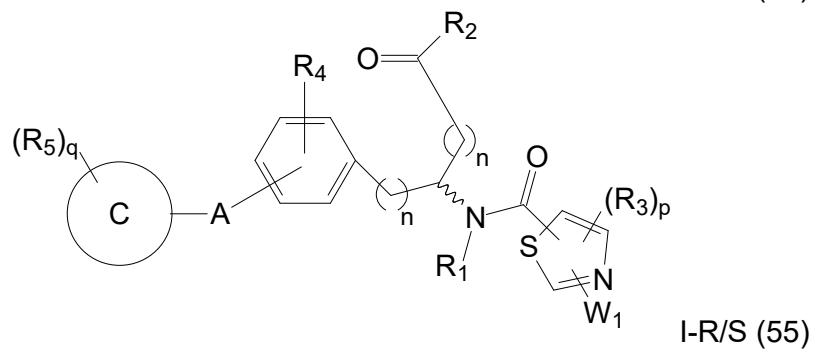
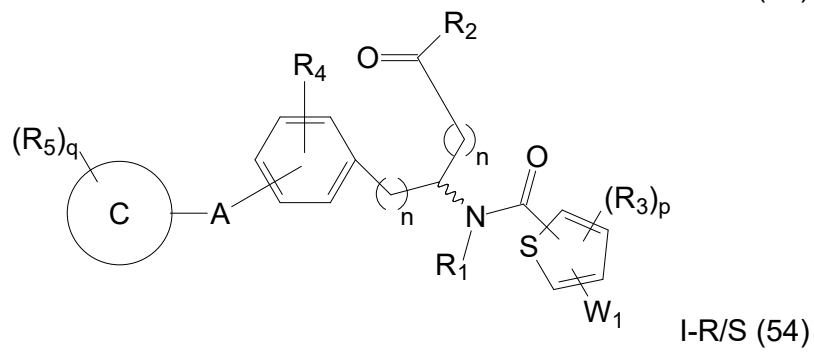
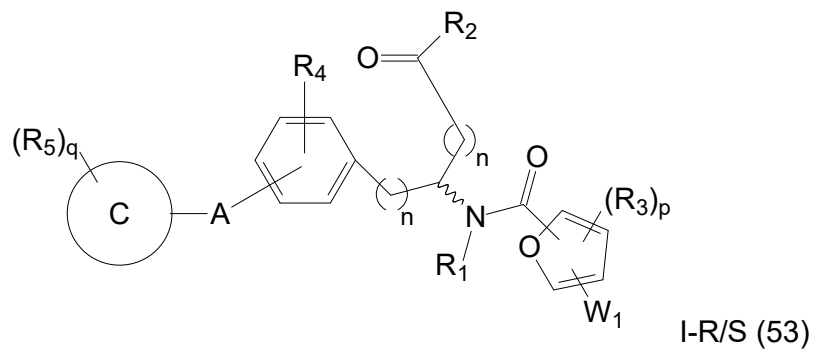


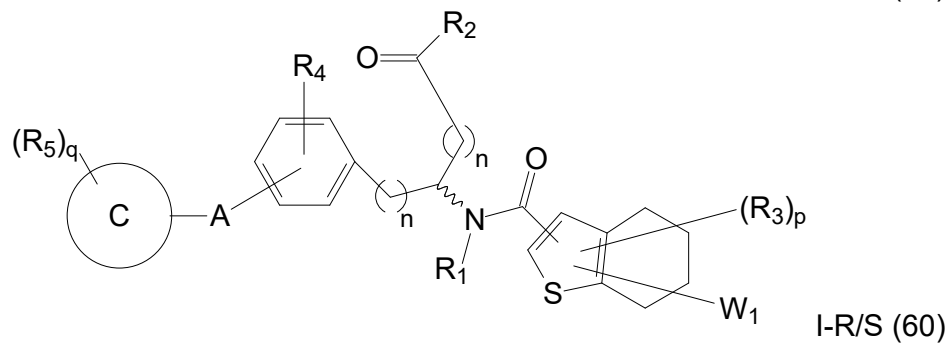
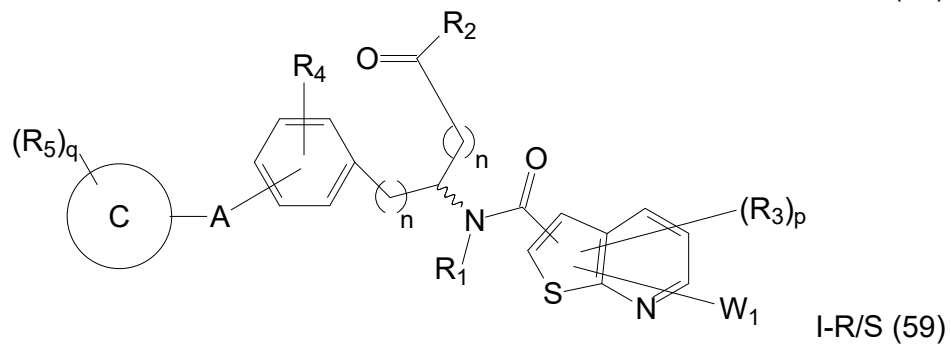
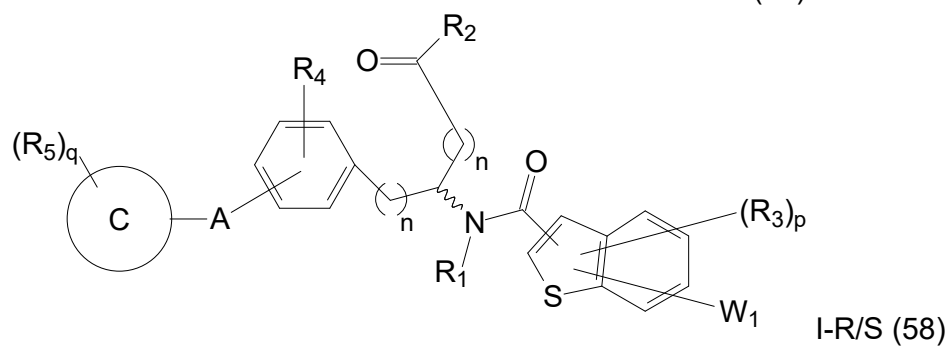
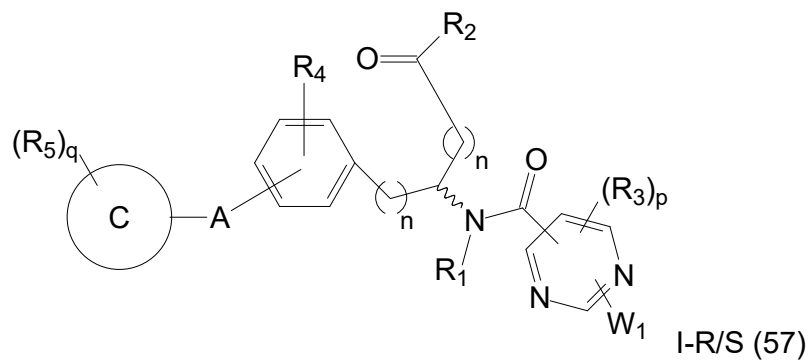
[035]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(49) na qual R₃ é halo, alquila, alcoxi, haloalquila, perhaloalquila, haloalcoxi, perhaloalcoxi, -OH, -OR₈, -CN, -NR₁R₈, -C(O)R₈, -C(O)NR₁R₈, -NR₁C(O)R₈, -SR₈, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -OS(O)₂R₈, -S(O)₂NR₁R₈, -NR₁S(O)₂R₈, -(CR_aR_b)_mNR₁R₈ ou -(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR₈.

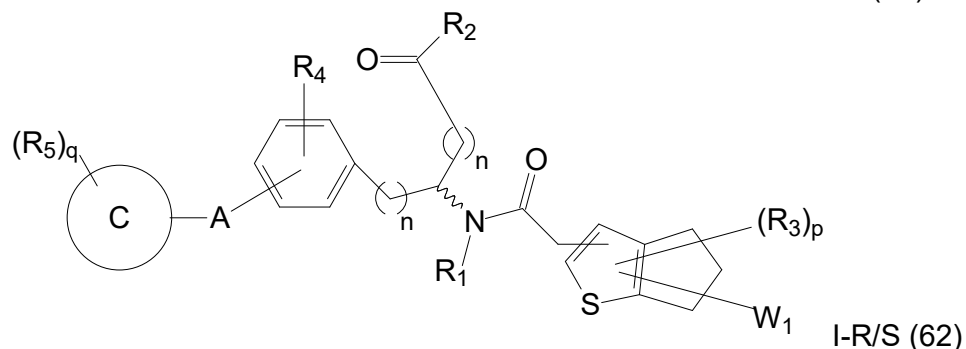
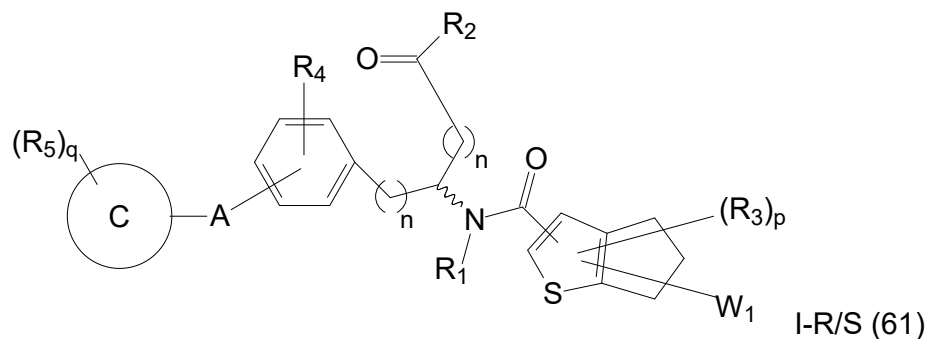
[036]Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada uma das estruturas I-R/S (45)-(49) nas quais R_3 é alquila.

[037]Em certas modalidades, a invenção provê um composto da Fórmula I-R e/ou Fórmula I-S nas quais Y_1 e Y_2 são nulos, Z é $-C(O)-$ e B é heterociclila ou heterociclilalquila. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos das seguintes estruturas (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):









[038]Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada uma das estruturas I-R/S(50)-(62) nas quais W_1 é nulo.

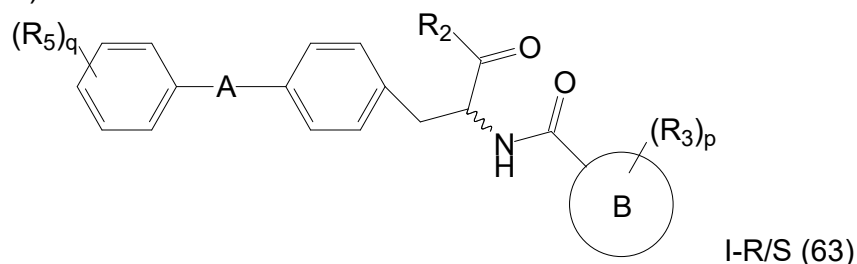
[039]Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada uma das estruturas I-R/S(50)-(62) nas quais W_1 é nulo e R_3 é halo, alquila, alcoxi, haloalquila, perhaloalquila, haloalcoxi, perhaloalcoxi, $-OH$, $-OR_8$, $-CN$, $-NR_1R_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)NR_1R_8$, $-NR_1C(O)R_8$, $-SR_8$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-OS(O)_2R_8$, $-S(O)_2NR_1R_8$, $-NR_1S(O)_2R_8$, $-(CR_aR_b)_mNR_1R_8$ ou $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_8$.

[040]Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada uma das estruturas I-R/S(50)-(62) nas quais W_1 é nulo, p é 1 e R_3 é alquila.

[041]Em certas modalidades, a invenção provê compostos de cada uma das estruturas I-R/S(1)-(62) nas quais R_2 é $-OH$, $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-COOH$ ou $-N(R_1)-SO_2-R_8$; em que R_1 é H; em que R_a e R_b são independentemente H, alquila, alcoxi, $-(CH_2)_mC(O)NR_{41}R_{42}$, $-(CH_2)_mC(O)OR_{40}$, $-(CH_2)_mNR_{41}R_{42}$, $-(CH_2)_mSR_{40}$, $-N(R_1)$ -heterociclila, arila opcionalmente substituído com R_7 ou em que R_1 e qualquer um de R_a ou R_b , considerados em conjunto, formam heterociclila; R_8 é alquila; e m é 1 ou 2.

[042]Em certas modalidades, a invenção provê compostos das seguintes

estruturas (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):



[043] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual A é um heteroarila de 5 membros.

[044] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual A é um heteroarila de 6 membros.

[045] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual A é um heteroarila de 6 membros contendo um ou dois átomos de nitrogênio.

[046] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual A é pirimidinila.

[047] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual A é piridinila.

[048] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual B é arila.

[049] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual B é fenila.

[050] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual B é heteroarila.

[051] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual B é tiofenila.

[052] Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual R₂ é –OH.

[053]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual R_2 é $-\text{NH}(\text{C}R_aR_b)_m\text{COOH}$.

[054]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual R_2 é $-\text{NHSO}_2R_8$.

[055]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual R_2 é $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$.

[056]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual R_2 é $-\text{NH}(\text{C}R_b)\text{COOH}$ em que R_B é alquila, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}_{40}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SR}_{40}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_{40}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$ ou $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$.

[057]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual R_2 é $-\text{NH}(\text{C}R_aR_b)_m\text{COOH}$ em que R_a e R_b são independentemente H, alquila, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}_{40}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SR}_{40}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_{40}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$ ou $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$.

[058]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual R_2 é $-\text{NR}_1(\text{C}R_b)\text{COOH}$ em que R_1 e R_b , considerados em conjunto, formam heterociclila.

[059]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual R_2 e $-\text{NR}_1(\text{C}R_aR_b)_m\text{COOH}$ em que R_1 e um R_b , considerados em conjunto, formam heterociclila .

[060]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual quaisquer dois R_a e R_b , considerados em conjunto com o carbono ao qual estão ligados, formam um cicloalquila.

[061]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual R_2 é $-\text{NH}(\text{C}R_aR_b)_m\text{COOH}$ em que um R_a e um R_B é H e o outro R_a e R_B é arila substituído com R_7 .

[062]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual p é 1 ou 2 e cada R_3 é independentemente alquila, alcoxi, $-\text{OH}$,

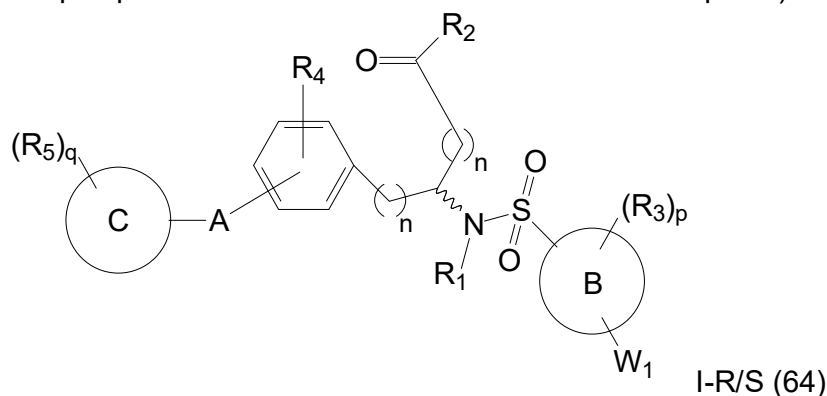
perhaloalquila ou $-C(O)R_8$.

[063]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual p é 1 e cada R_3 é alquila.

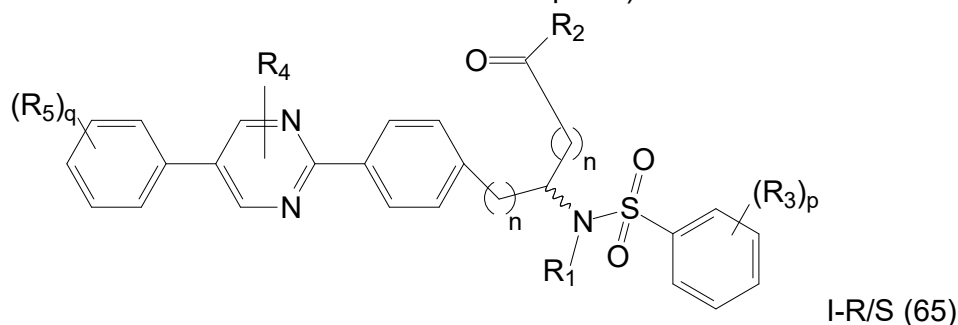
[064]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual q é 1 e R_5 é $-(CH_2)_m-L_2-(CH_2)_m-R_7$.

[065]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(63) na qual q é 1 e R_5 é alcoxi.

[066]Em certas modalidades, a invenção provê um composto da Fórmula I-R e/ou Fórmula I-S nas quais Y_1 e Y_2 são nulos e Z é $-S(O)_2-$. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos das seguintes estruturas (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):

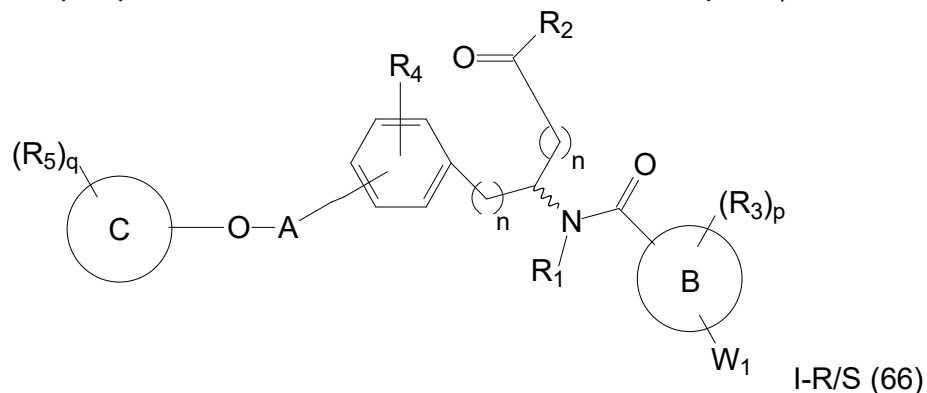


[067]Em certas modalidades, a invenção provê compostos da estrutura I-R/S(64) na qual A é pirimidinila, B é fenila e C é fenila. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos da seguinte estrutura (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):

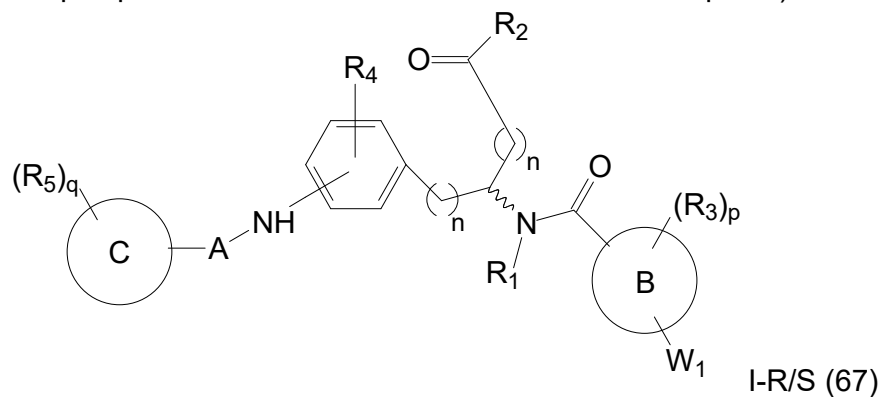


[068]Em certas modalidades, a invenção provê um composto da Fórmula I-R e/ou

Fórmula I-S nas quais Y_1 é nulo, Y_2 é $-O-$ e Z é $-C(O)-$. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos das seguintes estruturas (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):



[069]Em certas modalidades, a invenção provê um composto da Fórmula I-R e/ou Fórmula I-S nas quais Y_1 é NH, Y_2 é nulo e Z é $-C(O)-$. Compostos representativos dessa modalidade incluem compostos das seguintes estruturas (em que “ \sim ” representa qualquer uma ou ambas as formas R e S do composto):



[070]Em certas modalidades, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção junto com pelo menos um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[071]Em certas modalidades, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção e um segundo medicamento. Em certas de tais modalidades, o segundo medicamento é um agonista de GLP-1 ou um inibidor de DPPIV.

[072]Em certas modalidades, a invenção provê um método de uso de compostos da invenção para preparar um medicamento.

[073]Em certas modalidades, a invenção provê uma combinação farmacêutica compreendendo um composto da invenção e um segundo medicamento. Em várias de tais modalidades, o segundo medicamento é um agonista ou modulador do receptor de glucagon, do receptor de GIP, do receptor de GLP-2, ou do receptor de PTH ou do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1). Em várias de tais modalidades, o segundo medicamento é exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida ou lixisenatida ou outro peptídeo regulador de insulina. Em várias de tais modalidades, o segundo medicamento é um inibidor de DPPIV. Em várias de tais modalidades, o segundo medicamento é clinicamente indicado para o tratamento de diabetes tipo II.

[074]Em certas modalidades, é provido um método para ativação, potenciação ou agonismo de um peptídeo 1 semelhante ao glucagon, o qual compreende contatar o receptor com uma quantidade eficaz de um composto, uma composição farmacêutica ou uma combinação farmacêutica da invenção.

[075]Em outras modalidades, é provido um método para ativação ou agonismo de um receptor de GLP-1 pelo contato do receptor com uma quantidade eficaz de um composto da invenção e dos peptídeos GLP-1, GLP-1(9-36) e GLP-1(7-36), composição farmacêutica ou combinação farmacêutica, em que o receptor de GLP-1 está distribuído dentro de um mamífero vivo; em certas modalidades, tal mamífero é um humano.

[076]Em certas modalidades, é provido um método para o tratamento de uma má condição em um indivíduo para o qual a ativação, a potenciação ou o agonismo de um receptor de GLP-1 é clinicamente indicado, administrando-se uma quantidade eficaz de um composto da invenção ao indivíduo com uma frequência e por uma duração de tempo que sejam suficientes para proporcionar um efeito benéfico ao

paciente. Em ainda outras modalidades, é provido um método para o tratamento de uma má condição em um paciente para o qual a ativação, a potenciação ou o agonismo de um receptor de GLP-1 é clinicamente indicado, administrando-se uma quantidade eficaz de um composto da invenção ao indivíduo com uma frequência e por uma duração de tempo que sejam suficientes para proporcionar um efeito benéfico ao paciente, em que a má condição compreende diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, obesidade, apetite excessivo, saciedade insuficiente ou transtorno metabólico. Em certas modalidades, o indivíduo é um paciente ou um ser humano. Em certas modalidades, o ser humano está acometido ou em risco de desenvolver uma doença ou condição selecionada a partir do grupo constituído por diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, obesidade, apetite excessivo, saciedade insuficiente e transtorno metabólico. Em certas de tais modalidades, a referida doença é diabetes tipo I ou diabetes tipo II.

[077]Em certas modalidades, a invenção provê métodos para síntese de certos compostos, incluindo compostos da invenção conforme mais completamente ilustrado a seguir. Em certas outras modalidades, a invenção provê certos compostos intermediários associados com tais métodos de síntese ilustrados neste relatório descritivo.

[078]Em certas modalidades, são providos métodos para uso de um composto da invenção composto no preparo de um medicamento adaptado para o tratamento de um transtorno ou uma má condição, em que a ativação ou a inibição de um receptor de GLP-1 é clinicamente indicada. Em certas modalidades, a má condição compreende diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, obesidade, apetite excessivo, saciedade insuficiente e transtorno metabólico. De preferência, a referida doença é diabetes tipo I ou diabetes tipo II.

[079]Em certas modalidades, o método compreende adicionalmente administrar ao indivíduo um segundo medicamento selecionado a partir do grupo formado por

agonistas peptídicos de GLP-1 e inibidores de DPPIV, em que tal segundo medicamento é um componente da composição farmacêutica ou é uma segunda composição farmacêutica. Em certas de tais modalidades, o segundo medicamento pode ser exenatida ou sitagliptina.

[080] Neste relatório descritivo e nas reivindicações anexadas, as formas no singular “um”, “uma”, “o” e “a” incluem referentes no plural, a menos que o contexto indique claramente o contrário.

[081] Neste relatório descritivo, “indivíduo” (como no indivíduo do tratamento) significa mamífero e não mamífero. Os mamíferos incluem, por exemplo, humanos; primatas não humanos, por exemplo, símios e macacos; gado; cavalos; ovelhas; e cabras. Os mamíferos não humanos incluem, por exemplo, peixes e aves.

[082] Um "receptor", com é bem conhecido na técnica, é uma entidade biomolecular habitualmente compreendendo uma proteína que se liga especificamente a uma classe estrutural de ligantes ou a um único ligante nativo em um organismo vivo, cuja ligação provoca a transdução pelo receptor do sinal de ligação para outro tipo de ação biológica, tal como sinalizar uma célula que um evento de ligação ocorreu, o que faz com que a célula altere sua função em alguma maneira. Um exemplo de transdução é a ligação a um receptor de um ligante causar a alteração da atividade de uma "proteína G" no citoplasma de uma célula viva. Qualquer molécula, natural ou não, que se liga a um receptor e o ativa para transdução de sinal, é chamada de "agonista" ou "ativador". Qualquer molécula, natural ou não, que se liga a um receptor, mas que não faz com que a transdução de ocorra e que possa bloquear a ligação de um agonista e sua transdução de sinal consequente, é chamada de "antagonista". Certas moléculas se ligam aos receptores em outros locais diferentes dos sítios de ligação de seus ligantes naturais e tais moléculas de ligação alostérica podem potencializar, ativar ou agonizar o receptor e podem intensificar o efeito de um ligante natural ou de um ligante

coadministrado.

[083]Um "composto GLP-1" ou "agonista de GLP-1" ou "ativador de GLP-1" ou "inibidor de GLP-1" ou "antagonista de GLP-1" ou "potenciador de GLP-1" ou "modulador de GLP-1", conforme os termos são usados neste relatório descritivo, referem-se a compostos que interagem de alguma maneira com o receptor de GLP-1. Estes podem ser agonistas, potenciadores ou ativadores, ou podem ser antagonistas ou inibidores. Um "composto GLP-1" da invenção pode ser seletivo para a ação da família de receptores de GLP-1.

[084]O termo "substancialmente", neste relatório descritivo, significa completamente ou quase que completamente; por exemplo, uma composição que é "substancialmente livre" de um componente quer não possui nada do componente ou contém tal quantidade traço que qualquer propriedade funcional relevante da composição não é afetada pela presença da quantidade traço, ou quando um é "substancialmente puro", há somente traços descartáveis de impurezas presentes.

[085]Enantiômero ou diastereoisômero substancialmente puro significa um nível de enriquecimento enantiomérico ou diastereoisomérico de um enantiômero com respeito ao outro enantiômero ou diastereoisômeros de pelo menos 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% ou 99,9%.

[086]"Tratar" ou "tratamento" dentro do significado neste relatório descritivo refere-se a um alívio de sintomas associados com um transtorno ou doença, ou a inibição de progressão posterior ou agravamento daqueles sintomas, ou a prevenção ou profilaxia da doença ou do transtorno.

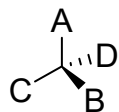
[087]A expressão "quantidade eficaz", quando usada para descrever o uso de um composto da invenção em proporcionar terapia a um paciente que sofre de um transtorno ou de uma má condição mediados por GLP-1, refere-se à quantidade de um composto da invenção que seja eficaz para que se ligue, como agonista ou antagonista, a um receptor de GLP-1 nos tecidos do indivíduo em que o GLP-1 está

implicado no transtorno, em que tal ligação ocorre em grau suficiente para produzir um efeito terapêutico benéfico ao paciente. Do mesmo modo, neste relatório descritivo, uma “quantidade eficaz” ou uma “quantidade terapeuticamente eficaz” de um composto da invenção refere-se a uma quantidade do composto que alivia, no todo ou em parte, os sintomas associados com o transtorno ou condição, ou que interrompe ou torna mais lenta a progressão ou o agravamento daqueles sintomas, ou que previne ou proporciona profilaxia para o transtorno ou a condição. Especificamente, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz, em doses e pelos períodos de tempos necessários, para alcançar o efeito terapêutico desejado atuando como um agonista da atividade de GLP-1. Uma quantidade terapeuticamente eficaz é também aquela na qual quaisquer efeitos tóxicos ou prejudiciais e compostos da invenção são superados pelos efeitos terapeuticamente benéficos. Por exemplo, no contexto de tratar uma má condição mediada pela ativação de um receptor de GLP-1, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista do receptor de GLP-1 da invenção é uma quantidade suficiente para controlar a má condição, abrandar o progresso da má condição ou para aliviar os sintomas da má condição. Exemplos de más condições que podem ser assim tratadas incluem, entre outras, o diabetes tipo II.

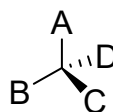
[088]Todas as formas quirais, diastereoisoméricas, racêmicas são pretendidas, a menos que uma forma estereoquímica ou isomérica em particular seja especificamente indicada. Os compostos utilizados na presente invenção podem incluir isômeros ópticos enriquecidos ou resolvidos em todos ou quaisquer átomos assimétricos conforme estiverem evidentes pelas representações, em qualquer grau de enriquecimento. Tanto misturas racêmicas como diastereoisoméricas, bem como os isômeros ópticos individuais podem ser sintetizados de modo a serem substancialmente livres de seus correspondentes enantioméricos ou diastereoisoméricos, e todos estes são abrangidos pelo âmbito de certas

modalidades da invenção.

[089]Os isômeros resultantes da presença de um centro quiral compreendem um par de isômeros que não podem ser sobrepostos, os quais são denominados “enantiômeros”. Enantiômeros únicos de um composto puro são opticamente ativos, ou seja, são capazes de girar o plano da luz polarizada. Os enantiômeros únicos são designados de acordo com o sistema de *Cahn-Ingold-Prelog*. Uma vez a ordem de prioridade tenha sido determinada para os quatro grupos, a molécula está orientada de modo que o grupo de menor prioridade fique apontado para longe do observador. Depois, se a ordem decrescente de prioridade dos outros grupos prosseguir em sentido horário, a molécula é designada (*R*) e, se a ordem decrescente dos outros grupos seguir em sentido anti-horário, a molécula é designada (*S*). No exemplo do Esquema 14, de acordo com o sistema de prioridade de *Cahn-Ingold-Prelog*, $A > B > C > D$. O átomo de menor prioridade, D, está orientado para longe do observador.



Configuração (*R*)



Configuração (*S*)

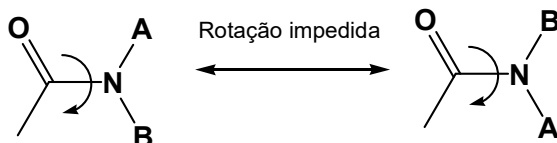
[090]“Isômero óptico isolado” significa um composto que foi substancialmente purificado do(s) isômero(s) óptico(s) correspondente(s) da mesma fórmula. De preferência, o isômero isolado é pelo menos cerca de 80%, mais preferivelmente pelo menos 90% puro, ainda mais preferivelmente pelo menos 98% puro e, o mais preferível, pelo menos aproximadamente 99% puro em peso.

[091]Enantiômeros são às vezes denominados isômeros ópticos, pois um enantiômero puro gira o plano da luz polarizada em uma direção específica. Se a luz girar em sentido horário, então é enantiômero é indicado por “(+)” ou “d”, para dextrorrotatório, e sua contraparte girará a luz em sentido anti-horário e é indicada por “(-)” ou “l” para levorrotatório.

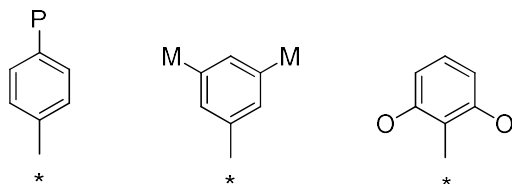
[092]Os termos “racemato” e “mistura racêmica” são frequentemente usados

alternadamente. Um racemato é uma mistura igual de dois enantiômeros. Um racemato é indicado por “(±)”, pois não é opticamente ativo (ou seja, não girará o plano da luz polarizada em qualquer direção uma vez que os enantiômeros que o constitui anulam um ao outro).

[093]É entendido que, em virtude da restrição imposta às propriedades químicas (ou seja, a ressonância emprestando algum caráter de ligação dupla à ligação C-N) de rotação em torno da ligação amida (como ilustrado abaixo), é possível observar espécies separadas de rotâmeros e até mesmo, em algumas circunstâncias, isolar tais espécies, cujo exemplo é mostrado abaixo. Entende-se ainda que certos elementos estruturais, incluindo o volume estéreo ou os substituintes no nitrogênio da amida, podem aumentar a estabilidade de um rotâmero na medida em que um composto possa ser isolado, e existir indefinidamente, como um rotâmero único estável. Portanto, a presente invenção inclui quaisquer possíveis rotâmeros estáveis de compostos da invenção, os quais sejam biologicamente ativos no tratamento de diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, obesidade, apetite excessivo, saciedade insuficiente ou transtorno metabólico.



[094]Os compostos preferidos da presente invenção possuem um determinado arranjo especial de substituintes nos anéis aromáticos, que está associado à relação da atividade estrutural demonstrada pela classe de compostos. Frequentemente, tal arranjo de substituições é indicado por um sistema de numeração; no entanto, os sistemas de numeração muitas vezes não são coerentes entre diferentes sistemas de anéis. Em sistemas aromáticos de seis membros, os arranjos espaciais são especificados pela nomenclatura comum “para”, para substituição 1,4, “meta”, para substituição 1,3, e “orto” para substituição 1,2 como mostrado abaixo.



[095] Todas as estruturas abrangidas por uma reivindicação de que são “quimicamente viáveis”, pelo qual se quer significar que a estrutura retratada por qualquer combinação ou combinação secundária de substituintes opcionais deva ser considerada recitada pela reivindicação, é fisicamente capaz de existir com pelo menos alguma estabilidade, conforme pode ser determinada pelas leis da química estrutural e por experimentação. Estruturas que não são quimicamente viáveis não estão incluídas dentro de um conjunto reivindicado de compostos. Além do mais, isótopos dos átomos retratados (como deutério e trítio no caso de hidrogênio) são abrangidos pelo âmbito desta invenção.

[096] Em geral, “substituído” refere-se a um grupo orgânico, como definido neste relatório descritivo, no qual uma ou mais ligações a um átomo de hidrogênio nele contido são substituídas por uma ou mais ligações a um átomo diferente de hidrogênio como, entre outros, um halogênio (ou seja, F, Cl, Br e I); um átomo de oxigênio em grupos como grupos hidroxila, grupos alcoxi, grupos ariloxi, grupos arilalquiloxi, grupos oxo(carbonila), grupos carboxila, incluindo ácidos carboxílicos, carboxilatos e ésteres de carboxilatos; um átomo de enxofre em grupos como grupos tiol, grupos alquil e aril sulfeto, grupos sulfóxido, grupos sulfona, grupos sulfonila e grupos sulfonamida; um átomo de nitrogênio em grupos como aminas, hidroxilaminas, nitrilas, grupos nitro, N-óxidos, hidrazidas, azidas e enaminas; e outros heteroátomos em vários outros grupos. Exemplos não limitantes de substituintes que podem ser ligados a um átomo de carbono (ou outro) substituído incluem F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, CF₃, OCF₃, R', O, S, C(O), S(O), metilenodioxi, etilenodioxi, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, SO₃R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH₂C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂,

$C(S)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$, $(CH_2)_{0-2}N(R')N(R')_2$, $N(R')N(R')C(O)R'$, $N(R')N(R')C(O)OR'$, $N(R')N(R')CON(R')_2$, $N(R')SO_2R'$, $N(R')SO_2N(R')_2$, $N(R')C(O)OR'$, $N(R')C(O)R'$, $N(R')C(S)R'$, $N(R')C(O)N(R')_2$, $N(R')C(S)N(R')_2$, $N(COR')COR'$, $N(OR')R'$, $C(=NH)N(R')_2$, $C(O)N(OR')R'$ ou $C(=NOR')R'$, em que R' pode ser hidrogênio ou um grupo à base de carbono e em que o próprio grupo à base de carbono pode ser ainda substituído.

[097] Grupos alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila substituídos, bem como outros grupos substituídos também incluem grupos nos quais uma ou mais ligações a um átomo de hidrogênio são substituídas por uma ou mais ligações, inclusive ligações duplas ou triplas, a um átomo de carbono ou a um heteroátomo tais como, entre outros, oxigênio em grupos carbonila (oxo), carboxila, éster, amida, imida, uretano e ureia; e nitrogênio em iminas, hidroxíminas, oximas, hidrazonas, amidinas, guanidinas e nitrilas.

[098] Grupos em anel substituídos incluem grupos arila, heterociclila e heteroarila substituídos. Os grupos em anel substituídos podem ser substituídos por um ou mais substituintes em qualquer posição disponível no anel. Em algumas modalidades, dois substituintes em um grupo em anel substituído podem ser considerados em conjunto com o anel ao qual estão ligados e formarem um anel, tal que os dois anéis estejam fundidos junto. Por exemplo, benzodioxolila é um sistema de anel fundido formado por dois substituintes considerados em conjunto em um grupo fenila.

[099] Tais grupos em anel substituídos também incluem anéis e sistemas de anéis fundidos nos quais uma ligação a um átomo de hidrogênio é substituída por uma ligação a um átomo de carbono. Portanto, os grupos arila, heterociclila e heteroarila substituídos podem também ser substituídos com grupos alquila, alquenila, cicloalquila, arila, heteroarila, e alquinila como aqui definidos, os quais podem os próprios ser ainda substituídos.

[0100] Os grupos de ligação (por exemplo, L₁ e L₂) da Fórmula I-R ou I-S são

estruturas parciais que podem ser representados por uma fórmula, a saber, por exemplo, $-N(R_1)-C(O)-$, que é lida da esquerda para a direita. Dessa forma, o átomo de nitrogênio do ligador $-N(R_1)-C(O)-$ estará acoplado à extremidade proximal da estrutura da Fórmula I-R ou I-S, e o átomo de carbono do carbonila do ligador $-N(R_1)-C(O)-$ estará acoplado à extremidade distal da estrutura da Fórmula I-R ou I-S.

[0101]O termo "heteroátomos" neste relatório descritivo refere-se a átomos que não são de carbono e de hidrogênio, capazes de formar ligações covalentes com carbono e, do contrário, não estão limitados. Heteroátomos típicos são N, O e S. Quando enxofre (S) é citado, entende-se que o enxofre pode estar em qualquer um dos estados de oxidação nos quais é encontrado, assim incluindo sulfóxidos ($R-S(O)-R'$) e sulfonas ($R-S(O)_2-R'$), a menos que o estado de oxidação seja especificado; portanto, o termo "sulfona" abrange somente a forma de sulfona do enxofre; o termo "sulfeto" abrange somente a forma de sulfeto ($R-S-R'$) do enxofre. Quando as frases como "heteroátomos selecionados a partir do grupo constituído por O, NH, NR' e S," ou "[variável] é O, S." são usadas, deve-se entender que essas frases abrangem todos estados de oxidação, sulfeto, sulfóxido e sulfona, do enxofre.

[0102]Grupos alquila incluem grupos alquila de cadeia linear e ramificada e grupos cicloalquila contendo de 1 a cerca de 20 átomos de carbono e, tipicamente de 1 a 12 carbonos (C_1-C_{12} alquila), ou, em algumas modalidades, de 1 a 8 átomos de carbono (C_1-C_8 alquila), ou, em algumas modalidades, de 1 a 4 átomos de carbono (C_1-C_4 alquila). Exemplos de grupos alquila de cadeia linear incluem, entre outros, grupos metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila e n-octila. Exemplos de grupos alquila ramificados incluem, entre outros, grupos isopropila, iso-butila, sec-butila, t-butila, neopentila, isopentila e 2,2-dimetilpropila. Os grupos alquila neste relatório descritivo podem opcionalmente incluir um ou mais substituintes adicionais. Grupos alquila substituídos representativos podem ser substituídos uma ou mais vezes com qualquer um dos grupos listados acima, por exemplo, grupos amino,

hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi e de halogênio.

[0103] Grupos cicloalquila são grupos alquila que formam uma estrutura em anel e podem ser substituídos ou não substituídos, em que o anel é completamente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado, em que se houver instauração, a conjugação dos elétrons pi no anel não dão origem à aromaticidade. Exemplos de cicloalquila incluem, entre outros, grupos ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila e ciclooctila. Em algumas modalidades, o grupo cicloalquila possui 3 a 8 membros no anel, ao passo que, em outras modalidades, o número de átomos de carbono no anel varia de 3 a 5, 3 a 6 ou 3 a 7. Grupos cicloalquila incluem ainda grupos cicloalquila policíclicos tais como, entre outros, grupos norbornila, adamantila, bornila, canfenila, isocanfenila e carenila, e anéis fundidos tais como, entre outros, decalinila e semelhantes. Grupos cicloalquila também incluem anéis que são substituídos com grupos alquila de cadeia linear ou ramificada como definidos acima. Grupos cicloalquila substituídos representativos podem ser monossustituídos ou substituídos uma ou mais vezes com qualquer um dos grupos listados acima, por exemplo, entre outros, grupos amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi e de halogênio.

[0104] Os termos "carbocíclico" e "carbociclo" indicam uma estrutura em anel, em que os átomos do anel são de carbono. Em algumas modalidades, o carbociclo possui 3 a 8 membros no anel, enquanto que, em outras modalidades, o número de átomos de carbono no anel é 4, 5, 6 ou 7. A menos que especificamente indicado o contrário, o anel carbocíclico pode ser substituído com tantos quantos N substituintes, em que N é o tamanho do anel carbocíclico com, por exemplo, grupos amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi e de halogênio.

[0105] Grupos (cicloalquil)alquila, também indicados como cicloalquilalquila, são grupos alquila como indicados acima nos quais uma ligação ao hidrogênio ou carbono do grupo alquila é substituída por uma ligação a um grupo cicloalquila como

definido acima.

[0106] Grupos alquenila incluem grupos alquila cíclicos de cadeia linear e ramificada como definidos acima, exceto que existe pelo menos ligação dupla entre dois átomos de carbono. Sendo assim, os grupos alquenila possuem de 2 a cerca de 20 átomos de carbono e, tipicamente, de 2 a 12 carbonos ou, em algumas modalidades, de 2 a 8 átomos de carbono. Os exemplos incluem, entre outros $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, vinila, ciclohexenila, ciclopentenila, ciclohexadienila, butadienila, pentadienila e hexadienila, entre outros.

[0107] O termo "cicloalquenila" isoladamente ou em combinação indica um grupo alquenila cíclico, em que pelo menos uma ligação dupla está presente na estrutura em anel. Os grupos cicloquenila incluem grupos cicloalquila com pelo menos uma ligação dupla entre dois átomos adjacentes de carbono. Portanto, por exemplo, os grupos cicloalquenila incluem, entre outros, grupos ciclohexenila, ciclopentenila e ciclohexadienila.

[0108] Grupos (cicloalquenil)alquila são grupos alquila como definidos acima, nos quais uma ligação ao hidrogênio ou carbono do grupo alquila é substituída por um grupo cicloalquenila como definidos acima.

[0109] Grupos alquinila incluem grupos alquila de cadeia linear ou ramificada, exceto que existe pelo menos uma ligação tripla entre dois átomos de carbono. Portanto, os grupos alquinila possuem de 2 a cerca de 20 átomos de carbono e, tipicamente de 2 a 12 carbonos ou, em algumas modalidades, de 2 a 8 átomos de carbono. Os exemplos incluem sem restrição $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ e $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, entre outros.

[0110] Grupos arila são hidrocarbonetos aromáticos cíclicos que não contêm heteroátomos. Portanto, os grupos arila incluem, entre outros, grupos fenila, azulenila, heptalenila, bifenila, indacenila, fluorenila, fenantrenila, trifenilenila,

pirenila, naftacenila, crisenila, bifenilenila, antracenila e naftila. Em algumas modalidades, os grupos arila contêm 6-14 carbonos nas porções em anel dos grupos. A expressão “grupos arila” inclui grupos contendo anéis fundidos, como sistemas de anéis alifáticos aromáticos fundidos (por exemplo, indanila, tetrahidronaftila e semelhantes), e também inclui grupos arila substituídos que possuem outros grupos, incluindo, entre outros, grupos alquila, halo, amino, hidróxi, ciano, carboxi, nitro, tio ou alcoxi, ligados a um dos átomos do anel. Grupos arila substituídos representativos podem ser monossustituídos ou substituídos mais de uma vez, tais como, entre outros, grupos fenila ou naftila 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes substituídos, os quais podem ser substituídos com grupos incluindo, entre outros, aqueles listados acima.

[0111] Grupos arilalquila são grupos alquila como definidos acima, nos quais um átomo de hidrogênio de um grupo alquila é substituído por um grupo arila como definido acima. Grupos arilalquila representativos incluem grupos benzila e feniletila e grupos (cicloalquilaril)alquila fundidos tais como 4-etil-indanila. A porção arila ou a porção alquila ou ambas são opcionalmente substituídas com outros grupos, incluindo, entre outros, grupos alquila, halo, amino, hidróxi, ciano, carboxi, nitro, tio ou alcoxi. Grupos arilalquenila são grupos alquenila como definidos acima, nos quais uma ligação ao hidrogênio ou carbono de um grupo alquila é substituída por uma ligação a um grupo arila como definido acima.

[0112] Grupos heterociclila ou heterocíclicos incluem grupos aromáticos e não aromáticos em anel contendo 3 ou mais membros no anel, dos quais um ou mais é um heteroátomo como, entre outros, N, O, S ou P. Em algumas modalidades, os grupos heterociclila incluem 3 a 20 membros no anel, ao passo que outros de tais grupos possuem 3 a 15 membros no anel, incluindo, por exemplo, sistemas de anel único contendo 5, 6 ou 7 membros no anel. Pelo menos um anel contém um heteroátomo, mas nem todo anel em um sistema policíclico precisa conter um

heteroátomo. Por exemplo, um sistema de anel dioxolanila e um de anel benzodioxolanila (sistema de anel metilendioxifenila) são os dois grupos heterociclila dentro do significado neste relatório descritivo. Um grupo heterociclila designado como C₂-heterociclila pode ser um anel de 5 membros com dois átomos de carbono e três heteroátomos, um anel de 6 membros com dois átomos de carbono e quatro heteroátomos, e assim por diante. Do mesmo modo, um C₄-heterociclila pode ser um anel de 5 membros com um heteroátomo, um anel de 6 membros com dois heteroátomos, e assim por diante. O número de átomos de carbono mais o número de heteroátomos totalizam o número total de átomos do anel.

[0113]O termo “heterociclila” inclui espécies de anéis fundidos, incluindo aqueles contendo grupos aromáticos e não aromáticos fundidos. O termo também inclui sistemas de anéis policíclicos contendo um heteroátomo, tais como, entre outros, quinuclidila e também inclui grupos heterociclila que possuem substituintes, incluindo, entre outros, grupos alquila, halo, amino, hidroxil, ciano, carboxil, nitro, tio ou alcoxi, ligados a um dos membros no anel. Um grupo heterociclila como aqui definido pode ser um grupo heteroarila ou um grupo cíclico parcial ou completamente saturado, incluindo pelo menos um heteroátomo no anel. Os grupos heterociclila incluem, entre outros, grupos pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tiadiazolila, oxadiazolila, imidazolinila, hexahidropirimidinila, diazepanila, triazinila, imidazolila, pirrolidinila, furanila, tetrahydrofuranila, tetrahydro-2H-piranila, dioxolanila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, pirrolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, piridinila, tiofenila, benzotiofenila, benzofuranila, dihydrobenzofuranila, indolila, dihydroindolila, azaindolila, indazolila, benzimidazolila, azabenzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, imidazopiridinila, isoxazolopiridinila, tianaftalenila, purinila, xantinila, adeninila, guaninila, quinolinila, isoquinolinila, tetrahydroquinolinila, quinoxalinila e quinazolinila. Os grupos heterociclila podem ser substituídos. Grupos heterociclila substituídos

representativos podem ser monossubstituídos ou substituídos mais de uma vez, incluindo, entre outros, anéis contendo pelo menos um heteroátomo, os quais são mono, di, tri, tetra, penta, hexa ou mais vezes substituídos com substituintes como aqueles listados acima, incluindo, entre outros, grupos alquila, halo, amino, hidroxí, ciano, carboxi, nitro, tio e alcoxi.

[0114] Grupos heteroarila são grupos aromáticos em anel contendo 5 ou mais membros no anel, dos quais, um ou mais é um heteroátomo como, entre outros, N, O e S. Um grupo heteroarila designado como C₂-heteroarila pode ser um anel de 5 membros com dois átomos de carbono e três heteroátomos, um anel de 6 membros com dois átomos de carbono e quatro heteroátomos e assim por diante. Do mesmo modo, um C₄-heteroarila pode ser um anel de 5 membros com um heteroátomo, um anel de 6 membros com dois heteroátomos, e assim por diante. O número de átomos de carbono mais o número de heteroátomos totaliza o número total de átomos no anel. Os grupos heteroarila incluem, entre outros, grupos como pirrolila, pirazolila, piridinila, piridazinila, pirimidila, pirazila, pirazinila, pirimidinila, tiadiazolila, imidazolila, oxadiazolila, tienila, triazolila, tetrazolila, triazinila, tiazolila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, benzotiofenila, benzofuranila, indolila, azaindolila, indazolila, benzimidazolila, azabenzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, imidazopiridinila, isoxazolopiridinila, tianaftalenila, purinila, xantinila, adeninila, guaninila, quinolinila, isoquinolinila, tetrahydroquinolinila, tetrahydroisoquinolinila, quinoxalinila e quinazolinila. Os termos "heteroarila" e "grupos heteroarila" incluem compostos de anéis fundidos em que pelo menos um anel, mas não necessariamente todos os anéis são aromáticos, incluindo tetrahydroquinolinila, tetrahydroisoquinolinila, indolila e 2,3-dihidro indolila. O termo também inclui grupos heteroarila que possuem outros grupos ligados a um dos membros no anel, incluindo, entre outros, grupos alquila, halo, amino, hidroxí, ciano, carboxi, nitro, tio ou alcoxi. Grupos heteroarila substituídos representativos podem ser substituídos

uma ou mais vezes com grupos tais como aqueles listados acima.

[0115]Exemplos adicionais de grupo arila e heteroarila incluem, entre outros, grupos fenila, bifenila, indenila, naftila (1-naftila, 2-naftila), N-hidroxitetrazolila, N-hidroxitriazolila, N-hidroxiimidazolila, antracena (1-antracena, 2-antracena, 3-antracena), tiofenila (2-tiofenila, 3-tiofenila), furila (2-furila, 3-furilal), indolila, oxadiazolila (1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila), tiadiazolila (1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila), isoxazolila, quinazolinila, fluorenila, xantenila, isoindanila, benzidrilal, acridinila, tiazolila, pirrolila (2-pirrolila), pirazolila (3-pirazolila), imidazolila (1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 5-imidazolila), triazolila (1,2,3-triazol-1-ila, 1,2,3-triazol-2-il 1,2,3-triazol-4-ila, 1,2,4-triazol-3-ila), oxazolila (2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila), tiazolila (2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila), piridila (2-piridila, 3-piridila, 4-piridila), pirimidinila (2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila), pirazinila, piridazinila (3-piridazinila, 4-piridazinila, 5-piridazinila), pirazol[1,5- α]piridinila, quinolila (2-quinolila, 3-quinolila, 4-quinolila, 5-quinolila, 6-quinolila, 7-quinolila, 8-quinolila), isoquinolila (1-isoquinolila, 3-isoquinolila, 4-isoquinolila, 5-isoquinolila, 6-isoquinolila, 7-isoquinolila, 8-isoquinolila), benzo[b]furanila (2-benzo[b]furanila, 3-benzo[b]furanila, 4-benzo[b]furanila, 5-benzo[b]furanila, 6-benzo[b]furanila, 7-benzo[b]furanila), isobenzofuranila, 2,3-dihidro-benzo[b]furanila 2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanila), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanila), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanila), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanila), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanila), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanila), benzo[b]tiofenila (2-benzo[b]tiofenila, 3-benzo[b]tiofenila, 4-benzo[b]tiofenila, 5-benzo[b]tiofenila, 6-benzo[b]tiofenila, 7-benzo[b]tiofenila), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenila, 2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenila), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenila), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenila), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenila), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenila), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenila), indolila (1-indolila, 2-indolila, 3-indolila, 4-indolila, 5-indolila, 6-indolila, 7-indolila), indazol (1-indazolila, 3-indazolila, 4-indazolila, 5-indazolila, 6-

indazolila, 7-indazolila), benzimidazolila (1-benzimidazolila, 2-benzimidazolila, 4-benzimidazolila, 5-benzimidazolila, 6-benzimidazolila, 7-benzimidazolila, 8-benzimidazolila), benzoxazolila (1-benzoxazolila, 2-benzoxazolil), benzotiazolila (1-benzotiazolila, 2-benzotiazolila, 4-benzotiazolila, 5-benzotiazolila, 6-benzotiazolila, 7-benzotiazolila), benzo[d]isoxazolila, carbazolila (1-carbazolila, 2-carbazolila, 3-carbazolila, 4-carbazolila), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepin-1-ila, 5H-dibenz[b,f]azepina-2-ila, 5H-dibenz[b,f]azepina-3-ila, 5H-dibenz[b,f]azepina-4-ila, 5H-dibenz[b,f]azepina-5-ila), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-1-ila, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-2-ila, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-3-ila, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-4-ila, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-5-ila) e semelhantes.

[0116] Grupos heterociclilalquila são grupos alquila como definidos acima, nos quais uma ligação ao hidrogênio ou carbono de um grupo alquila é substituída por uma ligação a um grupo heterociclila como definido acima. Grupos heterociclilalquila podem representativos incluem, entre outros, furan-2-il metila, furan-3-il metila, piridina-2-il-metila (α -picolila), piridina-3-il-metila (β -picolila), piridina-4-il-metila (γ -picolila), tetrahidrofuran-2-il etila e indol-2-il-propila. Os grupos heterociclilalquila podem ser substituídos na porção heterociclila, na porção alquila ou em ambas.

[0117] Grupos heteroarilalquila são grupos alquila como definidos acima, nos quais uma ligação ao hidrogênio ou carbono é substituída por uma ligação a um grupo heteroarila como definido acima. Os grupos heteroarilalquila podem ser substituídos na porção heteroarila, na porção alquila ou em ambas.

[0118] O termo "sistema de anel", neste relatório descritivo, significa um grupo compreendendo um, dois, três ou mais anéis, os quais podem ser substituídos com grupos que não são em anel ou com outros sistemas de anel, ou ambos, e que podem ser totalmente saturados, parcialmente insaturados, totalmente insaturados ou aromáticos, e quando o sistema de anel inclui mais de um único anel, os anéis

podem ser fundidos, unidos em ponte ou espirocíclicos. "Espirocíclico" significa a classe de estruturas em que dois anéis são fundidos em um único átomo de carbono tetraédrico, conforme é bem conhecido na técnica.

[0119] Neste relatório descritivo, "anel monocíclico, bicíclico ou policíclico, aromático ou parcialmente aromático" refere-se a um sistema de anel incluindo um anel insaturado que possui $4n+2$ elétrons pi, ou uma forma parcialmente reduzida (hidrogenada) deste. O anel aromático ou parcialmente aromático pode incluir anéis fundidos, em ponte ou espiro que não são os próprios aromáticos ou parcialmente aromáticos. Por exemplo, naftaleno e tetrahidronaftaleno são os dois um "anel monocíclico, bicíclico ou policíclico, aromático ou parcialmente aromático" dentro do significado neste relatório descritivo. Além disso, por exemplo, um benzo-[2.2.2]-bicyclooctano é também um "anel monocíclico, bicíclico ou policíclico, aromático ou parcialmente aromático" dentro do significado neste relatório descritivo, contendo um anel fenila fundido a sistema bicíclico em ponte. Um anel totalmente saturado não possui ligações duplas no anel, e é carbocíclico ou heterocíclico dependendo da presença de heteroátomos dentro do significado neste relatório descritivo.

[0120] Quando se diz que dois grupos "R" estão unidos ou considerados em conjunto para formar um anel, isso significa que, juntamente com o átomo de carbono ou um átomo diferente de carbono (por exemplo, átomo de nitrogênio) ao qual estão ligados, estes podem formar um sistema de anel. Em geral, os grupos estão ligados entre si e formam um anel de 3 a 7 membros no anel ou de 5 a 7 membros no anel. Exemplos específicos não limitantes incluem o ciclo-pentila, ciclohexila, cicloheptila, piperidinila, piperazinila, pirolidinila, pirrolila, piridinila.

[0121] O termo "alcoxi" refere-se a um átomo de oxigênio conectado a um grupo alquila, inclusive um grupo cicloalquila, conforme são definidos acima. Exemplos de grupos alcoxi lineares incluem, entre outros metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, n-noniloxi e semelhantes. Exemplos de

alcoxi ramificado incluem, entre outros, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentiloxi, isohexiloxi e semelhantes. Exemplos de alcoxi cíclico incluem, entre outros, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi e semelhantes.

[0122]Os termos "ariloxi" e "arilalcoxi" referem-se, respectivamente, a um grupo arila ligado a um átomo de oxigênio e um grupo arilalquila ligado ao átomo de oxigênio na porção alquila. Os exemplos incluem, entre outros, fenoxi, naftiloxi e benziloxi.

[0123]Neste relatório descritivo, grupo "acila" refere-se a um grupo contendo uma porção carbonila, em que o grupo é ligado através do átomo de carbono do carbonila. O átomo de carbono do carbonila está ligado também a outro átomo de carbono, o qual pode ser parte de um grupo alquila, arila, arilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, heteroarilalquila ou semelhantes. No caso especial em que o átomo de carbono do carbonila está ligado a um hidrogênio, o grupo é um grupo "formila", um grupo acila conforme o termo é definido neste relatório descritivo. Um grupo acila pode incluir de 0 a aproximadamente e 12-20 átomos adicionais de carbono ligados ao grupo carbonila. Um grupo carbonila pode incluir ligações duplas ou triplas dentro do significado neste relatório descritivo. Um grupo acrilóila é um exemplo de grupo acila. Um grupo acila pode também incluir heteroátomos dentro do significado neste relatório descritivo. Um grupo nicotinoíla (piridil-3-carbonila) é um exemplo de grupo acila dentro do significado neste relatório descritivo. Outros exemplos incluem grupos acetila, benzoíla, fenilacetila, piridilacetila, cinamoíla e acrilóila e semelhantes. Quando o grupo contendo o átomo de carbono que está ligado ao átomo de carbono do carbonila contiver um halogênio, o grupo é denominado "haloacila". Um exemplo é um grupo trifluoroacetila.

[0124]O termo "amina" inclui aminas primárias, secundárias e terciárias tendo, por exemplo, a fórmula $N(\text{grupo})_3$, em que cada grupo pode ser independentemente H

ou não H, tal como alquila, arila e os semelhantes. As amins incluem, entre outros, R-NH₂, por exemplo, alquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas; R₂NH, em que cada R é independentemente selecionado, como dialquilaminas, diarilaminas, arilalquilaminas, heterocicilaminas e semelhantes; e R₃N em que cada R é independentemente selecionado, como trialquilaminas, dialquilarilaminas, alquildiarilaminas, triarilaminas e semelhantes. O termo "amina" também inclui íons de amônio neste relatório descritivo.

[0125]Um grupo "amino" é um substituinte da forma -NH₂, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺, em que cada R é independentemente selecionado, e formas protonadas de cada. Consequentemente, qualquer composto substituído com um grupo amino pode ser visto como uma amina.

[0126]"Íon de amônio" inclui o íon de amônio não substituído NH₄⁺, mas, a menos que especificado de outra forma, inclui também quaisquer formas protonadas ou quaternizadas de amins. Portanto, cloridrato de trimetilamônio e cloreto de tetrametilamônio são os dois íons de amônio, dentro do significado neste relatório descritivo.

[0127]O termo "amida" (ou "amido") inclui grupos C- e N-amida, ou seja, grupos -C(O)NR₂ e -NRC(O)R, respectivamente. Os grupos amida, portanto, incluem, entre outros, grupos carbamoila (-C(O)NH₂) e grupos formamida (-NHC(O)H). Grupo "carboxamido" é um grupo da fórmula C(O)NR₂, em que R pode ser H, alquila, arila, etc.

[0128]O termo "carbonila" refere-se a um grupo -C(O)-.

[0129]"Halo", "halogênio" e "haleta" incluem flúor, cloro, bromo e iodo.

[0130]O termo "perhaloalquila" refere-se a um grupo alquila, no qual todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio. Os grupos perhaloalquila incluem, entre outros, -CF₃ e -C(CF₃)₃. O termo "haloalquila" refere-se a um grupo alquila, no qual alguns, mas não necessariamente todos os átomos de

hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio. Os grupos haloalquila incluem, entre outros, $-\text{CHF}_2$ e $-\text{CH}_2\text{F}$.

[0131]O termo "perhaloalcoxi" refere-se a um grupo alcoxi, no qual todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio. Os grupos perhaloalcoxi incluem, entre outros, $-\text{OCF}_3$ e $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$. O termo "haloalcoxi" refere-se a um grupo alcoxi, no qual alguns, mas não necessariamente todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio. Os grupos haloalcoxi incluem, entre outros $-\text{OCHF}_2$ e $-\text{OCH}_2\text{F}$.

[0132]Os termos "compreendendo", "incluindo", "contendo", "composto por" são termos abertos neste relatório descritivo, e não excluem a existência de elementos ou componentes adicionais. Em um elemento reivindicado, o uso das formas "compreendendo", "incluindo", "contendo" ou "composto por" significa que independentemente de qual elemento esteja compreendido, contido, incluído ou componha, este não é necessariamente o único elemento abrangido pelo objeto da frase que contenha aquela palavra.

[0133]Um "sal", como é bem conhecido na técnica, inclui um composto orgânico, como um ácido carboxílico, um ácido sulfônico ou uma amina, em forma iônica, em combinação com um contraíon. Por exemplo, ácidos em sua forma aniônica podem formar sais com cátions como cátions de metais, por exemplo, sódio, potássio e semelhantes; com sais de amônio como NH_4^+ ou os cátions de várias aminas, incluindo os sais de tetralquil amônio, como tetrametilamônio, ou outros cátions como trimetilsulfônio, e semelhantes. Um sal "farmaceuticamente aceitável" ou "farmacologicamente aceitável" é um sal formado de um íon que foi aprovado para o consumo humano e que não é geralmente tóxico, sal de cloreto ou sal de sódio. "Zwitterion" é um sal interno como do tipo que pode ser formado em uma molécula que possui pelo menos dois grupos ionizáveis, um formando um ânion e o outro um cátion, que servem para equilibrar um com o outro. Por exemplo, aminoácidos, como

glicina, podem existir em forma zwitteriônica. Um "zwitterion" é um sal dentro do significado neste relatório descritivo. Os compostos da presente invenção podem assumir a forma de sais. O termo "sais" abrange sais de adição de ácidos livres ou de bases livres que são compostos da invenção. Os sais podem ser "sais farmacologicamente aceitáveis". O termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a sais que possuem perfis de toxicidade dentro de uma faixa que proporciona utilidade em aplicações farmacêuticas. Os sais farmacologicamente inaceitáveis podem, não obstante, possuir propriedades, tais como alta cristalinidade, com utilidade na prática da presente invenção, como, por exemplo, utilidade no processo de síntese, na purificação ou formulação de compostos da invenção.

[0134]Sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis adequados podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou a partir de um ácido orgânico. Exemplos de ácidos inorgânicos incluem ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, carbônico, sulfúrico e fosfórico. Ácidos orgânicos apropriados podem ser selecionados a partir de classes carboxílicas e sulfônicas alifáticas, cicloalifáticas, arilalifáticas, heterocíclicas de ácidos orgânicos, cujos exemplos incluem ácido fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurônico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embônico (pamoico), metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, pantotênico, trifluorometanossulfônico, 2-hidroxietanossulfônico, p-toluenossulfônico, sulfanílico, ciclohexilaminossulfônico, esteárico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico e galacturônico. Exemplos de sais de adição ácida que são farmacologicamente inaceitáveis incluem, por exemplo, percloratos e tetrafluoroboratos.

[0135]Sais de adição básica farmacologicamente aceitáveis adequados de compostos da invenção incluem, por exemplo, sais metálicos incluindo sais de metais alcalinos, de metais alcalinos terrosos e de metais de transição, como, por

exemplo, os sais de cálcio, magnésio, potássio, sódio e zinco. Os sais de adição básica que são farmacologicamente aceitáveis também incluem sais orgânicos criados a partir de amins básicas como, por exemplo, *N,N'*-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Exemplos de sais de adição básica que são farmacologicamente inaceitáveis incluem sais de lítio e sais de cianeto. Embora os sais farmacologicamente inaceitáveis não sejam em geral úteis como medicamentos, tais sais podem ser úteis, por exemplo, como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I, por exemplo, em sua purificação por recristalização. Todos estes sais podem ser preparados por meios convencionais a partir do composto correspondente de acordo com a Fórmula I, reagindo, por exemplo, a base ou o ácido apropriado com o composto de acordo com Fórmula I. O termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a sais de adição de base e/ou ácido inorgânicos ou orgânicos que não são tóxicos, ver, por exemplo, Lit *et al.*, *Salt Selection for Basic Drugs* (1986), *Int J. Pharm.*, 33, 201-217, aqui incorporado por referência neste pedido de patente.

[0136]"Hidrato" é um composto que existe em uma composição com outras moléculas de água. A composição pode incluir água em quantidades estequiométricas, como um monohidrato ou dihidrato, ou pode incluir água em quantidades aleatórias. Neste relatório descritivo, o termo "hidrato" refere-se a uma forma sólida, ou seja, um composto em solução de água, que embora possa ser hidratada, não é um hidrato como o termo é aqui usado.

[0137]"Solvato" é uma composição semelhante, exceto que um solvente, excluindo água, substitui a água. Por exemplo, metanol ou etanol podem formar um "alcoolato" e que pode mais uma vez ser estequiométrico ou não estequiométrico. Neste relatório descritivo, o termo "solvato" refere-se a uma forma sólida, ou seja, um composto em solução em um solvente, que, embora possa ser solvatada, não é um

solvato como o termo é aqui usado.

[0138]"Pró-fármaco", como é bem conhecido na técnica, é uma substância que pode ser administrada a um paciente, em que a substância é convertida *in vivo* pela ação de substâncias bioquímicas dentro do corpo do paciente, tais como enzimas, no ingrediente farmacêutico ativo. Exemplos de pró-fármacos incluem ésteres de grupos do ácido carboxílico, os quais podem ser hidrolisados por esterases endógenas encontradas na corrente sanguínea de humanos e de outros mamíferos.

[0139]"Isótopos" são bem conhecidos na técnica e se referem a átomos com o mesmo número de prótons, mas com número diferente de nêutrons. Por exemplo, o carbono 12, a forma mais comum de carbono, possui seis prótons e seis nêutrons, enquanto que o carbono 14 possui seis prótons e oito nêutrons.

[0140]Adicionalmente, quando características ou aspectos da invenção são descritos em termos de grupos de Markush, os técnicos no assunto reconhecerão que, com isso, a invenção é também descrita em termos de qualquer membro individual ou subgrupo de membros do grupo de Markush. Por exemplo, se X for descrito como selecionado a partir do grupo constituído por bromo, cloro e iodo, reivindicações de X ser bromo e reivindicações de X ser bromo e cloro são inteiramente na íntegra. Além do mais, quando características ou aspectos da invenção são descritas em termos de grupos de Markush, os técnicos no assunto reconhecerão que, com isso, a invenção é também descrita em termos de qualquer combinação de membros individuais ou de subgrupos de membros de grupos de Markush. Assim, por exemplo, se X for descrito como selecionado a partir do grupo constituído por bromo, cloro e iodo, e Y for descrito como selecionado a partir do grupo constituído por metila, etila e propila, reivindicações de X ser bromo e de Y ser metila são descritas na íntegra.

Composições e tratamentos combinados

[0141]Os compostos GLP-1, seus sais ou ésteres hidrolisáveis farmacêuticamente

aceitáveis da presente invenção podem ser combinados com um veículo farmacêuticamente aceitável para fornecer composições farmacêuticas úteis para o tratamento de condições biológicas ou transtornos aqui observados em espécies de mamíferos e, mais preferivelmente, em humanos. O veículo específico empregado nessas composições farmacêuticas pode variar dependendo do tipo de administração desejada (por exemplo, intravenosa, oral, tópica, em supositório ou parenteral).

[0142]Ao se preparar as composições em formas farmacêuticas líquidas orais (por exemplo, suspensões, elixires e soluções), os meios farmacêuticos típicos, como água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, conservantes, agentes corantes e semelhantes podem ser empregados. Do mesmo modo, quando se prepara formas farmacêuticas sólidas orais (por exemplo, pós, comprimidos e cápsulas), veículos como amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e semelhantes podem ser empregados.

[0143]Outro aspecto de uma modalidade da invenção provê composições dos compostos da invenção, isoladamente ou combinados com outro agonista do GLP-1 ou com outro tipo de agente terapêutico, ou com ambos. Exemplos não limitantes dos agonistas do receptor de GLP-1 incluem exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida, lixisenatida e suas misturas.

[0144]Em uma modalidade, o agonista de GLP-1 é exenatida (Byetta®) ou Byetta LAR®. A exenatida é descrita, por exemplo, nas Patentes U.S. Nos 5 424 286; 6 902 744; 7 297 761 e outras, cujo conteúdo de cada uma destas é aqui incorporado, em sua totalidade, por referência neste pedido de patente.

[0145]Em uma modalidade, o agonista de GLP-1 é liraglutida (VICTOZA®) (também denominada NN-2211 e [Arg34, Lys26]-(N-epsilon-(gama-Glu(N-alfa-hexadecanoil))-GLP-1 (7-37)), que inclui a sequência HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWKVRGRG e é disponibilizada pela Novo

Nordisk (Dinamarca) ou pela Scios (Fremont, Califórnia, EUA). Ver, por exemplo, Elbrond *et al.*, 2002, *Diabetes Care*. August; 25(8):1398-404; Agero *et al.*, 2002, *Diabetologia*. February; 45(2):195-202).

[0146]Em uma modalidade, o agonista de GLP-1 é taspoglutida (Nº de registro CAS 275371-94-3) que é disponibilizada pela Hoffman La-Roche. Ver, por exemplo, a Patente U.S. Nº 7 368 427, cujo conteúdo é aqui incorporado, em sua totalidade, por referência neste pedido de patente.

[0147]Em uma modalidade, o agonista de GLP-1 é albiglutida (SYNCRIA® da GlaxoSmithKline).

[0148]Em outra modalidade, o agonista de GLP-1 é lixisenatida (Lyxumia® da Sanofi-Aventis/Zealand Pharma)

[0149]De acordo com este relatório descritivo, os compostos da invenção incluem estereoisômeros, tautômeros, solvatos, hidratos, sais, incluindo sais farmacologicamente aceitáveis, e suas misturas. As composições contendo um composto da invenção podem ser preparadas por técnicas convencionais, por exemplo, conforme descritas em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª ed., 1995, aqui incorporado por referência neste pedido de patente. As composições podem ser apresentadas em formas convencionais, por exemplo, cápsulas, comprimidos, aerossóis, soluções, suspensões ou aplicações tópicas.

[0150]As composições típicas incluem um composto da invenção e um excipiente farmacologicamente aceitável que pode ser um veículo ou um diluente. Por exemplo, o composto ativo será habitualmente misturado com um veículo, ou diluído por um veículo ou inserido dentro de um veículo que pode estar na forma de uma ampola, cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o composto ativo é misturado com um veículo, ou quando o veículo serve como diluente, o material pode ser sólido, semissólido ou líquido que atue como veículo, excipiente ou meio para o composto ativo. O composto ativo pode ser adsorvido em um veículo sólido granular,

por exemplo, contido em um sachê. Alguns exemplos de veículos adequados são água, soluções salinas, álcoois, polietilenoglicóis, óleo de rícino polihidroxietoxilado, óleo de amendoim, gelatina, lactose, terra alba, sacarose, dextrina, carbonato de magnésio, açúcar, ciclodextrina, amilose, estearato de magnésio, talco, gelatina, ágar, pectina, ácido esteárico ou éteres de alquila inferiores de celulose, ácido silícico, ácidos graxos, amins de ácidos graxos, monoglicerídeos e diglicerídeos de ácidos graxos, pentaeritritol, ésteres de ácidos graxos, polioxietileno, hidroximetilcelulose e polivinilpirrolidona. Do mesmo modo, o veículo ou diluente pode incluir qualquer material de liberação sustentada conhecido na técnica, como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, isoladamente ou misturados com uma cera.

[0151]As formulações podem ser misturadas com agentes auxiliares que não reajam de modo deletério com os compostos ativos. Tais aditivos podem incluir agentes hidratantes, agentes emulsionantes e de suspensão, sal para influenciar a pressão osmótica, tampões e/ou substâncias corantes, agentes conservantes, agentes adoçantes ou agentes flavorizantes. As composições podem também ser esterilizadas, se desejado.

[0152]A via de administração pode ser qualquer via que transporte eficientemente o composto ativo da invenção até o sítio de ação apropriado ou desejado, tais como oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica ou parenteral, por exemplo, retal, de depósito, subcutânea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, solução oftálmica ou uma pomada, sendo que a via oral é preferida.

[0153]Para administração parenteral, o veículo compreenderá tipicamente água estéril, embora outros ingredientes que auxiliem a solubilidade ou que sirvam como conservantes possam também ser incluídos. Além do mais, suspensões injetáveis podem também ser preparadas, em cujo caso, veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e semelhantes podem ser empregados.

[0154]Para administração tópica, os compostos da presente invenção podem ser preparados usando bases umectantes brandas, tais como pomadas ou cremes.

[0155]Se um veículo sólido for utilizado para administração oral, o preparado pode estar em forma de comprimido, ser introduzido em uma cápsula de gelatina dura ou estar em forma de pó ou grânulo ou na forma de pastilha ou losango. Se um veículo líquido for utilizado, o preparado pode estar na forma de xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole ou de líquido estéril injetável, tal como uma suspensão líquida ou solução aquosa ou não aquosa.

[0156]As formas farmacêuticas injetáveis geralmente incluem suspensões aquosas ou suspensões oleosas, as quais podem ser preparadas utilizando um agente dispersante ou hidratante adequado e um agente de suspensão. As formas injetáveis podem estar em fase de solução ou na forma de suspensão, a qual é preparada com um solvente ou diluente. Solventes ou veículos aceitáveis incluem água esterilizada, solução de Ringer ou uma solução salina aquosa isotônica. Alternativamente, óleos estéreis podem ser empregados como solventes ou agentes de suspensão. De preferência, o óleo ou ácido graxo é não volátil, incluindo óleos naturais ou sintéticos, ácidos graxos, mono, di ou triglicerídeos.

[0157]Para injeção, a formulação pode ser um pó adequado para reconstituição com uma solução apropriada como descrita acima. Exemplos destes incluem, entre outros, pós liofilizados, secos por rotação ou secos por aspensão, pós amorfos, grânulos, precipitados ou particulados. Para injeção, as formulações podem opcionalmente conter estabilizantes, modificadores do pH, surfactantes, modificadores da biodisponibilidade e combinações destes. Os compostos podem ser formulados para administração parenteral por injeção tal como por injeção de bolus ou infusão contínua. Uma forma farmacêutica de dose unitária injetável pode ser em ampolas ou recipientes de múltiplas doses.

[0158]As formulações da invenção podem ser criadas para permitir liberação

rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após a administração ao paciente, empregando procedimentos bem conhecidos na técnica. Assim, as formulações podem também ser formuladas para liberação controlada ou liberação lenta.

[0159]As composições contempladas pela presente invenção podem incluir, por exemplo, micelas ou lipossomos, ou alguma outra forma encapsulada, ou podem ser administradas em uma forma de liberação ampliada para proporcionar um efeito de armazenamento e/ou liberação prolongado. Por conseguinte, as formulações podem ser introduzidas por compressão em grânulos ou cilindros e serem implantadas de modo intramuscular ou subcutâneo como injeções de depósito. Tais implantes podem empregar materiais inertes conhecidos como silicones e polímeros biodegradáveis, por exemplo, polilactídeo-poliglicolídeo. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos).

[0160]Para administração nasal, o preparado pode conter um composto da invenção, dissolvido ou suspenso em um veículo líquido, de preferência um veículo aquoso, para aplicação em aerossol. O veículo pode conter aditivos, tais como agentes solubilizantes, por exemplo, propilenoglicol, surfactantes, promotores da absorção, tais como lecitina (fosfatidilcolina) ou ciclodextrina, ou conservantes como parabenos.

[0161]Para aplicação parenteral, soluções ou suspensões injetáveis são especialmente adequadas, de preferência soluções aquosas com o composto ativo dissolvido em óleo de rícino polihidroxietoxilado.

[0162]As formas farmacêuticas podem ser administradas diariamente, ou mais de uma vez ao dia, tal como duas ou três vezes diariamente. Formas farmacêuticas alternativas podem ser administradas com menos frequência do que diariamente, tal como a cada dois dias, ou semanalmente, se constatado ser recomendável pelo médico responsável pela prescrição.

[0163]Uma modalidade da invenção também abrange pró-fármacos de um composto da invenção, os quais, quando da administração, sofrem uma conversão química por processos metabólicos ou outros fisiológicos antes que se tornem substâncias farmacológicas ativas. A conversão por processos metabólicos ou outros fisiológicos inclui, entre outros, transformação química enzimática (por exemplo, catálise por enzimas específicas) e não enzimática (por exemplo, indução geral ou específica por ácido ou base) do pró-fármaco na substância farmacológica ativa. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais de um composto da invenção que podem ser rapidamente convertidos *in vivo* em um composto da invenção. Procedimentos convencionais para a seleção e o preparo de pró-fármacos derivados adequados são descritos, por exemplo, em *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0164]Em outra modalidade, são providos métodos para criar uma composição de um composto aqui descrito, incluindo formular um composto da invenção com um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, o veículo ou diluente farmacologicamente aceitável é adequado para administração oral. Em algumas de tais modalidades, os métodos podem incluir ainda a etapa de formular a composição em um comprimido ou cápsula. Em outras modalidades, o veículo ou diluente farmacologicamente aceitável é adequado para administração parenteral. Em algumas de tais modalidades, os métodos incluem ainda a etapa de liofilizar a composição para formar um preparado liofilizado.

[0165]Os compostos da invenção podem ser usados terapeuticamente em combinação com i) um ou mais outros moduladores de GLP-1 e/ou ii) um ou mais outros tipos de agentes terapêuticos que possam ser administrados por via oral na mesma forma farmacêutica, em uma forma farmacêutica oral separada (por exemplo, sequencialmente ou não) ou por injeção junto ou separadamente (por exemplo, sequencialmente ou não). Exemplos de agentes terapêuticos combinados

incluem Sitagliptina (MK-0431,Januvia), um anti-hiperglicêmico oral (fármaco antidiabético) da classe de inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), e Exenatida (Byetta), um mimético da incretina.

[0166]As combinações da invenção incluem misturas de compostos de (a) e (b) em uma única formulação e compostos de (a) e (b) como formulações separadas. Algumas combinações da invenção podem ser embaladas como formulações separadas em um kit. Em algumas modalidades, dois ou mais compostos de (b) são formulados junto, enquanto um composto da invenção é formulado separadamente.

[0167]As doses e formulações para os outros agentes a serem empregados, quando aplicável, serão conforme apresentadas na edição mais recente do *Physicians' Desk Reference*, aqui incorporado por referência neste pedido de patente.

Métodos de tratamento

[0168]Em certas modalidades, a presente invenção abrange compostos que se ligam com alta afinidade e especificidade ao receptor de GLP-1 de maneira agonista ou como ativador ou potenciador. Em certas modalidades, um composto da invenção atua como modulador alostérico positivo do receptor de GLP-1.

[0169]Em certas modalidades, a presente invenção provê um método para ativar, potencializar ou agonizar (ou seja, ter um efeito agônico, atuar como agonista) um receptor de GLP-1 com um composto da invenção. O método envolve contatar o receptor com uma concentração adequada de um composto da invenção para ocasionar a ativação do receptor. O contato por acontecer *in vitro*, por exemplo, na realização de um ensaio para determinar a atividade de ativação do receptor de GLP-1 receptor de um composto da invenção submetido à experimentação relacionada a um pedido submetido para aprovação regulatória.

[0170]Em certas modalidades, o método para ativar um receptor de GLP-1 pode também ser realizado *in vivo*, ou seja, dentro do corpo vivo de um mamífero, tal

como um paciente humano ou um animal de teste. O composto da invenção pode ser suprido ao organismo vivo através de uma das vias descritas acima, por exemplo, por via oral, ou pode ser fornecido localmente dentro dos tecidos corporais. Na presença do composto da invenção, a ativação do receptor acontece e o seu efeito pode ser estudado.

[0171]Uma modalidade da invenção presente provê um método de tratamento de uma má condição em um paciente para a qual a ativação de um receptor de GLP-1 é clinicamente indicada, em que o composto da invenção é administrado ao paciente em uma dose, com uma frequência e por uma duração que produzam um efeito benéfico no paciente. O composto da invenção pode ser administrado por qualquer meio adequado, cujos exemplos são descritos acima.

[0172]Em certas modalidades, a presente invenção é dirigida a compostos adaptados para atuar como moduladores ou potenciadores de GPCRs da Classe B. Esses compostos podem ter atividade própria ou na presença de ligantes dos receptores. Os receptores incluem peptídeos do tipo incretina incluindo GLP-1(7-36) e GLP-1(9-36).

[0173]Os métodos de tratamento providos pela invenção incluem a administração de um composto da invenção, isoladamente ou combinado com outro agente farmacologicamente ativo a um indivíduo ou paciente acometido por uma má condição para a qual a ativação, a potenciação ou o agonismo de um receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon é clinicamente indicado, tais como diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, obesidade, apetite excessivo, saciedade insuficiente ou transtorno metabólico.

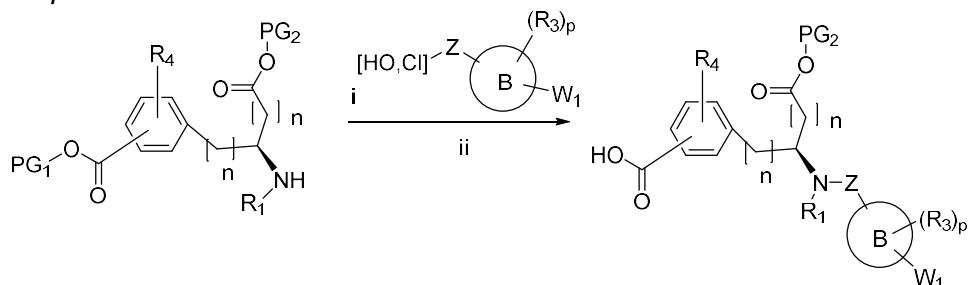
Preparo de certas modalidades

Métodos sintéticos gerais para preparar os compostos

[0174]Modalidades moleculares da presente invenção podem ser sintetizadas utilizando técnicas sintéticas padrão conhecidas por aqueles com competência no

assunto. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados utilizando os procedimentos sintéticos gerais apresentados nos *Esquemas 1-21*.

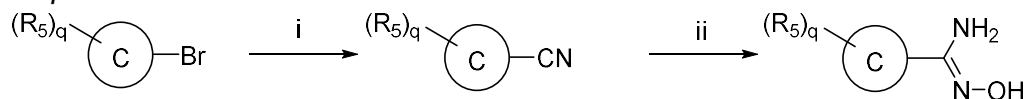
Esquema 1:



[0175] Reagentes: PG₁ e PG₂ são grupos de proteção: (i) Se Z = CO, então acoplamento da amida com Cl ácido: DIEA, DCM ou acoplamento da amida com ácido: EDC, HOBt, DMF ou HATU, DMF; Se Z = SO₂, então acoplamento com cloreto de sulfonila: DIEA ou NEt₃, DCM ou DMF; (ii) Desproteção de PG₁, por exemplo, desproteção de éster metílico: LiOH, dioxano, água.

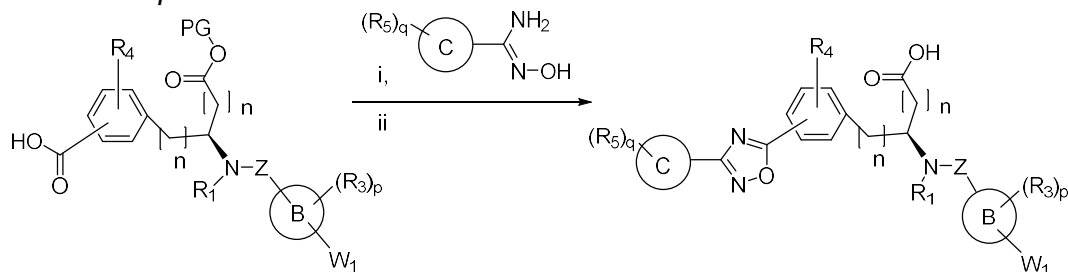
[0176] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 1*.

Esquema 2:



[0177] Reagentes: (i) Zn(CN)₂, Pd(PPh₃)₄, NMP; (ii) NH₂OH HCl, TEA, EtOH.

Esquema 3:

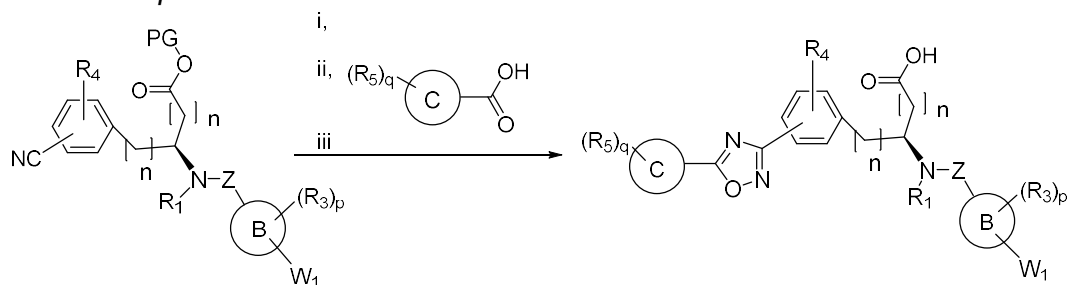


[0178] Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) EDC, HOBt, DMF, depois calor;

(ii) Desproteção, por exemplo, desproteção de éster metílico: NaOH, MeOH, água.

[0179]O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 3*.

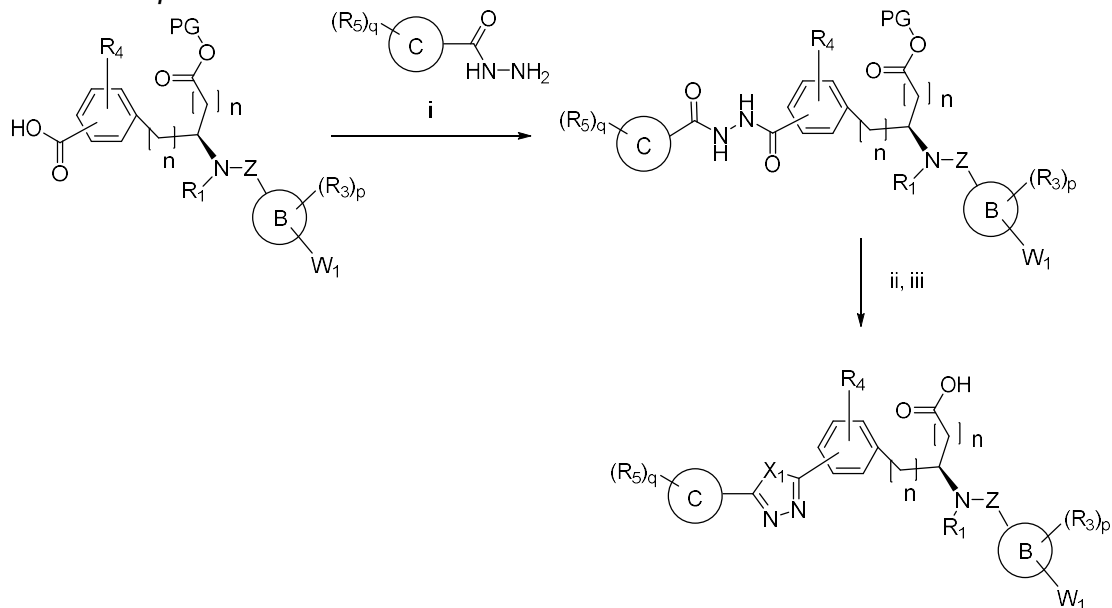
Esquema 4:



[0180]Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) NH₂OH, TEA, água ou EtOH; (ii) EDC, HOBt, DMF, depois calor; (iii) Desproteção, por exemplo, desproteção de éster metílico: NaOH, MeOH, água.

[0181]O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 4*.

Esquema 5:

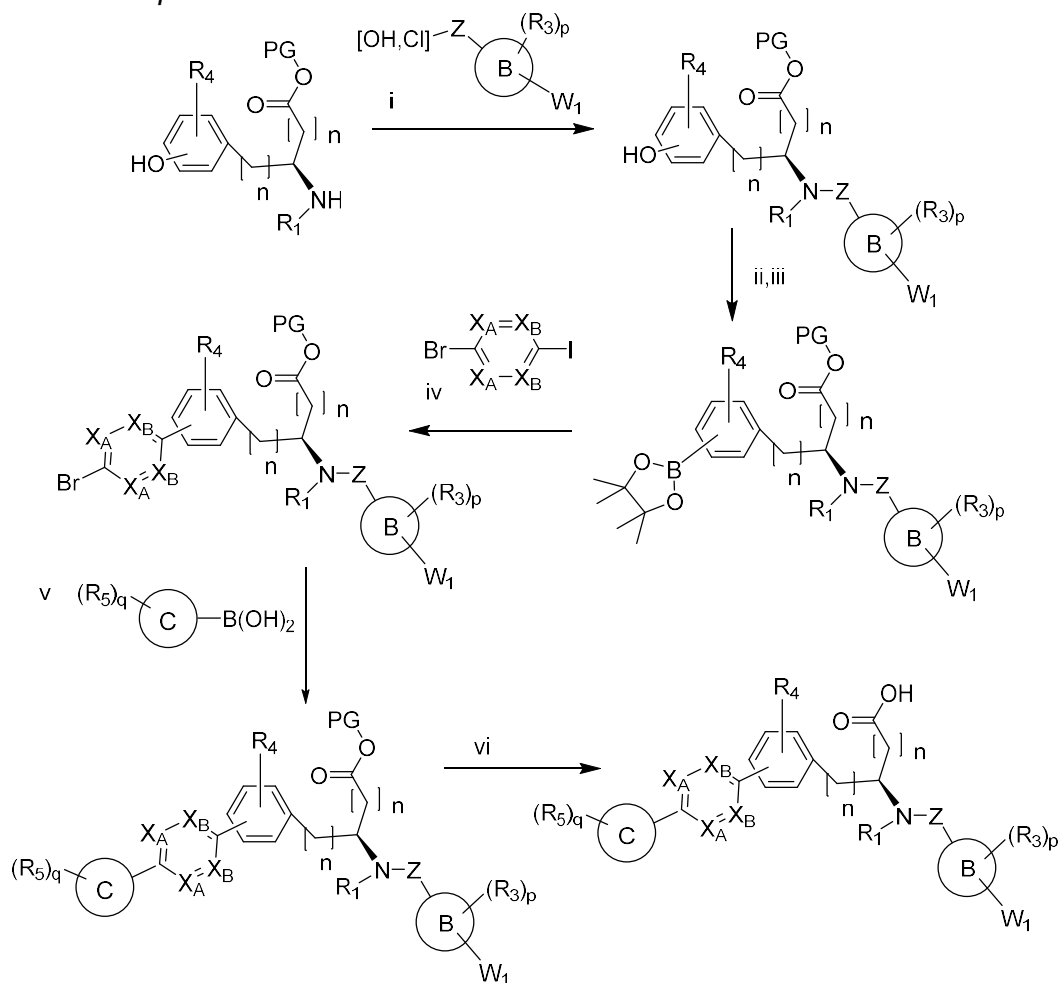


[0182]Reagentes: X₁ = O ou S; (i) *N*-metilmorfolina, cloroformato de isobutila, THF, DMF; (ii) Para X₁ = oxigênio, então cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio, TEA, DCM; Para X₁ = enxofre, então 2,4-dissulfeto de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-

ditiadifosfetano, THF; (iii) Desproteção, por exemplo, desproteção de éster metílico: NaOH, MeOH, água.

[0183]O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 5*.

Esquema 6:

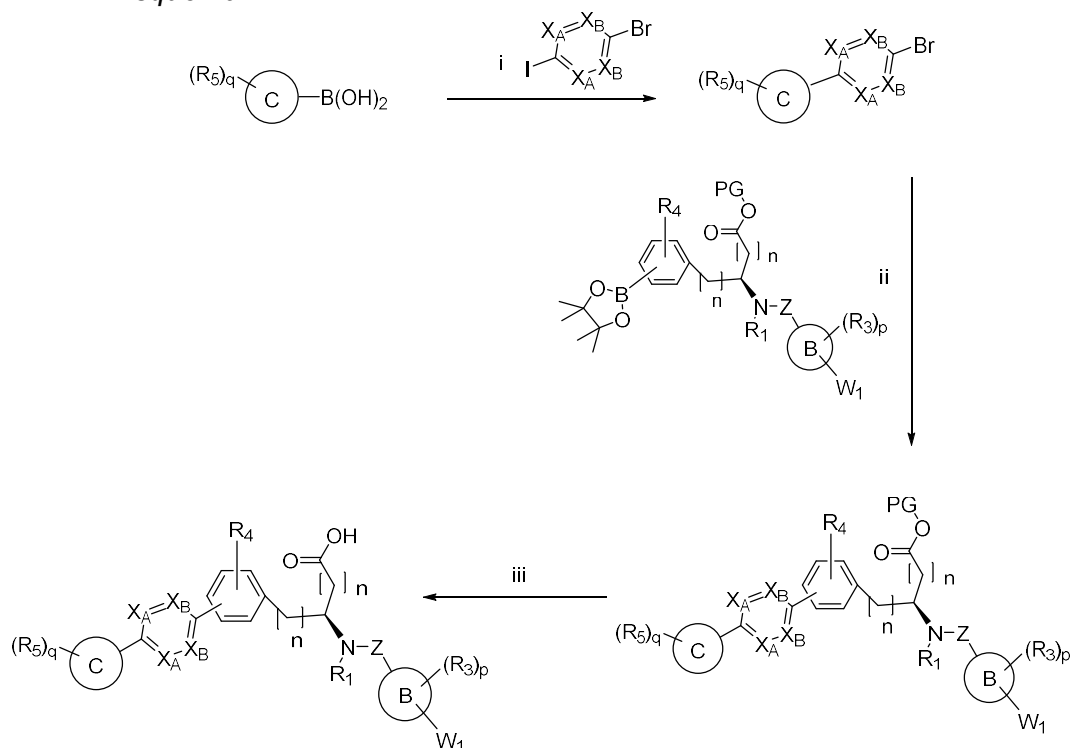


[0184]Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) Para Z = CO, então acoplamento de amida com Cl ácido: DIEA, DCM ou acoplamento de amida com ácido: EDC, HOBt, DMF ou HATU, DMF; Para Z = SO₂, então acoplamento com cloreto de sulfonila, DIEA ou NEt₃, DCM ou DMF (ii) DIEA, 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanossulfonamida, DCM; (iii) KOAc, bis-pinacolato-borano, PdCl₂(dppf) ou Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, THF, MeCN, água; (iv) Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃,

THF, MeCN, água; (v) Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, THF, MeCN, água; (vi) Desproteção, por exemplo, desproteção de éster metílico: NaOH, MeOH, água. Cada ocorrência de X_A e X_B é independentemente CR₄ ou N.

[0185]O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 6*.

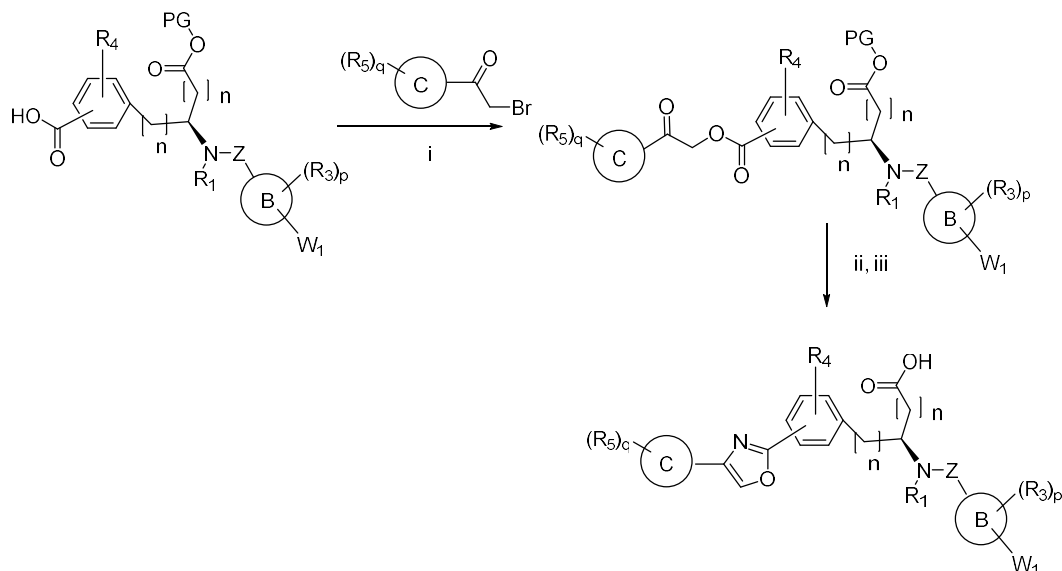
Esquema 7:



[0186]Reagentes: PG é um grupo de proteção; (i) Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, THF, MeCN, água; (ii) Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, THF, MeCN, água; (iii) Desproteção, por exemplo, desproteção de éster metílico: NaOH, MeOH, água. Cada ocorrência de X_A e X_B é independentemente CR₄ ou N.

[0187]O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 7*.

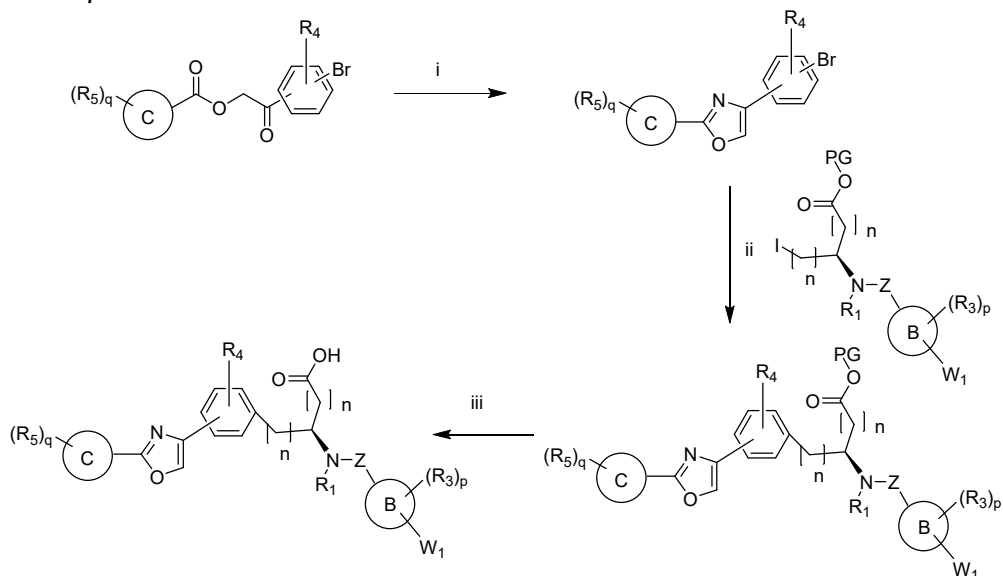
Esquema 8:



[0188] Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) DIEA ou TEA, acetonitrila; (ii) Acetamida, trifluoreto de boro eterato, DCM; (iii) Desproteção, por exemplo, desproteção de éster metílico: NaOH, MeOH, água.

[0189] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o Esquema 8.

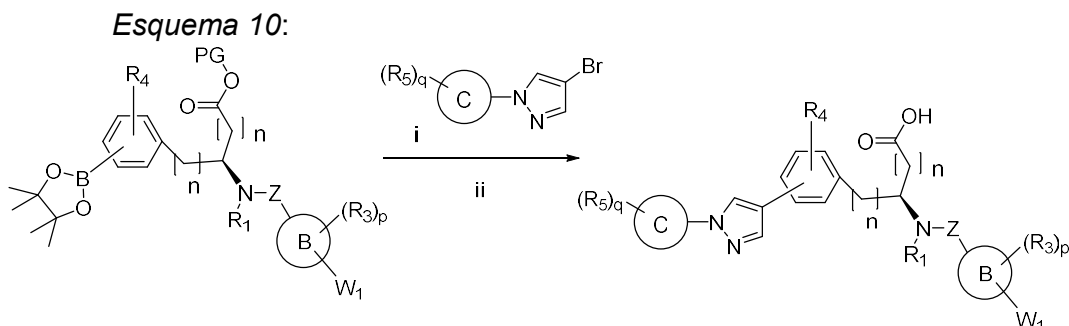
Esquema 9:



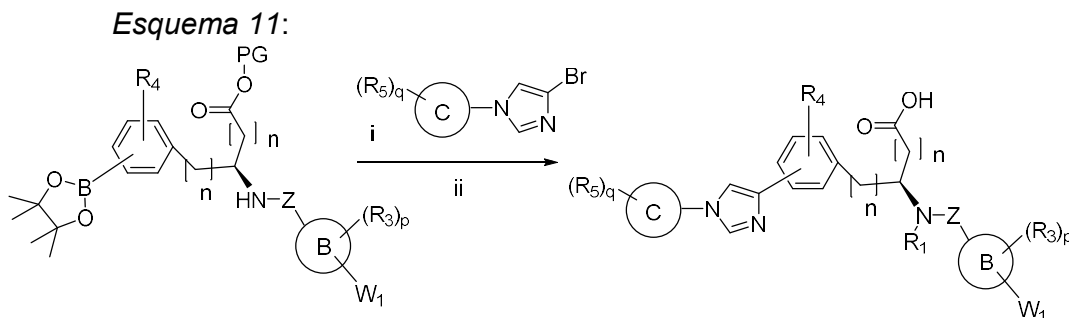
[0190] Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) Trifluoreto de boro eterato, acetamida, DCM; (ii) Zn, I₂, Pd₂(dba)₃, diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-

ii) fosfina, DMF; (iii) Desproteção, por exemplo, desproteção de éster metílico: NaOH, MeOH, água.

[0191]O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 9*.



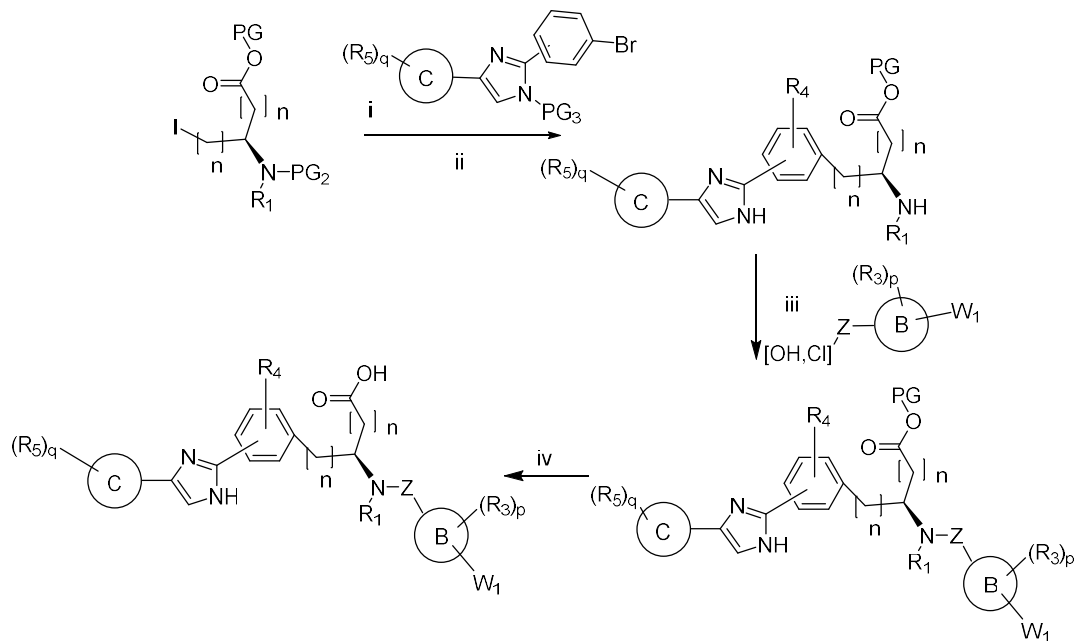
[0192]Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, THF, MeCN, água; (ii) Desproteção, por exemplo, desproteção de éster metílico: NaOH, MeOH, água. O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 10*.



[0193]Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, THF, MeCN, água; (ii) Desproteção, por exemplo desproteção de éster *terc*-butílico: DCM, TFA

[0194]O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 11*.

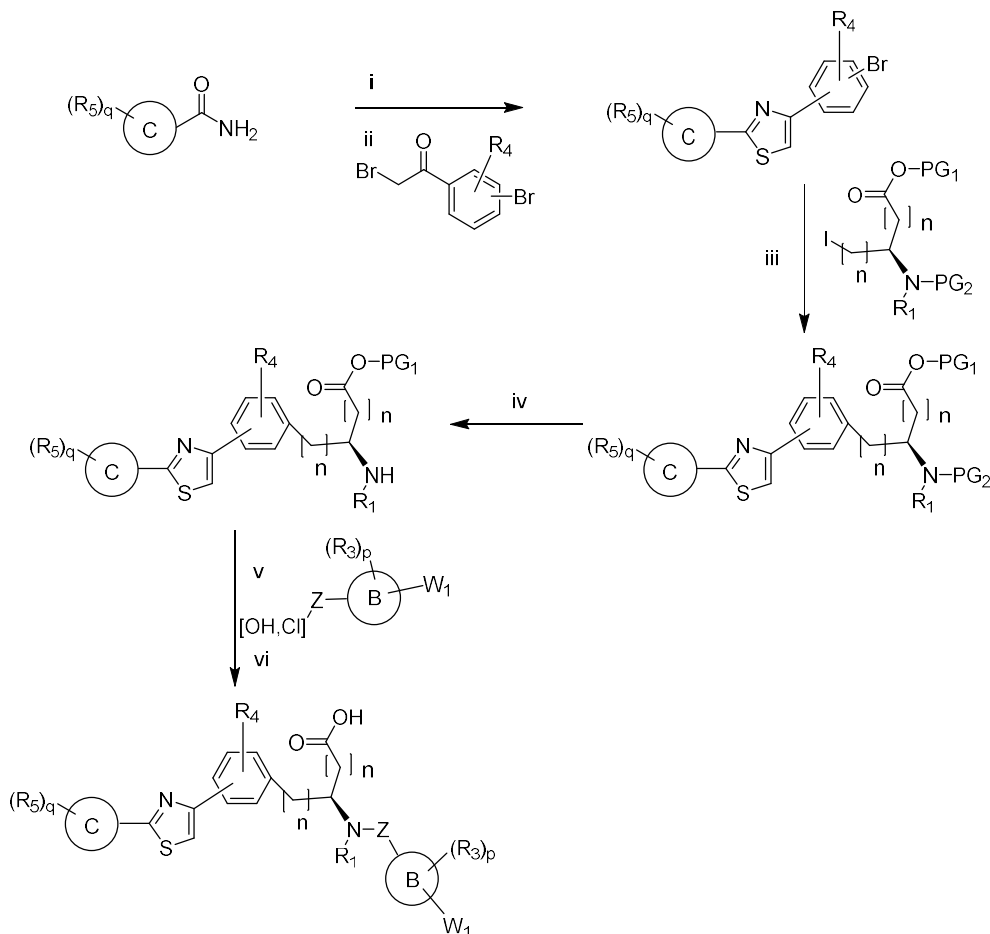
Esquema 12:



[0195] Reagentes: PG₁, PG₂, e PG₃ são grupos de proteção (i) Zn, I₂, Pd₂(dba)₃, dicitlohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, DMF; (ii) Desproteção de PG₂, por exemplo, carbonato de *tert*-butila e PG₃, por exemplo, desproteção de SEM: DCM, TFA; (iii) Se Z = CO, então acoplamento com ácido: base (DIEA, TEA ou NMM), reagentes de acoplamento (EDC, HOBt ou DCC, HOBt, ou DCC, DMAP ou HATU), solvente (DMF ou DCM); Se Z = SO₂, então acoplamento com sulfonyl-Cl: DIEA ou TEA, DCM ou DMF; (iv) Desproteção de PG, por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA.

[0196] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o Esquema 12.

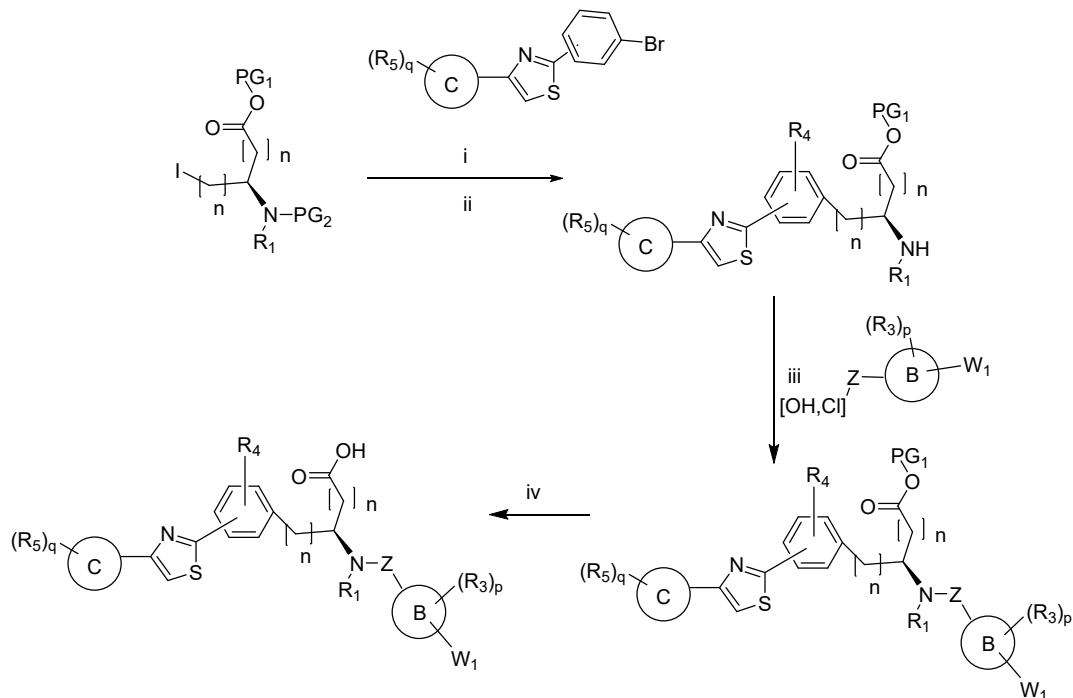
Esquema 13:



[0197] Reagentes: PG_1 e PG_2 são grupos de proteção (i) 2,4-dissulfeto de 2,4-bis(4-fenoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano, DME, THF; (ii) isopropanol; (iii) Zn, I_2 , $Pd_2(dba)_3$, diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, DMF; (iv) Desproteção de PG_2 , por exemplo, desproteção de éster *terc*-butílico: DCM, TFA; (v) Se $Z = CO$, então acoplamento com ácido: base (DIEA, TEA ou NMM), reagentes de acoplamento (EDC, HOBt ou DCC, HOBt, DCC, DMAP ou HATU), solvente (DMF ou DCM); Se $Z = SO_2$, então acoplamento com sulfonil-Cl: DIEA ou TEA, DCM ou DMF; (vi) Desproteção de PG_1 , por exemplo, desproteção de éster metílico: NaOH, MeOH, água.

[0198] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o Esquema 13.

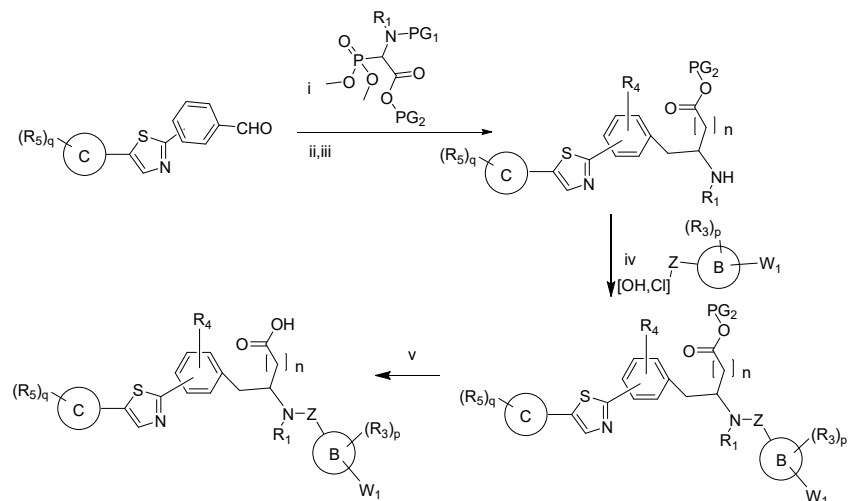
Esquema 14:



[0199] Reagentes: PG_1 e PG_2 são grupos de proteção: (i) Zn , I_2 , $Pd_2(dba)_3$, dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, DMF; (ii) Desproteção de PG_2 , por exemplo, desproteção de carbonato de *tert*-butila: DCM, TFA; (iii) Se $Z = CO$, então acoplamento com ácido: base (DIEA, TEA ou NMM), reagentes de acoplamento (EDC, HOBt ou DCC, HOBt, DCC, DMAP ou HATU), solvente (DMF ou DCM); Se $Z = SO_2$, então acoplamento com sulfonil-Cl: DIEA ou TEA, DCM ou DMF; (iv) Desproteção de PG_1 , por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA.

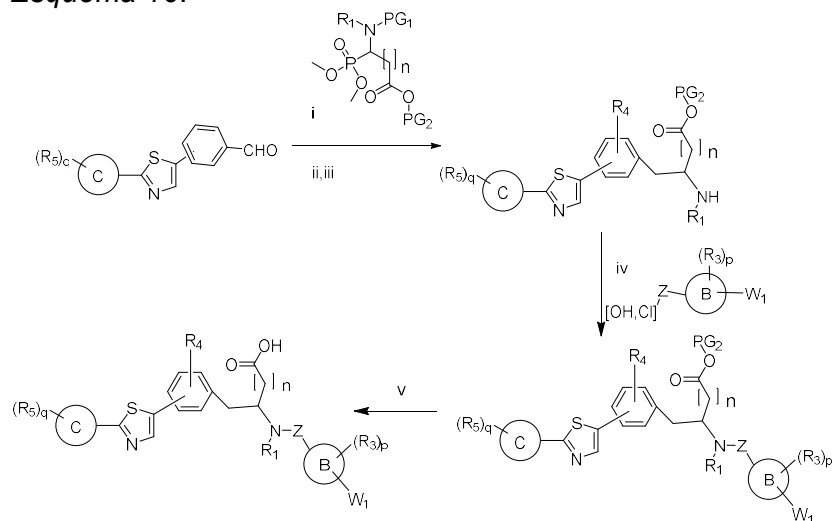
[0200] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 14*.

Esquema 15:



[0201] Reagentes: PG_1 e PG_2 são um grupo de proteção (i) 1,1,3,3-tetrametilguanidina, THF; (ii) H_2 , dioxano; (iii) Desproteção de PG_1 por exemplo, desproteção de boc-amina: DCM, TFA; (iv) Se $Z = CO$, então acoplamento com ácido: base (DIEA, TEA ou NMM), reagentes de acoplamento (EDC, HOBT ou DCC, HOBT, DCC, DMAP ou HATU), solvente (DMF ou DCM); Se $Z = SO_2$, então acoplamento com sulfonyl-Cl: DIEA ou TEA, DCM ou DMF; (v) Desproteção de PG_2 , por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA.

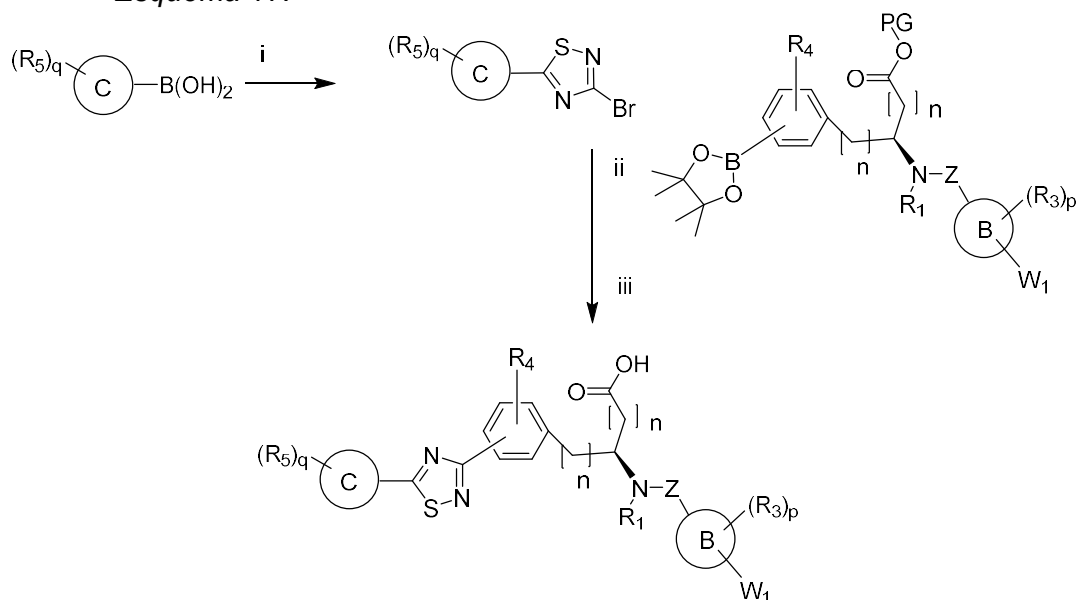
Esquema 16:



[0202] Reagentes: PG_1 e PG_2 são grupos de proteção (i) 1,1,3,3-tetrametilguanidina, THF; (ii) H_2 , dioxano; (iii) Desproteção de PG_1 , por exemplo, desproteção de boc-amina: DCM, TFA; (iv) Se $Z = CO$, então acoplamento com

ácido: base (DIEA, TEA ou NMM), reagentes de acoplamento (EDC, HOBt ou DCC, HOBt, DCC, DMAP ou HATU), solvente (DMF ou DCM); Se Z = SO₂, então acoplamento com sulfonil-Cl: DIEA ou TEA, DCM ou DMF; (v) Desproteção de PG₂, por exemplo, desproteção de éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

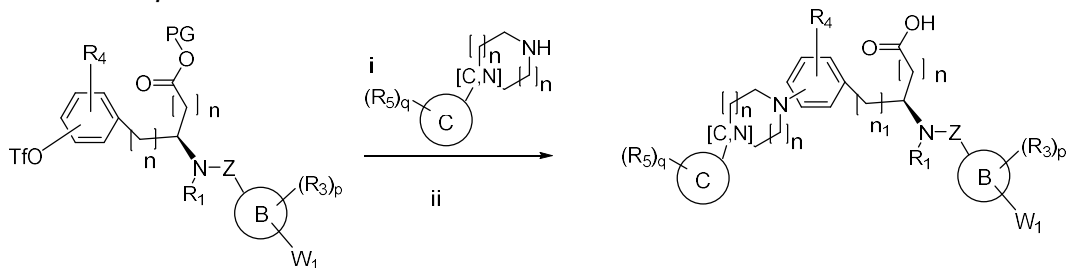
Esquema 17:



[0203] Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol, NaHCO₃, Pd(dppf)Cl₂, água e THF, ACN ou dioxano; (ii) NaHCO₃, Pd(dppf)Cl₂, água e THF, ACN ou dioxano; (iii) Desproteção de PG, por exemplo, desproteção de éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

[0204] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o **Esquema 17**.

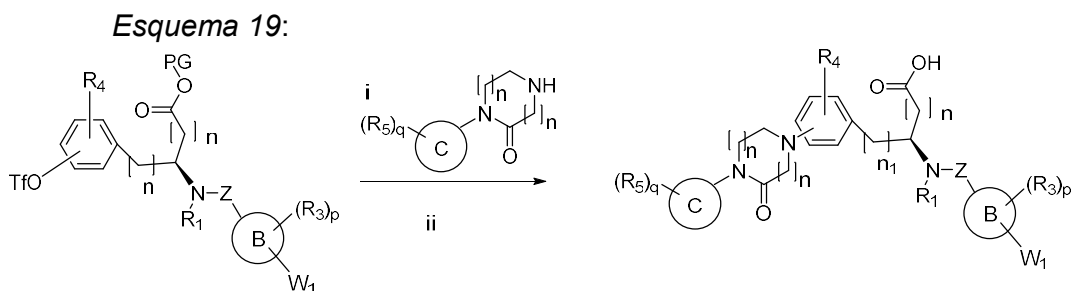
Esquema 18:



[0205] Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) NaO^tBu ou Cs₂CO₃, Pd(dppf)Cl₂

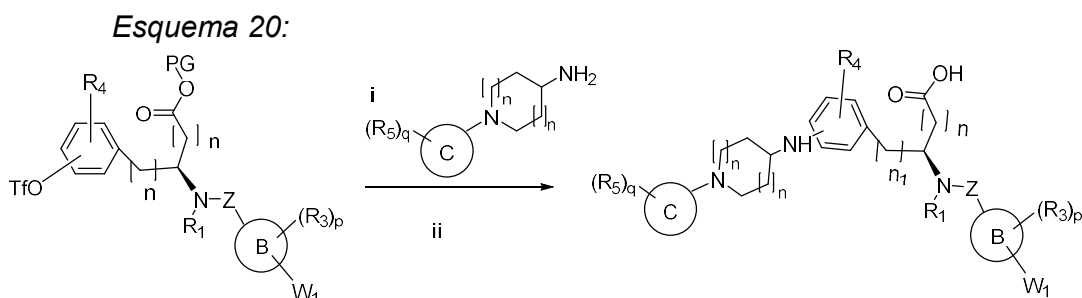
ou Pd₂(dba)₃, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenila, água e THF, ACN ou dioxano; (ii) Desproteção de PG, por exemplo, desproteção de éster *terc*-butílico: DCM, TFA

[0206]O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 18*.



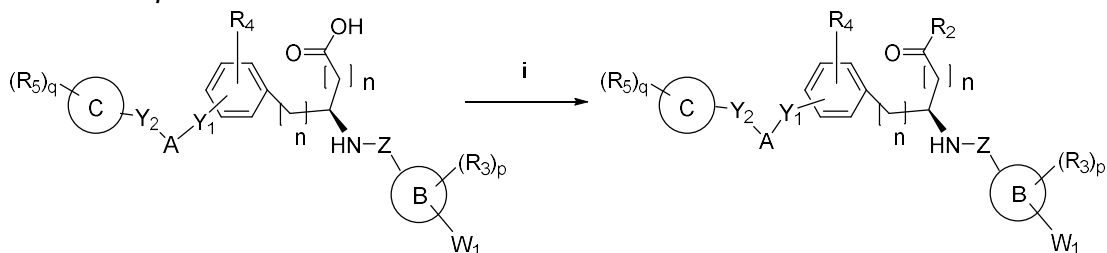
[0207]Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) NaO^tBu ou Cs₂CO₃, Pd₂(dppf)Cl₂ ou Pd₂(dba)₃, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenila, água e THF, ACN ou dioxano; (ii) Desproteção de PG, por exemplo, desproteção de éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

[0208]O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 19*.



[0209]Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) NaO^tBu ou Cs₂CO₃, Pd(dppf)Cl₂ ou Pd₂(dba)₃, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenila, água e THF, ACN ou dioxano; (ii) Desproteção de PG, por exemplo, desproteção de éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

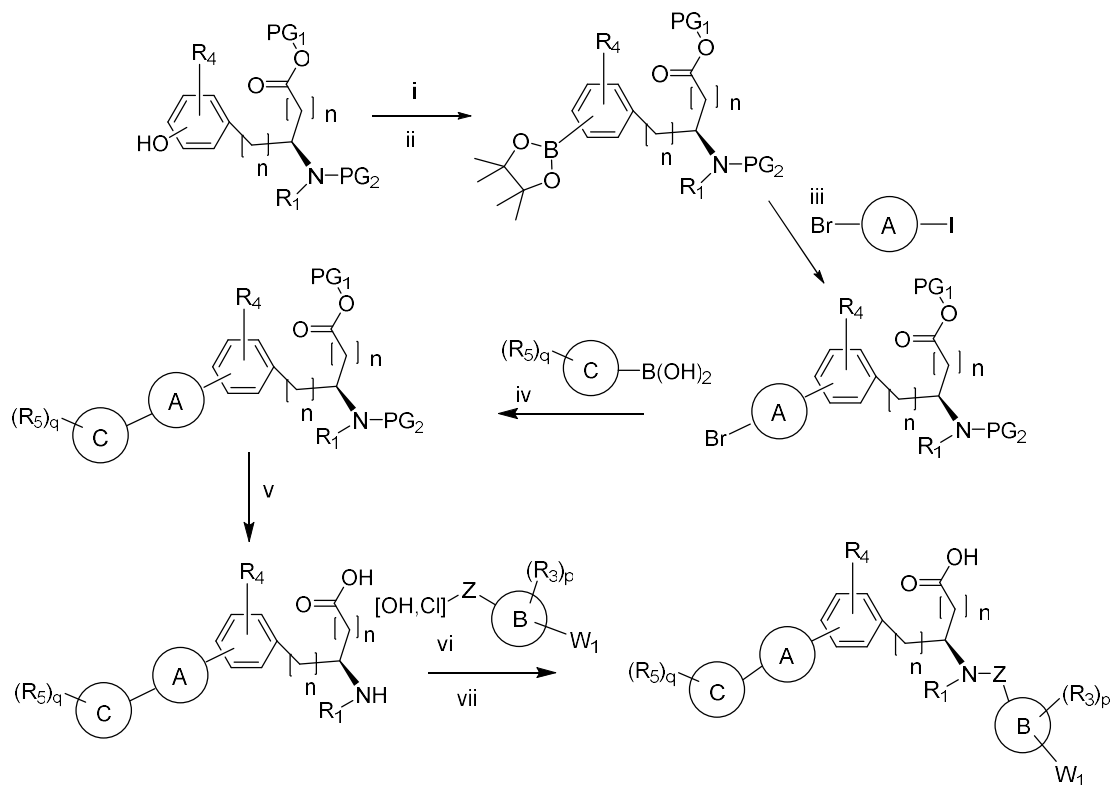
[0210]O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 20*.

Esquema 21:

[0211] Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) (a) quando R_2 é $\text{NH}-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{-COOH}$: $\text{NH}_2-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m\text{-COOPG}$, HATU, DMF depois desproteção, por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA; (b) quando R_2 é $\text{NH-SO}_2\text{-R}_8$: $\text{R}_8\text{SO}_2\text{NH}_2$, DCC, DMAP, DCM (c) quando R_2 é $\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$: $\text{HNR}_{41}\text{R}_{42}$, HATU, DMF depois desproteção, por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA; (d) quando R_2 é $\text{N}(\text{R}_1)\text{-(CR}_a\text{R}_b)_m\text{-CO-N}(\text{R}_1)\text{-heterociclila}$: $\text{HN}(\text{R}_1)\text{-(CR}_a\text{R}_b)_m\text{-CO-N}(\text{R}_1)\text{-heterociclila}$, HATU, DMF depois desproteção, por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA; (e) quando R_2 é $\text{-N}(\text{R}_1)\text{-(CR}_a\text{R}_b)_m\text{-CO-N}(\text{R}_1)(\text{R}_7)$: $\text{NH}_2\text{-(CR}_a\text{R}_b)_m\text{-COOPG}$, HATU, DMF depois desproteção, por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA depois $\text{HN}(\text{R}_1)(\text{R}_7)$, HATU, DMAP, DCM (f) quando R_2 é $\text{N}(\text{R}_1)\text{-heterociclila}$: $\text{HN}(\text{R}_1)\text{-heterociclila}$, HATU, DMF depois desproteção, por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA.

[0212] O outro enantiômero e diastereoisômero podem ser preparados de maneira similar usando o *Esquema 21*.

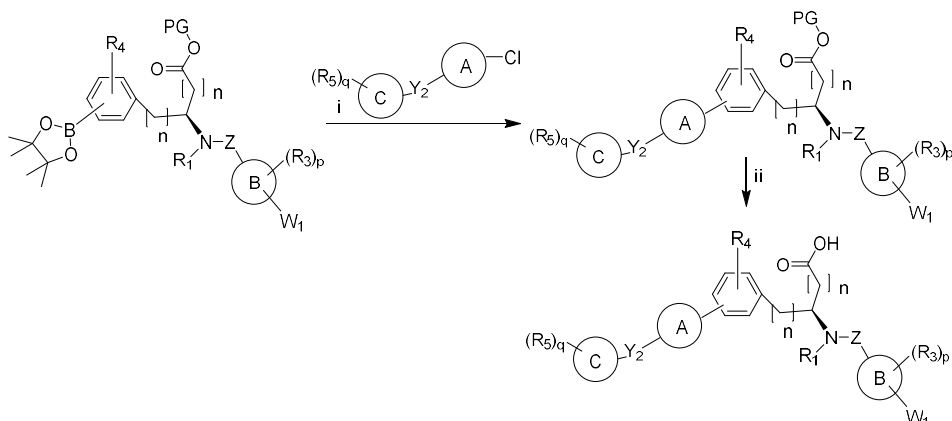
Esquema 22:



[0213] Reagentes: PG_1 e PG_2 are grupos de proteção (i) DIEA, 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanossulfonamida, DCM; (ii) KOAc, bis-pinacolato-borano, $PdCl_2(dppf)$; (iii) $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3 , THF, MeCN, água; (iv) $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3 , THF, MeCN, água; (v) Desproteção de PG_2 , por exemplo, CBZ: Pd/C , H_2 , EA; (vi) Se $Z = CO$, depois acoplamento de amida com ácido Cl: DIEA, DCM ou acoplamento de amida com ácido: EDC, HOBt, DMF ou HATU, DMF; Se $Z = SO_2$, então acoplamento com cloreto de sulfonila: DIEA ou NEt_3 , DCM ou DMF; (vii) Desproteção de PG_1 , por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA.

[0214] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o Esquema 22.

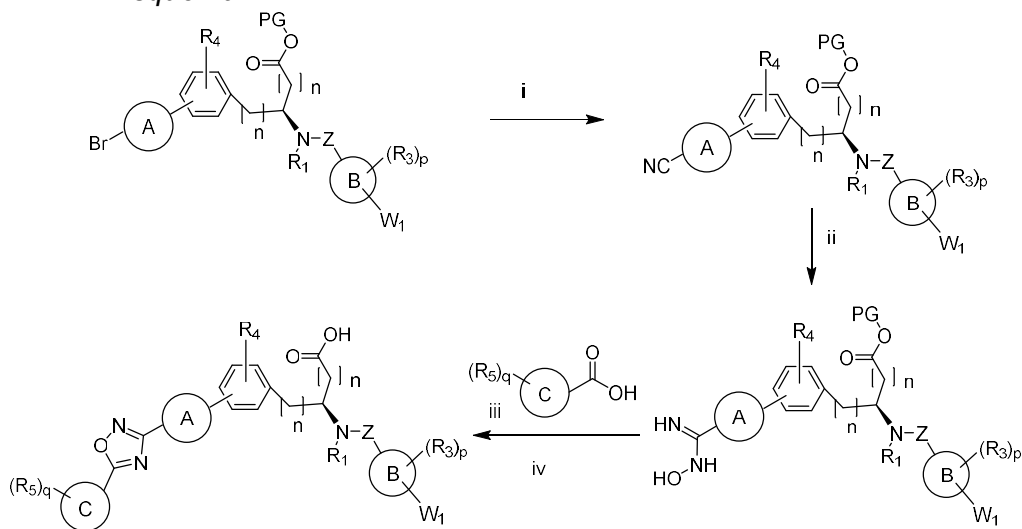
Esquema 23:



[0215] Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, THF, MeCN, água; (ii) Desproteção de PG, por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA.

[0216] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o Esquema 23.

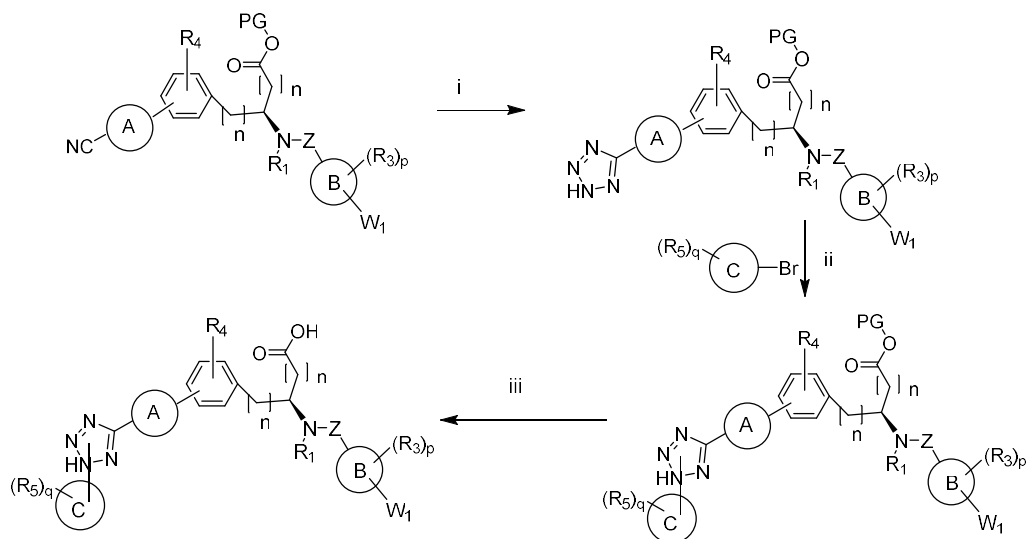
Esquema 24:



[0217] Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) Zn(CN)₂, Pd(Ph₃)₄, NMP; (ii) hidroxilamina, NEt₃, EtOH; (iii) EDC, HOBt, DMF, depois calor; (iv) Desproteção de PG, por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA.

[0218] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o Esquema 24.

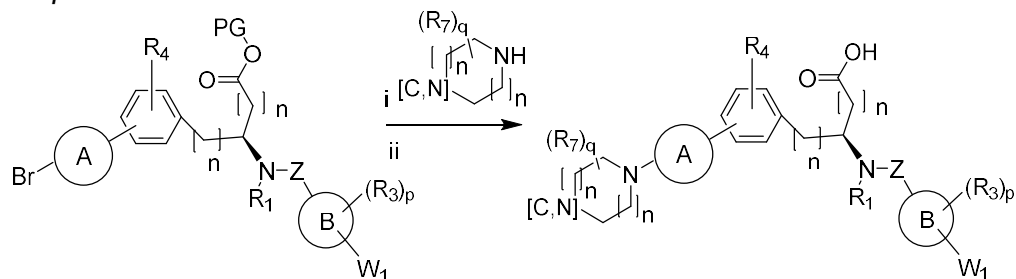
Esquema 25:



[0219] Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) NH_4Cl , NaN_3 , DMF; (ii) CsCO_3 ou K_2CO_3 , DMF, acetona ou acetonitrila; (iii) Desproteção de PG, por exemplo, desproteção de éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

[0220] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o Esquema 25.

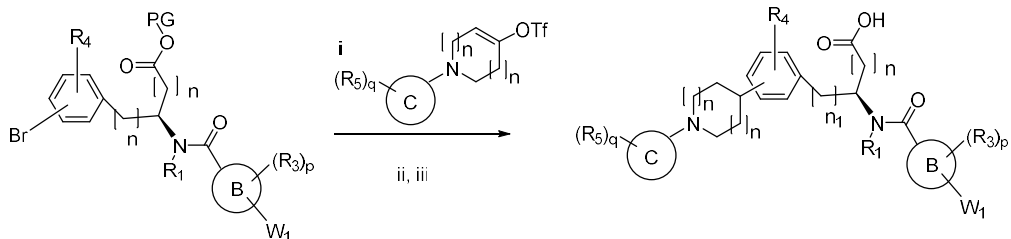
Esquema 26:



[0221] Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) *terc*-butóxido de sódio, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dioxano; (ii) Desproteção de PG, por exemplo, desproteção de éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

[0222] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o Esquema 26.

Esquema 27:



[0223] Reagentes: PG é um grupo de proteção (i) NaO^tBu ou Cs₂CO₃, Pd₂(dppf)Cl₂ ou Pd₂(dba)₃, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenila, água e THF, ACN ou dioxano; (ii) Pd/C, H₂, EtOH, (iii) Desproteção de PG, por exemplo, desproteção de éster *tert*-butílico: DCM, TFA.

[0224] O outro enantiômero pode ser preparado de maneira similar usando o *Esquema 27*.

EXEMPLOS

[0225] A invenção é ilustrada mais detalhadamente pelos exemplos seguintes. Os exemplos abaixo são não limitantes e simplesmente representativos de vários aspectos da invenção.

Métodos gerais

Espectros de NMR

[0226] ¹H NMR (400 MHz) e ¹³C NMR (100 MHz) foram obtidos em solução de deuteroclorofórmio (CDCl₃) ou dimetilsulfóxido (d₆ – DMSO). Os espectros de NMR foram processados utilizando MestReNova 6.0.3-5604.

Dados de LCMS

[0227] Os espectros de massa (LCMS) foram obtidos utilizando um de 5 sistemas. Sistema 1: Sistema de HPLC Agilent 1100/6110 equipado com uma coluna Thompson ODS-A, 100A, 5 μ (50 X 4,6 mm) utilizando água com ácido fórmico 0,1%, como a fase móvel A, e acetonitrila com ácido fórmico 0,1% como a fase móvel. *Método 1*: Fase móvel B 20-100% durante 2,5 minutos, depois mantida em 100% por 2,5 minutos com uma vazão de 1 mL/minuto. *Método 2*: Fase móvel B 5% por 1 minuto, 5-95% durante 9 minutos, depois mantida a 95% por 10 minutos, com

uma vazão de 1 mL/minuto. *Método 3*: Fase móvel B 20-100% durante 2,5 minutos depois mantida a 100% por 4,5 minutos com uma vazão de 1 mL/minuto. Sistema 2: Agilent 1200 LCMS equipado com uma coluna Agilent Zorbax Extend RRHT 1,8 µm (4,6 x 30 mm) utilizando água com ácido fórmico 0,1%, como fase móvel A, e acetonitrila como ácido fórmico 0,1% como fase móvel B. *Método 4*: Fase móvel B 5-95% durante 3,0 minutos com uma vazão de 2,5 mL/minuto, depois mantida a 95% por 0,5 minutos com uma vazão de 4,5 mL/minuto. *Método 5*: Fase móvel B 5-95% durante 14 minutos com uma vazão de 2,5 mL/minuto, depois mantida a 95% por 0,5 minutos com uma vazão de 4,5 mL/minuto. Sistema 3: Sistema de LCMS Waters Fractionlynx equipado com uma coluna Agilent Zorbax Extend RRHT 1,8 µm, (4,6 x 30 mm) usando água com ácido fórmico 0,1%, como fase móvel A, e acetonitrila com ácido fórmico 0,1% como fase móvel B. *Método 6*: Fase móvel B 5-95% durante 3,0 minutos com uma vazão de 2,5 mL/minuto, depois mantida a 95% por 0,5 minutos com uma vazão de 4,5 mL/minuto. *Método 7*: Fase móvel B 5-95% durante 14 minutos com uma vazão de 2,5 mL/minuto, depois mantida a 95% por 0,5 minutos com uma vazão de 4,5 mL/minuto. Sistema 4: Agilent 1260 LCMS equipado com uma coluna Agilent Zorbax Extend RRHT 1,8 µm (4,6 x 30 mm) usando água com ácido fórmico 0,1%, como fase móvel A, e acetonitrila com ácido fórmico 0,1% como fase móvel B. *Método 8*: Fase móvel B 5-95% durante 3,0 minutos com uma vazão de 2,5 mL/minuto, depois mantida a 95% por 0,5 minutos com uma vazão de 4,5 mL/minuto. *Método 9*: Fase móvel B 5-95% durante 14 minutos com uma vazão de 2,5 mL/minuto, depois mantida a 95% por 0,5 minutos com uma vazão de 4,5 mL/minuto. Sistema 5: Agilent 1260 LCMS equipado com uma coluna Waters Xselect CSH C18 3,5 µm (4,6 x 50 mm) usando água com ácido fórmico 0,1%, como fase móvel A, e acetonitrila como ácido fórmico 0,1% como fase móvel B. *Método 10*: O gradiente era Fase móvel B 5-95% durante 13,0 minutos com uma vazão de 2,5 mL/minuto, depois mantida a 95% por 1,0 minuto com uma vazão de 4,5

mL/minuto. *Método 11*: O gradiente era fase móvel G 5-95% durante 3,0 minutos com uma vazão de 2,5 mL/minuto, depois mantida a 95% por 0,6 minutos com uma vazão de 4,5 mL/minutos.

Condições de reação e abreviações

[0228]A piridina, o diclorometano (DCM), o tetrahidrofurano (THF) e o tolueno usados nos procedimentos eram de frascos da Aldrich Sure-Seal ou solvente seco Acros AcroSeal e mantidos sob nitrogênio (N₂). Todas as reações foram agitadas magneticamente e as temperaturas são as temperaturas externas da reação. Compostos com centros aptos a formar sal eram presumivelmente o sal de ácido trifluoroacético (TFA). As seguintes abreviações são usadas: acetato de etila (EA), 1-metil-2-pirrolidiona (NMP), trietilamina (TEA), *N*-hidroxibenzotriazol (HOBt), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMA), dicarbonato de di-*terc*-butila (Boc₂O), *N,N*-Diisopropiletilamina (DIEA), ácido acético (AcOH), ácido clorídrico (HCl), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), *terc*-butanol (*t*-BuOH), hidreto de sódio (NaH), triacetoxiboridreto de sódio (Na(OAc)₃BH), etanol (EtOH), metanol (MeOH), acetonitrila (ACN).

Purificações

[0229]As cromatografias foram realizadas utilizando um sistema de purificação ultrarrápida Combiflash Rf (Teledyne Isco) equipado com colunas de sílica gel (SiO₂) Redisep (Teledyne Isco), Telos (Kinesis) ou GraceResolv (Grace Davison Discovery Sciences). As purificações por HPLC preparativa foram realizadas utilizando um de dois sistemas. Sistema 1: Sistema Varian ProStar/PrepStar equipado com uma coluna Waters SunFire Prep C18 OBD, 5 µm (19 x 150 mm) utilizando água contendo ácido trifluoroacético 0,05%, como fase móvel A, e acetonitrila com ácido trifluoroacético 0,05% como fase móvel B. O gradiente era fase móvel B 40-95%

durante 10 minutos, mantida a 95% por 5-10 minutos, depois retorno para 40% durante 2 minutos com vazão de 18 mL/minutos. As frações foram coletadas utilizando um coletor de frações Varian Prostar por detecção UV a 254 nm e foram evaporadas utilizando uma bomba de vácuo Savant SpeedVac Plus ou uma Genevac EZ-2. Sistema 2: Sistema Waters Fractionlynx equipado com uma coluna Agilent Prep-C18, 5 µm (21,2 x 50 mm) usando água contendo ácido fórmico 0,1%, como fase móvel A, e acetonitrila com ácido fórmico 0,1% como fase móvel B. O gradiente era fase móvel B 45-95% durante 7,5 minutos, mantida a 95% por 1 minutos, e depois retorno para 4,5% durante 1,5 minutos com uma vazão de 28 mL/minutos. As frações foram coletadas por detecção UV a 254 nm ou por massa e evaporadas utilizando Genevac EZ-2.

Métodos quirais

[0230]O excesso enantiomérico foi determinado por integração de picos que eram separados em uma coluna Diacel Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm, tamanho de partículas de 5 µm. Os solventes usados foram “Solvente A”: 4:1 (hexanos com TFA 0,2%): DCM, e “Solvente B”: EtOH. A vazão foi mantida em 1,0 mL/minute com o seguinte gradiente: Aumento de Solvente B de 2-10% durante 30 minutos, Solvente B mantido a 10% por 15 minutos.

Procedimentos experimentais

Procedimentos gerais

Procedimento geral 1: Preparo de nitrilas

[0231]Uma solução agitada de brometo ou triflato (1 eq), cianeto de zinco (2 eq) e tetrakis (trifenilfosfino) paládio (1 – 5 mol%) em NMP seco (0.5 – 1 M) foi desgaseificada com N₂. A reação foi aquecida para 100 °C por 18 horas enquanto agitada sob N₂. A mistura de reação foi resfriada e despejada em água e DCM. O material sólido foi removido por filtração e o filtrado foi extraído com água. A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado por

cromatografia.

Procedimento geral 2: Preparo de amidoximas

[0232]A uma solução agitada de nitrila (1 eq) em EtOH, foram adicionados hidroxilamina (solução a 50% em H₂O, 5 eq) e TEA (1,1 eq). A mistura foi aquecida por 2 – 12 horas a 80 – 85 °C, depois concentrada. O sólido resultante foi dissolvido em EA, lavado com água, depois seco com Na₂SO₄, concentrado e usado sem purificação adicional. Alternativamente, a uma solução agitada de nitrila (1 eq) e TEA (2-3 eq) em DMF ou EtOH, foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (2-3 eq). A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) até 80 °C por até 24 horas, depois concentrada. O sólido resultante foi dissolvido em EA ou DCM, lavado com água ou salmoura, depois seco com Na₂SO₄, concentrado, e usado sem purificação adicional.

Procedimento geral 3: Preparo de amidas via cloretos ácidos

[0233]Uma solução de amina (1 eq) e base (DIEA ou TEA) (2 - 3 eq) em DCM (0,06 – 0,30 M) foi tratada com o cloreto ácido apropriado (1,0 – 1,5 eq). A mistura de reação foi agitada até a reação ser concluída. A reação foi diluída com DCM e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia. Alternativamente, a mistura de reação bruta pode ser continuada para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Procedimento geral 4: Hidrólise de ésteres para ácidos

[0234]A uma solução agitada de éster (1 eq) em THF ou dioxano e água, foi adicionado NaOH ou LiOH (1 – 3 eq). A mistura de reação foi agitada até 60 °C por até 18 horas. A mistura de reação foi neutralizada com AcOH ou HCl e diluída com água ou concentrada. Se a mistura de reação fosse diluída com água, então HCl era adicionado para acidificar a mistura de reação para um pH de aproximadamente 2. O precipitado resultante foi isolado por filtração para fornecer o produto que pode ser

purificado por cromatografia, HPLC preparativa ou usado sem purificação. Se a mistura de reação fosse concentrada, o material bruto era diluído com DCM ou EA e lavado com salmoura. A camada orgânica era concentrada e purificada por cromatografia ou HPLC preparativa para fornecer o produto final. Alternativamente, o material bruto pode ser passado para adiante sem purificação.

Procedimento geral 5: Preparo de oxadiazóis via ácidos ou cloretos ácidos.

Oxadiazóis via ácidos:

[0235]A uma solução de ácido (1 eq) em DMF, foram adicionados HOBt (2 eq) e EDC (2 eq). Após agitação por 2 horas, amidoxima (2 eq) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por até 12 horas. A mistura de reação foi depois aquecida para 100 °C por até 12 horas. Alternativamente, depois de agitação a RT, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com NaHCO₃, depois seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOH e aquecido em um micro-ondas por 35 minutos a 110 °C. O solvente foi removido e o produto final foi purificado por HPLC preparativa.

[0236]*Oxadiazóis via cloretos ácidos:* Para sintetizar oxadiazóis via cloretos ácidos, dioxanos e DIEA (1,5 eq) foram adicionados a uma solução agitada de amidoxima (1 eq) seguido por um cloreto ácido (1,1 eq). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, depois a 120 °C por até 6 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar para RT, diluída com EA e lavada com salmoura. As fases orgânicas foram concentradas e o resíduo foi purificado por cromatografia.

Procedimento geral 6: Remoção de carbamato de terc-butila

[0237]Uma solução do carbamato de *terc*-butila (1 eq) em DCM (0,06 M) foi tratada com TFA (0,16 – 0,33 M). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente ou a 30 °C até que concluída. O solvente foi removido e o produto foi purificado por cromatografia ou HPLC preparativa.

Procedimento geral 7: Preparo de amida via acoplamento peptídico

[0238]Uma solução de amina (1,0 eq) e base (DIEA, TEA ou NMM) (0 – 3,0 eq) em DCM ou DMF (0,08 – 0,10 M) foi tratada com o ácido carboxílico apropriado (1,0 – 1,5 eq). A essa mistura, foi adicionado o reagente de acoplamento. O reagente de acoplamento podia ser HATU (1,05 – 2,5 eq), EDC (1,5 eq) com HOBt (1,5 eq), DCC (1,1 eq) com HOBt (1,1 eq) ou DCC (1,5 eq) com DMAP (2,0 eq). A mistura de reação foi agitada até a reação ser concluída. A reação foi diluída com EA e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia ou, alternativamente, pode ser passado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Procedimento geral 8: Desproteção de ésteres de terc-butila para ácidos ou desproteção de Boc-aminas

[0239]Uma solução do éster *terc*-butílico ou dar Boc-amina (1,00 eq) em DCM (0,06 M) foi tratada com TFA (0,16 – 0,33 M). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente ou a 30 °C até que concluída. O solvente foi removido e o produto foi purificado por cromatografia ou HPLC preparativa.

Procedimento geral 9: Formação de triflato

[0240]Uma solução do fenol (1,0 eq) em DCM (0,25 M) foi tratada com 1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanossulfonamida (1,1 eq). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente até que concluída. A reação foi agitada com água e NaHCO₃ aquoso saturado. As camadas orgânicas foram secas e concentradas. O material foi purificado por cromatografia ou, alternativamente, usado sem purificação.

Procedure 10: Reações de acoplamento catalisadas por paládio.

[0241]Uma solução de ácido borônico ou éster de boronato (1,0 – 1,3 eq), haleto (1,0 – 1,3 eq), bicarbonato de sódio ou carbonato de sódio decahidratado (2,0 – 2,5 eq) e Pd(dppf)Cl₂ foram combinados em THF, acetonitrila ou dioxano (0,1 – 0,2 M) e água (0,25 – 0,50 M). A reação foi aquecida em 80 a 100 °C até que concluída. A

reação foi diluída com EA e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O produto pode ser purificado por cromatografia, HPLC preparativa, ou passado para a próxima etapa sem purificação adicional.

Procedimento geral 11: Amidação de arila catalisada por paládio

[0242]Uma solução de brometo ou triflato de arila (1,00 eq), terc-butóxido de sódio ou carbonato de céσιο (1-2 eq) e amina (1,0-1,5 eq) em dioxano ou THF (0,05 M) foi degaseificada por meio de borbulhamento com N₂ durante 10 minutos. Pd₂(dba)₃ (0,10 eq) e 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenila (0,15 eq) são adicionados e a mistura de reação foi aquecida por 45-60 minutos a 100-120 °C em um reator de micro-ondas ou até 80 °C com aquecimento convencional por até 18 horas. A reação foi diluída com EA e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O produto pode ser purificado por cromatografia, HPLC preparativa, ou passado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Procedimento geral 12: Alquilação de fenóis, imidazóis e lactâmicos

[0243]A uma solução de um intermediário fenólico em DMF, acetona ou ACN (0,1 M), foram adicionados o bromoalcano apropriado (1,5 eq) e CsCO₃ (1,5 -2,0 eq) ou K₂CO₃ (1,5 -2,0 eq). A mistura de reação foi aquecida a 40-70 °C por 18 horas, depois diluída com DCM e lavada com H₂O. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O produto pode ser purificado por cromatografia, HPLC preparativa ou passado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Procedimento geral 13: Formação de sulfonato ou sulfonamida

[0244]A uma solução de álcool ou amina em DCM (0,02 M), foram adicionados o cloreto de sulfonila (2 eq) e trietilamina (3 eq). A reação foi agitada à temperatura ambiente até que concluída. A reação foi diluída com DCM e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O produto

pode ser purificado por cromatografia, HPLC preparativa, ou passado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Procedimento geral 14: Redução de aril nitro para aril amina

[0245]A uma solução agitada de aril nitro (1 eq) em THF purgada com N₂, foi adicionado paládio em carbono. A mistura de reação foi submetida a uma atmosfera de H₂ por até 4 horas. A mistura de reação pode ser filtrada através de uma camada de celite e o solvente, concentrado. O material bruto foi passado para adiante sem purificação adicional.

Procedimento geral 15: Preparo de amina secundária ou terciária via aminação redutiva

[0246]A uma solução agitada de aldeído ou cetona (0,9-1,0 eq) em DCM ou 1,2-dicloroetano ou THF, foi adicionada uma amina (0,9-1,1 eq). Depois de agitação à temperatura ambiente por até 2 horas, uma gota de ácido acético (opcional) foi adicionada, seguida por triacetoxiboridreto de sódio (1,5-2,0 eq) e a mistura de reação foi agitada durante a noite. Em alguns casos, é necessário filtrar a mistura de reação, redissolver e acrescentar agente redutor adicional para impulsionar a reação até a conclusão. A mistura de reação bruta foi arrefecida com NaHCO₃ e agitada por 5 minutos. A camada aquosa foi extraída com DCM e a camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O produto final foi isolado por cromatografia.

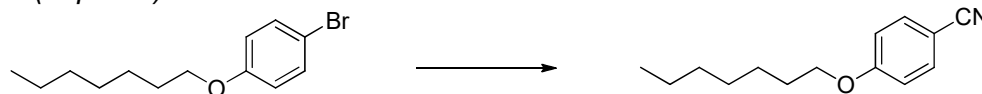
Procedimento geral 16: Preparo de 2-iodopirimidinas

[0247]A uma solução agitada de 2-cloro pirimidina (1 eq) em iodeto de hidrogênio aquoso 57% (1 mL), foi adicionado iodeto de sódio (2 eq). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente até que o material de partida fosse consumido. A mistura de reação foi arrefecida com NaHCO₃ (5 mL) depois extraída com EA (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), seca com MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi utilizado na etapa subsequente sem purificação.

Procedimento geral 17. Preparo de 2-iodopiridinas

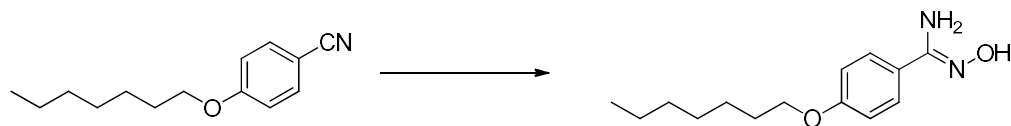
[0248]A uma solução agitada de 2-cloropiridina (1 eq) em acetonitrila (2 mL), foi adicionado iodeto de sódio (6 eq). A mistura de reação foi aquecida para 40 °C e cloreto de acetila (0,6 eq) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada até que o material de partida fosse consumido. A reação foi arrefecida com NaHCO₃ (5 mL) e extraída com EA (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), seca com MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi utilizado na etapa subsequente sem purificação.

Síntese de compostos representativos

4-(heptiloxi)benzonitrila

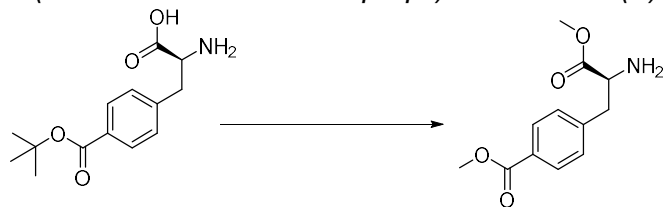
[0249]Preparado utilizando o *Procedimento geral 1*: Uma solução agitada de 1-bromo-4-(heptiloxi)benzeno (2,0 g, 7,37 mmol), cianeto de zinco (1,73 g, 14,74 mmol) e tetrakis (trifenilfosfino) paládio (76,12 mg, 0,07 mol) em NMP seco (20 mL) foi degaseificada com N₂. A reação foi aquecida para 100 °C por 18 horas, enquanto agitada sob nitrogênio. A mistura de reação foi resfriada e despejada em água (100 mL) e DCM (20 mL). O material sólido foi removido por filtração e o filtrado foi extraído com água (3 x 20 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 1,15 g (73%) de 4-(heptiloxi)benzonitrila em forma de sólido amarelo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₄H₁₉NO: 217,1; encontrado 218,1 [M+H]⁺, t_R = 11,14 minutos (*Método 2*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 – 7,50 (m, 2H), 7,05 – 6,83 (m, 2H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,89 – 1,69 (m, 2H), 1,58 – 1,12 (m, 8H), 0,90 (dd, J = 9,1; 4,5 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz CDCl₃) δ 162,47; 133,91; 132,78; 132,12; 129,13; 119,31; 115,18; 103,58; 68,41; 31,73; 28,98; 25,89; 22,58; 14,07.

(Z)-4-(heptiloxi)-N'-hidroxibenzimidamida



[0250]Preparado utilizando o *Procedimento geral 2*: A uma solução agitada de 4-(heptiloxi)benzonitrila (1,0 g, 4,6 mmol) em EtOH (15 mL), foram adicionados cloridrato de hidroxilamina (0,96 g, 13,8 mmol) e TEA (2,22 g, 23,0 mmol). A reação foi aquecida para 85 °C por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (20 mL) e extraído com DCM (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi cristalizado em isopropanol (20 mL) para fornecer 1,05 g (91%) de (Z)-4-(heptiloxi)-N'-hidroxibenzimidamida em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₄H₂₂N₂O₂: 250,2; encontrado 251,3 [M+H]⁺, t_R = 1,70 minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,45 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (t, J = 14,7 Hz, 2H), 5,82 – 5,48 (m, 2H), 3,97 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,83 – 1,55 (m, 2H), 1,56 – 1,05 (m, 8H), 0,87 (t, J = 6,7 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz CDCl₃) δ 159,19; 150,53; 126,64; 125,55; 113,87; 67,40; 31,21; 28,62; 28,40; 25,44; 22,02; 13,92.

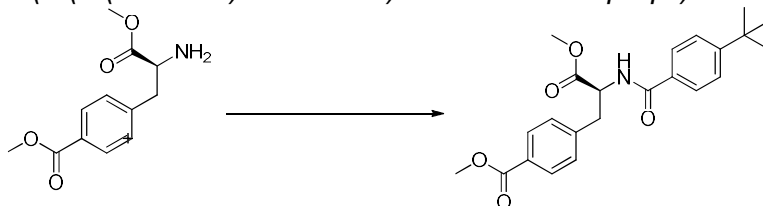
4-(2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)benzoato de (S)-metila



[0251]A uma solução de ácido (S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)propanoico (500,0 mg, 1,88 mmol) em MeOH (20 mL) a 0 °C, foi lentamente adicionado cloreto de tionila (447,64 mg, 3,77 mmol). A reação foi agitada por 1 hora a 0 °C, depois aquecida para a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura de reação foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (20 ml) e extraída com DCM (3 x 10 ml). A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 425 mg (95%) de 4-(2-amino-3-

metoxi-3-oxopropil)benzoato de (S)-metil em forma do sal de HCl. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{12}H_{15}NO_4$: 237,1; encontrado 238,0 $[M+H]^+$, $t_R = 1,01$ minutos (*Método 1*). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 3H), 7,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,41(d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,37 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 11,8; 6,8$ Hz, 2H).

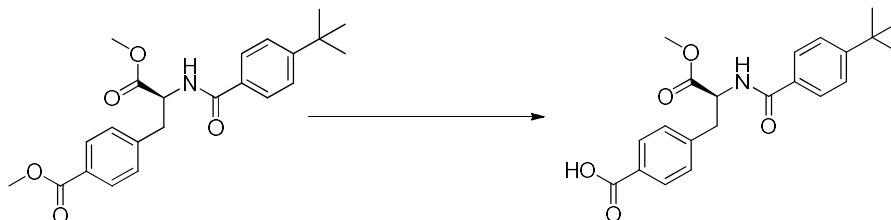
4-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)benzoato de (S)-metila



[0252]Preparado utilizando o *Procedimento geral 3*: À solução de 4-(2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)benzoato de (S)-metila (425,0 mg, 1,79 mmol) em DCM (10 mL) e DIEA (463,0 mg, 3,58 mmol), foi adicionado cloreto de 4-(*terc*-butil)benzoíla (556,6 mg, 2,83 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi agitada por 2 horas e particionada entre DCM e $NaHCO_3$ aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 317 mg (45%) de 4-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)benzoato de (S)-metila. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{23}H_{27}NO_5$: 397,2; encontrado 398,1 $[M+H]^+$, $t_R = 2,31$ minutos (*Método 1*). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 – 7,75 (m, 2H), 7,67 – 7,51 (m, 2H), 7,46 – 7,26 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,03 (dt, $J = 7,4; 5,7$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,28 (dd, $J = 13,7; 5,8$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 13,7; 5,5$ Hz, 1H), 1,24 (s, 9H).

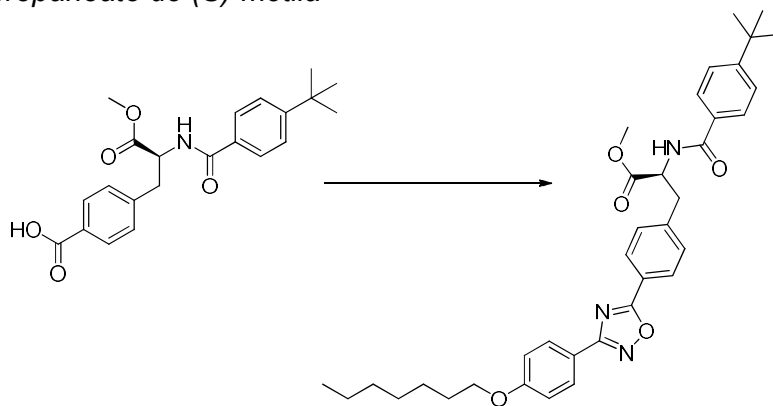
Ácido (S)-4-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)benzoico (INT-

1)



[0253]Preparado utilizando o *Procedimento geral 4*: A uma solução agitada de 4-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)benzoato de (*S*)-metila (316,6 mg, 0,79 mmol) em dioxano (15 mL) e água (1 mL) a 0 °C, foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (93,52 mg, 2,23 mmol). Depois de 2 horas, a solução foi neutralizada com HCl 1 M para pH 7,0. A mistura foi particionada entre DCM (15 mL) e NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL). A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (3 x 10 mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada para fornecer 208 mg (69%) de ácido (*S*)-4-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)benzoico, INT-1. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₂₂H₂₅NO₅: 383,2; encontrado 384,1 [M+H]⁺, *t_R* = 2,13 minutos. (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,86 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 – 7,78 (m, 2H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,50 – 7,35 (m, 4H), 4,72 (ddd, *J* = 10,3; 8,0; 5,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,28 – 3,05 (m, 2H), 1,29 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173,00; 167,21; 166,29; 154,39; 143,10; 130,85; 129,34; 129,27; 129,21; 129,03; 127,21; 125,39; 125,10; 53,75; 52,04; 34,64; 30,92; 30,88.

2-(4-(terc-butil)benzamido)-3-(4-(3-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)propanoato de (S)-metila



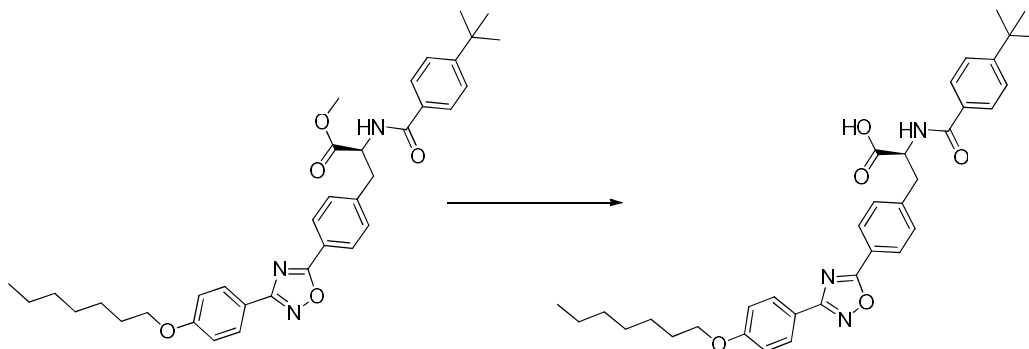
[0254]Preparado utilizando o *Procedimento geral 5*: A uma solução de ácido (*S*)-4-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)benzoico, INT-1 (10,0 mg, 0,026 mmol) em DMF anidro (1 mL), foram adicionados HOBt (5,27 mg, 0,39 mmol) e EDC (7,48 mg, 0,39 mmol). Após agitação por 2 horas, (*Z*)-4-(heptiloxi)-*N*'-

hidroxibenzimidamida (9,76 mg, 0,39 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, particionada entre NaHCO₃ aquoso saturado (5 ml) e EA (5 mL) e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o intermediário



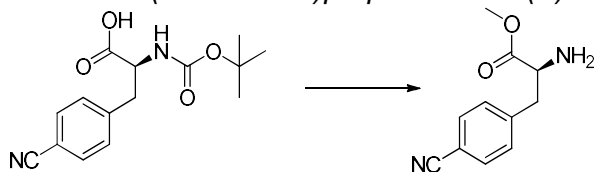
(heptiloxi)benzimidamido)oxi)carbonil)fenil)propanoato de (S)-metila. O intermediário foi dissolvido em DMF (1mL) e aquecido para 100 °C por 18 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e particionada entre EA (5 mL) e NaHCO₃ aquoso saturado (5 mL). A camada orgânica foi extraída com água (2 x 5 mL) e salmoura (5 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O óleo marrom foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 4,5 mg (29%) de 2-(4-(*terc-butil*)benzamido)-3-(4-(3-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil) propanoato de (S)-metila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₆H₄₃N₃O₅: 597,3; nenhum m/z observado, *t_R* = 12,75 minutos (*Método 2*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,87 – 4,56 (m, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,32 – 3,13 (m, 4H), 1,74 (dd, *J* = 14,2; 6,5 Hz, 2H), 1,51 – 1,37 (m, 2H), 1,33 (s, 4H), 1,26 (d, *J* = 20,2 Hz, 9H), 0,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 175,00; 171,91; 167,89; 166,27; 161,21; 154,37; 143,68; 130,78; 130,30; 128,76; 127,80; 127,18; 125,07; 121,69; 118,21; 115,07; 67,72; 53,61; 52,05; 36,15; 34,60; 31,20; 30,87; 28,54; 28,39; 25,40; 22,02; 13,93.

Ácido (S)-2-(4-(*terc-butil*)benzamido)-3-(4-(3-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)propanoico (*Composto 1*)



[0255]Preparado utilizando o *Procedimento geral 4*: A uma solução de 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(3-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila (4,52 mg, 0,008 mmol) em MeOH (2 mL), foi adicionado NaOH 1 N (1 mL). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 3 horas. A mistura resultante foi purificada por HPLC preparativa para fornecer 0,36 mg (8%) de ácido (*S*)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(3-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)propanoico. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₅H₄₁N₃O₅: 583,7; nenhum m/z observado, *t*_R = 12,59 minutos (*Método 2*).

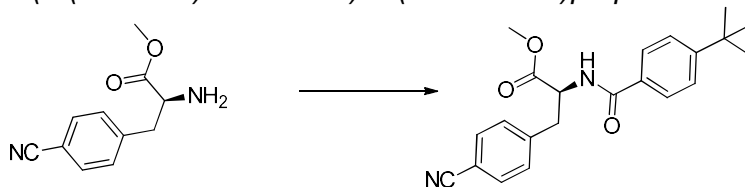
2-amino-3-(4-cianofenil)propanoato de (S)-metila



[0256]A uma solução de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-cianofenil)propanoico (1,0 g, 3,44 mmol) em MeOH (20 mL) a 0 °C, foi lentamente adicionado cloreto de tionila (818,1 mg, 6,89 mmol) durante 1 hora. A reação foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura de reação foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (20 ml) e extraída com DCM (3 x 10 ml). A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 789 mg (97%) de 2-amino-3-(4-cianofenil)propanoato de (*S*)-metila em forma do sal de HCl. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₁H₁₂N₂O₂: 204,1; encontrado 205,0 [M+H]⁺, *t*_R = 3,25 minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s,

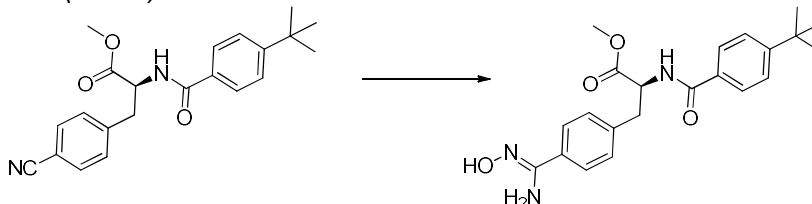
3H), 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,51 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,37 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,23 (qd, $J = 14,4; 7,7$ Hz, 2H).

2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-cianofenil)propanoato de (*S*)-metila



[0257]Preparado utilizando o Procedimento geral 3: À solução de 2-amino-3-(4-cianofenil)propanoato de (*S*)-metila (789,2 mg, 3,32 mmol) em DCM (15 mL) e DIEA (1,29 g, 9,96 mmol). Foi adicionado cloreto de 4-(*terc*-butil)benzoíla (981,3 mg, 4,99 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi agitada por 2 horas e particionada entre DCM e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 1,06 g (88%) de 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-cianofenil)propanoato de (*S*)-metila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₄N₂O₃: 364,2; encontrado 365,3 [M+H]⁺, $t_R = 3,55$ minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,85 – 7,60 (m, 4H), 7,49 (dd, $J = 15,1; 8,4$ Hz, 4H), 4,85 – 4,60 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 13,7; 10,6$ Hz, 1H), 1,29 (s, 9H).

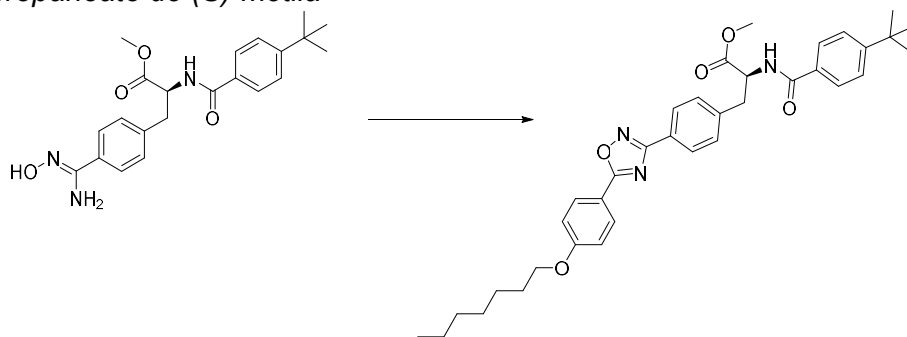
2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)fenil)propanoato de (*S,Z*)-metila (INT-2)



[0258]Preparado utilizando o *Procedimento geral 2*: A uma solução agitada de 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-cianofenil)propanoato de (*S*)-metila (1,0 g, 2,74 mmol) em EtOH (15 mL), foram adicionados cloridrato de hidroxilamina (572,2 mg, 8,22 mmol) e TEA (1,38 g, 13,7 mmol). A reação foi aquecida para 85 °C por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (20 mL)

e extraído com DCM (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi cristalizado em isopropanol (20 mL) para fornecer 1,04 g (95%) de 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)fenil)propanoato de (*S,Z*)-metila, INT-2 em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z): calculado para: C₂₂H₂₇N₃O₄, 397,2; encontrado 398,1 [M+1]⁺, t_R = 2.26 minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,79 – 4,49 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,15 (dt, *J* = 13,6; 6,0 Hz, 2H), 1,75 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H).

2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila

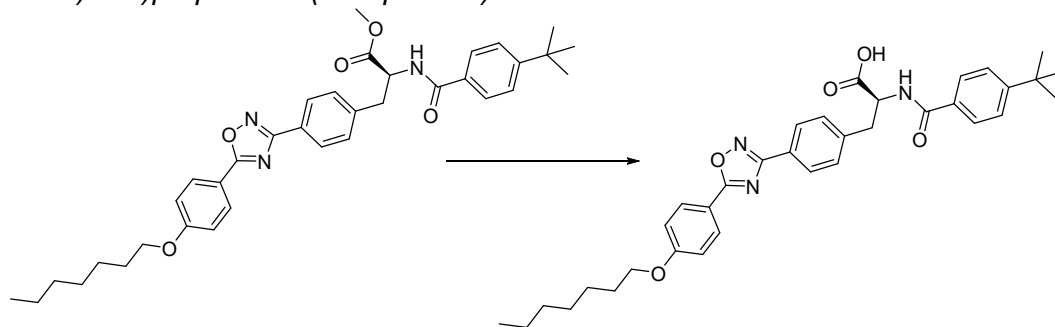


[0259]Preparado utilizando o *Procedimento geral 5*: A uma solução de ácido 4-(heptiloxi)benzoico (400,0 mg, 1,54 mmol) em DMF anidro (6 mL), foram adicionados HOBt (312,3 mg, 2,31 mmol) e EDC (442,75 mg, 2,31 mmol). Após agitação por 2 horas, 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)fenil)-propanoato de (*S,Z*)-metila, INT-2 (673,3 mg, 1,69 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, particionada entre NaHCO₃ aquoso saturado (15 mL) e EA (15 mL) e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o intermediário

2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(*N*'-(4-(heptiloxi)benzoil)oxi)carbamimidoil)fenil)propanoato de (*S*)-metila. O intermediário foi dissolvido em DMF (10 mL) e aquecido para 100 °C por 18 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e particionada entre EA (10 mL) e

NaHCO₃ aquoso saturado (50 mL). A camada orgânica foi extraída com água (2 x 10 mL) e salmoura (10 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O óleo marrom foi purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 710 mg (77%) de 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₆H₄₃N₃O₅: 597,3; nenhum m/z observado, t_R = 12,80 minutos (*Método 2*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 17,2 Hz, 2H), 7,97 (dd, *J* = 18,2; 8,5 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,50 (dd, *J* = 18,6; 8,3 Hz, 4H), 7,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,85 – 4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 13,8; 7,3 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,24 (ddd, *J* = 23,8; 15,7; 7,3 Hz, 4H), 2,08 (s, 4H), 1,74 (dd, *J* = 14,1; 6,9 Hz, 2H), 1,42 (dd, *J* = 13,6; 6,3 Hz, 2H), 1,30 (d, *J* = 14,5 Hz, 9H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174,05; 170,87; 133,81; 165,14; 161,43; 153,21; 140,51; 129,70; 128,85; 128,78; 126,06; 125,84; 123,93; 123,39; 114,36; 114,25; 66,86; 52,66; 50,88; 34,32; 33,47; 30,06; 29,74; 27,33; 27,24; 24,23; 20,89; 12,80.

Ácido (*S*)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico (*Composto 2*)



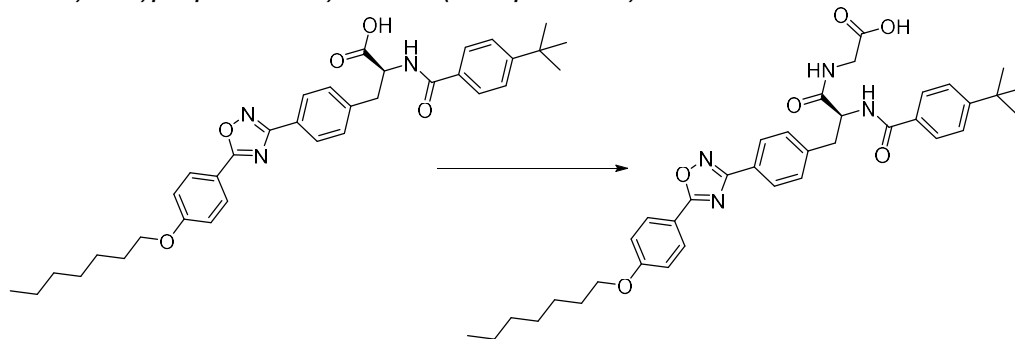
[0260]Preparado utilizando o *Procedimento geral 4*: A uma solução de 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila (710,0 mg, 1,19 mmol) em MeOH (20 mL), foi adicionado NaOH 1 N (10 mL). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 3 horas. A mistura resultante foi purificado por cromatografia (DCM / MeOH) para fornecer 218 mg (31%) de ácido

(S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₅H₄₁N₃O₅: 583,3; nenhum m/z observado, *t_R* = 12,16 minutos (*Método 2*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,16 – 8,02 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,70 (ddd, *J* = 10,8; 8,4; 4,5 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,30 (dd, *J* = 13,8; 4,2 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 13,8; 10,7 Hz, 1H), 1,74 (dd, *J* = 14,5; 6,7 Hz, 2H), 1,42 (dd, *J* = 13,8; 6,1 Hz, 2H), 1,37 – 1,14 (m, 14H), 0,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 175,16; 173,00; 167,96; 166,19; 162,55; 154,18; 142,11; 131,08; 129,95; 129,89; 127,14; 126,92; 125,01; 124,39; 115,49; 115,37; 67,98; 53,72; 36,19; 34,58; 31,19; 30,89; 28,46; 28,37; 25,36; 22,01; 13,92.

[0261]Os Compostos 3 – 11 e 13 – 61 foram preparados a partir de 2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(*N'*-hidroxycarbamimidoil)fenil)propanoato de (*S,Z*)-metila, INT-2 utilizando os *Procedimentos gerais 5* e *4* em sequência.

[0262]Os Compostos 62 – 66 foram preparados a partir de 2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(*N'*-hidroxycarbamimidoil)fenil)propanoato de (*S,Z*)-metila, INT-2 utilizando os *Procedimentos gerais 5*, *6*, e *4* em sequência.

ácido (S)-2-(2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamido)acético (Composto 67)



[0263]Preparado utilizando os *Procedimentos gerais 7* e *8*: A uma solução do Composto 2, ácido (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil) propanoico (10,0 mg, 0,017 mmol) em DMF anidro (1 mL), foram

adicionados HOBt (3,52 mg, 0,027 mmol) e EDCI (4,88 mg, 0,027 mmol) à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, 2-aminoacetato de *terc*-butila (3,49 mg, 0,027 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A análise por LCMS mostrou a conversão completa para o intermediário. A mistura de reação foi particionada entre NaHCO₃ aquoso (5 ml) e DCM (1 mL), a camada orgânica foi coletada e concentrada a vácuo e depois foi novamente dissolvida em 1 mL de DCM e 0,1 mL de TFA. A mistura foi aquecida para 30 °C por 3 horas. O composto final foi purificado por HPLC para fornecer 9,6 mg (88%) de ácido (*S*)-2-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamido)acético. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₇H₄₄N₄O₆: 640,3; nenhum m/z observado, *t*_R = 11,51 minutos (*Método 2*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,47 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,94 – 3,69 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,26 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,15 – 3,01 (m, 1H), 1,83 – 1,65 (m, 2H), 1,50 – 1,15 (m, 16H), 0,87 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 175,12; 171,58; 171,13; 167,99; 166,02; 162,54; 154,10; 142,44; 131,16; 130,02; 129,89; 127,23; 126,81; 124,91; 124,25; 115,50; 115,36; 67,97; 54,23; 40,10; 37,12; 34,57; 31,19; 30,88; 28,46; 28,37; 25,36; 22,02; 13,93.

[0264]O Composto 68 foi preparado a partir do Composto 5 utilizando os *Procedimentos gerais 7 e 8* em sequência.

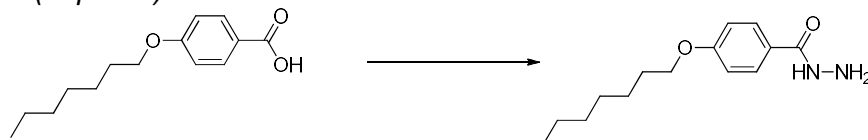
[0265]Os Compostos 69 e 70 foram preparados a partir do Composto 2, 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)fenil)propanoato de (*S,Z*)-metila utilizando os *Procedimentos gerais 7 e 8* em sequência.

[0266]Os Compostos 71 e 72 foram preparados a partir de cloridrato do 2-amino-2-(4-bromofenil)acetato de metila utilizando os *Procedimentos gerais 7, 1, 2, 5 e 4* em sequência.

[0267] Os Compostos 73 e 74 foram preparados a partir de bromidrato do (S)-metil 2-amino-4-(4-hidroxifenil)butanoato de (S)-metila utilizando os *Procedimentos gerais* 7, 9, 1, 2, 5 e 4 em sequência.

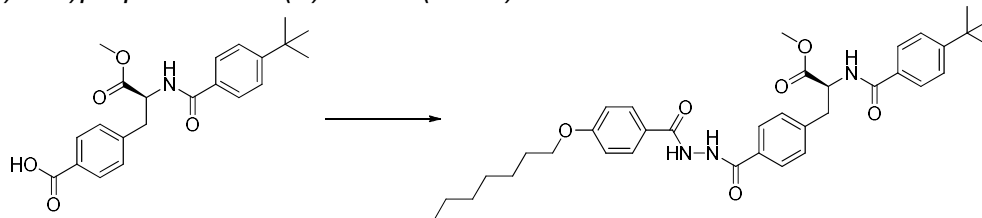
[0268] O Composto 75 foi preparado a partir de cloridrato do 3-amino-4-(4-hidroxifenil)butanoato de (S)-metila utilizando os *Procedimentos gerais* 7, 9, 1, 2, 5, e 4 em sequência.

4-(heptiloxi)benzohidrazida



[0269] A uma solução agitada de ácido 4-(heptiloxi)benzoico (679 mg, 2,87 mmol) em THF (5 mL), foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (559 mg, 3,45 mmol). Depois de agitação à temperatura ambiente por 2 horas, a solução foi adicionada a uma mistura agitada de hidrato de hidrazina (0,729 mL, 5,75 mmol) em THF (2 mL) e agitada por mais 2 horas. A mistura de reação foi despejada sobre água (20 mL) e agitada por 30 minutos. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (2 x 10 mL), depois com acetonitrila (3 mL) para fornecer 0,54 g (71%) de 4-(heptiloxi)benzohidrazida em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{14}H_{22}N_2O_2$: 250,3 encontrado 251,0 $[M+H]^+$, $t_R = 2,05$ minutos. (*Método 4*).

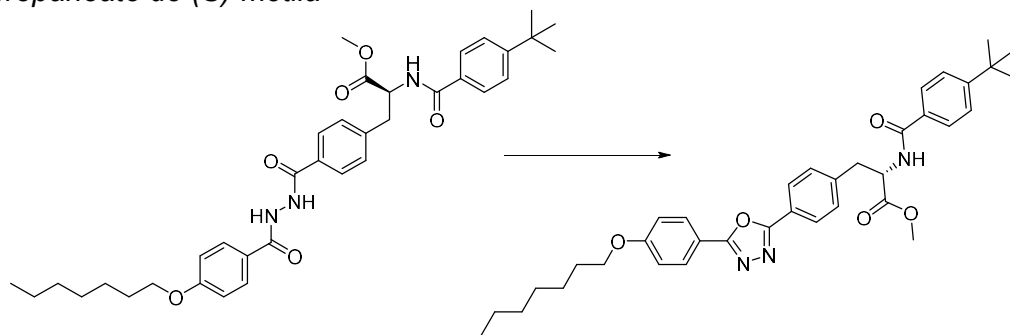
2-(4-(terc-butil)benzamido)-3-(4-(2-(4-(heptiloxi)benzoil)hidrazina-carbonil)fenil)propanoato de (S)-metila (INT-3)



[0270] A uma solução agitada de ácido (S)-4-(2-(4-(terc-butil)benzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)benzoico INT-1 (260 mg, 0,68 mmol) em THF (5 mL), foram adicionados 4-metilmorfolina (0,15 mL, 1,36 mmol) e carbonocloridato de isobutila (0,09 mL, 0,71

mmol). Depois de agitação à temperatura ambiente por 2 horas, 4-(heptiloxi)benzohidrazida (187 mg, 0,75 mmol) foi adicionada e a agitação prosseguiu por outras 2 horas. A mistura de reação foi despejada sobre NaHCO_3 (50 mL) e extraída com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (EA 100% em *iso*-hexanos) para fornecer 297 mg (71%) de 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(2-(4-(heptiloxi)benzoil)hidrazinacarbonil)fenil) propanoato de (*S*)-metila INT-3 em forma de espuma esbranquiçada. LCMS-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6$: 615,8 encontrado 616,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,89$ minutos. (*Método 4*).

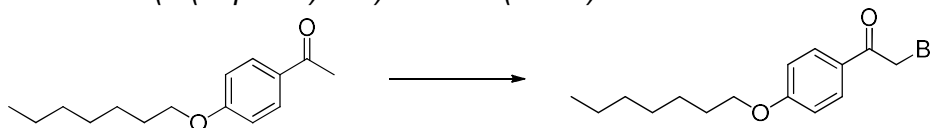
2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila



[0271]A uma solução agitada de 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(2-(4-(heptiloxi)benzoil)hidrazinacarbonil)fenil)propanoato de (*S*)-metila INT-3 (127 mg, 0,21 mmol) e TEA (0,09 mL, 0,62 mmol) em DCM (4 mL), foi adicionado cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidínio (41,8 mg, 0,25 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, depois aquecida para 40 °C por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com NaHCO_3 (15 mL), mexida, dividida através de um disco poroso (*frit*) hidrofóbico e evaporada para fornecer 120 mg (95%) de 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$: 597,8; encontrado 598,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 3,25$ minutos. (*Método 4*).

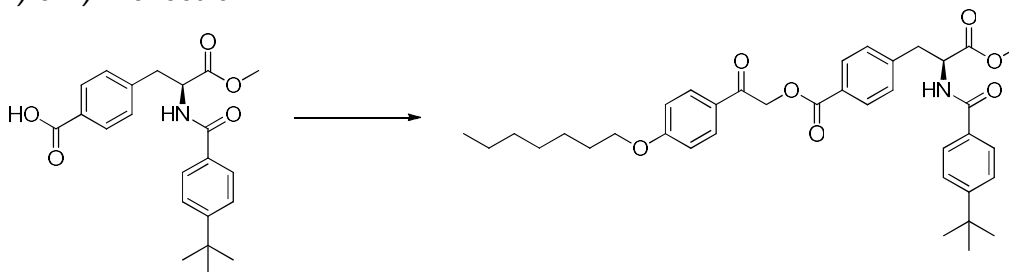
[0272]O Composto 76 foi preparado utilizando 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila e o Procedimento geral 4.

2-bromo-1-(4-(heptiloxi)fenil)etanona (INT-4)



[0273]A uma solução agitada de 1-(4-(heptiloxi)fenil)etanona (500 mg, 2,13 mmol) em THF (8.5 mL) sob nitrogênio, foi adicionado tribrometo de feniltrimetilamônio (842 mg, 2,24 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, filtrada sob vácuo e o sólido capturado, lavado com THF. Os licores combinados foram concentrados para fornecer 919 mg (100%) de 2-bromo-1-(4-(heptiloxi)fenil)etanona INT-4 em forma de óleo amarelo. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₁₅H₂₁BrO₂: 313,2; encontrado 313,0 [M+H]⁺, *t_R* = 2,12 minutos. (*Método 4*).

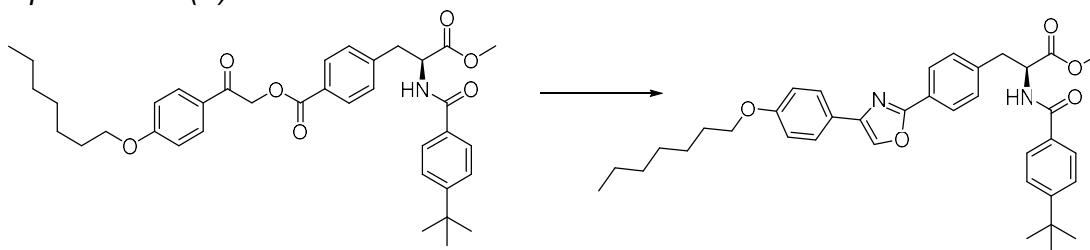
*4-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)benzoato de (*S*)-2-(4-(heptiloxi)fenil)-2-oxoetila*



[0274]Uma solução de 2-bromo-1-(4-(heptiloxi)fenil)etanona, INT-4 (166 mg, 0,45 mmol) em acetonitrila (1 mL) foi adicionada a uma solução de ácido (*S*)-4-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)benzoico INT-1 (190 mg, 0,50 mmol) e TEA (75,0 µl, 0,54 mmol) em acetonitrila (4 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, depois despejada sobre ácido cítrico 0,5 M (30 mL) e extraída com EA (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi triturado com Et₂O (10 mL) e o filtrado concentrado para fornecer 159 mg (49%) de 4-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-

metoxi-3-oxopropil)benzoato de (S)-2-(4-(heptiloxi)fenil)-2-oxoetila em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₇H₄₅NO₇: 615,8; encontrado 616,0 [M+H]⁺, t_R = 2,76 minutos. (*Método 4*).

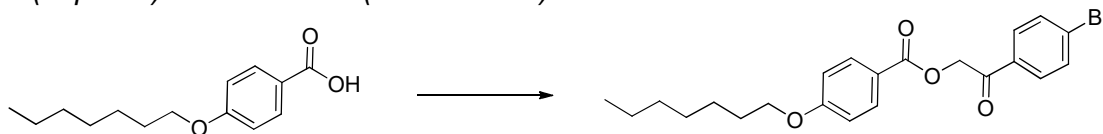
2-(4-(terc-butil)benzamido)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)oxazol-2-il)fenil)propanoato de (S)-metila



[0275]A borotrifluoreto de dietil eterato (33,3 µl, 0,27 mmol), foi adicionado uma mistura de acetamida (763 mg, 12,9 mmol) e 4-(2-(4-(terc-butil)benzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)benzoato de (S)-2-(4-(heptiloxi)fenil)-2-oxoetila (159 mg, 0,26 mmol). A mistura de reação foi agitada a 140 °C por 1 hora. A mistura de reação foi deixada resfriar para a temperatura ambiente, diluída com EA (15 mL) e extraída com NaHCO₃ (3 x 15 mL) e salmoura (15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi recristalizado em Et₂O (5 mL), filtrado e enxaguado com Et₂O. O filtrado foi concentrado para fornecer 55 mg (16%) de 2-(4-(terc-butil)benzamido)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)oxazol-2-il)fenil)propanoato de (S)-metila em forma de óleo laranja. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₇H₄₄N₂O₅: 596,8; encontrado 597,0 [M+H]⁺, t_R = 3,11 minutos. (*Método 4*).

[0276]O Composto 77 foi preparado a partir de 2-(4-(terc-butil)benzamido)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)oxazol-2-il)fenil)propanoato de (S)-metila utilizando o *Procedimento geral 4*.

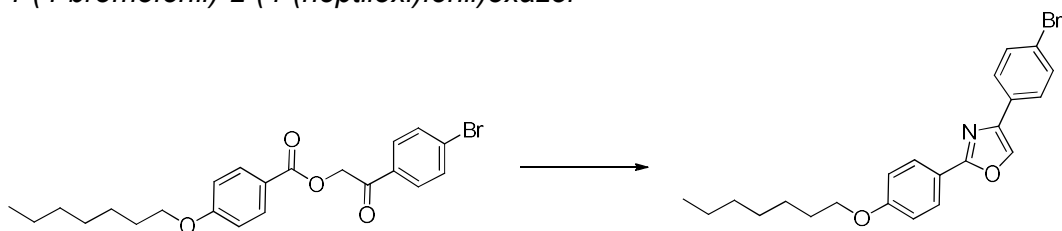
4-(heptiloxi)benzoato de 2-(4-bromofenil)-2-oxoetila



[0277]A uma mistura agitada de ácido 4-(heptiloxi)benzoico (2,0 g, 8,46 mmol) em

acetonitrila (30 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado TEA (1,24 mL, 8,87 mmol) gota a gota. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, despejada sobre ácido cítrico 0,05 M (100 mL) e EA (10 mL), depois agitada por 10 minutos. O precipitado foi isolado por filtração, lavado com água (30 mL) e *iso*-hexanos (2 x 10 mL) depois seco no ar para fornecer 3,8 g (98%) de 4-(heptiloxi)benzoato de 2-(4-bromofenil)-2-oxoetila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₅BrO₄: 433,3; encontrado 455,0/457,0 [M+Na]⁺, t_R = 3,21 minutos. (*Método 4*).

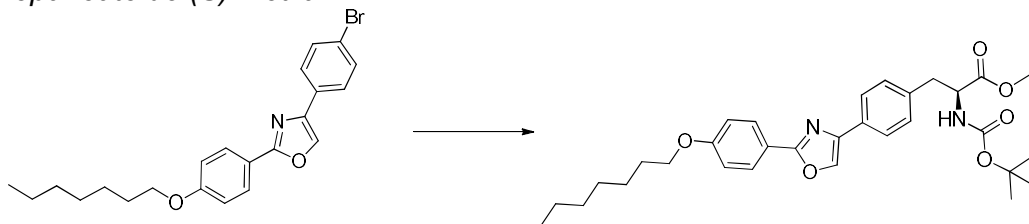
4-(4-bromofenil)-2-(4-(heptiloxi)fenil)oxazol



[0278]A trifluoreto de boro eterato (0,322 mL, 2,5 mmol), foi adicionado 4-(heptiloxi)benzoato de 2-(4-bromofenil)-2-oxoetila (1,0 g, 2,3 mmol) e acetamida (4,91 g, 83,0 mmol) em DCM (10 mL). A mistura de reação foi aquecida para 50 °C, depois para 140 °C por 16 horas e DCM foi removido por destilação. A mistura de reação foi resfriada, diluída com acetonitrila e agitada à temperatura ambiente por 1 hora. O precipitado foi isolado por filtração para fornecer 273 mg (23%) de 4-(4-bromofenil)-2-(4-(heptiloxi)fenil)oxazol em forma de sólido marrom. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₄BrNO₂: 414,3; encontrado 414,0 [M+H]⁺, t_R = 3,00 minutos. (*Método 4*).

2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(4-(heptiloxi)fenil)oxazol-4-

il)fenil)propanoato de (S)-metila

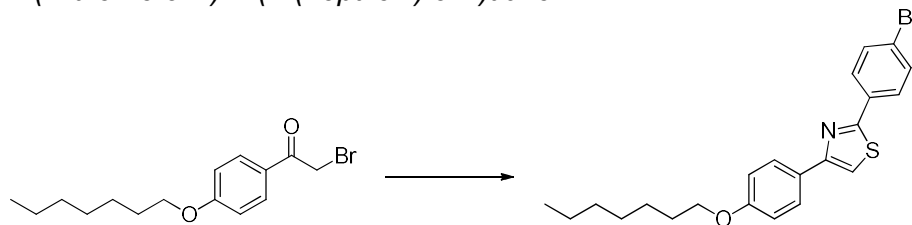


[0279]A zinco (104 mg, 1,59 mmol) agitado em DMF (1,5 mL), foi adicionado iodo

(20,2 mg, 0,08 mmol). Depois que a cor desapareceu, 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoato de (*R*)-metila (175 mg, 0,53 mmol) e mais iodo (20,2 mg, 0,08 mmol) foram adicionados. Após 30 minutos, a mistura foi desgaseificada por borbulhamento através de N₂ e depois tratada com 4-(4-bromofenil)-2-(4-(heptiloxi)fenil)oxazol (220 mg, 0,53 mmol), Pd₂dba₃ (12,2 mg, 0,01 mmol) e diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (10,9 mg, 0,03 mmol), seguidos por THF (1 mL). A mistura de reação foi aquecida para 50 °C por 2 horas, resfriada para a temperatura ambiente e purificada por cromatografia em coluna (gradiente de EA 15-95% em *iso*-hexanos) para fornecer 188 mg (65%) de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(4-(heptiloxi)fenil)oxazol-4-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₁H₄₀N₂O₆: 536,6; encontrado 537,0 [M+H]⁺, t_R = 3,72 minutos. (*Método 11*).

[0280]O Composto 78 foi preparado a partir de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(4-(heptiloxi)fenil)oxazol-4-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila e ácido 4-(*tert*-butil)benzoico utilizando os *Procedimentos gerais* 8, 7 e depois o 4.

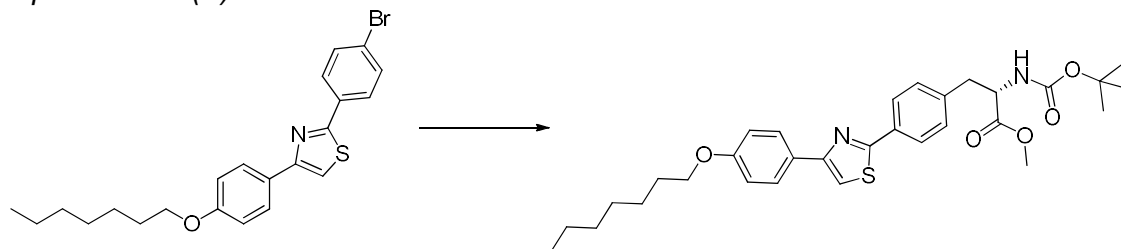
2-(4-bromofenil)-4-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol



[0281]A uma solução agitada de 2-bromo-1-(4-(heptiloxi)fenil)etanona INT-4 (1,37 g, 4,38 mmol) em EtOH (10 mL), foram adicionados 4-bromobenzotioamida (0,95 g, 4,38 mmol) e isopropanol (10 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. O sólido foi isolado por filtração, lavado com EtOH (5 mL), depois extraído em DCM (10 mL) e NaHCO₃ (20 mL) e agitado por 1 hora à temperatura ambiente. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água (2 x 10 mL) e acetonitrila (2 x 4 mL), depois seco para fornecer 1,02 g (52%) de 2-(4-bromofenil)-4-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol em forma de sólido branco microcristalino.

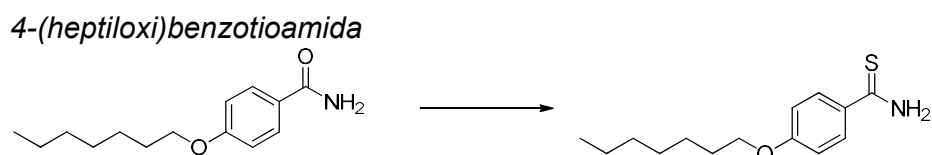
LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{22}H_{24}BrNO_5$: 429,1; encontrado 430,0 $[M+H]^+$, $t_R = 3,20$ minutos. (*Método 4*).

2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila

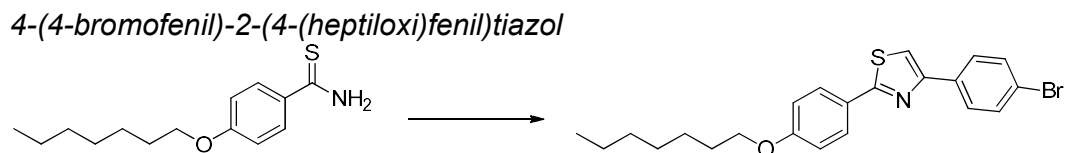


[0282]A uma suspensão agitada de zinco (228 mg, 3,49 mmol) em DMF (2 mL), foi adicionado diiodo (44 mg, 0,17 mmol). Quando a cor foi descarregada, 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoato de (*R*)-metila (382 mg, 1,16 mmol) e mais diiodo (44,2 mg, 0,17 mmol) foram adicionados. Depois de agitação à temperatura ambiente por 30 minutos, a mistura de reação foi desgaseificada por borbulhamento através de N_2 , depois 2-(4-bromofenil)-4-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol (500 mg, 1,16 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (23,8 mg, 0,06 mmol), Pd_2dba_3 (26 mg, 0,03 mmol) e DMF (2 mL) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida para 50 °C por 3 horas, resfriada e purificada por cromatografia em coluna (EA 10-80% em *iso*-hexanos) para fornecer 620 mg (96%) de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{31}H_{40}N_2O_5S$: 552,3; nenhum íon observado, $t_R = 3,37$ minutos. (*Método 4*).

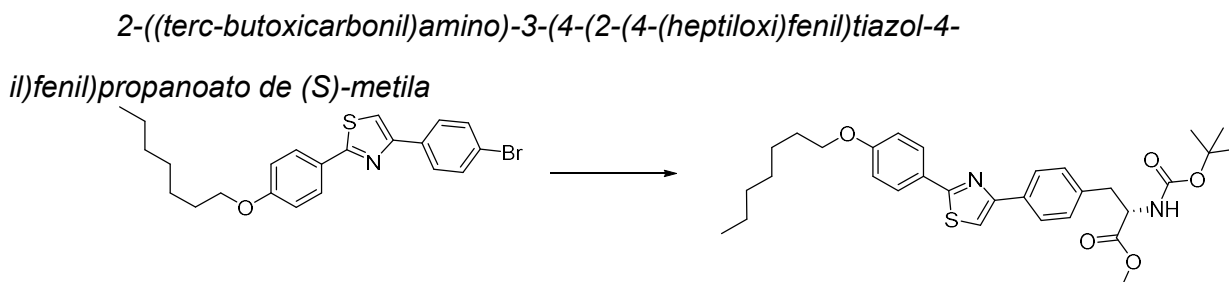
[0283]O Composto 79 foi preparado a partir de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila e ácido 4-(*terc*-butil)benzoico utilizando os *Procedimentos gerais* 8, 7 depois o 4.



[0284]A uma suspensão agitada de 4-(heptiloxi)benzamida (1,24 g, 5,29 mmol) em DME (20 mL) e THF (10 mL), foi adicionado 2,4-dissulfeto de 2,4-bis(4-fenoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (2,80 g, 5,29 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi concentrada em sílica e purificada por cromatografia em coluna (EA 0-60% em *iso*-hexanos) para fornecer 1,4 g (62%) de 4-(heptiloxi)benzotioamida em forma de sólido amarelo ceroso. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₄H₂₁NOS: 251,4; encontrado 252,0 [M+H]⁺, t_R = 3,13 minutos. (*Método 6*).



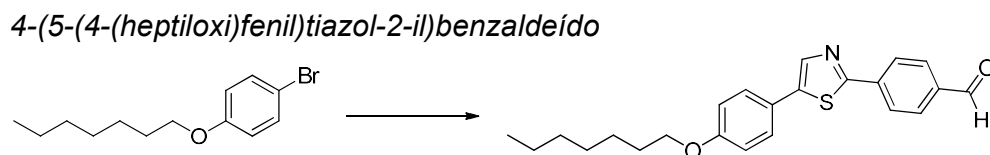
[0285]A uma mistura agitada de 4-(heptiloxi)benzotioamida (1,30 g, 5,17 mmol) em isopropanol (20 mL), foi adicionada 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (1,44 g, 5,17 mmol). O precipitado foi coletado por filtração e lavado com EtOH (2 x 5 mL). O bolo filtrado foi transformado em pasta com NaHCO₃ (2 x 20 mL), água (2 x 20 mL), depois EtOH (2 x 5 mL) e seco para fornecer 926 mg (41%) de 4-(4-bromofenil)-2-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol em forma de pó amarelo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₄BrNOS: 429,1; encontrado 430,0 [M+H]⁺, t_R = 3,41 minutos. (*Método 4*).



[0286]A uma mistura agitada de zinco (182 mg, 2,79 mmol) em DMF (2 mL) ,foi adicionado diiodo (35,4 mg, 0,14 mmol). Quando a cor foi descarregada, mais diiodo (35,4 mg, 0,14 mmol) e 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoato de (*R*)-metila (306 mg, 0,93 mmol) foram adicionados. Após 30 minutos, DMF (1 mL) foi

adicionado and a mistura desgaseificada por borbulhamento através de N₂. À mistura de reação, foram adicionados 4-(4-bromofenil)-2-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol (400 mg, 0,93 mmol), Pd₂dba₃ (21 mg, 0,02 mmol) e dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (19 mg, 0,05 mmol), a mistura foi desgaseificada mais depois aquecida para 50 °C por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada e purificada por cromatografia em coluna (EA 10-80% em *iso*-hexanos). O produto obtido foi extraído em DCM (4 mL), lavado com água (20 mL) e seco através de um disco poroso hidrofóbico. As fases orgânicas foram suspensas em ACN (4 mL) e concentradas para fornecer 432 mg (83%) de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol-4-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila em forma de espuma amarela. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₁H₄₀N₂O₅S: 552,7; nenhum íon observado, t_R = 3,36 minutos. (*Método 4*).

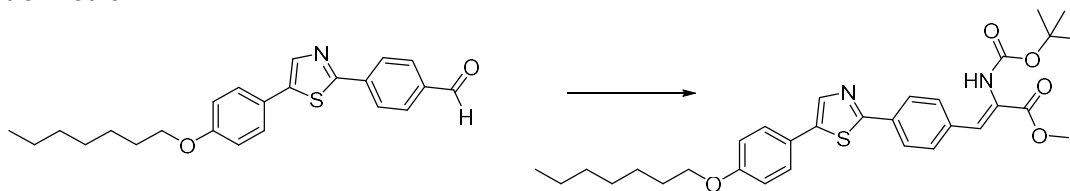
[0287]O Composto 80 foi preparado a partir de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol-4-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila e ácido 4-(*tert*-butil)benzoico utilizando os *Procedimentos gerais 8, 7* depois o *4*.



[0288]A uma suspensão agitada de 4-(tiazol-2-il)benzaldeído (349 mg, 1,84 mmol), triciclohexilfosfina (27 mg, 0,07 mmol), ácido piválico (64,2 µl, 0,55 mmol), carbonato de potássio (382 mg, 2,77 mmol) e acetato de paládio (II) (8 mg, 0,04 mmol) em DMA (5,15 mL) sob nitrogênio, foi adicionada uma solução de 1-bromo-4-(heptiloxi)benzeno (500 mg, 1,84 mmol) em DMA (1 mL). A mistura de reação foi evacuada e purgada 3 vezes com nitrogênio, depois aquecida a 100 °C por 6 horas. Quando resfriada, a mistura de reação foi diluída com EA (40 mL), lavada com água (3 x 40 mL) e salmoura (40 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer um sólido verde amarronzado. O produto bruto

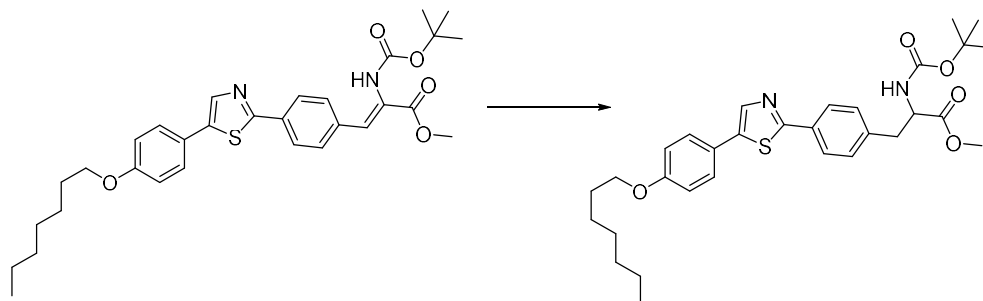
foi purificado por cromatografia (EA 0-50% em hexanos) para fornecer 270 mg (37%) de 4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol-2-il)benzaldeído em forma de sólido amarelo iridescente. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₅NO₂S: 379,5; encontrado 380,0 [M+H]⁺, t_R = 2,99 minutos. (*Método 8*).

2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol-2-il)fenil)acrilato de metila



[0289]A uma mistura agitada de 1,1,3,3-tetrametilguanidina (86 µl, 0,69 mmol) foi adicionada a uma suspensão de 4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol-2-il)benzaldeído (260 mg, 0,685 mmol) e 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metila (185 mg, 0,62 mmol) em THF anidro (10 mL) sob nitrogênio, a -70 °C. A mistura de reação foi agitada a -70 °C por 1 hora, depois à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (50 mL), lavada com água (50 mL), passada através de um cartucho de separação de fases e a fase orgânica foi concentrada sob vácuo para fornecer um sólido amarelo. O sólido foi triturado com EA/EtOH (20 mL) e o sólido coletado lavado com EtOH (10 mL) e Et₂O para fornecer 284 mg (79%) de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol-2-il)fenil)acrilato de metila em forma de sólido amarelo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₁H₃₈N₂O₅S: 550,7; encontrado 551,0 [M+H]⁺, t_R = 3,11 minutos. (*Método 8*).

2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol-2-il)fenil)propanoato de metila

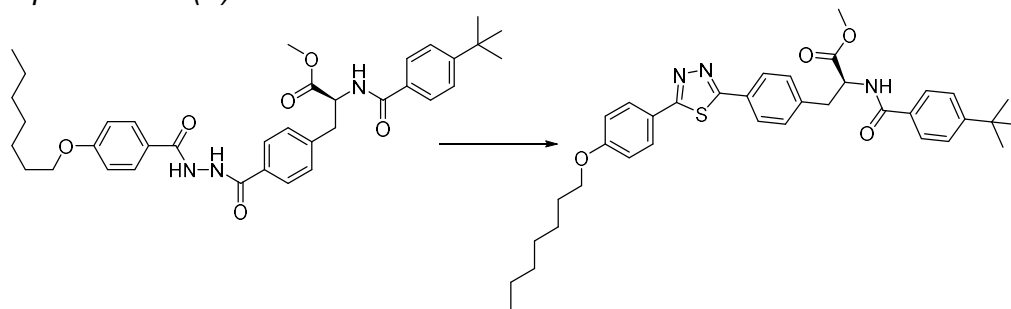


[0290] Uma mistura agitada de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil) tiazol-2-il)fenil)acrilato de metila (50 mg, 0,091 mmol) dissolvido em dioxano (5 mL) foi hidrogenada usando um hidrogenador H-Cube (Pd/C 10%, 30 x 4 mm, cheio de hidrogênio, 40 °C, 1 mL/minuto). A mistura de reação foi concentrada sob vácuo fornecendo 21 mg (29%) de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil) tiazol-2-il)fenil)propanoato de metila em forma de sólido amarelo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₁H₄₀N₂O₅S: 552,7; encontrado 553,0 [M+H]⁺, t_R = 1,85 minutos. (*Método 8*).

[0291] O Composto 81 foi preparado a partir de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil) tiazol-2-il)fenil)propanoato de metila e cloreto de 4-(*tert*-butil)benzoíla utilizando os *Procedimentos gerais 8*, 3 depois o 4.

[0292] O Composto 82 foi preparado de maneira semelhante ao Composto 81 utilizando 4-(2-(4-(heptiloxi)fenil) tiazol-5-il)benzaldeído no lugar de 4-(5-(4-(heptiloxi)fenil) tiazol-2-il)benzaldeído.

2-(4-(tert-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)propanoato de (S)-metila



[0293] Preparado utilizando o INT-3: A uma solução agitada de 2,4-dissulfeto de

2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (65,7 mg, 0,16 mmol) em THF (3 mL), foi adicionado o INT-3, 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(2-(4-(heptiloxi)benzoil)hidrazinacarbonil)fenil)propanoato de (*S*)-metila (100,0 mg, 0,16 mmol) e a mistura foi aquecida para 65 °C. Depois de 1 hora, a mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (EA 10-100% em *iso*-hexanos) para fornecer 37,0 mg (29%) de 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila em forma de sólido amarelo. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₃₆H₄₃N₃O₄S: 613,8; nenhum íon observado, *t_R* = 3,31 minutos. (*Método 4*).

[0294]O Composto 83 foi preparado a partir de 2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila utilizando o *Procedimento geral 4*.

[0295]O Composto 84 foi preparado utilizando 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol, ácido (4-(heptiloxi)fenil)borônico e o INT-13 empregando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8* em sequência.

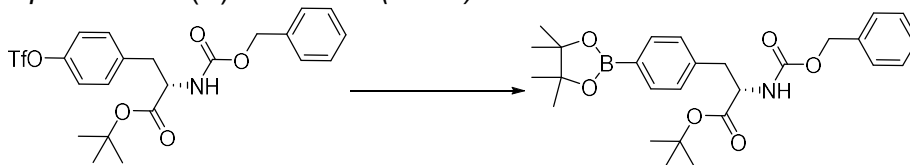
2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila (INT-5)



[0296]Preparado utilizando o *Procedimento geral 9*: Uma solução agitada de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila hidratado (25 g, 64,2 mmol) em DCM (100 mL) foi tratada com sulfato de magnésio (4,01 g, 33,7 mmol). Depois de 15 minutos, a mistura foi filtrada e lavada com DCM (2 x 20 mL). As fases orgânicas foram tratadas com *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (17,41 g, 134,7 mmol) e agitadas. Essa solução foi tratada com 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(((trifluorometil)sulfonil)metanossulfonamida (26,44 g, 74,01 mmol) e a mistura foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi tratada com

água (50 mL) e NaHCO₃ aquoso saturado (20 mL) e agitada vigorosamente por 10 minutos. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada mais com NaHCO₃ aquoso saturado (2 x 50 mL), água (50 mL) e NaHCO₃ aquoso saturado (50 mL) e concentrada. O composto foi purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 26,85 g (79%) de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-5. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₄F₃NO₇S: 503,1; encontrado 526,1 [M + Na]⁺, t_R = 4,12 minutos (*Método 3*).

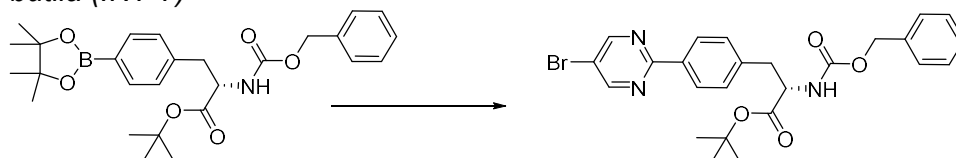
2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila (INT-6)



[0297]Uma solução de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-5 (26,85 g, 53,4 mmol), acetato de potássio (15,71 g, 160,1 mmol), bis-pinacolatoborano (27,1 g, 106,7 mmol) e DMSO (100 mL) foi degaseificada com fluxo constante de gás nitrogênio por 5 minutos. A essa solução, foi adicionado PdCl₂(dppf) (1,95 g, 2,67 mmol) e a solução foi degaseificada mais e mantida sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi aquecida a 100 °C por 18 horas, depois resfriada para a temperatura ambiente, diluída com EA (50 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (20 mL), água (3 x 30 mL), seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 11,10 g (41%) de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-6 em forma de óleo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₇H₃₆BNO₆: 481,3; encontrado 504,3 [M+Na]⁺, t_R = 4,21 minutos (*Método 3*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,42 – 7,11 (m, 6H), 4,98 (s, 2H), 4,22 – 4,08 (m, 1H), 3,03 (dd, *J* = 13,7;

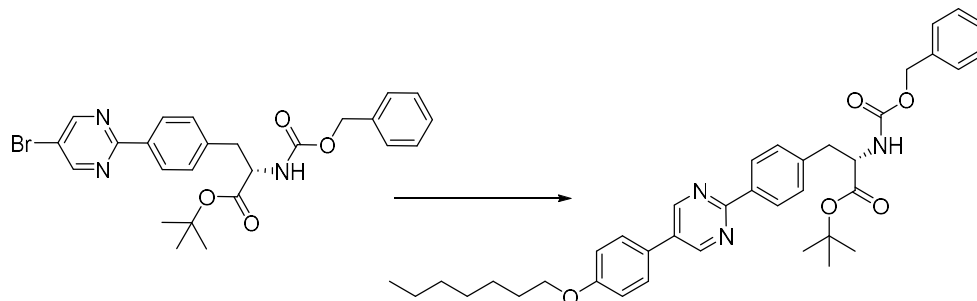
5,2 Hz, 1H), 2,85 (dd, $J = 13,6; 10,1$ Hz, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,30 (s, 9H), 1,22 – 1,13 (m, 6H).

2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil) propanoato de (S)-terc-butila (INT-7)



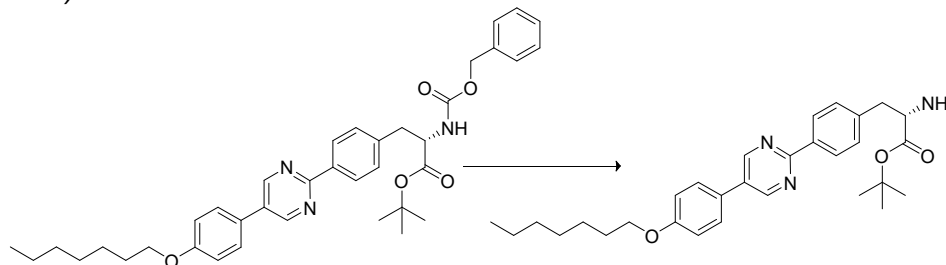
[0298]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*: Uma mistura agitada de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de (S)-terc-butila, INT-6 (21,7 g, 45,0 mmol) e 5-bromo-2-iodopirimidina (15,4 g, 54,0 mmol) em dioxano (400 mL) com carbonato de sódio decahidratado (25,7 g, 90 mmol) em água (100 mL) foi desgaseificada. PdCl₂(dppf) (0,99 g, 1,4 mmol) foi adicionado e a mistura foi desgaseificada mais, depois aquecida ao refluxo por 5 horas. A mistura foi deixada resfriar enquanto era agitada durante a noite. A mistura foi despejada sobre água (1 L) e EA (300 mL) e foi agitada por 30 minutos. A mistura foi filtrada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída ainda com EA (2 x 200 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 100 mL), depois com salmoura (50 mL), seca com MgSO₄ e concentrada. A cromatografia em coluna (EA / hexanos) forneceu 14,84 g (63%) de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)propanoato de (S)-terc-butila, INT-7. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₂₆BrN₃O₄: 511,1; encontrado 534,0 [M + Na]⁺, t_R = 2,97 minutos (*Método 11*).

2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (S)-terc-butila (INT-8)



[0299]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*: Uma solução agitada de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-7 (759 mg, 1,48 mmol), ácido 4-(heptiloxi)fenilborônico (455 mg, 1,93 mmol) e bicarbonato de sódio (311 mg, 3,70 mmol) em acetonitrila (5 mL), THF (5 mL) e água (4 mL) foi desgaseificada com N₂ por 5 minutos. Pd(dppf)Cl₂ (108 mg, 0,15 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida para 110 °C no micro-ondas por 50 minutos. A reação foi diluída com EA e água, depois filtrada. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (EA / hexanos) para fornecer 591 mg (62%) de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-8 em forma de sólido amarelo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₈H₄₅N₃O₅: 623,8; nenhum m/z observado, t_R = 3,42 minutos (*Método 8*).

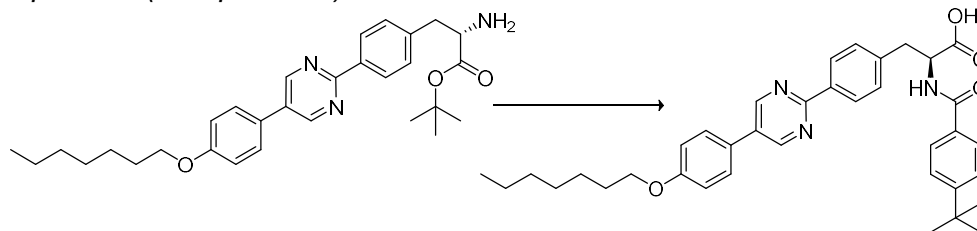
2-amino-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (S)-terc-butila (INT-9)



[0300]A uma solução agitada de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-8 (591 mg, 0,95 mmol) em EA (25 ml), foi adicionado Pd/C (101 mg, 0,09 mmol) e a suspensão foi desgaseificada com H₂. A mistura foi agitada vigorosamente sob atmosfera de H₂

durante a noite, depois filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado para fornecer 405 mg (83%) de 2-amino-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-9. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $C_{30}H_{39}N_3O_3$: 489,3; encontrado: 490,2 $[M+H]^+$, t_R = 2,35 minutos (*Método 8*).

Ácido (*S*)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico (Composto 85)

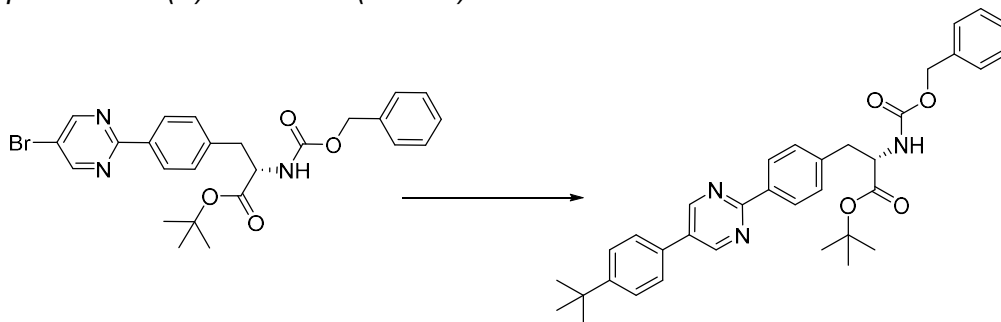


[0301]Uma solução agitada de 2-amino-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-9 (1,34 g, 2,74 mmol) e ácido 4-(*terc*-butil)benzoico (0,54 g, 3,01 mmol) em DMF (5 mL) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,01 ml, 5,47 mmol) foi tratada com HATU (1,09 g, 2,87 mmol). Após agitação por 1 hora, a mistura foi tratada com água (60 mL) e *iso*-hexanos (20 mL) e agitada por 1 hora. O produto foi coletado por filtração, lavado com água (3 x 10 mL), depois com *iso*-hexanos (10 mL) e seca no forno a vácuo. O éster foi extraído em DCM (5 mL) e tratado com TFA (5 mL). Depois de 2 horas, a mistura foi tratada com tolueno (5 mL) e evaporada. O resíduo foi extraído em DMSO (6 mL) depois tratado com água (20 mL) e agitado por 1 hora. O produto foi coletado por filtração, lavado com água (3 x 15 mL), depois com acetonitrila (2 x 5 mL) e seco no forno a vácuo para fornecer 1,40 g (85%) de ácido (*S*)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi) fenil) pirimidin-2-il) fenil)propanoico, o Composto 85, em forma de sólido branco. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para $C_{37}H_{43}N_3O_4$: 593,3; encontrado: 594,0 $[M+H]^+$, t_R = 11,18 minutos (*Método 9*) e 97% e.e. (*Método quiral*). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,79 (br, s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,45 – 8,27 (m, 2H), 7,89 – 7,69 (m, 4H), 7,57 – 7,38 (m, 4H), 7,18 – 7,02 (m, 2H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 1,80

– 1,68 (m, 2H), 1,48 – 1,20 (m, 17H), 0,96 – 0,82 (m, 3H).

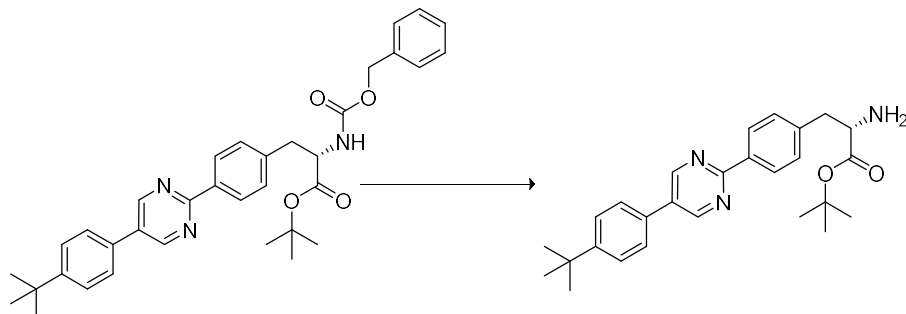
[0302] Os Compostos 86 – 102, 104 – 158 e 296 foram preparados a partir de 2-amino-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-8 utilizando os *Procedimentos gerais* 3 ou 7 seguido pelo 4 ou 8.

2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(*terc*-butil)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila (INT-10)



[0303] Preparado utilizando o *Procedimento geral* 10: Uma solução agitada de (2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-7 (0,96 g, 1,86 mmol), ácido (4-(*terc*-butil)fenil)borônico (0,43 g, 2,42 mmol) e bicarbonato de sódio (0,39 g, 4,66 mmol) em acetonitrila (5 ml), THF (5 ml) e água (5 ml) foi degaseificada com N₂ por 5 minutos. Pd(dppf)Cl₂ (0,136 g, 0,186 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida para 110 °C no micro-ondas por 45 minutos. A reação foi diluída com EA (50 mL) e filtrada através de celite. A fase orgânica foi lavada com água (100 mL) e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (EA / isohexanos) para fornecer 757 mg (70%) de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(*terc*-butil)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-10 em forma de pó branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₅H₃₉N₃O₄: 565,3; nenhum m/z observado, t_R = 3,39 minutos (*Método* 8).

2-amino-3-(4-(5-(4-(*terc*-butil)fenil)pirimidin-2-il)fenil)-propanoato de (*S*)-*terc*-butila (INT-11)



[0304]A uma solução agitada de 2-(((benziloxy)carbonil)amino)-3-(4-(5-(4-(*terc*-butil)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de(*S*)-*terc*-butila, INT-10 (757 mg, 1,34 mmol) em EA (100 ml), foi adicionado Pd/C (142 mg, 0,13 mmol) e a suspensão foi desgaseificada com H₂. A mistura foi agitada vigorosamente sob atmosfera de H₂ durante a noite, depois filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado para fornecer 532 mg (88%) de 2-amino-3-(4-(5-(4-(*terc*-butil)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-11. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₇H₃₃N₃O₂: 431,3; encontrado: 432,0 [M+H]⁺, t_R = 2,01 minutos (*Método 4*).

[0305]Os Compostos 159 – 181 foram preparados a partir de 2-amino-3-(4-(5-(4-(*terc*-butil)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila, INT-11 utilizando os *Procedimentos gerais 3* ou *7* seguido pelo *4* ou *8*.

[0306]O Composto 182 pode ser preparado em uma maneira análoga à do Composto 165 partindo de 2-(((benziloxy)carbonil)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanoato de (*S*)-*terc*-butila.

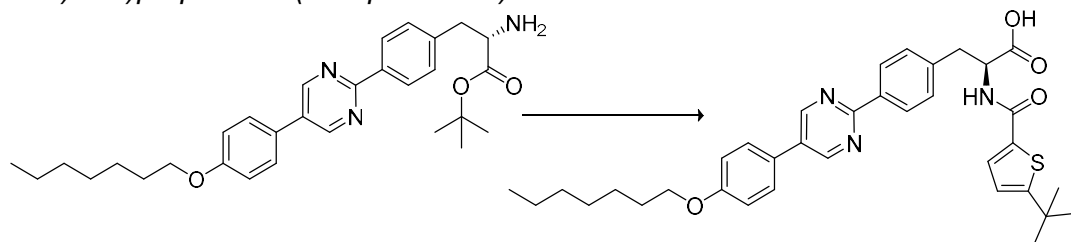
[0307]O Composto 183 foi preparado a partir de ácido (*S*)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)-2-(4-hidroxibenzamido)propanoico, o Composto 114 utilizando o *Procedimento geral 13*.

[0308]O Compostos 184 – 190 foram preparados a partir de (2-amino-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de(*S*)-*terc*-butila, INT-9 utilizando os *Procedimentos gerais 13* e *8* em sequência.

[0309]O Composto 191 pode ser preparado em uma maneira análoga à do Composto 85 partindo de 2-(((benziloxy)carbonil)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanoato

de (*S*)-*tert*-butila.

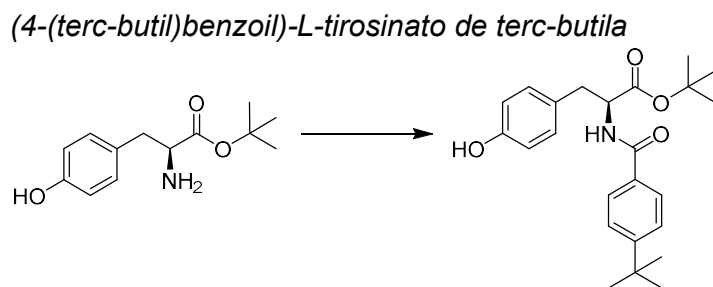
Ácido (*S*)-2-(5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico (Composto 192)



[0310]Uma solução agitada de 2-amino-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-*tert*-butila, INT-9 (5,50 g, 11,23 mmol) e ácido 5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carboxílico (2,13 g, 11,57 mmol) em DMF (50 mL) e DIEA (6,22 mL, 33,70 mmol) foi tratada em porções com HATU (4,48 g, 11,79 mmol). Após agitação por 1 hora, a mistura foi tratada com água (200 mL) e *iso*-hexanos (20 mL), depois agitada por 10 minutos. O produto foi coletado por filtração, lavado com *iso*-hexanos (2 x 30 mL), água (2 x 50 mL), depois com MeOH (20 mL) e *iso*-hexanos (30 mL). O éster foi extraído em DCM (50 mL) e tratado com TFA (10 mL). Depois de 1 hora, mais TFA (15 mL) foi adicionado. Depois de outras 5 horas, a mistura foi tratada com tolueno (20 mL) e concentrada. O resíduo foi lavado com acetonitrila (25 mL), depois extraído em DMSO (20 mL) e em seguida tratado com água (100 mL) e agitado por 1 hora. O produto foi coletado por filtração, lavado com água (4 x 50 mL) depois com acetonitrila (3 x 30 mL) e seco em um forno a vácuo para fornecer 5,30 g (75%) de ácido (*S*)-2-(5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico, o Composto 192 em forma de sólido esbranquiçado. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₅H₄₁N₃O₄S: 599,3; nenhum m/z observado, *t_R* = 11,10 minutos (*Método 10*). A pureza quiral era de 98% e.e. (*Método quiral*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,87 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,47 – 8,17 (m, 2H), 7,96 – 7,71 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,29 (m, 2H), 7,26 – 7,02 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,79 – 4,48 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H),

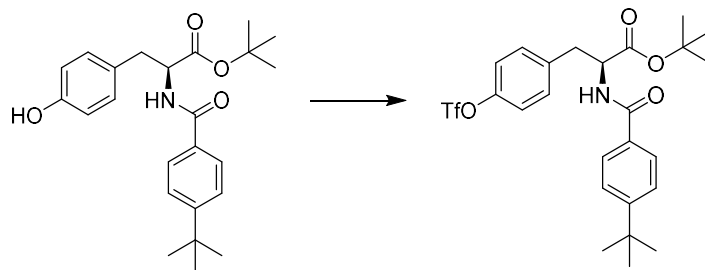
3,27 (dd, $J = 13,9, 4,5$ Hz, 1H), 3,12 (dd, $J = 13,9; 10,6$ Hz, 1H), 1,90 – 1,58 (m, 2H), 1,58 – 1,01 (m, 17H), 1,01 – 0,69 (m, 3H).

[0311]O Composto 193 pode ser preparado em uma maneira análoga à do Composto 192 partindo de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanoato de (*R*)-*tert*-butila.



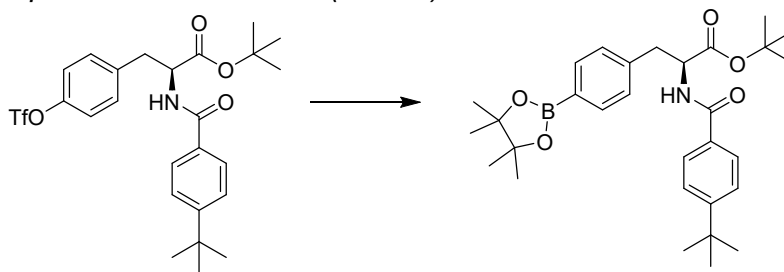
[0312]Preparado utilizando o *Procedimento geral 7*. Em uma solução de ácido 4-(*tert*-butil)benzoico (8,3 g, 46,4 mmol) em DMF (100 mL), foram colocados HATU (19,2 g, 50,6 mmol), TEA (17,6 mL, 126,4 mmol) e 2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoato de (*S*)-*tert*-butila (10,0 g, 42,1 mmol). Depois de 5 horas, a mistura de reação foi diluída com EA, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, depois seca (Na₂SO₄), concentrada e purificada por cromatografia (EA/hexanos) para fornecer 12,9 g (69%) de 4-(*tert*-butil)benzoil)-*L*-tirosinato de *tert*-butila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₃₁NO₄: 397,5; nenhum m/z observado, $t_R = 3,59$ minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,04 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 6,78 – 6,70 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,91 (dt, $J = 7,5; 5,6$ Hz, 1H), 3,15 (qd, $J = 14,0; 5,6$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (s, 9H).

(S)-2-(4-(tert-butil)benzamido)-3-(4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)propanoato de tert-butila (INT-12)



[0313]Preparado utilizando o *Procedimento geral 9*. Em uma solução de (4-(*tert*-butil)benzoil)-L-tirosinato de *tert*-butila (8.0 g, 17.9 mmol), foram colocados DIEA (3,7 mL, 1,2 mmol) e *N*-fenilbis(trifluorometanossulfonimida) (7,0 g, 19,7 mmol). Após agitação por 36 horas, a mistura de reação foi diluída com DCM, depois lavada com ácido cítrico aquoso 10% e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para fornecer 9,5 g (100%) (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)propanoato de *tert*-butila, INT-12, que foi usado sem purificação adicional. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₅H₃₀F₃NO₆S: 529,6; nenhum m/z observado, *t_R* = 4,42 minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,94 (dt, J = 6,9; 5,9 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (s, 9H).

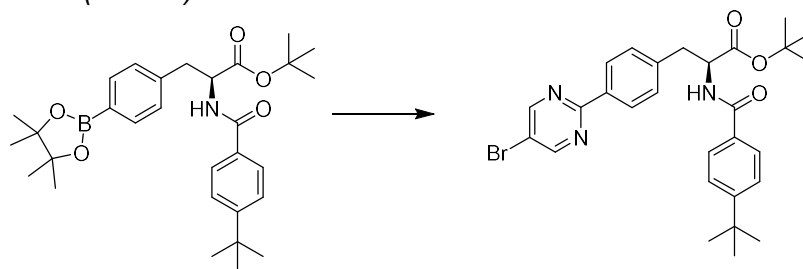
(S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *tert*-butila (INT-13)



[0314]Em uma solução desgaseificada de (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)propanoato de *tert*-butila, INT-12 (9,5 g, 24 mmol), KOAc (7,0 g, 72 mmol) e bis-pinacolatoborano (9,1 g, 36 mmol) em DMSO (20 mL), foi colocado Pd(dppf)Cl₂ (0,87 g, 1 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C

por 12 horas sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi diluída com EA, depois lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e H₂O. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 7,2 g (60%) de (S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butila, INT-13. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₀H₄₂BN₂O₅: 507,5; nenhum m/z observado, t_R = 4,53 minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,05 – 4,92 (m, 1H), 3,27 (qd, J = 13,7, 5,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,36 (m, 21H).

(S)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)propanoato de *terc*-butila (INT-14)

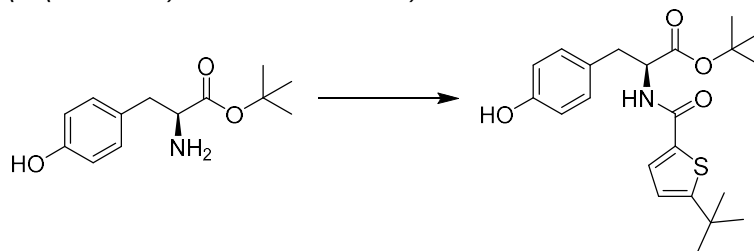


[0315]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*. Em uma solução degaseificada de (S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butila, INT-13 (1,0 g, 2,0 mmol), Na₂HCO₃ (420 mg, 3,9 mmol) e 5-bromo-2-iodopirimidina (615 mg, 2,2 mmol) em MeCN/THF/H₂O 2/2/1, foi colocado Pd(dppf)Cl₂ (140 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 110 °C por 1 hora em um reator de micro-ondas. A mistura de reação foi concentrada, dissolvida em DCM e lavada com H₂O. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 630 mg (58%) de (S)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)propanoato de *terc*-butila, INT-14. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₃₂BrN₄O₃: 538,5; nenhum m/z observado, t_R = 4,66 minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,84 – 8,78 (s, 2H), 8,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,75 – 7,64 (m, 2H),

7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 12,9; 7,1 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,10 – 4,94 (m, 1H), 3,43 – 3,20 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (s, 9H).

[0316] Os Compostos 194 – 236 foram preparados a partir de (S)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)propanoato de *tert*-butila, INT-14 utilizando os *Procedimentos gerais 10 e 8* em sequência.

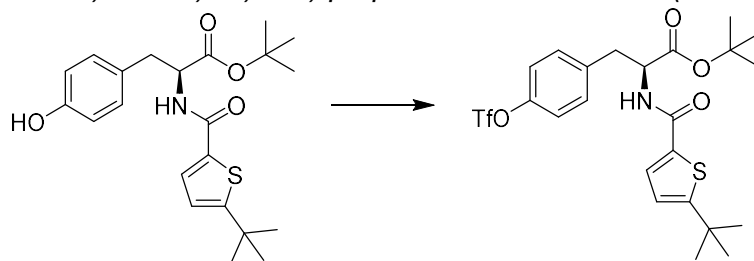
(5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carbonil)-L-tirosinato de *tert*-butila



[0317] Preparado utilizando o *Procedimento geral 7*. Em uma solução de ácido 5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carboxílico (1,93 g, 10,0 mmol) em DMF (20 mL), foram colocados HATU (4,56 g, 12,0 mmol) e TEA (4,18 mL, 30,0 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos e 2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoato de (S)-*tert*-butila (2,37 g, 10,0 mmol) foi adicionado. Depois de 1 hora, a mistura de reação foi despejada em 400 mL de água gelada e o sólido foi filtrado. O sólido foi dissolvido em DCM e EA, seco com MgSO₄, concentrado e purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 3,6 g (89%) de (5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carbonil)-L-tirosinato de *tert*-butila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₉NO₄S: 403,2; encontrado: 426,1 [M+Na]⁺, t_R = 9,07 minutos (*Método 2*).

(S)-2-(5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-

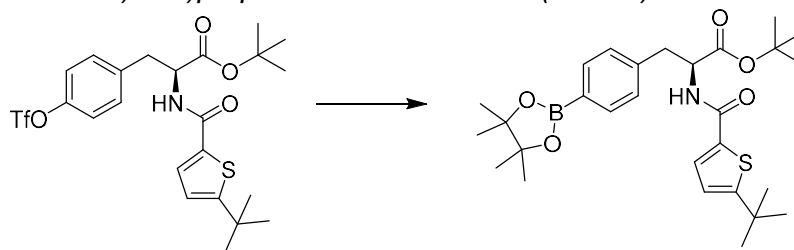
((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)propanoato de *tert*-butila (INT-15)



[0318] Preparado utilizando o *Procedimento geral 9*. Em uma solução de (5-(*tert*-

butil)tiofeno-2-carbonil)-L-tirosinato de *terc*-butila (3,52 g, 8,72 mmol), foram colocados DIEA (4,56 mL, 26,17 mmol) e *N*-fenilbis(trifluorometanossulfonimida) (3,27 g, 9,16 mmol). Depois de agitação por 18 horas, a mistura de reação foi diluída com DCM, depois lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia para fornecer 4,10 g (87.6%) de (*S*)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(((trifluorometil) sulfonil)oxi)fenil)propanoato de *terc*-butila, INT-15. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₂₈F₃NO₆S₂: 535,1; nenhum m/z observado, *t*_R = 4,22 minutos (*Método 3*).

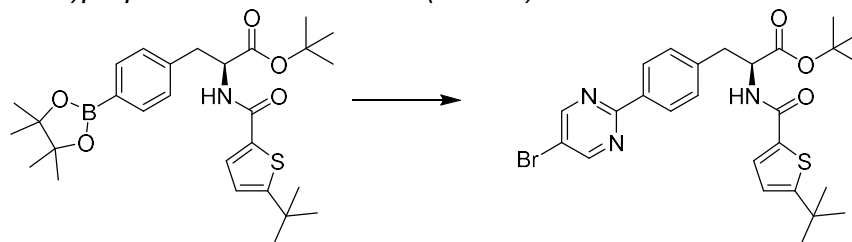
(*S*)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butila (INT-16)



[0319]Em uma solução degaseificada de (*S*)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)propanoato de *terc*-butila, INT-15 (3,89 g, 7,26 mmol), KOAc (2.14 g, 21.79 mmol) e bis-pinacolatoborano (2,40 g, 9,44 mmol) em DMSO (50 mL), foi colocado Pd(dppf)Cl₂ (0,27 g, 0,36 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 18 horas sob atmosfera de N₂. A mistura de reação foi despejada em 600 mL de água gelada e o sólido foi filtrado. O precipitado foi diluído com EA, seco com MgSO₄, concentrado e purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 3,68 g (99%) de (*S*)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butila, INT-16. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₄₀BNO₅S: 513,3; nenhum m/z observado, *t*_R = 4,51 minutos (*Método 3*).

(*S*)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-

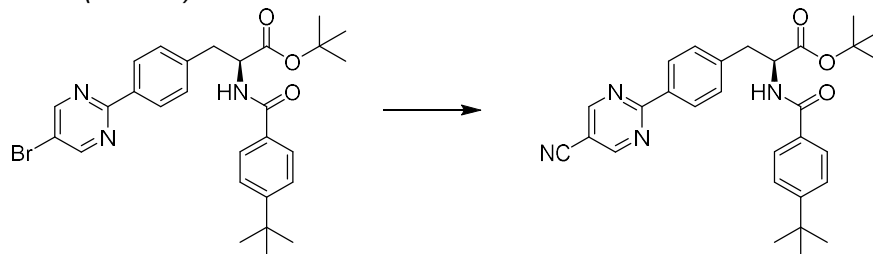
carboxamido)propanoato de *terc-butila* (INT-17)



[0320]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*. Em uma solução desgaseificada de (*S*)-2-(5-(*terc-butil*)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc-butila*, INT-16 (510 mg, 1,0 mmol) e 5-bromo-2-iodopirimidina (570 mg, 2,0 mmol) em MeCN/THF/NaHCO₃ aquoso saturado 2/2/1 (10 mL), foi colocado Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,4 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 120 °C por 1 hora em um reator de micro-ondas. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e EA (50 mL) e filtrada através de Celite. A camada aquosa foi extraída com EA (3 x 30 mL) e a camada orgânica combinada foi seca com MgSO₄, concentrada e purificada por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer 342 mg (63%) de (*S*)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-2-(5-(*terc-butil*)tiofeno-2-carboxamido)propanoato de *terc-butila*, INT-17. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₃₀BrN₃O₃S: 543,1; encontrado: 488,0 [M-tBu+H]⁺, t_R = 10,95 minutos (*Método 2*).

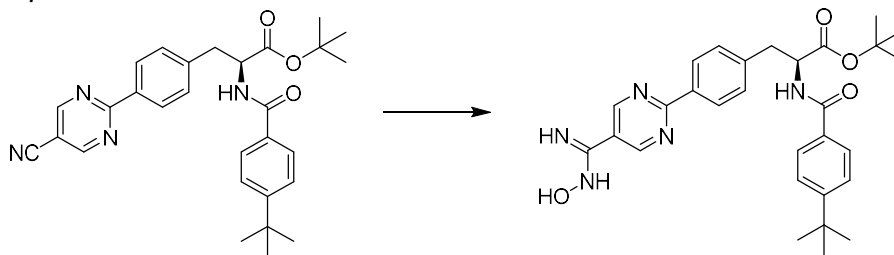
[0321]Os Compostos 237 - 247 foram preparados a partir de (*S*)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-2-(5-(*terc-butil*)tiofeno-2-carboxamido)propanoato de *terc-butila*, INT-17 utilizando os *Procedimentos gerais 10 e 8* em sequência.

(*S*)-2-(4-(*terc-butil*)benzamido)-3-(4-(5-cianopirimidin-2-il)fenil)-propanoato de *terc-butila* (INT-18)



[0322]Preparado utilizando o *Procedimento geral 1*. Em uma solução degaseificada de (S)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)propanoato de *tert*-butila, INT-14 (100 mg, 0,190 mmol) e Zn(CN)₂ (44 mg, 0,370 mmol) em NMP (5 mL), foi colocado Pd(Ph₃)₄ (2 mg, 0,002 mmol). A mistura foi aquecida por 45 minutos a 80 °C em um reator de micro-ondas, depois particionada entre DCM e H₂O. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia (EA/ hexanos) para fornecer 75 mg (84%) de (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-cianopirimidin-2-il)fenil)propanoato de *tert*-butila, INT-18. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₂N₄O₃: 484,60; nenhum m/z observado, *t*_R = 4,17 minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (s, 2H), 8,38 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 13,1; 8,0 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 34,5 Hz, 9H), 1,26 (d, J = 21,0 Hz, 9H).

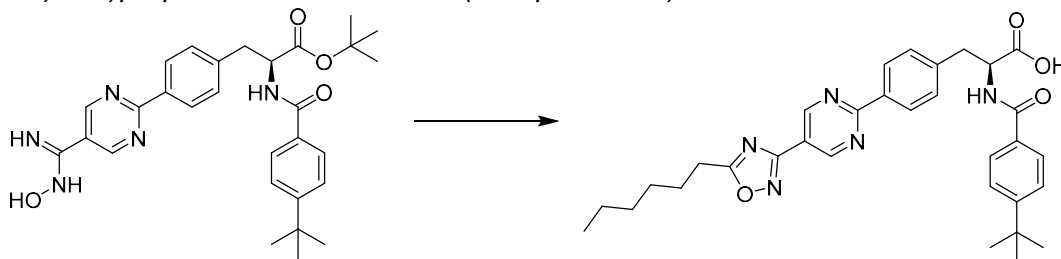
(S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-pirimidin-2-il)fenil)propanoato de *tert*-butila



[0323]Preparado utilizando o *Procedimento geral 2*. Uma solução de (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-cianopirimidin-2-il)fenil)propanoato de *tert*-butila, INT-18 (35 mg, 0,07 mmol), hidroxilamina (25 µL, 0,36 mmol, solução a 50% em H₂O) e NEt₃ (11 µL, 0,08 mmol) em EtOH (5 mL) foi aquecida a 80 °C por 1,5 horas. A mistura de reação foi concentrada, dissolvida em DCM e lavada com H₂O para fornecer 22 mg de (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(*N*-hidroxicarbamimidoil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de *tert*-butila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₅N₅O₄: 517,6; encontrado 462,2 [M-^tBu+H]⁺, *t*_R = 3,72 minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9,19 (s, 2H), 8,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 8,5; 2,1 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 9,2; 8,0 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 10,3; 8,4 Hz, 2H), 6,74 (dd, J = 7,1; 4,7 Hz, 1H), 5,00 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,28 (d, J = 22,0 Hz, 9H).

(S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(5-hexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de *tert*-butila (Composto 248)

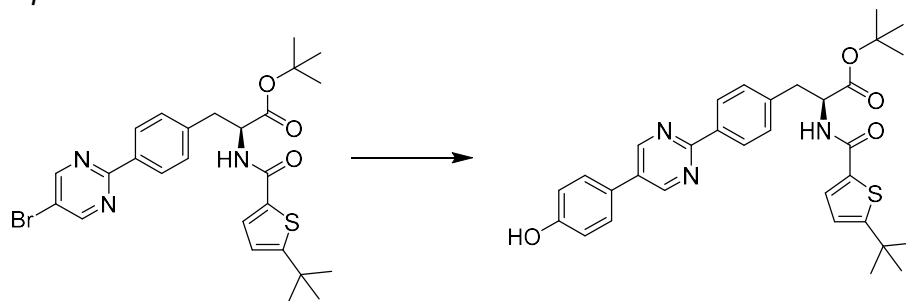


[0324]Preparado utilizando o *Procedimento geral 5*. Uma solução de ácido heptanoico (7 mg, 0,05 mmol), HOBt (12 mg, 0,09 mmol) e EDC (13 mg, 0,09 mmol) foi aquecida a 80 °C por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com NaHCO₃. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. A mistura resultante foi dissolvida em EtOH (2 mL) e aquecida por 45 minutos a 80 °C em um reator de micro-ondas. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC preparatória para fornecer 1,5 mg de (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(5-hexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de *tert*-butila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₆H₄₅N₅O₄: 611,8; nenhum m/z observado, *t*_R = 5,5 minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,45 (s, 2H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 12,7; 5,5 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J = 18,9; 13,8; 5,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,92 (dt, J = 15,3; 7,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,44 – 1,28 (m, 15H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[0325](S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(5-hexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)fenil)propanoato foi desprotegido utilizando o *Procedimento geral 8* para fornecer 1,4 mg (6% no total) de ácido (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(5-hexil-1,2,4-

oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)fenil)propanoic, o Composto 248. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_4$: 555,68; nenhum m/z observado, $t_R = 11,03$ minutos (*Método 2*). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,41 (s, 2H), 8,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (dd, $J = 15,1; 8,4$ Hz, 4H), 6,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,21 – 4,95 (m, 1H), 3,43 (ddd, $J = 20,0; 14,0; 5,6$ Hz, 2H), 3,05 – 2,90 (m, 2H), 1,98 – 1,76 (m, 2H), 1,55 – 1,22 (m, 15H), 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

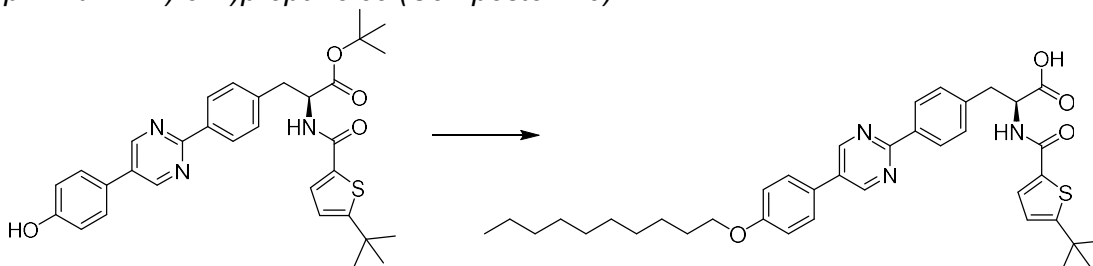
(S)-2-(5-(*terc-butil*)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-hidroxfenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de *terc-butila*



[0326]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*. A uma solução desgaseificada de (S)-3-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-2-(5-(*terc-butil*)tiofeno-2-carboxamido)propanoato de *terc-butila*, INT-17 (180 mg, 0,3 mmol), carbonato de sódio (70 mg, 0,7 mmol) e ácido 4-hidroxfenilborônico (55 mg, 0,4 mmol) em 5 mL de MeCN/ THF/ H_2O 2/2/1, foi adicionado $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 0,03 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 110 °C por 45 minutos em um reator de micro-ondas. A mistura foi filtrada através de celite, concentrada, depois dissolvida em DCM e lavada com H_2O . A camada orgânica foi concentrada e purificada por HPLC preparativa para fornecer 131 mg (78%) de (S)-2-(5-(*terc-butil*)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-hidroxfenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de *terc-butila*. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{32}H_{35}N_3O_4S$: 557,7; nenhum m/z observado, $t_R = 4,08$ minutos (*Método 1*). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 2H), 8,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,00 (dd, $J = 12,9; 5,8$ Hz, 1H), 3,28 (qd,

$J = 13,8; 5,6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 1,47 \text{ (s, 9H)}, 1,39 \text{ (s, 9H)}$.

Ácido (S)-2-(5-(*terc-butil*)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-(*deciloxi*)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico (Composto 249)

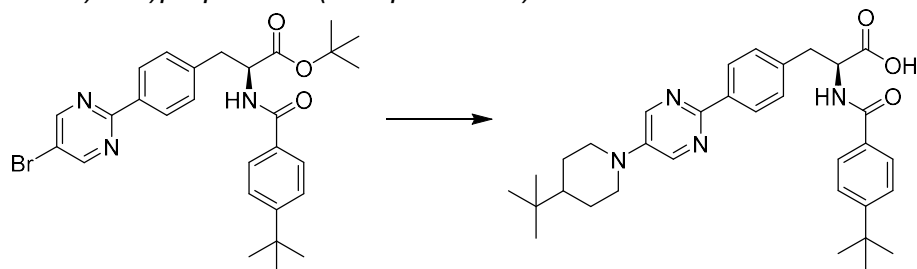


[0327]Preparado utilizando o *Procedimento geral 12*. A uma solução de (S)-2-(5-(*terc-butil*)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-hidroxifenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de *terc-butila* (20 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,5 mL), foram adicionados 1-bromodecano (8 μL , 0,05 mmol) e K_2CO_3 (8 mg, 0,05 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 40 °C por 18 horas, depois diluída com DCM e lavada com H_2O . A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O material bruto foi desprotegido utilizando o *Procedimento geral 8* depois foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 3,9 mg (17%) de ácido (S)-2-(5-(*terc-butil*)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-(*deciloxi*)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico, o Composto 249. LCMS-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 641,9; nenhum m/z observado, $t_R = 13,49$ minutos (*Método 2*). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 2H), 8,36 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7,56 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7,44 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7,33 (d, $J = 3,8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7,03 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 6,80 (d, $J = 3,8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6,54 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 5,13 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4,01 (t, $J = 6,6 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 3,44 (d, $J = 4,9 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 1,91 – 1,72 (m, 2H), 1,47 (dd, $J = 15,0; 7,3 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 1,38 (s, 9H), 1,28 (s, 12H), 0,88 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}, 3\text{H}$).

[0328]Os Compostos 250 – 252 foram preparados a partir de (S)-2-(5-(*terc-butil*)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-hidroxifenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoato de *terc-butila* utilizando o *Procedimento geral 12* seguido pelo *Procedimento geral 8*.

Ácido (S)-2-(4-(*terc-butil*)benzamido)-3-(4-(5-(4-(*terc-butil*)piperidin-1-

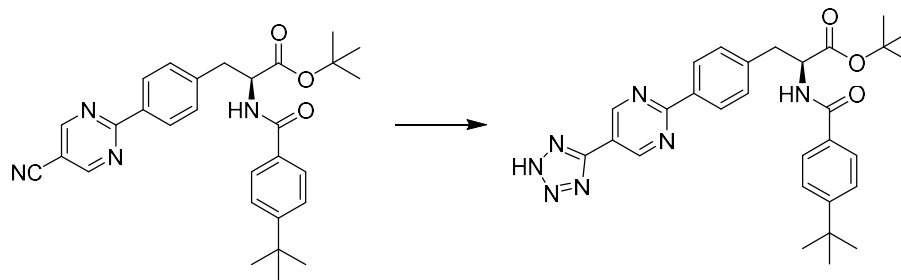
ii) *pirimidin-2-il*)fenil)propanoico (Composto 253)



[0329]Preparado utilizando o *Procedimento geral 11*. Em uma solução desgaseificada de INT-14 (50 mg, 0,09 mmol), terc-butóxido de sódio (18 mg, 0,19 mmol) e 4-terc-butilpiperidina HCl (23 mg, 0,11 mmol) em dioxano (2,5 mL), foram colocados Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,01 mmol) e 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenila (6 mg, 0,015 mmol). A mistura de reação foi aquecida por 45 minutos a 120 °C em um reator de micro-ondas. A mistura foi diluída com EA e lavada com NaHCO₃. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, concentrada e purificada por HPLC preparatória. O intermediário isolado foi desprotegido utilizando o *Procedimento geral 8* para fornecer 2,9 mg (6%) de ácido (*S*)-2-(4-(terc-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(terc-butil)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)fenil)propanoico, o Composto 253. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₃H₄₂N₄O₃: 542,7; encontrado 543,3 [M+H]⁺, t_R = 10,79 minutos (*Pureza*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 2H), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 11,3; 8,4 Hz, 4H), 6,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 1,88 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,52 – 1,37 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,24 (dd, *J* = 24,7; 12,8 Hz, 1H), 0,92 (s, 9H).

[0330]O Composto 254 foi preparado a partir de INT-14 utilizando o *Procedimento geral 11* depois o *Procedimento geral 8*.

(*S*)-3-(4-(5-(2*H*-tetrazol-5-il)pirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(terc-butil)benzamido)propanoato de terc-butila



[0331] Em uma solução de (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-cianopirimidin-2-il)fenil)propanoato de *tert*-butila, INT-18 (34 mg, 0,07mmol) em DMF (2 mL), foram colocados NH₄Cl (7,5 mg, 1,4 mmol) e NaN₃ (7 mg, 0,1 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 3 horas, depois diluída com EA e lavada com NaHCO₃. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, concentrada e purificada por HPLC preparatória para fornecer 4,6 mg (12%) de (S)-3-(4-(5-(2H-tetrazol-5-il)pirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)propanoato de *tert*-butila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₃N₇O₃: 527,6; nenhum m/z observado, t_R = 3,83 minutos (*Método 1*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (s, 2H), 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 14,4; 7,1 Hz, 1H), 3,28 (ddd, J = 21,0; 13,6; 6,7 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 9H), 1,33 (s, 9H).

[0332] O Composto 255 foi preparado a partir de (S)-3-(4-(5-(2H-tetrazol-5-il)pirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)propanoato de *tert*-butila utilizando o *Procedimento geral 12* depois o *Procedimento geral 8*.

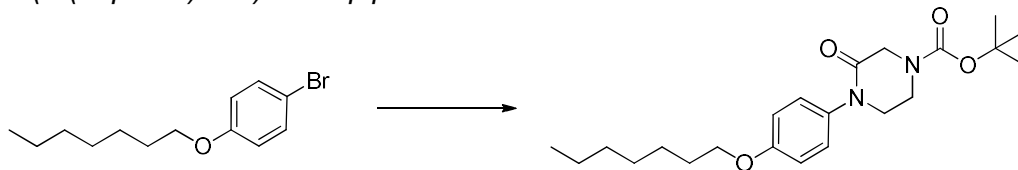
[0333] O Composto 256 foi preparado a partir de INT-14 e 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona utilizando os *Procedimentos gerais 10, 12 e 8*.

[0334] O Composto 257 foi preparado a partir de INT-14 e éster pinacólico do ácido 6-hidroxi-piridina-3-borônico utilizando os *Procedimentos gerais 10, 12 e 8*.

[0335] O Composto 258 foi preparado a partir de INT-13 e 5-(benziloxi)-2-cloropirimidina utilizando o *Procedimento geral 10*, seguido pelo *Procedimento geral 8*.

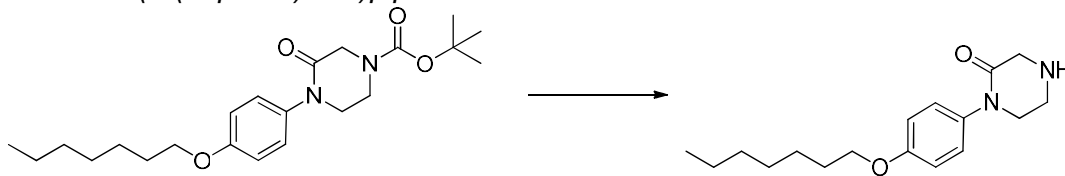
[0336] Os Compostos 259 e 260 foram preparados a partir de INT-14 e o ácido borônico apropriado utilizando os Procedimentos *gerais* 10 depois o 8.

4-(4-(heptiloxi)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butila



[0337] A uma solução agitada de 1-bromo-4-(heptiloxi)benzene (447 mg, 1,65 mmol) em dioxano (5 mL), foram adicionados 3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butila (330 mg, 1,65 mmol), iodeto de cobre I (31,4 mg, 0,17 mmol), (1*R*,2*R*)-*N*1,*N*2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (234 mg, 1,65 mmol) e carbonato de potássio (456 mg, 3,30 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 120 °C por 16 horas. A mistura de reação foi passada através de um tampão de celite e eluída com EA (50 mL). As fases orgânicas foram lavadas com cloreto de amônio (25 mL), água (25 mL) e salmoura (25 mL), depois secas com MgSO₄ e concentradas para fornecer 602 mg (89%) de 4-(4-(heptiloxi)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₃₄N₂O₄: 390,5; encontrado 319,0 [M+H]⁺, t_R = 2,90 minutos. (*Método 4*).

1-(4-(heptiloxi)fenil)piperazin-2-ona

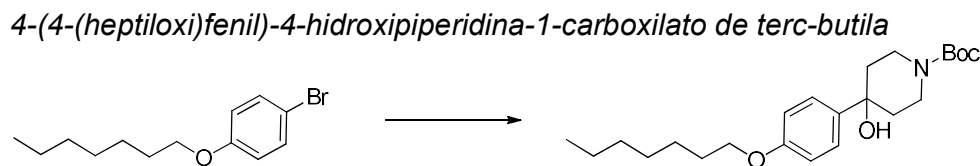


[0338] A 4-(4-(heptiloxi)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butila (540 mg, 1,38 mmol), foi adicionado HCl 4M em dioxano (2,07 mL, 8,30 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com hexano (5 mL) e seco. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (DCM/MeOH/NH₄ 79/20/1) para fornecer 325 mg (80%) de 1-(4-(heptiloxi)fenil)piperazin-2-ona em forma de sólido incolor. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₇H₂₆N₂O₂: 290,4; encontrado 291,0 [M+H]⁺, t_R = 1,49 minutos. (*Método 4*).

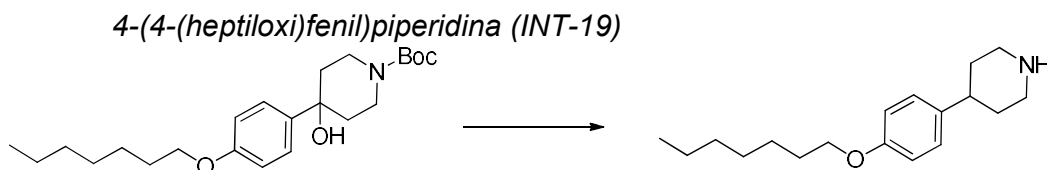
[0339]O Composto 261 foi preparado a partir de INT-12 e 1-(4-(heptiloxi)fenil)piperazin-2-ona utilizando os *Procedimentos gerais 11 e 8*.

[0340]O Composto 262 foi preparado de modo semelhante a partir de INT-12 e 1-(4-(heptiloxi)fenil)imidazolidin-2-ona utilizando os *Procedimentos gerais 11 e 8*.

[0341]O Composto 263 foi preparado utilizando cloridrato do 2-amino-3-(4-nitrofenil)propanoato de (S)-metila, ácido 4-(*terc*-butil)benzoico e 1-(4-(heptiloxi)fenil)piperidin-4-ona empregando os *Procedimentos gerais 7, 14, 15* seguido pelo 4.



[0342]A uma solução agitada de 1-bromo-4-(heptiloxi)benzeno (668 mg, 2,46 mmol) em THF (5 mL) a -78 °C, foi adicionado butil lítio (985 µL, 2,46 mmol). Depois de 30 minutos, uma solução de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (491 mg, 2.46 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada. Após 10 minutos, o banho de resfriamento foi retirado e a mistura de reação agitada por 16 horas. A mistura de reação foi despejada sobre NH₄Cl (50 mL) e extraída com Et₂O (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL), secas com MgSO₄ e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (AcMe 5-70% em *iso*-hexanos) para fornecer 0,4 g (33%) de 4-(4-(heptiloxi)fenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₃H₃₇NO₄: 391,5; encontrado 414,0 [M+Na]⁺, t_R = 2,24 minutos. (*Método 4*).



[0343]A uma solução agitada de 4-(4-(heptiloxi)fenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (388 mg, 0,99 mmol) e trietilsilano (791 µL, 4,95 mmol) em

DCM (2 mL) resfriada para -30 °C, foi lentamente adicionado ácido 2,2,2-trifluoroacético (379 µL, 4,95 mmol) de maneira gota a gota. A mistura de reação foi deixada aquecer lentamente, sendo a agitação prosseguida por 16 horas. A mistura de reação foi despejada sobre água gelada/NaOH (50 mL/5 mL, 2 M) e extraída com DCM (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com água (50 mL) e NaHCO₃ (20 mL), secos com MgSO₄ e evaporados para fornecer 166 mg (58%) de 4-(4-(heptiloxi)fenil)piperidina, INT-19 em forma de sólido branco ceroso. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₈H₂₉NO: 275,4; encontrado 276,0 [M+H]⁺, t_R = 2,88 minutos. (*Método 11*).

[0344]O Composto 264 foi preparado utilizando INT-12 e INT-19 empregando o *Procedimento geral 11* seguido pelo 8.

[0345]O Composto 265 foi preparado em uma maneira semelhante à do Composto 264 utilizando INT-12 e 3-(4-(heptiloxi)fenil)pirrolidina empregando o *Procedimento geral 11* seguido pelo 8.

[0346]O Composto 266 pode ser preparado utilizando INT-12 e 1-([1,1'-bifenil]-4-il)piperazina empregando o *Procedimento geral 11* seguido pelo 8.

[0347]O Composto 267 foi preparado utilizando INT-12, 4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila e 1-bromoheptano empregando os *Procedimentos gerais 12, 8, 11* seguidos pelo 8.

[0348]O Composto 268 foi preparado utilizando INT-12, 1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butila e 1-bromo-4-(heptiloxi)benzeno empregando os *Procedimentos gerais 11, 8, 11* seguidos pelo 8.

[0349]O Composto 269 foi preparado utilizando 5-bromo-2-iodopiridina, INT-13 e ácido (4-(heptiloxi)fenil)borônico empregando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8* em sequência.

[0350]O Composto 270 foi preparado utilizando 5-bromo-2-iodopiridina, ácido (4-(heptiloxi)fenil)borônico e INT-13 empregando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8*

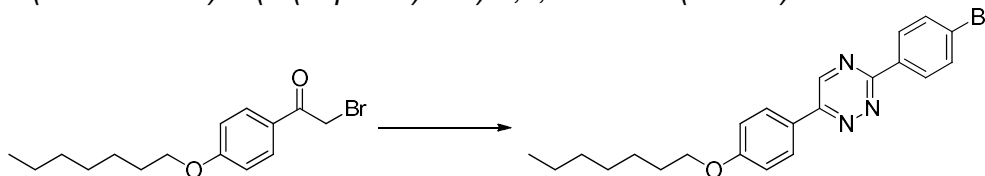
em sequência.

[0351]O Composto 271 foi preparado utilizando 5-bromo-2-iodopirimidina, ácido (4-(heptiloxi)fenil)borônico e INT-13 empregando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8* em sequência.

[0352]O Composto 272 foi preparado utilizando 2-bromo-5-iodopirazina, ácido (4-(heptiloxi)fenil)borônico e INT-13 empregando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8* em sequência.

[0353]O Composto 273 foi preparado utilizando 3-cloro-6-iodopiridazina, ácido (4-(heptiloxi)fenil)borônico e INT-13 empregando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8* em sequência.

3-(4-bromofenil)-6-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-triazina (INT-20)

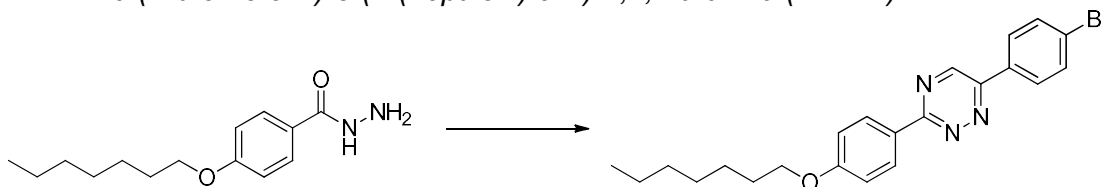


[0354]A uma solução agitada de 4-bromobenzohidrazida (1,85 g, 8,62 mmol) em etanol (10 mL), foi adicionado ácido acético (1 mL). A mistura de reação foi agitada a 60 °C por 30 minutos, depois 2-bromo-1-(4-(heptiloxi)fenil)etanon (1,35 g, 4,31 mmol), INT-4, e acetato de sódio (0,389 g, 4,74 mmol) foram adicionados e a mistura foi aquecida ao refluxo por 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e o precipitado resultante foi filtrado e lavado com *iso*-hexanos (20 mL), depois seco. O sólido foi dissolvido em NMP e aquecido para 120 °C por 16 horas. O material bruto foi resfriado para a temperatura ambiente, diluído com Et₂O (4 mL), filtrado, triturado com etanol (3 x 2 mL), filtrado e depois seco para fornecer 241 mg (13%) de 3-(4-bromofenil)-6-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-triazina, INT-20 em forma de sólido laranja. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₄BrN₃O: 425,1; encontrado 426,3 [M+H]⁺, t_R = 3,40 minutos (*Método 8*).

[0355]O Composto 274 foi preparado em um modo semelhante ao do Composto 79 utilizando 3-(4-bromofenil)-6-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-triazina, INT-20 no lugar de

2-(4-bromofenil)-4-(4-(heptiloxi)fenil)tiazol.

6-(4-bromofenil)-3-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-triazina (INT-21)



[0356]A uma solução agitada de 4-(heptiloxi)benzohidrazida (400 mg, 1,60 mmol) em etanol (15 mL), foi adicionado ácido acético (1 mL). A mistura de reação foi agitada a 60 °C por 30 minutos, depois 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (222 mg, 0,80 mmol) e acetato de sódio (72,1 mg, 0,88 mmol) foram adicionados e a solução foi aquecida ao refluxo por 2 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e os cristais resultante foram filtrados, lavados com *iso*-hexanos (20 mL) depois secos para fornecer 108 mg (31%) de 6-(4-bromofenil)-3-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-triazina, INT-21. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₄BrN₃O: 425,1; encontrado 426,1 [M+H]⁺, t_R = 3,38 minutos (*Método 8*).

[0357]O Composto 275 foi preparado em um modo semelhante ao do Composto 274 utilizando 6-(4-bromofenil)-3-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-triazina, INT-21 no lugar de 3-(4-bromofenil)-6-(4-(heptiloxi)fenil)-1,2,4-triazina.

[0358]O Composto 276 foi preparado utilizando o Composto 274 empregando os *Procedimentos gerais 7 e 8*.

[0359]Os Compostos 277 e 278 foram preparados utilizando INT-16 e 5-bromo-2-iodopiridina empregando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8* em sequência.

[0360]Os Compostos 279 e 280 foram preparados utilizando INT-16 e 3-cloro-6-iodopiridazina empregando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8* em sequência.

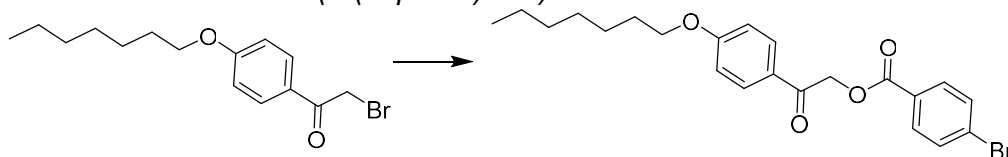
[0361]Os Compostos 281 e 282 foram preparados utilizando INT-16 e 2-bromo-5-iodopirazina empregando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8* em sequência.

[0362]O Composto 283 foi preparado a partir do Composto 279 e glicinato de *terc*-butila utilizando os *Procedimentos gerais 7 e 8* em sequência.

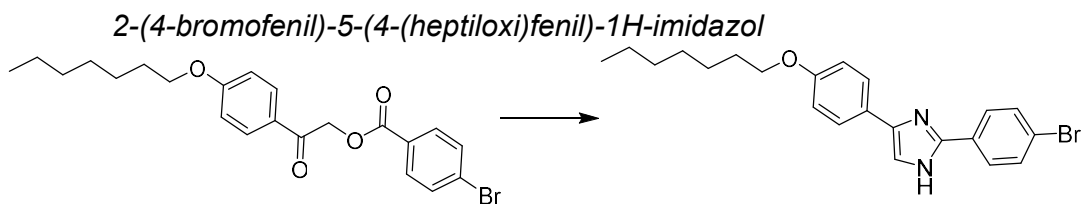
[0363]O Composto 284 foi preparado a partir do Composto 281 e glicinato de *terc*-butila utilizando os *Procedimentos gerais 7 e 8* em sequência.

[0364]O Composto 285 foi preparado a partir do Composto 277 e glicinato de *terc*-butila utilizando os *Procedimentos gerais 7 e 8* em sequência.

4-bromobenzoato de 2-(4-(heptiloxi)fenil)-2-oxoetila



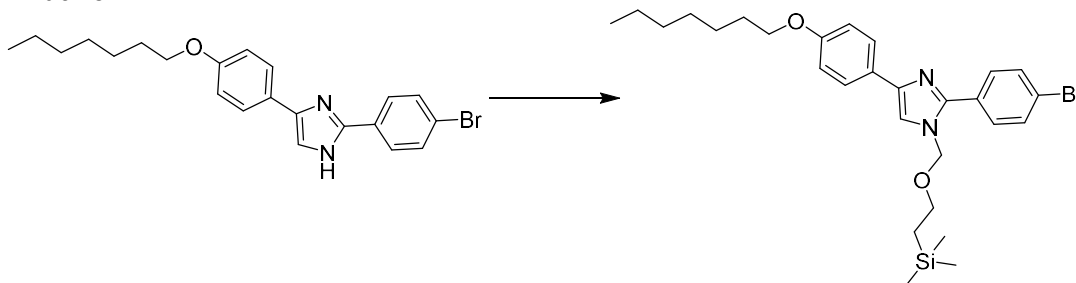
[0365]A uma solução de 2-bromo-1-(4-(heptiloxi)fenil)etanona, INT-4 (1,3 g, 4,2 mmol) e ácido 4-bromobenzoico (0,70 g, 3,5 mmol) em ACN (30 mL), foi adicionado TEA (0,72 ml, 5,2 mmol). Após agitação durante a noite, a mistura foi despejada sobre ácido cítrico aquoso e EA, depois agitada por dez minutos antes que o sólido fosse coletado por filtração. O bolo foi lavado com água e iso-hexanos depois seco para fornecer 905 mg (57%) de 4-bromobenzoato de 2-(4-(heptiloxi)fenil)-2-oxoetila. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{22}H_{25}BrO_4$: 432,1; encontrado 433,2 $[M+H]^+$, t_R = 3,24 minutos (*Método 8*).



[0366]A uma solução de 4-bromobenzoato de 2-(4-(heptiloxi)fenil)-2-oxoetila (905 mg, 2,09 mmol) em tolueno (6 ml), foi adicionado CH_3COONH_4 (1600 mg, 20,9 mmol). Após aquecimento durante a noite a 115 °C, a mistura de reação foi diluída com $NaHCO_3$ aquoso e extraída para DCM. As camadas orgânicas foram combinados, secas com $MgSO_4$, filtradas, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura de reação bruta foi purificada por cromatografia (EA/ hexanos) para fornecer 370 mg (33%) de 2-(4-bromofenil)-5-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{22}H_{25}BrN_2O$: 412,1; encontrado 413,2 $[M+H]^+$, t_R =

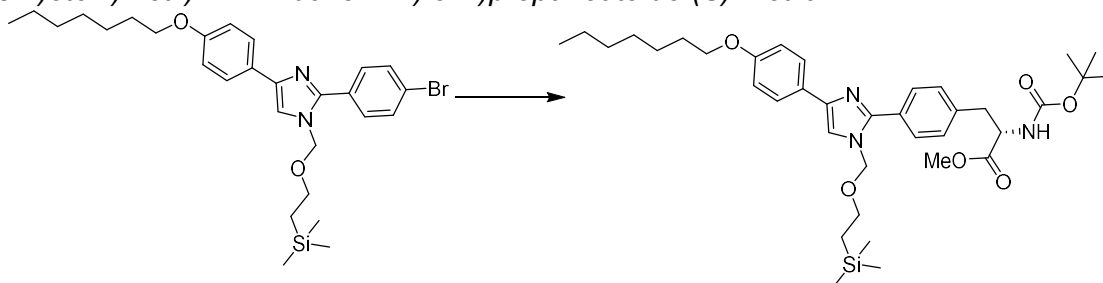
2,33 minutos (*Método 8*).

2-(4-bromofenil)-5-(4-(heptiloxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol



[0367]A uma solução de 2-(4-bromofenil)-5-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol (370 g, 900 mmol) em DMF (4 ml), foi adicionado NaH (40 mg, 980 mmol). Depois de 2 horas, cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (160 g, 990 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado gota a gota e a mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EA e lavada com NaHCO₃ aquoso. As fases orgânicas foram secas com MgSO₄, filtradas, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia (EA / hexano) para fornecer 32 mg (65%) de 2-(4-bromofenil)-5-(4-(heptiloxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol em forma de sólido bronzeado. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₈H₃₉BrN₂O₂Si: 542,2; encontrado 543,3 [M+H]⁺, t_R = 3,35 minutos (*Método 8*).

2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila

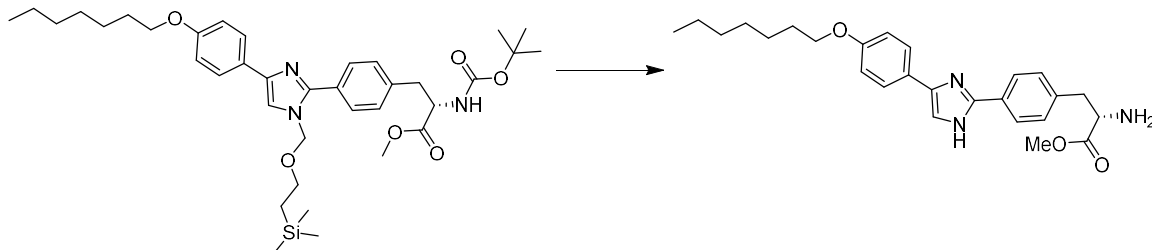


[0368]Uma suspensão agitada de zinco (68 mg, 1,03 mmol) em DMF (2 mL) foi tratada com I₂ (12 mg, 0,05 mmol). Depois que a cor desapareceu, 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoato de (*R*)-metila (110 mg, 0,34 mmol) e mais I₂

(12 mg, 0,05 mmol) foram adicionados. Após 30 minutos, a mistura foi degaseificada, depois 2-(4-bromofenil)-5-(4-(heptiloxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (170 mg, 0,31 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (7 mg, 0,02 mmol) e Pd₂(dba)₃ (8 mg, 7,8 μmol) foram adicionados. Após degaseificação adicional, DMF (2 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 50 °C durante a noite. A mistura de reação foi purificada por cromatografia em coluna (EA / hexano) para fornecer 55 mg (25%) de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila em forma de óleo incolor. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₇H₅₅N₃O₆Si: 665,9; encontrado 666,4 [M+H]⁺, t_R = 3,10 minutos (*Método 8*).

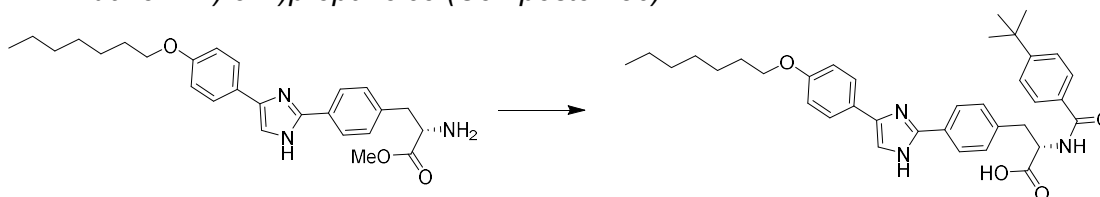
2-amino-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-

metila



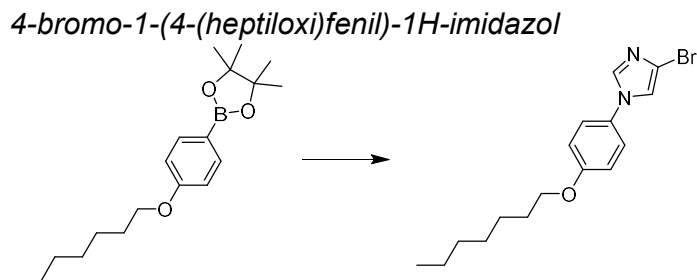
[0369]2-amino-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila foi preparado a partir de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila utilizando o *Procedimento geral 8*. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₃₃N₃O₃: 435,6; encontrado 436,3 [M+H]⁺, t_R = 1,43 minutos (*Método 8*).

Cloridrato do ácido (*S*)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)fenil)propanoico (*Composto 286*)



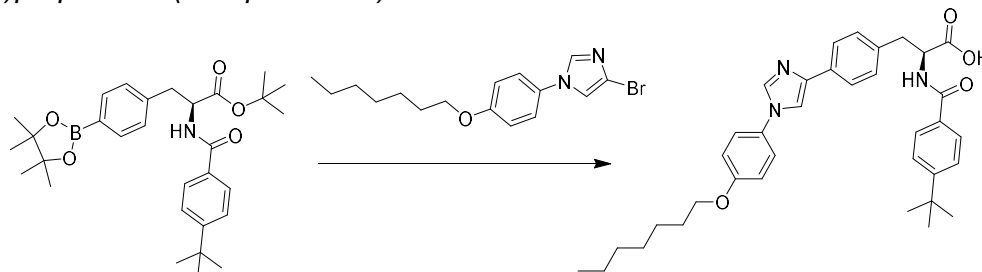
[0370]A uma solução de ácido 4-(*terc*-butil)benzoico (25 mg, 0,14 mmol), 2-amino-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)fenil)propanoato de (*S*)-metila (55 mg, 0,13 mmol) e TEA (53 μ L, 0,38 mmol) em DMF (1 mL), foi adicionado HATU (53 mg, 0,14 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, diluída em DCM e lavada com NaHCO₃ aquoso. A camada orgânica foi seca, concentrada e purificada por cromatografia (EA / hexano) para fornecer 14 mg (17%) de (*S*)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)fenil)propanoato de metila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₇H₄₅N₃O₄: 595,8; encontrado 596,4 [M+H]⁺, t_R = 2,33 minutos. (*Método 8*).

[0371]O éster intermediário isolado foi desprotegido utilizando o *Procedimento geral 4* para fornecer 14 mg (17,5%) de cloridrato do ácido (*S*)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(4-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)fenil)propanoico, o Composto 286 em forma de sólido bronzeado claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₆H₄₃N₃O₄: 581,8; encontrado 582,4 [M+H]⁺, t_R = 6,56 minutos (*Método 9*).



[0372]Um frasco foi carregado com ácido (4-(heptiloxi)fenil)borônico (1,00 g, 4,24 mmol), 4-bromo-1H-imidazol (0,31 g, 2,1 mmol), Cu-(TMEDA)₂(OH)₂Cl₂ (0,10 g, 0,21 mmol) e DCM (12 mL). Depois de agitação à temperatura ambiente por 42 horas, a mistura foi purificada por cromatografia (EA / hexano) para fornecer 80 mg de produto impuro. A purificação adicional por cromatografia (CAN / DCM) forneceu 42 mg (6%) de 4-bromo-1-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol em forma de óleo incolor. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₆H₂₁BrN₂O: 336,1; encontrado 337,1 [M+H]⁺, t_R = 2,71 minutos (*Método 8*).

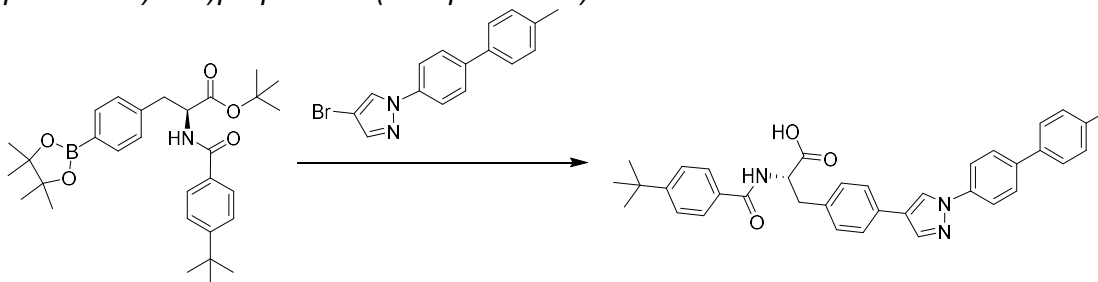
Ácido (S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(1-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)fenil)propanoico (Composto 287)



[0373]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*. Em um frasco contendo INT-13 (96 mg, 0,19 mmol) e 4-bromo-1-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol (64 mg, 0,19 mmol) em THF/CAN/H₂O 2/2/1 (3 mL), foi colocado Na₂CO₃ (40 mg, 0,38 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada e Pd(dppf)Cl₂ (14 mg, 0,02 mmol) foi adicionado. Após aquecimento a 120 °C por 30 minutos em um reator de micro-ondas, a mistura foi diluída com EA, lavada com NaHCO₃ aquoso, seca com MgSO₄ e concentrada. A purificação por cromatografia (EA/ hexanos) forneceu 14 mg (12%) do intermediário (S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(1-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)fenil)propanoato de *terc*-butila em forma de sólido branco.

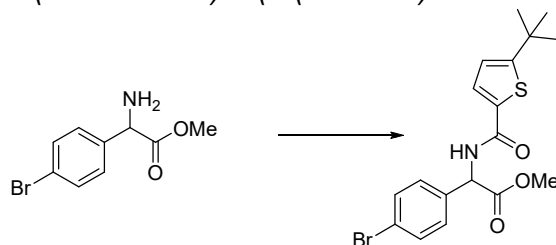
[0374]O intermediário foi desprotegido de acordo com o *Procedimento geral 8* para fornecer 9 mg (8%) de ácido (S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(1-(4-(heptiloxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)fenil)propanoico, o Composto 287 em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₆H₄₃N₃O₄: 581,3; encontrado 582,2 [M+H]⁺, t_R = 8,33 minutos (*Método 9*).

Ácido (S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)propanoico (Composto 288)



[0375]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*. Em um frasco contendo INT-13 (100 mg, 0,20 mmol) e 4-bromo-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol (63 mg, 0,201 mmol) em ACN/H₂O 2/1 (3 mL), foi colocado NaHCO₃ aquoso saturado (670 µL, 0,60 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada e Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) foi adicionado. Após aquecimento a 120 °C por 60 minutos em um reator de micro-ondas, a mistura foi diluída com DCM, lavada com NaHCO₃ aquoso, passada através de um cartucho de separação de fases e concentrada. A purificação por cromatografia (EA / hexano) forneceu 58 mg (47%) do intermediário (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)propanoato de *tert*-butila em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₄₀H₄₃N₃O₃: 613,8; encontrado 614,0 [M+H]⁺, t_R = 3.02 minutos (*Método 8*). O intermediário foi agitado em HCl 4M / dioxano por 132 horas e foi filtrado. O sólido resultante foi lavado com hexano para fornecer 13 mg de produto sólido. O filtrado foi carregado em uma coluna de forte troca aniônica (SAX), lavado com MeOH e eluído com AcOH 5% em MeOH. Os licores da eluição foram combinados com o sólido da trituração e concentrados sob vácuo para fornecer 18 mg (32%) de ácido (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)propanoico, o Composto 288 em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₆H₃₅N₃O₃: 557,3; encontrado 558,0 [M+H]⁺, t_R = 9,37 minutos (*Método 9*).

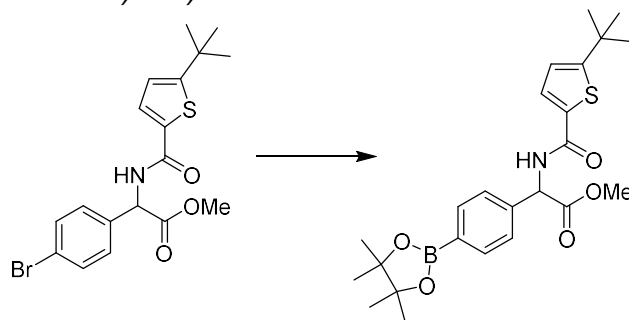
2-(4-bromofenil)-2-(5-(tert-butil)tiofeno-2-carboxamido)acetato de metila



[0376]Preparado utilizando o *Procedimento geral 7*. A uma solução de 2-amino-2-(4-bromofenil)acetato de metila, HCl (730 mg, 2,6 mmol), ácido 5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carboxílico (480 mg, 2,6 mmol) e TEA (1090 µL, 7,8 mmol) em DMF (10mL), foi

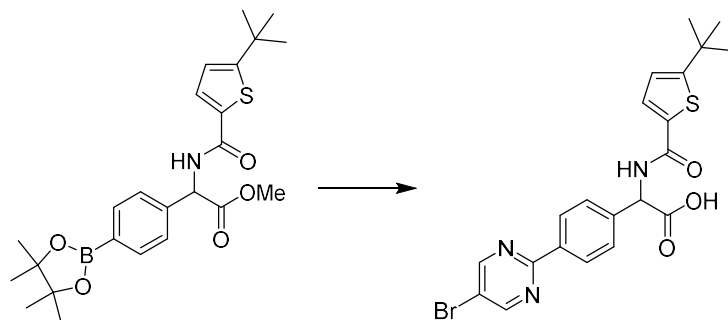
adicionado HATU (1090 mg, 2,9 mmol). Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi diluída com EA (100 mL) e lavada com HCl 1M (100 mL) e salmoura. A camada orgânica foi seca com Mg₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia (EA /hexano) para fornecer 900 mg (76%) de 2-(4-bromofenil)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)acetato de metila em forma de pó branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₁₈H₂₀BrNO₃S: 410,3; encontrado 412,0 [M+2]⁺, t_R = 2,71 minutos (*Método 8*).

2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila



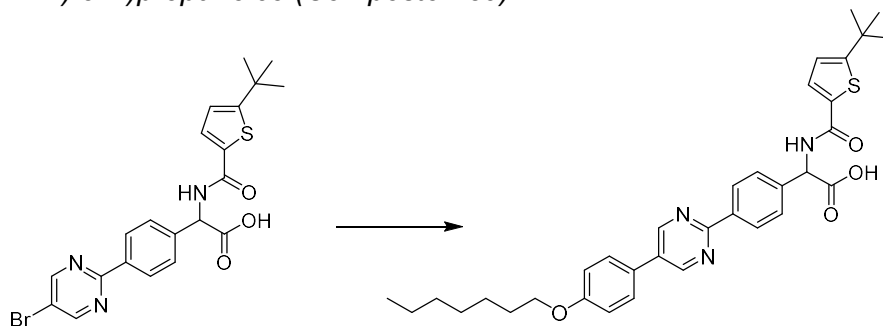
[0377]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*. Uma solução de 2-(4-bromofenil)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)acetato (900 mg, 2,2 mmol), KOAc (650 mg, 6,6 mmol) e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (670 mg, 2,6 mmol) em DMSO (10 mL) a 40°C foi desgaseificada. PdCl₂dppf (80 mg, 0,11 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 100 °C por 3 horas. A mistura de reação foi purificada por cromatografia (EA / hexano com TEA 1%) para fornecer 491 mg (41%) de 2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₄H₃₂BNO₅S: 457,4; encontrado 458,0 [M+H]⁺, t_R = 2,89 minutos (*Método 8*).

Ácido 2-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)acético



[0378]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*. Uma mistura de 2-(5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila (320 mg, 0,71 mmol) e 5-bromo-2-iodopirimidina (220 mg, 0,78 mmol) em THF (2 mL) e MeCN (2 mL) foi tratada com NaHCO₃ aquoso saturado (1600 µL, 1.40 mmol) e desgaseificada (borbulhamento com N₂). PdCl₂dppf (26 mg, 0,04 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 120 °C por 30 minutos em um reator de micro-ondas. A mistura foi despejada sobre H₂O (30 mL), acidificada com AcOH e extraída com EA (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, evaporadas e purificadas por cromatografia (EA / hexano com AcOH 1%) para fornecer 160 mg (46%) de ácido 2-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-2-(5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carboxamido)acético em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₁H₂₀BrN₃O₃S: 473,0; encontrado 474,0 [M+H]⁺, t_R = 2,68 minutos (*Método 8*).

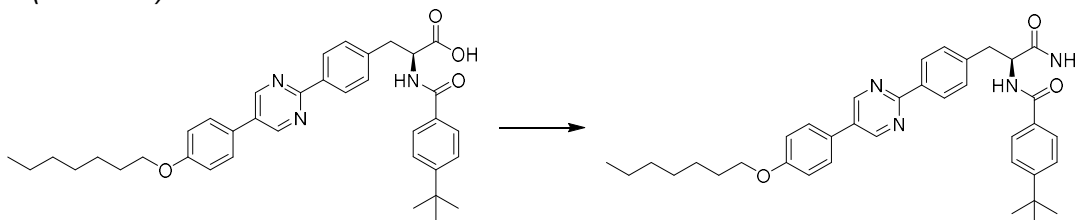
Ácido (S)-2-(5-(tert-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico (Composto 289)



[0379]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*. Uma solução de ácido 2-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-2-(5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carboxamido)acético (160 mg,

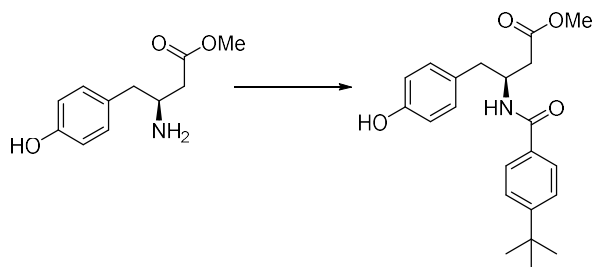
0,34 mmol), ácido (4-(heptiloxi)fenil)borônico (94 mg, 0,40 mmol) e NaHCO₃ aquoso saturado (930 µL, 0,84 mmol) em ACN (1,5 mL) e THF (1,5 mL) foi desgaseificada (borbulhamento com N₂). PdCl₂(dppf) (262 mg, 0,34 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 110 °C em um reator de micro-ondas por 50 minutos. A reação foi particionada entre EA e H₂O. A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia (EA / hexano com AcOH 1%) para fornecer 113 mg (55%) de ácido 2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-2-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)acético, o Composto 289 em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₄H₃₉N₃O₄S: 585,3; encontrado 586,0 [M+H]⁺, t_R = 3,37 minutos (*Método 9*).

(S)-*N*-(1-amino-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)-1-oxopropan-2-il)-4-(*terc*-butil)benzamida



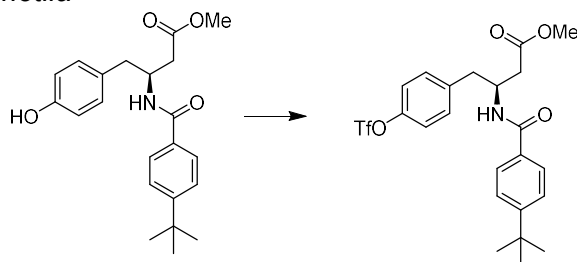
[0380]Uma solução do Composto 85 (245 mg, 0,413 mmol) em DMF (5 mL) foi tratada com NH₄Cl (180 mg, 3,3 mmol), DIEA (760 µL, 4,1 mmol) e HATU (170 mg, 0,4 mmol). Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi diluída com EA (50 mL), lavada com HCl aquoso 0,5 M (100 mL) e salmoura (20 mL), depois seca com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi novamente transformado em pasta em ACN (4 mL) para fornecer 204 mg (77%) de *(S)*-*N*-(1-amino-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)-1-oxopropan-2-il)-4-(*terc*-butil)benzamida em forma de sólido branco fino. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₇H₄₄N₄O₃: 592,3; encontrado 593,0 [M+H]⁺, t_R = 3,43 minutos (*Método 6*).

3-(4-(*terc*-butil)benzamido)-4-(4-hidroxifenil)butanoato de *(S)*-metila



[0381]Preparado utilizando o *Procedimento geral 7*. Uma solução de cloridrato do 3-amino-4-(4-hidroxifenil)butanoato de (*S*)-metila (2,1 g, 8,7 mmol), ácido 4-(*tert*-butil)benzoico (1,6 g, 9,0 mmol) e DIEA (3,5 mL, 18,8 mmol) em DMF (20 mL) e DCM (20 mL) foi tratada com HATU (3,3 g, 8,5 mmol). Depois de 1 hora, a mistura foi despejada sobre HCl 1M (100 mL) e extraída com EA (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com HCl 1M (50 mL), água (50 mL) e salmoura (20 mL), depois secos com MgSO₄ e concentrados. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia (EA/ hexano) para fornecer 2,3 g (72%) de 3-(4-(*tert*-butil)benzamido)-4-(4-hidroxifenil)butanoato de (*S*)-metila em forma de agulhas brancas. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₂H₂₇NO: 369,4, encontrado 370,0 [M+H]⁺, t_R = 2,52 minutos (*Método 6*).

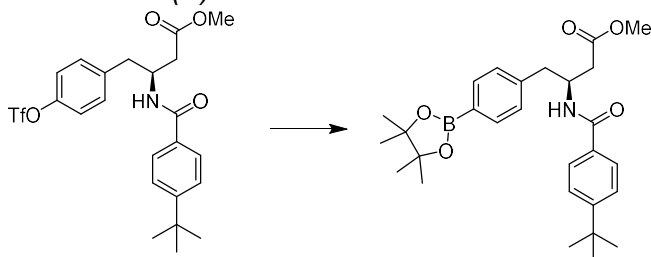
3-(4-(tert-butil)benzamido)-4-(4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-fenil)butanoato de (S)-metila



[0382]Preparado utilizando o *Procedimento geral 9*. Uma solução agitada de 3-(4-(*tert*-butil)benzamido)-4-(4-hidroxifenil) butanoato de (*S*)-metila (2,30 g, 6,3 mmol) em DCM (25 mL) foi tratada com DIEA (1,4 mL, 7,6 mmol) depois com 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(((trifluorometil)sulfonil)metanossulfonamida (2,5 g, 6,9 mmol). Após 18 horas, a mistura de reação foi diluída com DCM (100 mL), H₂O (50 mL) e NaHCO₃ (75 mL) e agitada por 1 hora. A camada orgânica foi isolada, lavada com NaHCO₃

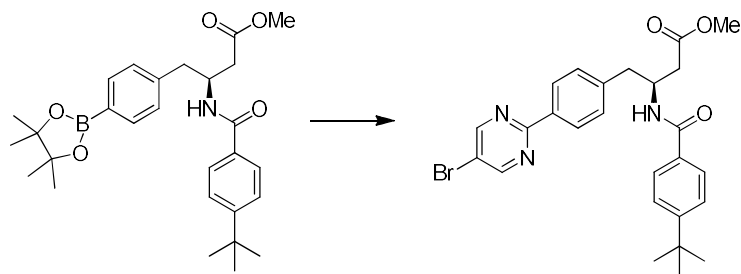
(100 mL), seca com MgSO_4 , concentrada e purificada por cromatografia (EA/hexano) para fornecer 2,5 g (75%) de 3-(4-(*terc*-butil)benzamido)-4-(4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)butanoato de (*S*)-metila em forma de óleo espesso. LCMS-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$: 501,5, encontrado 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_{R} = 3,20 minutos (*Método 6*).

3-(4-(*terc*-butil)benzamido)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butanoato de (*S*)-metila



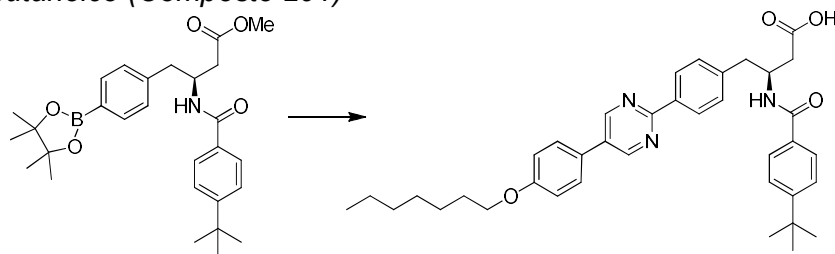
[0383]A um frasco sob atmosfera de N_2 , foram adicionados 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (530 mg, 2,1 mmol), 3-(4-(*terc*-butil)benzamido)-4-(4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)butanoato de (*S*)-metila (810 mg, 1,6 mmol), KOAc (280 mg, 4,8 mmol) e DMSO (14 mL). A solução foi degaseificada. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (59 mg, 0,08 mmol) foi adicionado e a solução foi aquecida para 80 °C por 6 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com EA (100 mL) e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado (50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO_4 , concentrada e purificada por cromatografia (EA / hexano) para fornecer 446 mg (57%) de 3-(4-(*terc*-butil)benzamido)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butanoato de (*S*)-metila em forma de sólido cristalino incolor. LCMS-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BNO}_5$: 479,4, encontrado 480,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_{R} = 2,86 minutos (*Método 6*).

4-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-3-(4-(*terc*-butil)benzamido)-butanoato de (*S*)-metila



[0384]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*. Em um frasco, foram colocados 3-(4-(*tert*-butil)benzamido)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) butanoato de (*S*)-metila (390 mg, 0,81 mmol), 5-bromo-2-iodopirimidina (240 mg, 0,85 mmol), Na₂CO₃ (170 mg, 1,6 mmol), THF (1,5 mL), ACN (1,5 mL) e H₂O (0,75 mL). A solução foi desgaseificada e PdCl₂(dppf) (60 mg, 0,08 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida em um reator de micro-ondas a 110 °C por 60 minutos. A amostra foi resfriada, diluída com EA (50 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (30 mL). As camadas orgânicas foram secas com MgSO₄, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia (EA / hexano) para fornecer 205 mg (49%) de 4-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-3-(4-(*tert*-butil)benzamido)butanoato de (*S*)-metila em forma de sólido incolor. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₆H₂₈BrN₃O₃: 510,4, encontrado 512,2 [M+H]⁺, t_R = 2,77 minutos (*Método 6*).

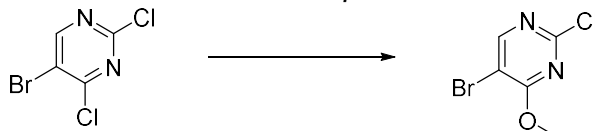
Ácido (*S*)-3-(4-(*tert*-butil)benzamido)-4-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)butanoico (Composto 291)



[0385]Preparado utilizando os *Procedimentos gerais 10 e 4*. Em um frasco, foram colocados 4-(4-(5-bromopirimidin-2-il)fenil)-3-(4-(*tert*-butil)benzamido)butanoato de (*S*)-metila (180 mg, 0,35 mmol), ácido (4-(heptiloxi)fenil)borônico (98 mg, 0,41 mmol), Na₂CO₃ (73 mg, 0,69 mmol), ACN (1,2 mL), THF (1,2 mL) e H₂O (0,7 mL). A

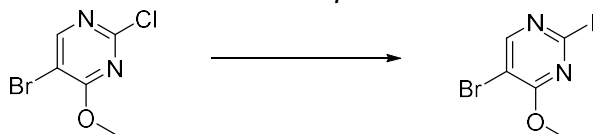
solução foi desgaseificada, Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,03 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida em um reator de micro-ondas a 110 °C por 80 minutos. A mistura de reação foi diluída com EA (50 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (30 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO₄, concentrada e purificada por cromatografia (EA / hexano) para fornecer 44 mg do éster metílico intermediário. O sólido foi dissolvido em THF (1 mL) e LiOH 1M (1 mL). A solução foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora, concentrada e HCl 1M (1,5 mL) foi adicionado. O sólido foi coletado por filtração, lavagem com água (2 x 5 mL) e hexano (2 x 5 mL) para fornecer 19 mg (9%) de ácido (S)-3-(4-(*tert*-butil)benzamido)-4-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)butanoico, o Composto 291 em forma de sólido incolor. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₈H₄₅N₃O₄: 607,8, encontrado 608,4 [M+H]⁺, t_R = 10,99 minutos (*Método 10*).

5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina



[0386]A uma solução agitada de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (500 mg, 2,19 mmol) em MeOH (5 mL), foi adicionada uma solução a 30% de metóxido de sódio (0,40 mL, 2,26 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, depois concentrada. O resíduo foi dissolvido em água (5 mL) e extraído com EA (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com MgSO₄ e concentrada para fornecer 432 mg (88%) de 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₅H₄BrClN₂O: 223,4; encontrado 224,2 [M+H]⁺, t_R = 7,66 minutos. (*Método 2*).

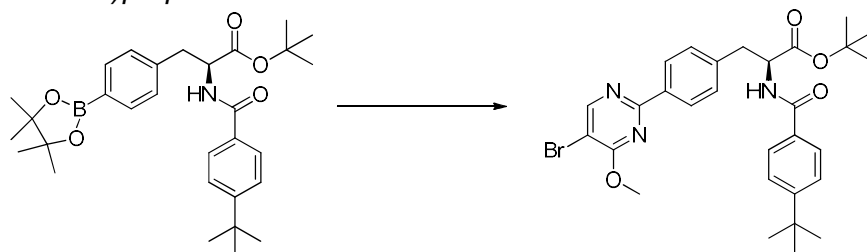
5-bromo-2-iodo-4-metoxipirimidina



[0387]Preparado utilizando o *Procedimento geral 16*: A uma solução agitada de 5-

bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina (100 mg, 0,447 mmol) em HI aquoso 57% (1,0 mL), foi adicionado iodeto de sódio (125 mg, 0,838 mmol). A mistura de reação foi agitada a 40 °C por 16 horas, resfriada, depois arrefecida com NaHCO₃ (5 mL) e extraída com EA (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ e concentradas para fornecer 22,0 mg (16%) de 5-bromo-2-iodo-4-metoxipirimidina em forma de sólido esbranquiçado. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₅H₄BrIN₂O: 314,9; encontrado 315,9 [M+H]⁺, t_R = 8,22 minutos. (*Método 2*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 4,07 (s, 3H).

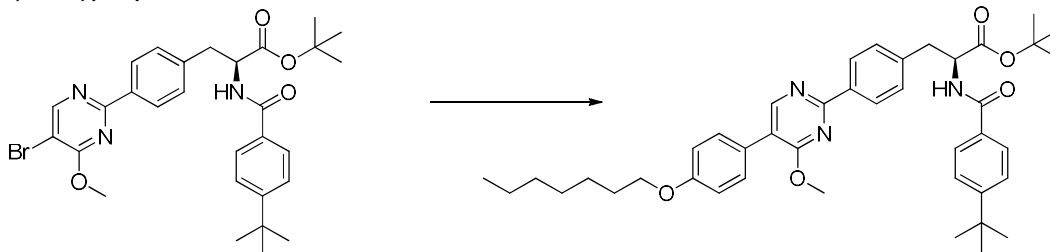
(*S*)-3-(4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)propanoato de *tert*-butila



[0388]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*: Uma mistura de (*S*)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *tert*-butila, INT-13 (30,0 mg, 0,06 mmol), 5-bromo-2-iodo-4-metoxipirimidina (22,3 mg, 0,07 mmol) e carbonato de sódio (12,5 mg, 0,12 mmol) em acetonitrila (0,80 mL), THF (0,80 mL) e H₂O (0,40 mL) foi desgaseificada por 10 minutos. Pd(dppf)Cl₂:CH₂Cl₂ (5 mg, 0,005 mmol) foi adicionado e a mistura de reação aquecida a 110 °C em um micro-ondas por 30 minutos. Uma vez resfriada, a reação foi diluída com NaHCO₃ (5 mL), extraída com EA (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (EA/hexanos) para fornecer 20,0 mg (60%) de
 (*S*)-3-(4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)propanoato de *tert*-butila em forma de sólido branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₂₉H₃₄BrN₃O₄: 568,5; encontrado 514,2 [M-tBu+H]⁺, t_R = 11,0

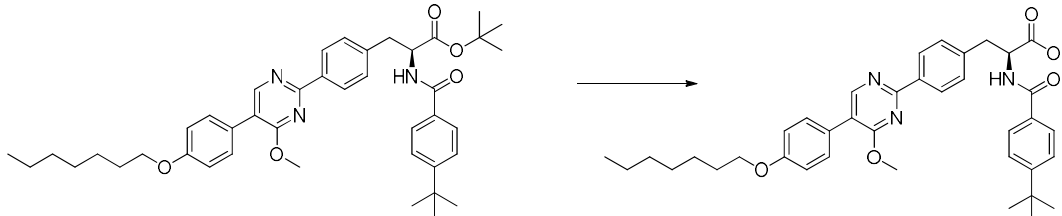
minutos. (*Método 2*).

(*S*)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-4-metoxipirimidin-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butila



[0389]Preparado utilizando o *Procedimento geral 10*: Uma mistura de (*S*)-3-(4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)propanoato de *terc*-butila (18,0 mg, 0,031 mmol), ácido (4-(heptiloxi)fenil)borônico (10,0 mg, 0,042 mmol) e carbonato de sódio (8,97 mg, 0,084 mmol) em acetonitrila (0,80 mL), THF (0,80 mL) e H₂O (0,40 mL) foi desgaseificada por 10 minutos. Pd(dppf)Cl₂:CH₂Cl₂ (3,09 mg, 0,003 mmol) foi adicionado e a mistura de reação aquecida a 110 °C em um micro-ondas por 30 minutos. Uma vez resfriada, a reação foi diluída com NaHCO₃ (5 mL) e extraída com EA (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (EA:hexanos) para fornecer 20,0 mg (60%) de (*S*)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-4-metoxipirimidin-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butila em forma de sólido amarelo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₄₂H₅₃N₃O₅: 679,8; nenhum íon observado, t_R = 13,83 minutos. (*Método 2*).

Ácido (*S*)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-4-metoxipirimidin-2-il)fenil)propanoico (Composto 292)

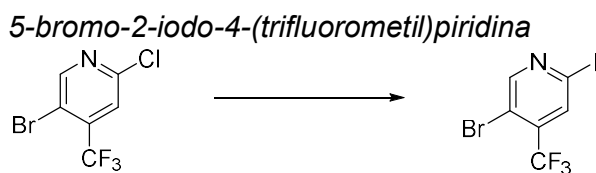


[0390]Preparado utilizando o *Procedimento geral 8*: Uma solução de (*S*)-2-(4-(*terc*-

butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil-4-metoxipirimidin-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butila (20,0 mg, 0,029 mmol) em DCM (1 mL) foi tratada com TFA (0,350 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas. O solvente foi concentrado e o produto foi purificado por HPLC preparativa para produzir 15,0 mg (82%) de ácido (S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)-4-metoxipirimidin-2-il)fenil)propanoico, o Composto 292 em forma de sólido amarelo claro. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₈H₄₅N₃O₅: 623,8; nenhum íon observado, t_R = 12,17 minutos. (*Método 2*).

[0391]O Composto 293 foi preparado utilizando (S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butila, INT-13, e 5-bromo-2-cloro-N,N-dimetilpirimidin-4-amina empregando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8* em sequência.

[0392]O Composto 294 foi preparado utilizando (S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butila, INT-13, e 5-bromo-2-iodo-4-metilpiridina empregando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8* em sequência

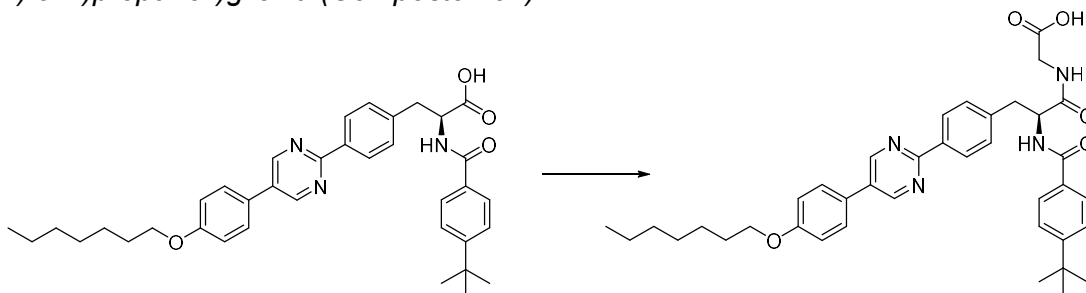


[0393]Preparado utilizando o *Procedimento geral 17*: A uma solução agitada de 5-bromo-2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (150 mg, 0,576 mmol) em acetonitrila (2 mL), foi adicionado iodeto de sódio (518 mg, 3,45 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 40 °C e cloreto de acetila (26,0 mg, 0,345 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 40 °C por 90 minutos. Uma vez resfriada, a reação foi arrefecida com NaHCO₃ (5 mL) e extraída com EA (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secas com MgSO₄ e concentradas para fornecer 80,0 mg (40%) de 5-bromo-2-iodo-4-

(trifluorometil)piridina em forma de sólido branco cristalino que foi utilizado na etapa subsequente sem purificação. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_6H_2BrF_3IN$: 351,9; encontrado 352,5 $[M+H]^+$, $t_R = 3,91$ minutos. (*Método 1*).

[0394]O Composto 295 foi preparado empregando (S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butila, INT-13, e 5-bromo-2-iodo-4-(trifluorometil)piridina utilizando os *Procedimentos gerais 10, 10 e 8* em sequência.

(S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoic(glicina) (Composto 297)

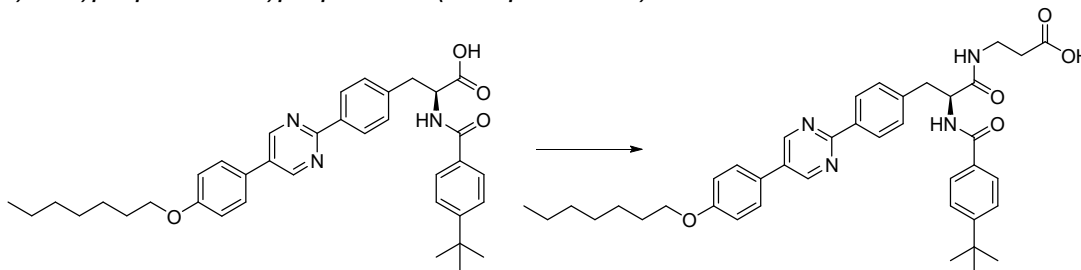


[0395]Preparado utilizando os *Procedimentos gerais 7 e 8*: A uma solução de ácido (S)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico, o Composto 85 (185 mg, 0,312 mmol), cloridrato do 2-aminoacetato de *terc*-butila (52,2 mg, 0,312 mmol) e DIEA (163 μ L, 0,935 mmol) em DMF (3 mL), foi adicionado HATU (124 mg, 0,327 mmol). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. O material bruto foi diluído em EA (50 mL), lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada, e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer o éster *terc*-butílico intermediário (110 mg).

[0396]O éster *terc*-butílico foi dissolvido em DCM (1 mL) e TFA (2 mL) foi adicionado. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura bruta foi dissolvida em DMSO (0,8 mL) e precipitada pela adição de água (3 mL). O precipitado foi filtrado, lavado com água

(3 mL) e hexano (2 x 2 mL) para produzir 58 mg (28%) de (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoil)glicina, o Composto 297 em forma de sólido incolor. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₉H₄₆N₄O₅: 650,4; encontrado 651,4 [M+H]⁺, t_R = 10,43 minutos (*Método 10*). A pureza quiral foi calculada em 92% e.e. (*Método quiral*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,62 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,49 – 8,40 (m, 1H), 8,35 – 8,25 (m, 2H), 7,84 – 7,70 (m, 4H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,16 – 7,02 (m, 2H), 4,90 – 4,75 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,93 – 3,75 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 13,8; 3,8 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 13,7; 11,2 Hz, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,51 – 1,21 (m, 17H), 0,94 – 0,80 (m, 3H).

Ácido (S)-3-(2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanamido)propanoico (Composto 298)

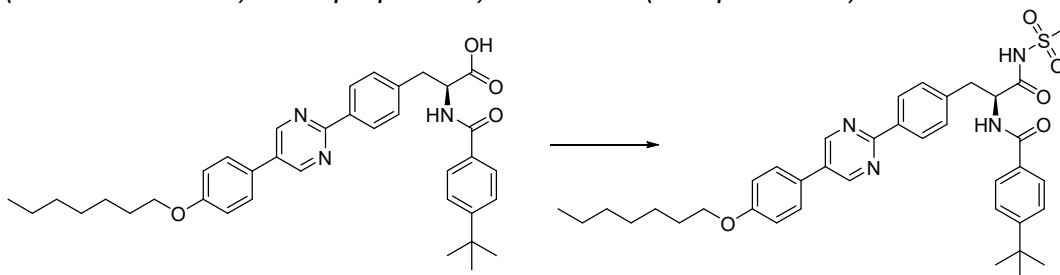


[0397]Preparado utilizando os *Procedimentos gerais 7 e 8*: HATU (116 mg, 0,31 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de ácido (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico, o Composto 85 (173 mg, 0,29 mmol), cloridrato do 3-aminopropanoato de *tert*-butila (53 mg, 0,29 mmol) e DIEA (153 µL, 0,87 mmol) em DMF (3 mL). O material bruto foi diluído em EA (50 mL), lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada, e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer o éster *tert*-butílico intermediário (122 mg).

[0398]O éster *tert*-butílico foi dissolvido em DCM (1 mL) e TFA (2 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e o

solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura bruta foi dissolvida em DMSO (0,8 mL) e precipitada pela adição de água (3 mL). O precipitado foi filtrado, lavado com água (3 mL) e hexano (2 x 2 mL) para produzir 48 mg (25%) de ácido (*S*)-3-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanamido)propanoico, o Composto 298 em forma de sólido incolor. LCMS-ESI (*m/z*) calculado para C₄₀H₄₈N₄O₅: 664,4; encontrado 665,4 [M+H]⁺, *t_R* = 10,36 minutos (*Método 10*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,26 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,40 – 8,25 (m, 2H), 8,25 – 8,14 (m, 1H), 7,96 – 7,65 (m, 4H), 7,65 – 7,36 (m, 4H), 7,28 – 6,99 (m, 2H), 4,84 – 4,64 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,32 – 3,24 (m, 2H), 3,17 (dd, *J* = 13,7; 4,4 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 13,7; 10,4 Hz, 1H), 2,41 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,81 – 1,68 (m, 2H), 1,50 – 1,20 (m, 17H), 0,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H).

(*S*)-4-(*terc*-butil)-*N*-(3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)-1-(*metilsulfonamido*)-1-oxopropan-2-il)benzamida (Composto 299)



[0399]A uma solução de ácido (*S*)-2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico, o Composto 85 (78,0 mg, 0,13 mmol), metanossulfonamida (20,0 mg, 0,21 mmol) e DMAP (16,1 mg, 0,13 mmol) em DMF (1,5 mL), foi adicionado EDC (40,3 mg, 0,21 mmol) e a solução foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída em EA (50 mL), lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 x 20 mL) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada, e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia (hexano / EA) para fornecer 36 mg (40%) de (*S*)-4-(*terc*-butil)-*N*-(3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-

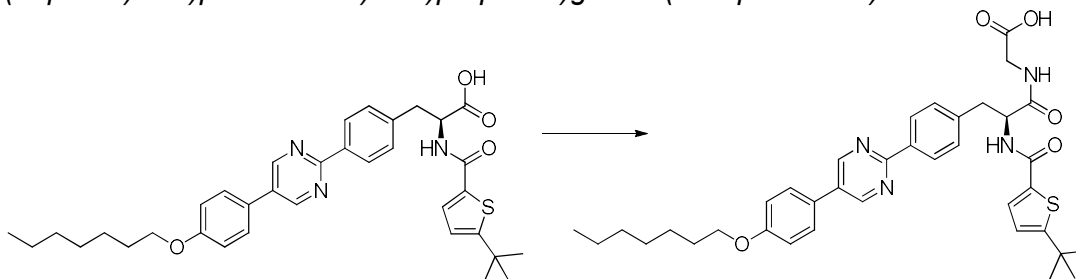
il)fenil)-1-(metilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il)benzamida, o Composto 299 em forma de sólido incolor. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₈H₄₆N₄O₅S: 670,3; encontrado 671,3 [M+H]⁺, t_R = 11,01 minutos (*Método 10*).

[0400]Os Compostos 300 - 304 foram preparados a partir de ácido (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico, o Composto 85 utilizando os *Procedimentos gerais* 3 ou 7 seguidos pelo 4 ou 8.

[0401]Os Compostos 305 - 317 foram preparados a partir de ácido (S)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)-2-(4-isopropilbenzamido)propanoico, o Composto 94 utilizando os *Procedimentos gerais* 3 ou 7 seguidos pelo 4 ou 8.

[0402]O Composto 318 foi preparado a partir de ácido (S)-2-(4-(*tert*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(hexiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico, o Composto 225 utilizando o *Procedimento geral* 7 seguido pelo 8.

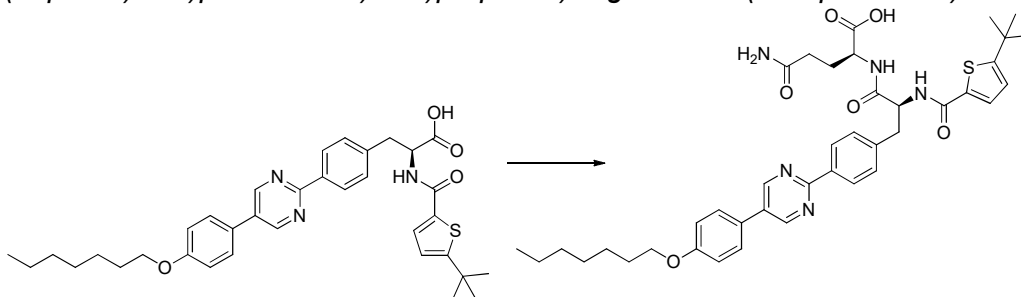
(S)-2-(5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoic)glicina (Composto 319)



[0403]Preparado utilizando os *Procedimentos gerais* 7 e 4: TEA (93 µL, 0,67 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido (S)-2-(5-(*tert*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico, o Composto 192 (100 mg, 0,167 mmol), cloridrato do 2-aminoacetato de metila (23,03 mg, 0,18 mmol) e HATU (76 mg, 0,20 mmol) em DMF (2 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EA (25 mL) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (2 x 25 mL) e HCl 1 M (2 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. O sólido foi purificado por cromatografia (EA / hexanos) para fornecer o éster metílico intermediário em forma de sólido incolor.

[0404]O sólido foi dissolvido em THF (3 mL) e LiOH 1 M (333 µL, 0,33 mmol) foi adicionado. A solução amarela resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi acidificada para pH 1 usando HCl 1M, e o THF foi removido sob vácuo. O resíduo foi suspenso em água e a mistura filtrada sob vácuo. O sólido foi transformado em azeótropo com MeOH e seco em um forno a vácuo para fornecer 48 mg (44%) de (S)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoil)glicina, o Composto 319 em forma de sólido amarelo. LCMS-ESI (m/z) calculado para C₃₇H₄₄N₄O₅S: 656,3; encontrado 657,0 [M+H]⁺, t_R = 10,34 minutos (*Método 10*). A pureza quiral foi calculada em 95% e.e. (*Método quiral*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,51 – 8,41 (m, 1H), 8,36 – 8,26 (m, 2H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,92 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,89 – 3,73 (m, 2H), 3,22 (dd, J = 13,9; 3,7 Hz, 1H), 3,10 – 2,96 (m, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,31 (s, 17H), 0,94 – 0,81 (m, 3H).

((S)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoil)-L-glutamina (Composto 320)



[0405]Preparado utilizando os *Procedimentos gerais* 7 e 8: A uma solução agitada de ácido ((S)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoico, o Composto 192 (250 mg, 0,42 mmol), cloridrato do 2,5-diamino-5-oxopentanoato de (*S*)-*terc*-butila (109 mg, 0,46 mmol) e TEA (145 µL, 1,04 mmol) em DMF (4 mL), foi adicionado HATU (190 mg, 0,50 mmol)

e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com EA (50 mL), lavada com HCl 1M (50 mL) e salmoura (100 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrada.

[0406]O produto bruto foi dissolvido em DCM (5 mL) e TFA (3 mL) foi adicionado. Depois de 3 horas, tolueno (10 mL) foi adicionado e o solvente removido. O composto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 78 mg (25%) de ((S)-2-(5-(*terc*-butil)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoil)-L-glutamina, o Composto 320 em forma de pó branco. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{40}H_{49}N_5O_6S$: 727,3; encontrado 728,0 $[M+H]^+$, $t_R = 10,71$ minutos (*Método 10*). A pureza quiral era de 90% d.e. (*Método quiral*). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 2H), 8,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,42 – 8,34 (m, 1H), 8,34 – 8,27 (m, 2H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,81 – 4,65 (m, 1H), 4,19 – 4,11 (m, 1H), 4,03 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,20 (dd, $J = 14,1; 3,5$ Hz, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 2H), 1,47 – 1,20 (m, 17H), 0,93 – 0,82 (m, 3H).

[0407]Os Compostos 321 – 350 foram preparados a partir do Composto 192 utilizando os *Procedimentos gerais* 3 ou 7 seguidos pelo 4 ou 8.

[0408]Os Compostos 351 – 368 foram preparados a partir do Composto 165 utilizando o *Procedimento geral* 7 seguido pelo 4 ou 8.

[0409]O Composto 369 foi preparado a partir do Composto 139 utilizando o *Procedimento geral* 7 seguido pelo 8.

[0410]O Composto 370 foi preparado a partir do Composto 167 utilizando o *Procedimento geral* 7 seguido pelo 8.

[0411]O Composto 371 foi preparado a partir do Composto 142 utilizando o *Procedimento geral* 7 seguido pelo 8.

[0412]O Composto 372 foi preparado a partir do Composto 143 utilizando o

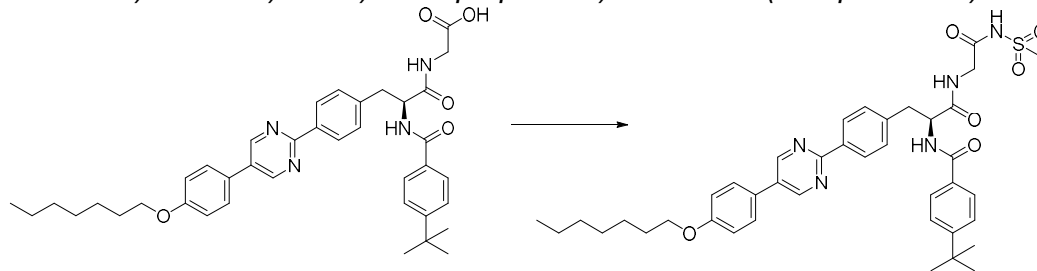
Procedimento geral 7 seguido pelo 8.

[0413]O Composto 373 foi preparado a partir do Composto 182 utilizando o *Procedimento geral 7* seguido pelo 8.

[0414]Os Compostos 374 - 379 foram preparados a partir do Composto 193 utilizando os *Procedimentos gerais 3* ou *7* seguidos pelo 4 ou 8.

[0415]O Composto 380 foi preparado a partir do Composto 191 utilizando o *Procedimento geral 7* seguido pelo 8.

(*S*)-4-(*terc*-butil)-*N*-(3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)-1-((2-(metilsulfonamido)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)benzamida (Composto 381)

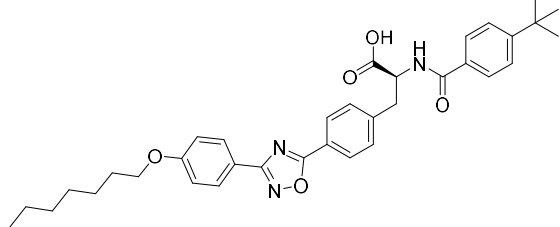
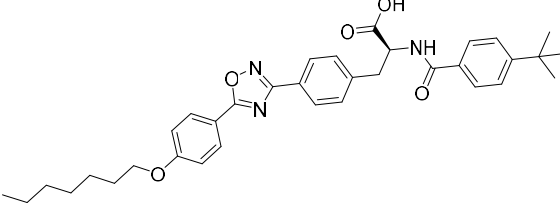
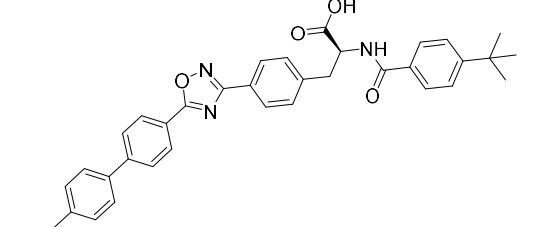
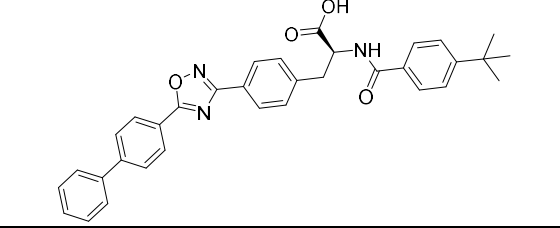
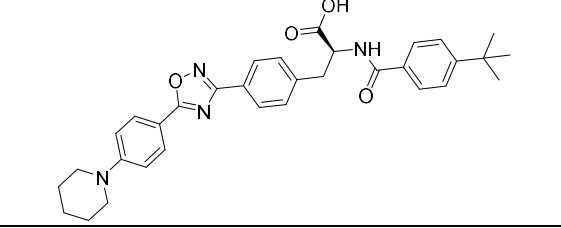


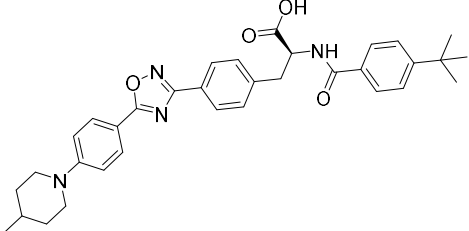
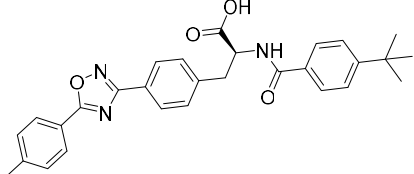
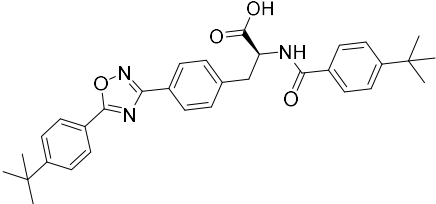
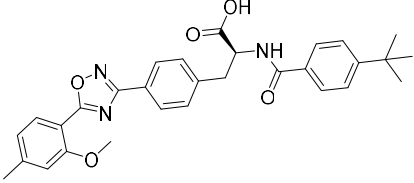
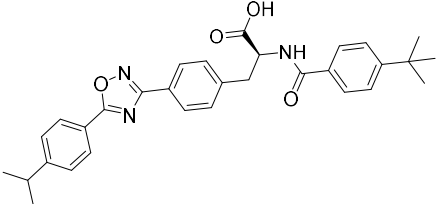
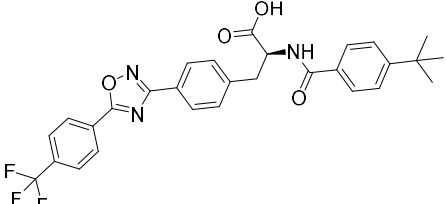
[0416]TEA (32,1 μ L, 0,23 mmol) foi adicionado a uma suspensão de (*S*)-(2-(4-(*terc*-butil)benzamido)-3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)propanoil)glicina, o Composto 297 (75,0 mg, 0,11 mmol), metanossulfonamida (12,1 mg, 0,13 mmol), HATU (52,6 mg, 0,14 mmol) e DMAP (1,41 mg, 0,01 mmol) em DCM (2 mL). A suspensão amarela resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado (2 mL) e a mistura passada através de um cartucho de separação de fases. A fase orgânica foi concentrada sob vácuo para fornecer um sólido amarelo. O produto bruto foi purificado por cromatografia (EA / AcOH 1% em hexanos) para fornecer 9 mg (11%) de (*S*)-4-(*terc*-butil)-*N*-(3-(4-(5-(4-(heptiloxi)fenil)pirimidin-2-il)fenil)-1-((2-(metilsulfonamido)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)benzamida, o Composto 381 em forma de sólido amarelo. LCMS-ESI (m/z) calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 727,3; encontrado 728,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 10,51$ minutos (*Método 10*).

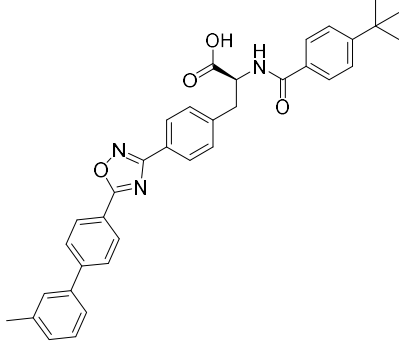
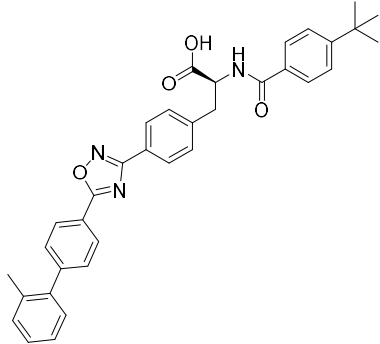
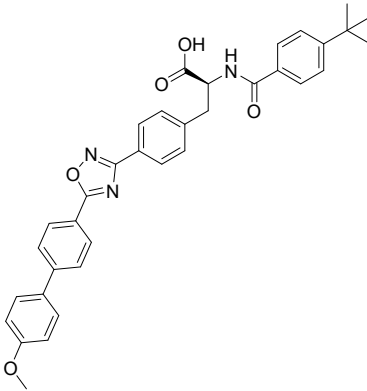
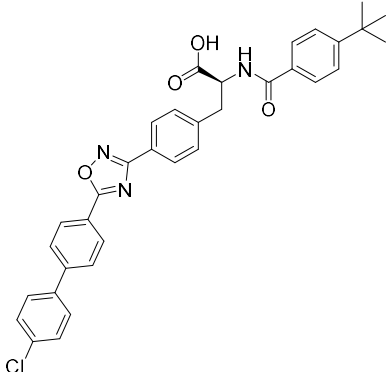
[0417]Compostos selecionados e seus dados analíticos correspondentes são

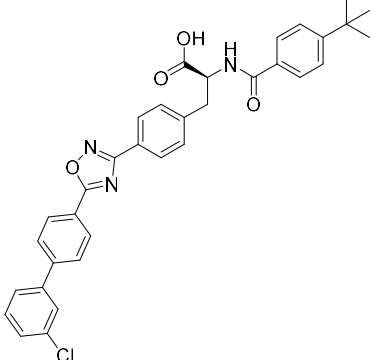
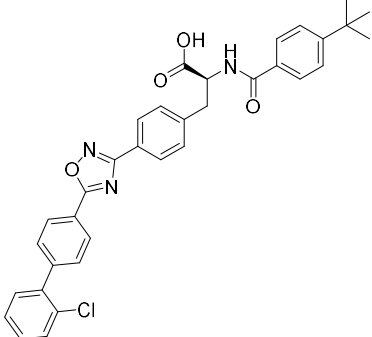
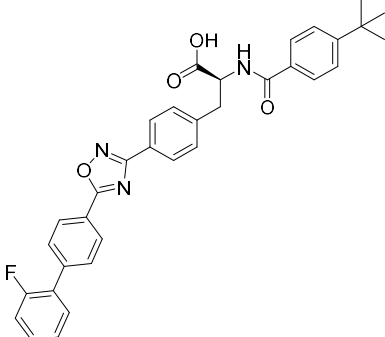
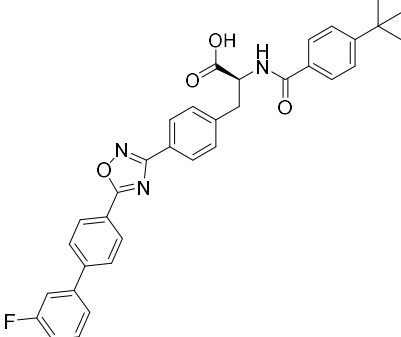
mostrados na *Tabela 1*, em que os dados de LCMS foram coletados utilizando o método indicado.

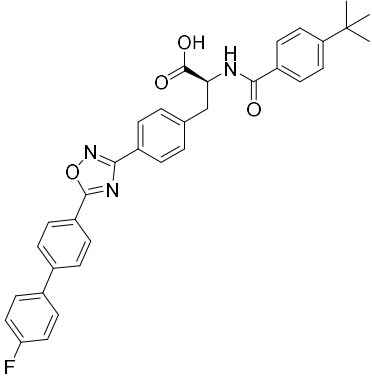
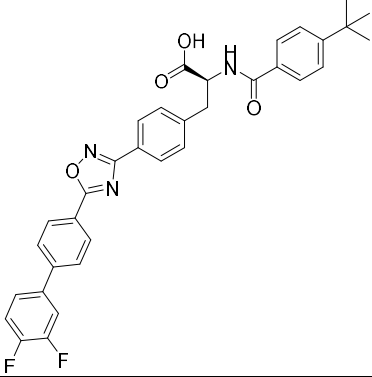
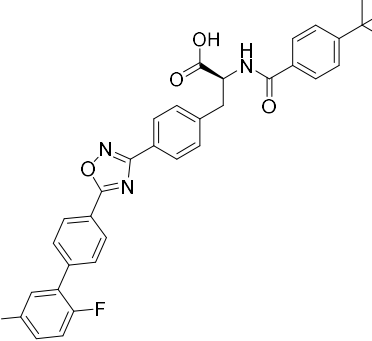
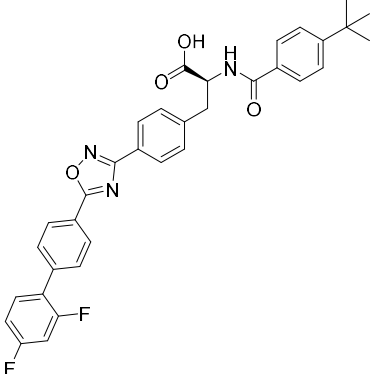
Tabela 1

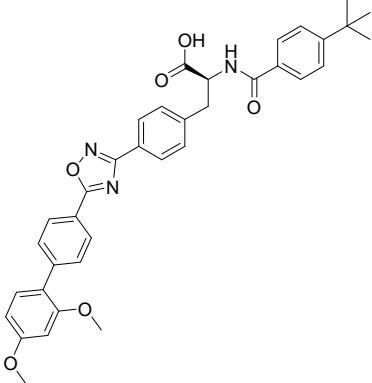
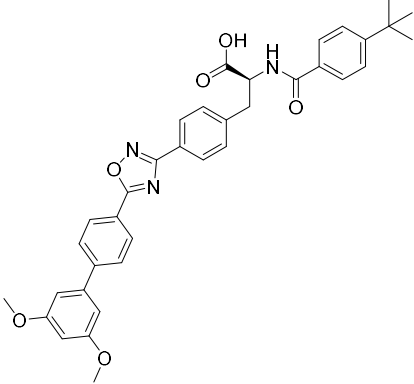
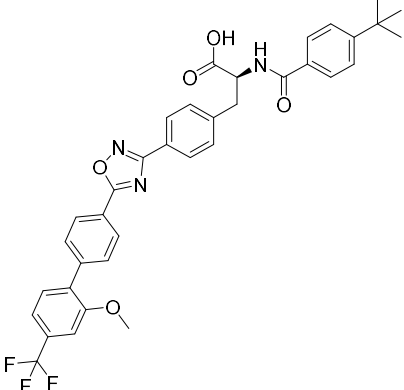
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	1	12,42	2
	2	12,17	2
	3	11,65	2
	4	11,13	2
	5	10,65	2

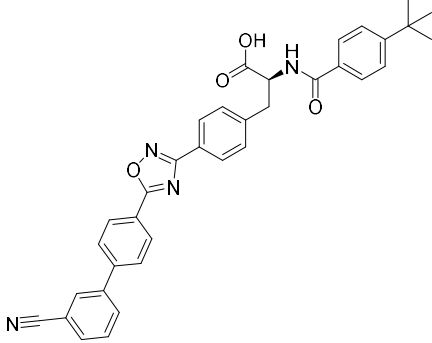
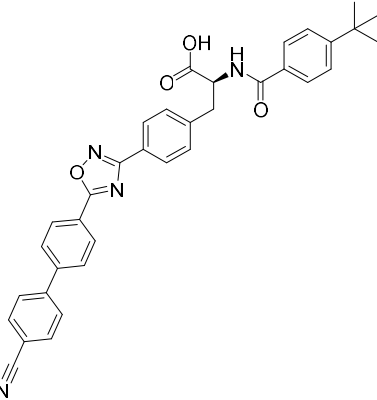
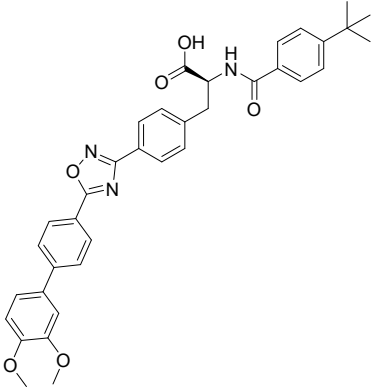
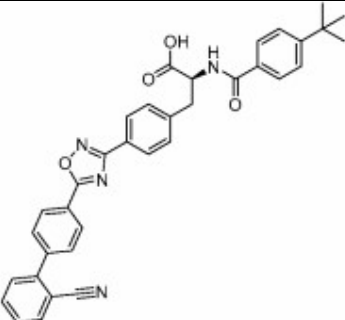
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	6	11,66	2
	7	10,04	2
	8	10,92	2
	9	9,58	2
	10	10,69	2
	11	10,13	2

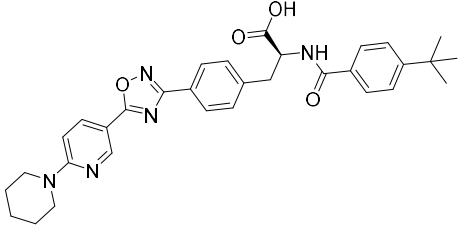
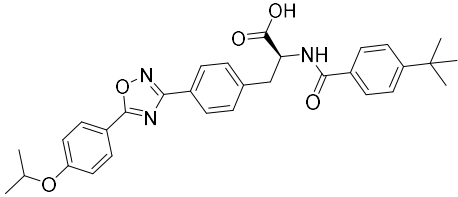
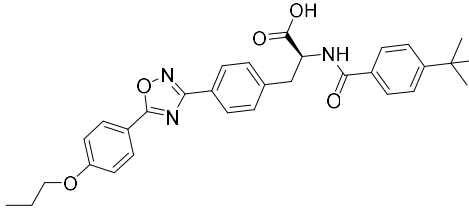
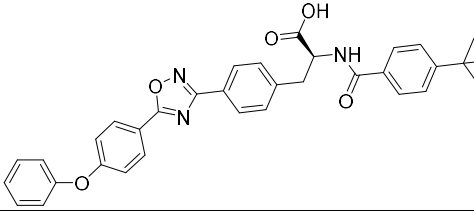
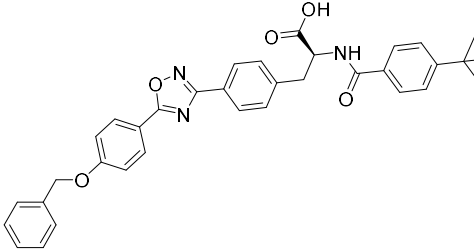
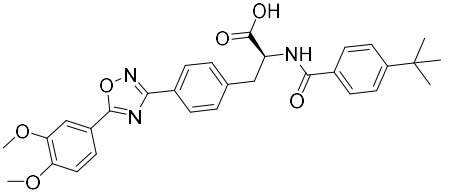
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	13	11,46	2
	14	11,45	2
	15	10,95	2
	16	11,55	2

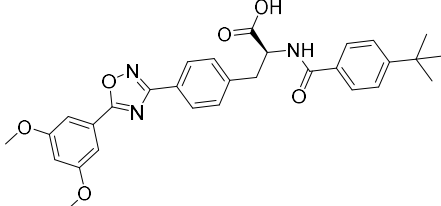
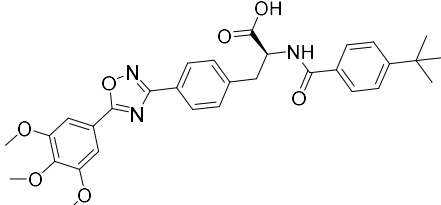
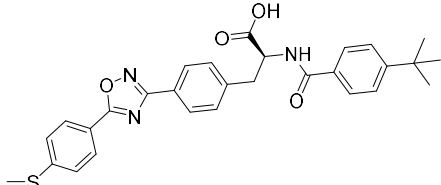
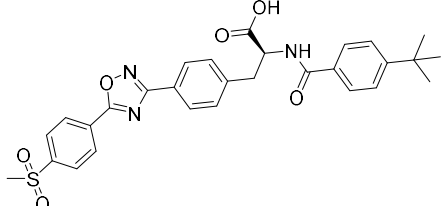
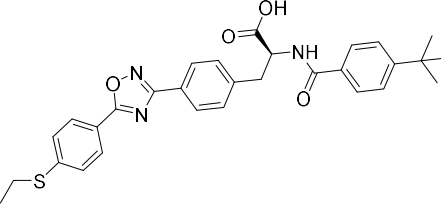
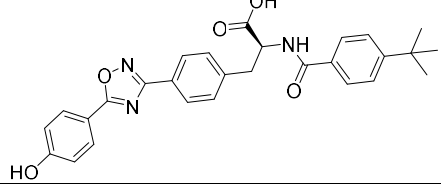
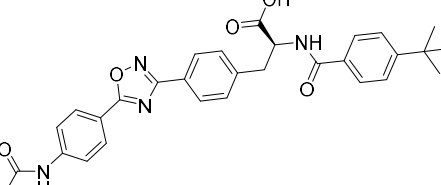
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	17	11,04	2
	18	10,66	2
	19	10,69	2
	20	10,78	2

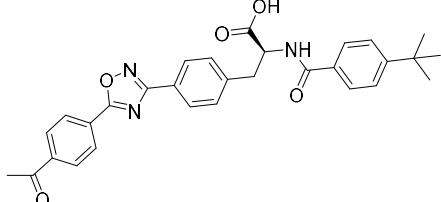
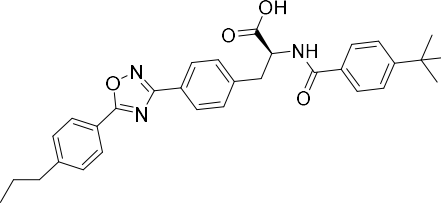
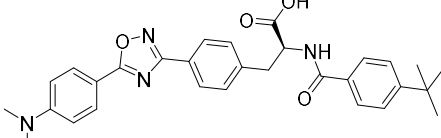
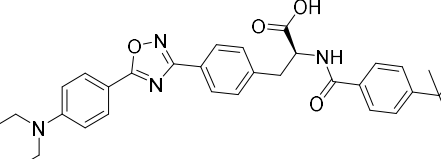
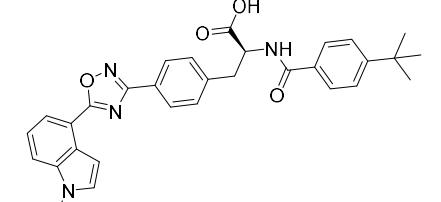
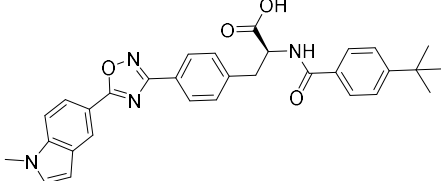
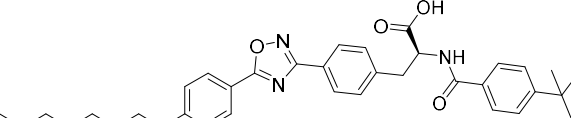
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	21	10,74	2
	22	10,75	2
	23	10,66	2
	24	10,72	2

ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	25	10,50	2
	26	10,53	2
	27	11,48	2

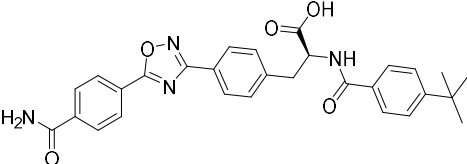
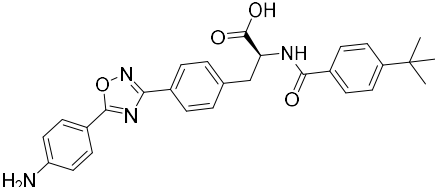
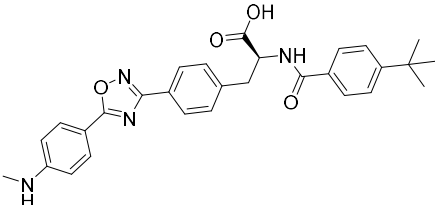
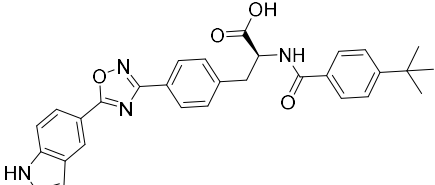
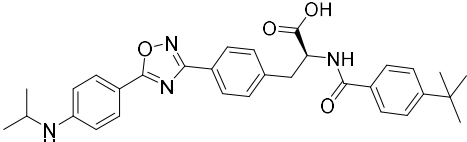
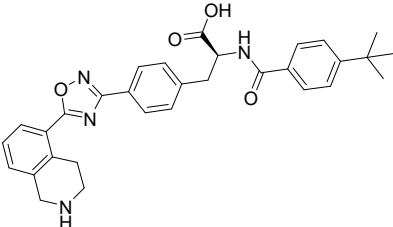
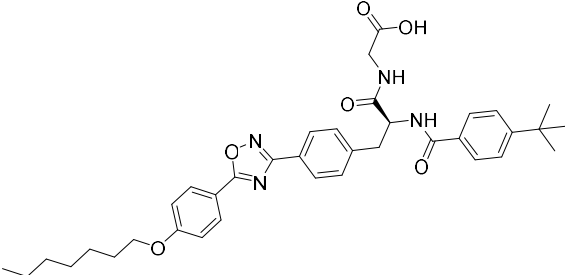
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	28	10,05	2
	29	10,07	2
	30	10,03	2
	31	9,83	2

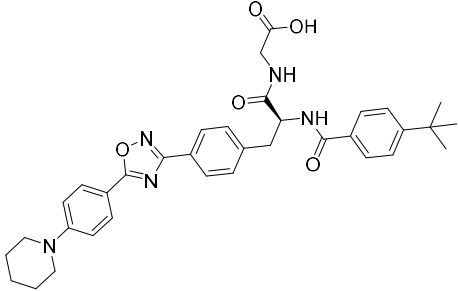
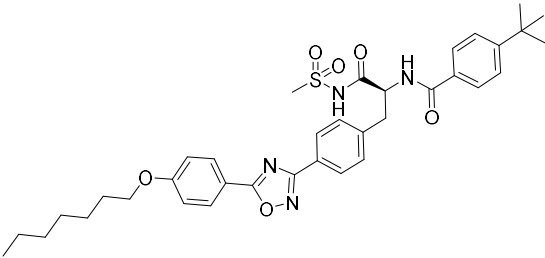
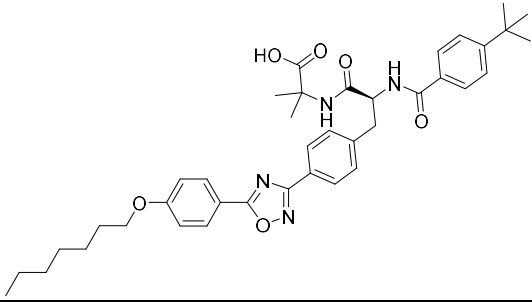
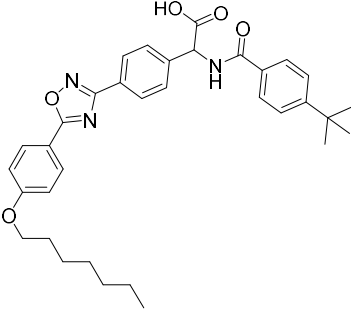
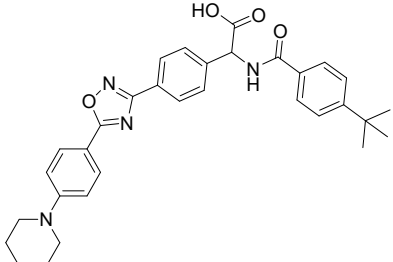
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	32	10,77	2
	33	10,75	2
	34	11,00	2
	35	11,09	2
	36	9,19	2
	37	10,98	2

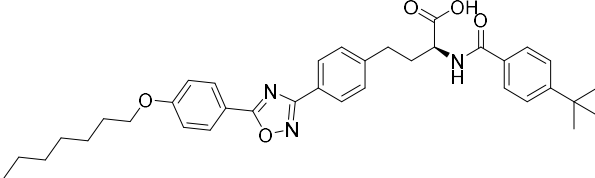
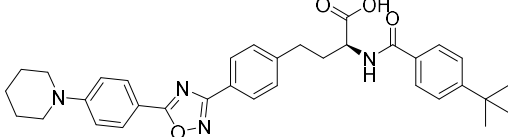
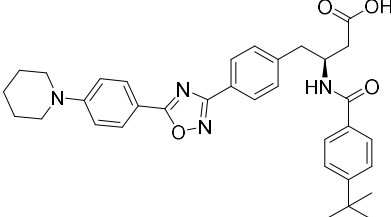
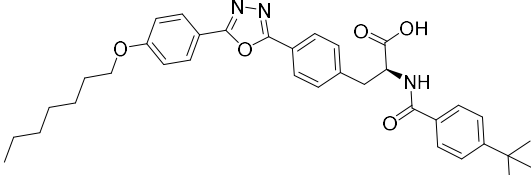
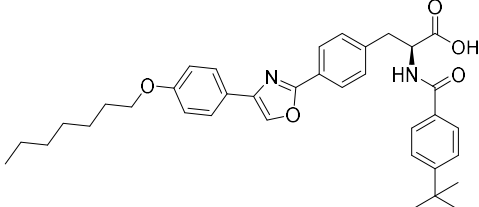
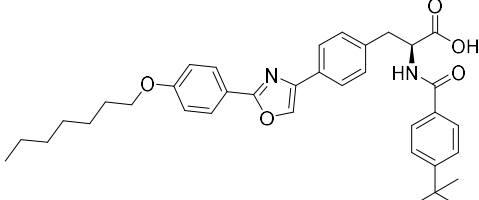
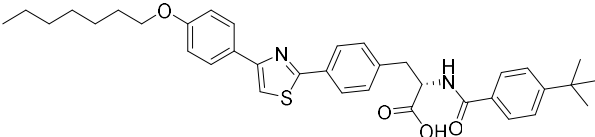
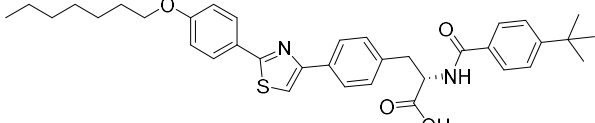
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	38	9,93	2
	39	9,30	2
	40	9,87	2
	41	8,29	2
	42	10,32	2
	43	8,20	2
	44	8,14	2

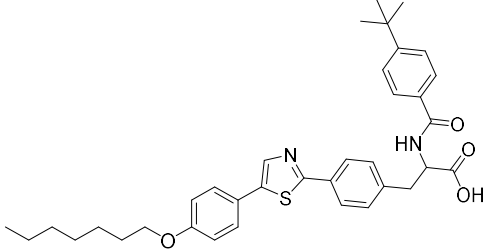
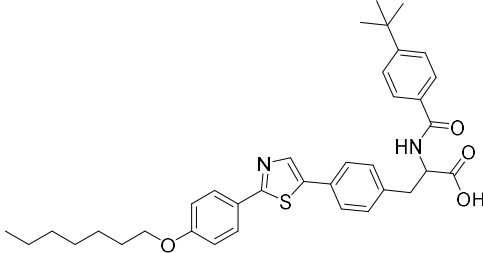
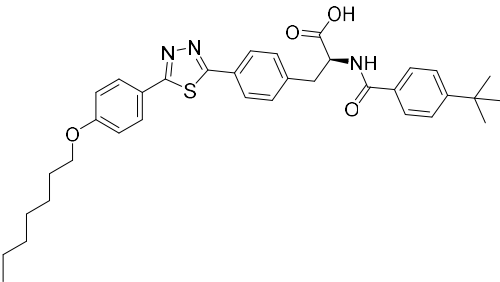
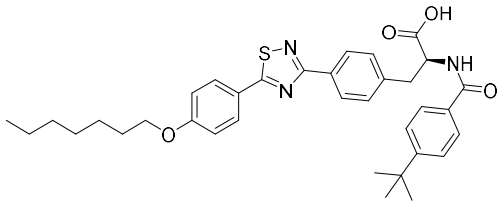
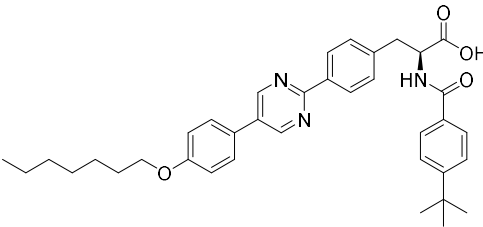
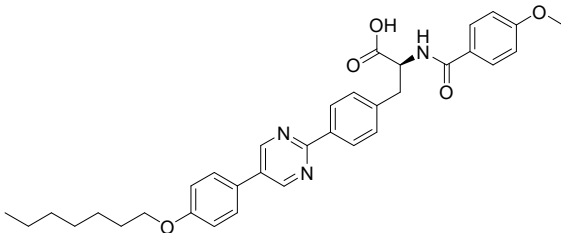
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	45	9,29	2
	46	11,40	2
	47	10,07	2
	48	10,38	2
	49	9,78	2
	50	9,79	2
	51	11,93	2

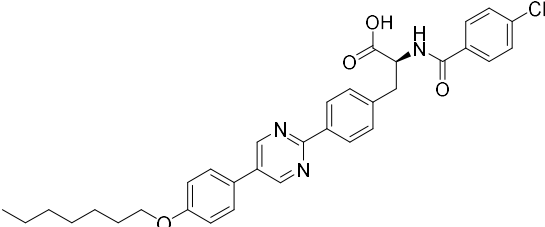
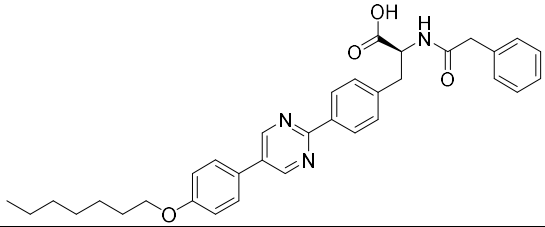
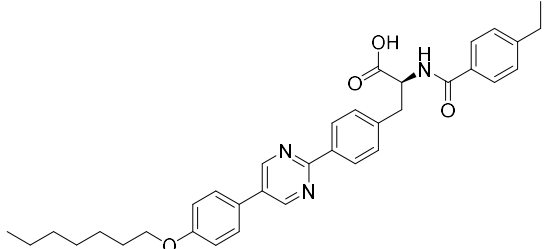
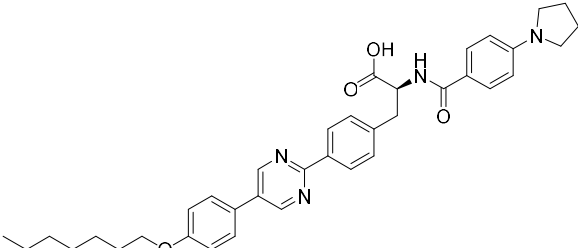
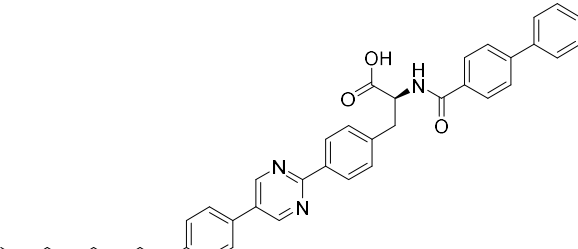
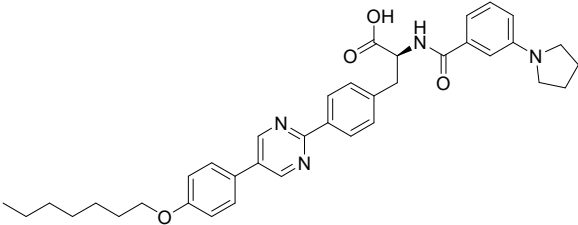
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	52	10,36	2
	53	10,23	2
	54	7,85	2
	55	8,17	2
	56	10,44	2
	57	10,46	2
	58	10,25	2
	59	10,85	2
	60	10,33	2

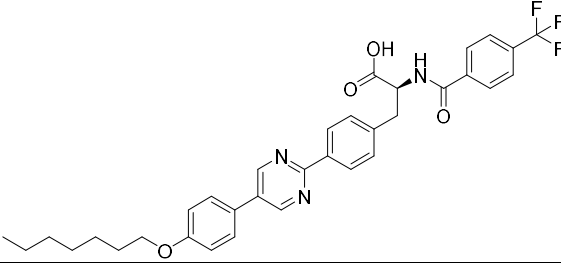
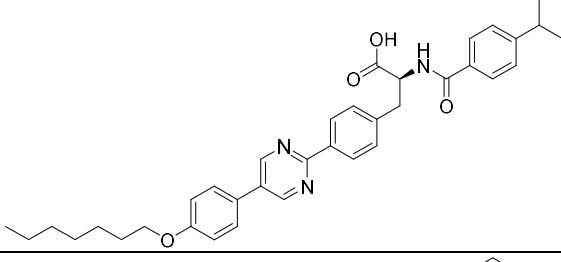
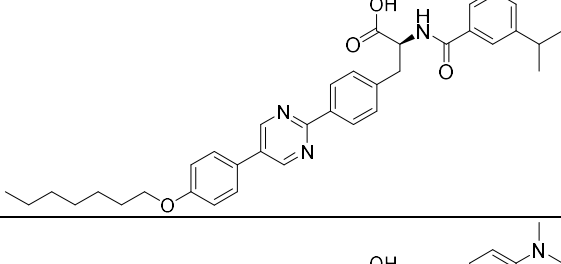
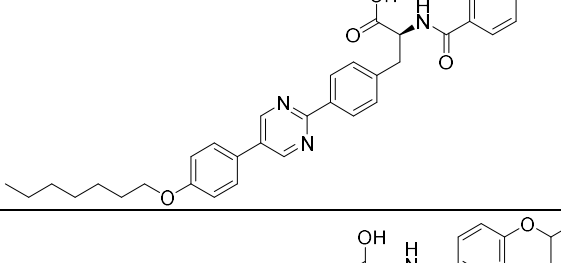
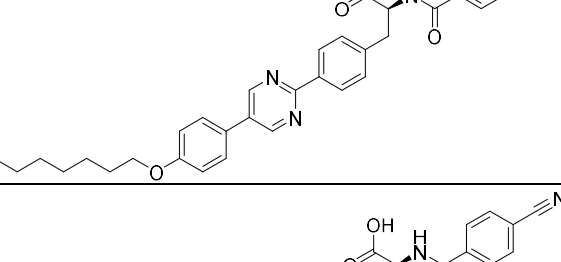
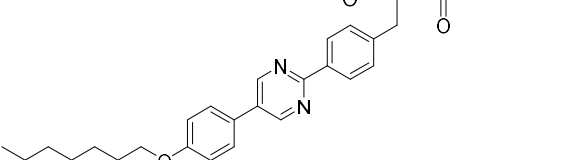
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	61	7,66	2
	62	8,281	2
	63	9,34	2
	64	9,05	2
	65	9,69	2
	66	6,46	2
	67	11,51	2

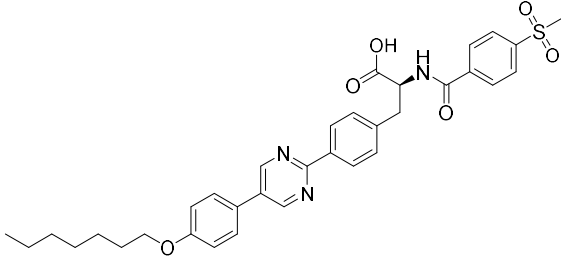
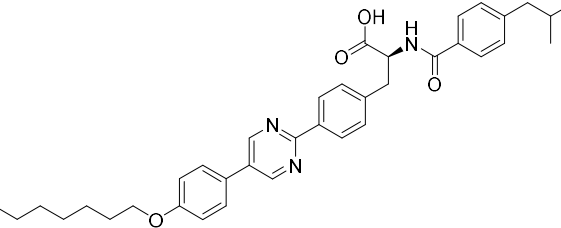
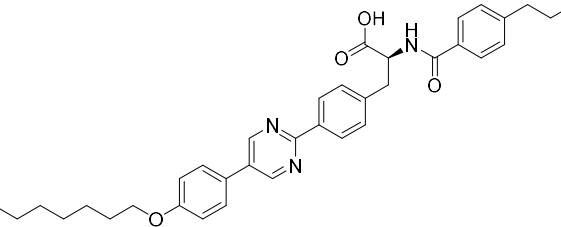
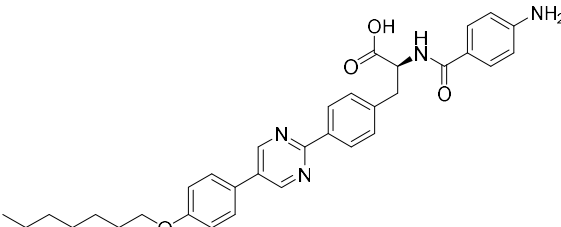
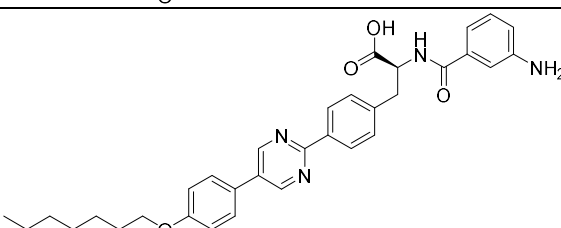
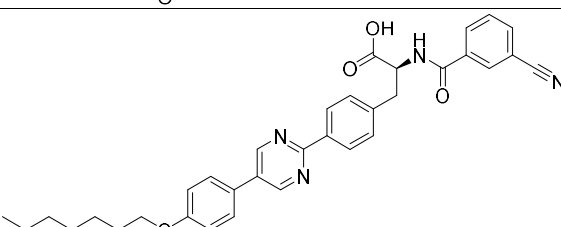
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	68	10,10	2
	69	11,90	2
	70	11,67	2
	71	11,05	9
	72	9,22	9

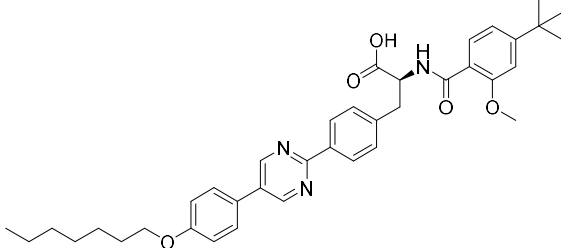
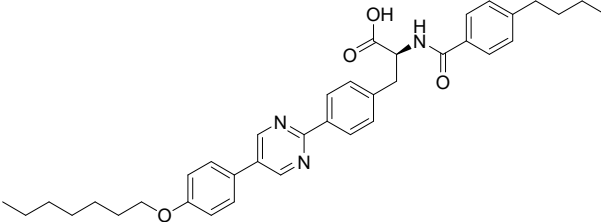
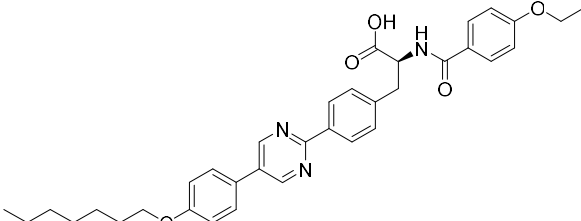
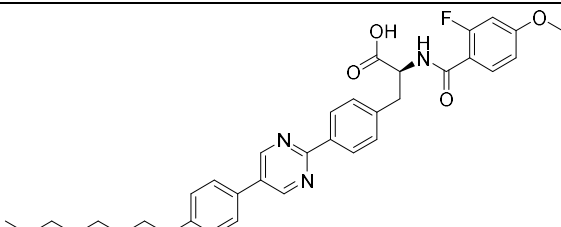
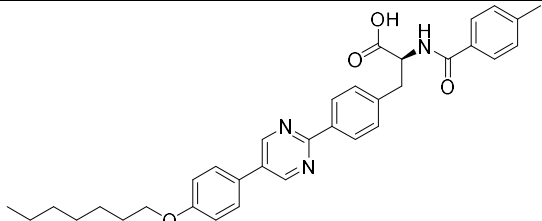
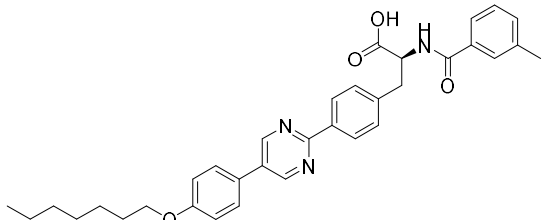
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	73	11,42	9
	74	9,61	9
	75	9,13	9
	76	10,06	9
	77	10,87	9
	78	11,03	9
	79	11,30	9
	80	11,57	9

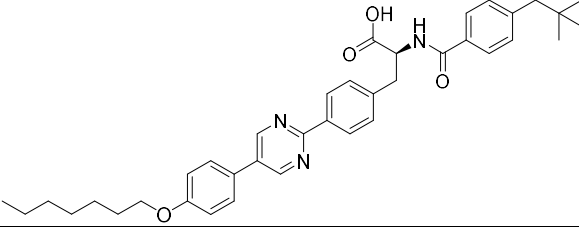
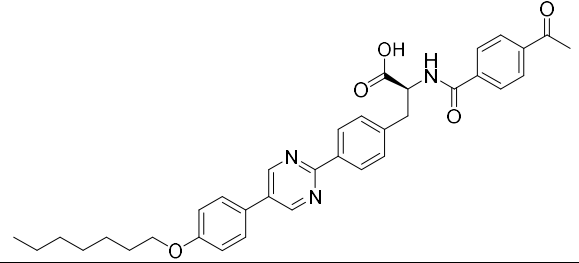
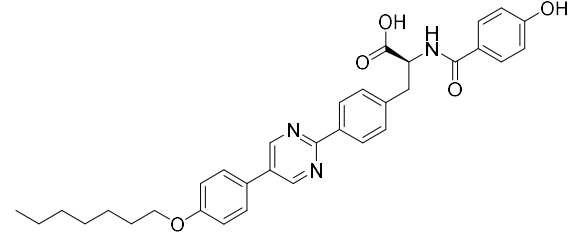
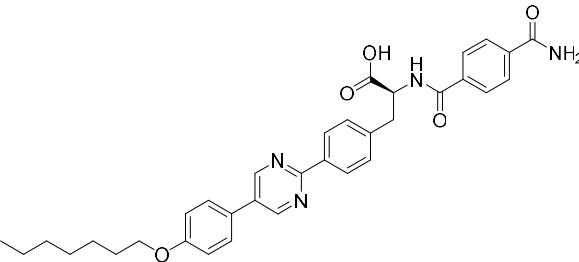
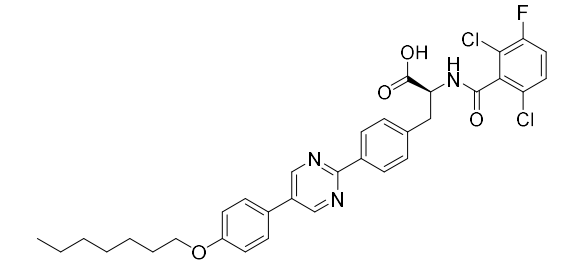
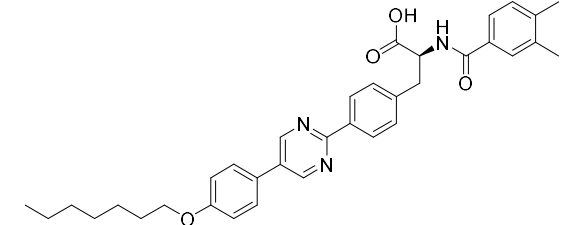
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	81	11,23	9
	82	11,21	9
	83	10,60	9
	84	11,56	9
	85	11,18	9
	86	9,46	9

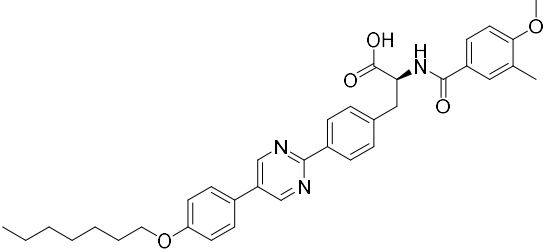
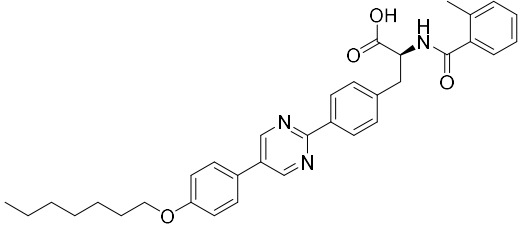
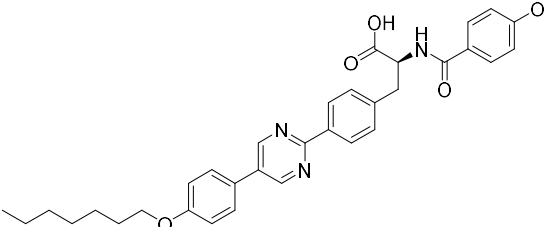
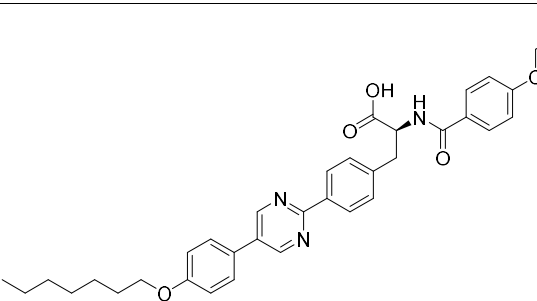
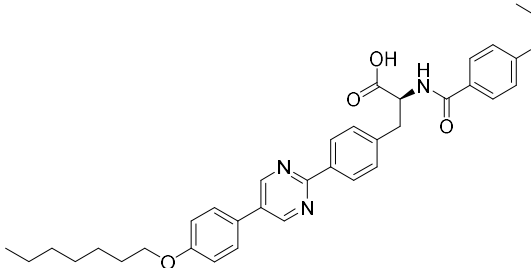
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	87	10,09	9
	88	9,51	9
	89	10,26	9
	90	10,33	9
	91	10,64	9
	92	10,48	9

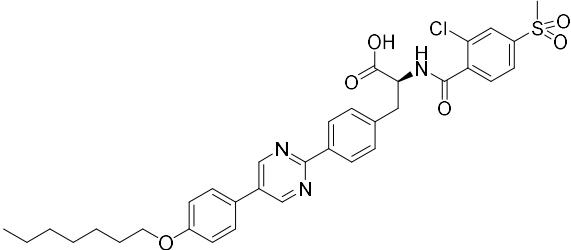
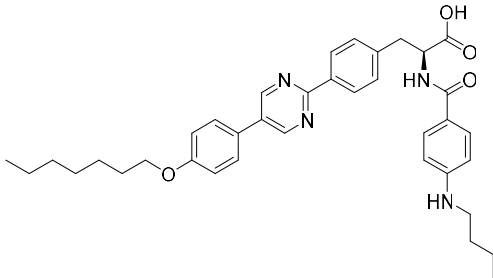
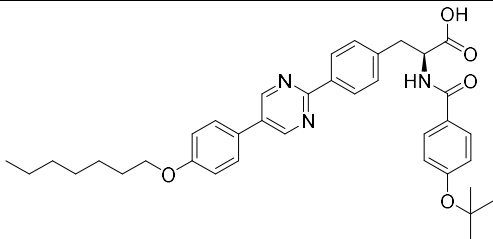
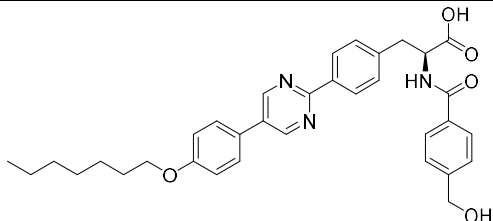
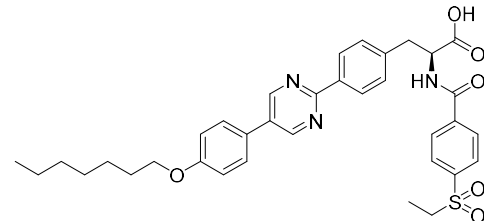
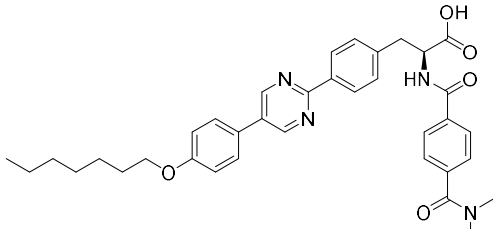
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	93	10,63	9
	94	10,85	10
	95	10,58	9
	96	9,69	9
	97	10,22	9
	98	9,36	9

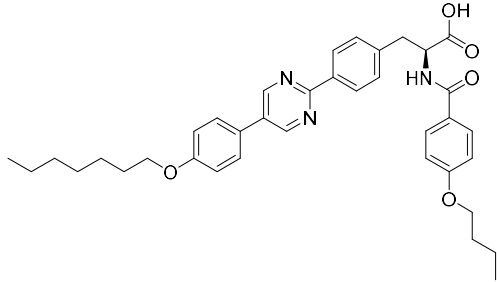
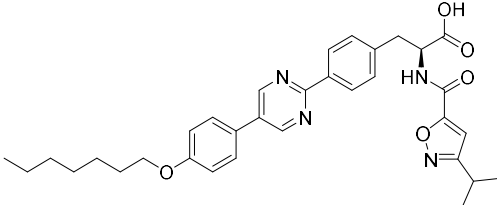
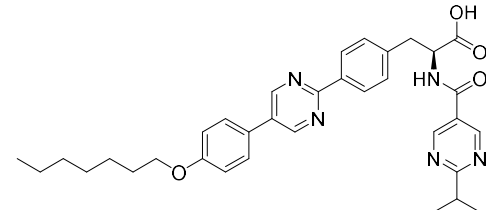
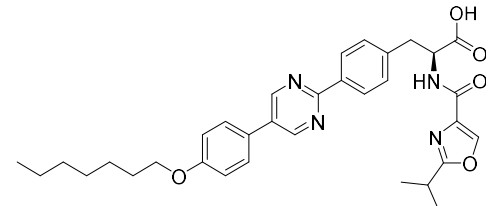
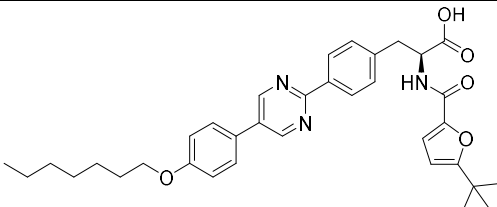
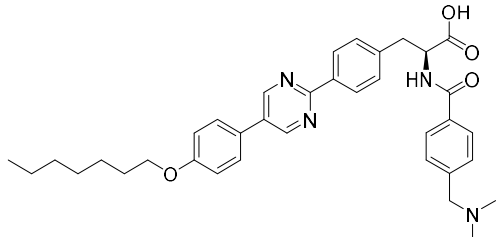
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	99	8,75	9
	100	11,08	9
	101	10,70	9
	102	8,51	9
	104	8,44	9
	105	9,46	9

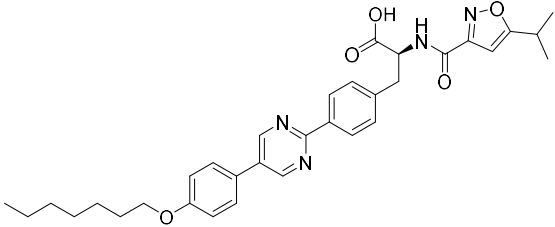
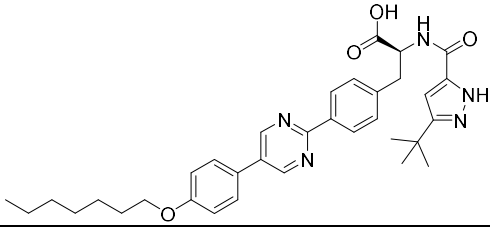
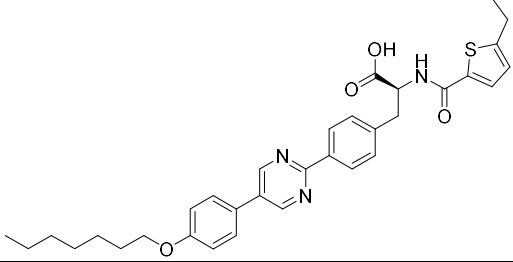
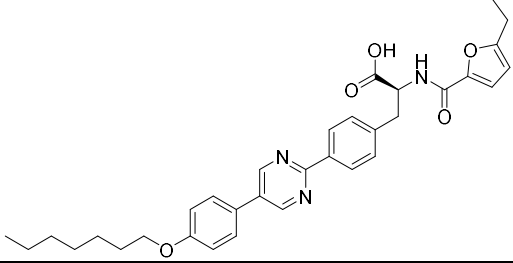
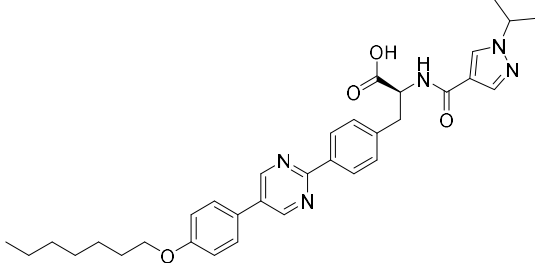
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	106	11,27	9
	107	11,13	9
	108	9,88	9
	109	9,87	9
	110	9,90	9
	111	9,86	9

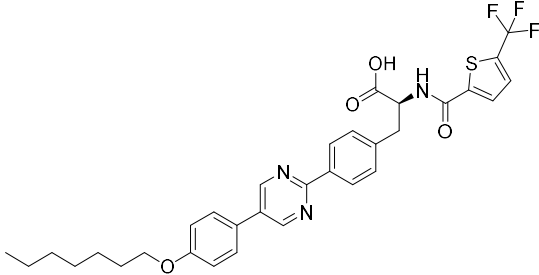
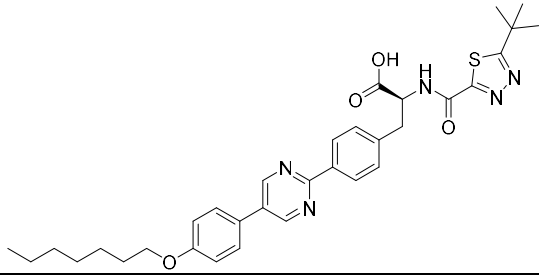
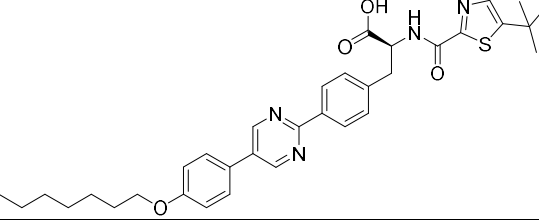
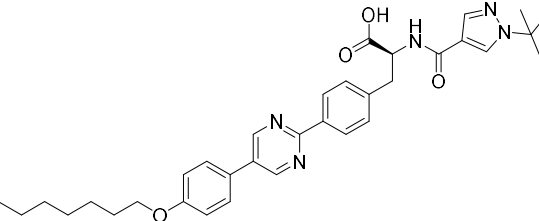
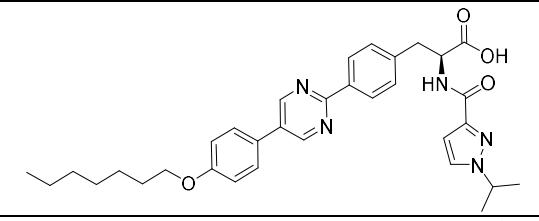
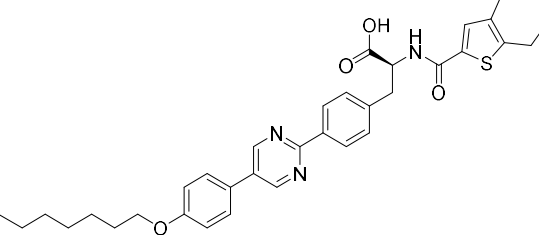
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	112	11,34	9
	113	9,19	9
	114	8,49	9
	115	7,95	9
	116	11,14	2
	117	10,15	9

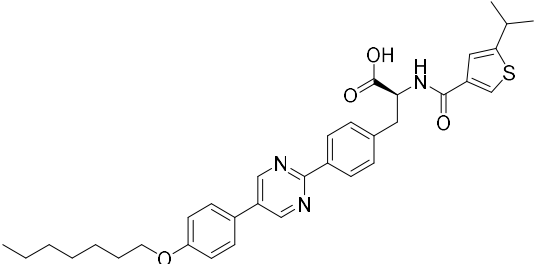
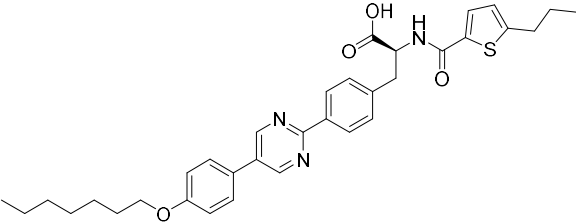
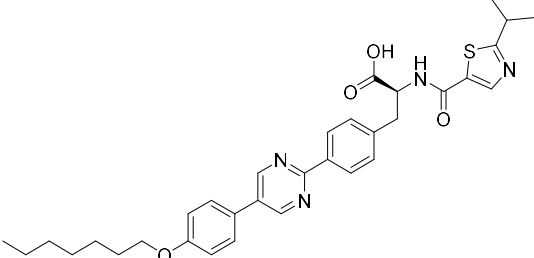
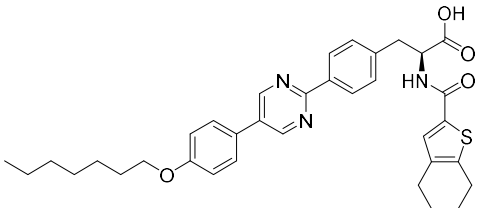
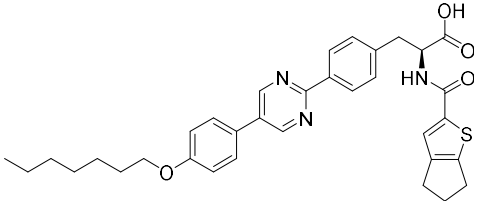
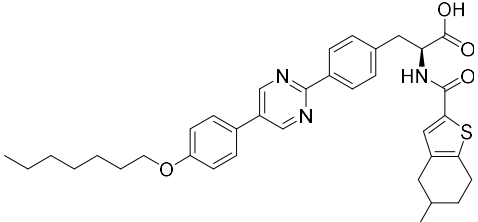
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	118	9,90	9
	119	9,67	9
	120	10,41	9
	121	10,86	9
	122	9,30	9

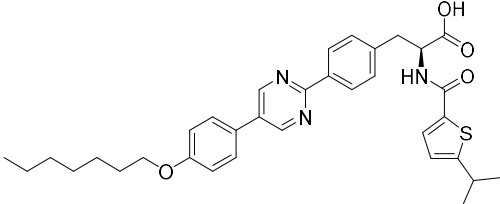
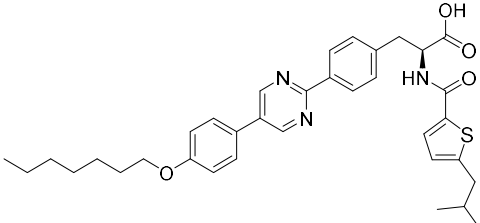
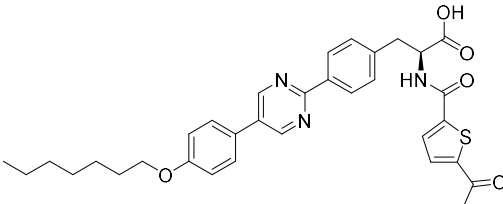
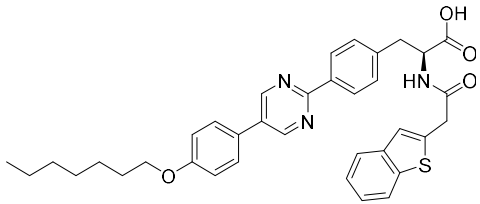
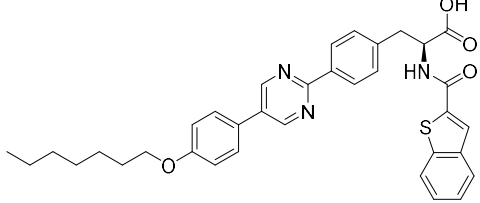
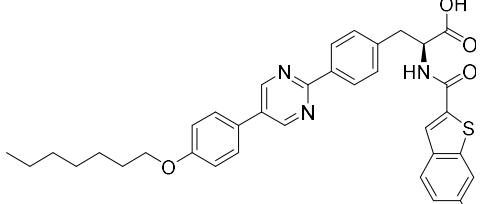
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	123	9,02	9
	124	10,38	9
	125	10,51	9
	126	8,38	9
	127	8,95	9
	128	8,42	9

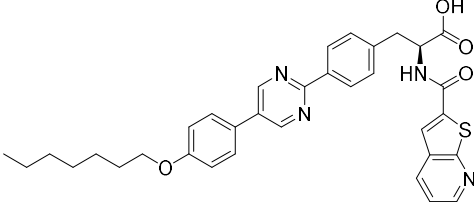
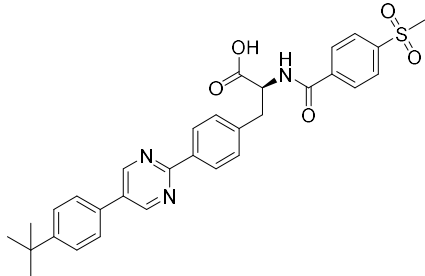
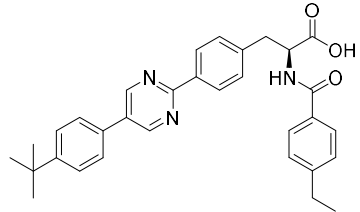
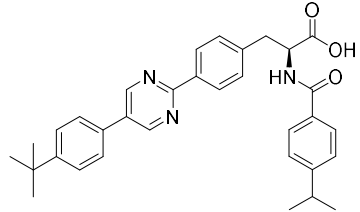
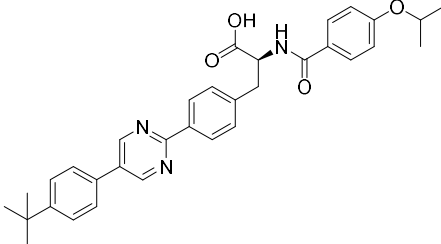
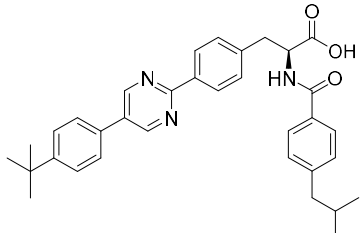
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	129	11,13	10
	130	10,23	10
	131	9,70	10
	132	10,27	10
	133	10,87	10
	134	6,44	10

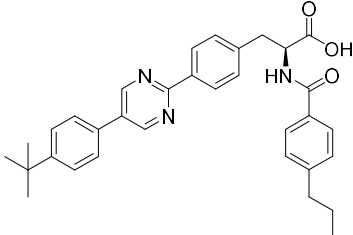
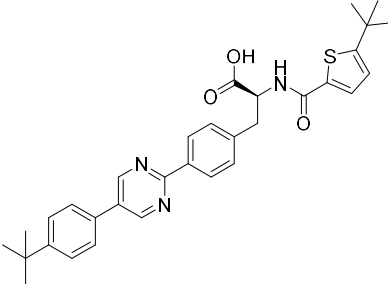
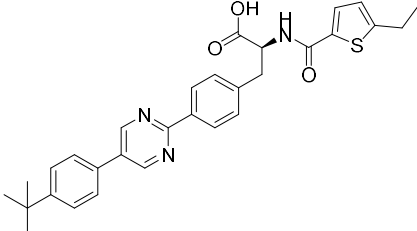
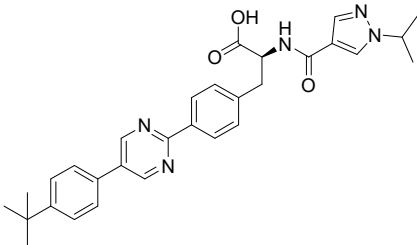
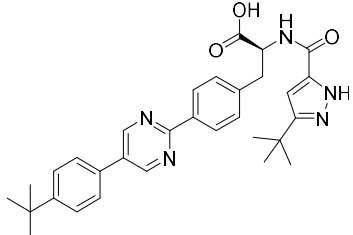
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	135	10,67	10
	136	9,85	10
	137	10,48	10
	138	10,13	10
	139	9,09	10

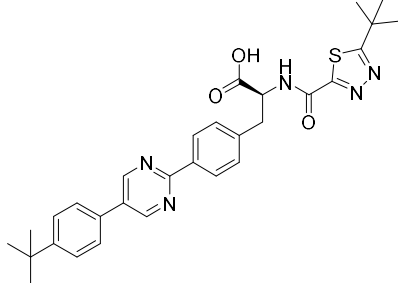
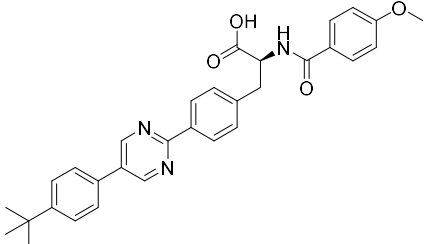
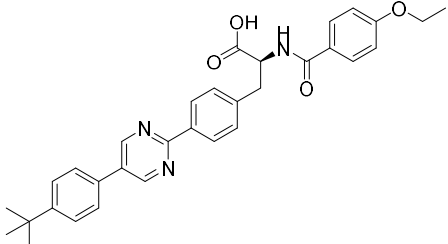
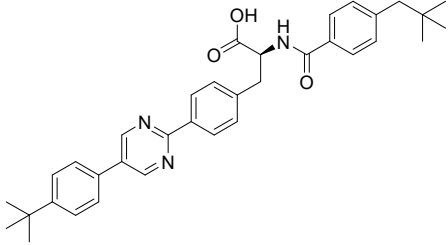
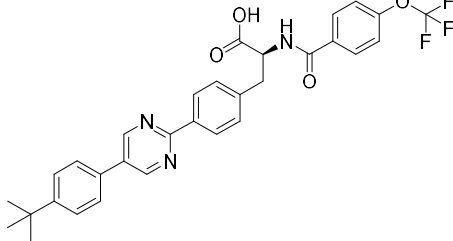
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	140	10,76	10
	141	10,83	10
	142	10,42	10
	143	9,47	10
	144	9,83	10
	145	10,79	10

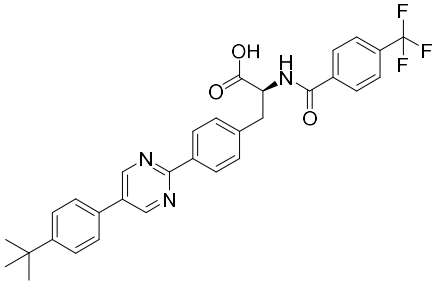
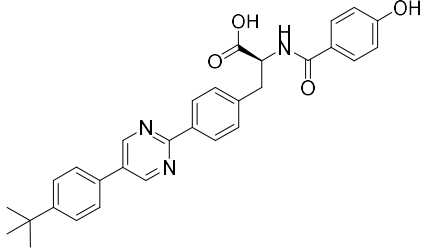
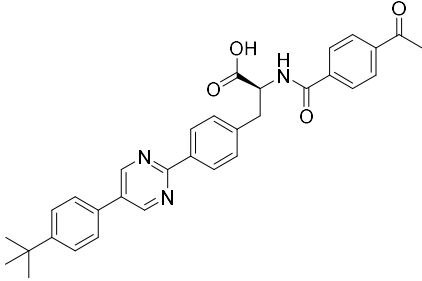
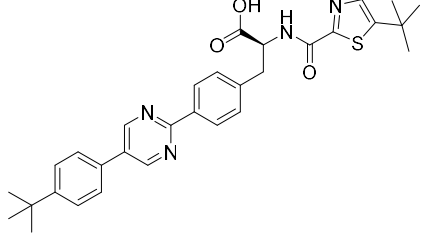
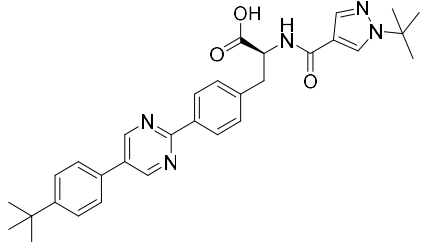
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	146	10,77	10
	147	10,86	10
	148	10,17	10
	149	11,95	2
	150	11,83	2
	151	12,41	2

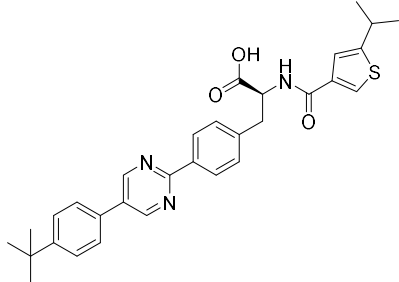
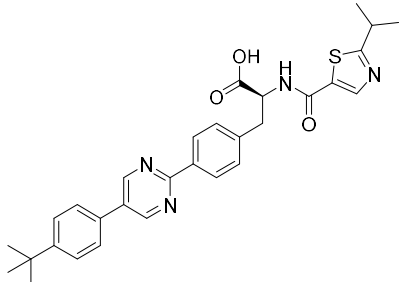
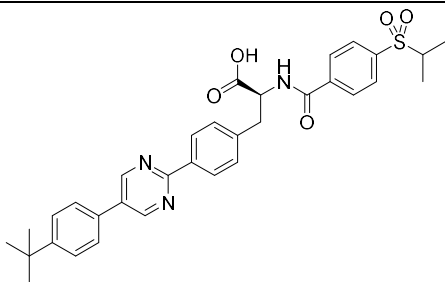
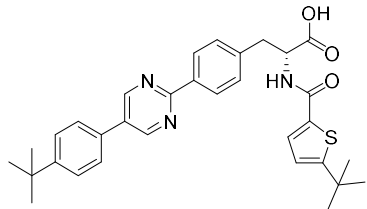
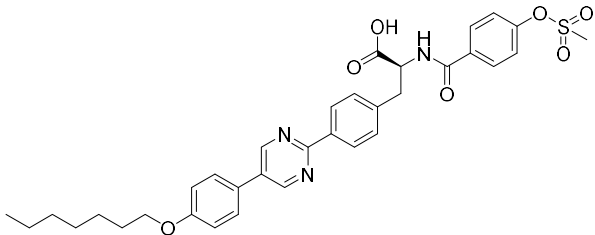
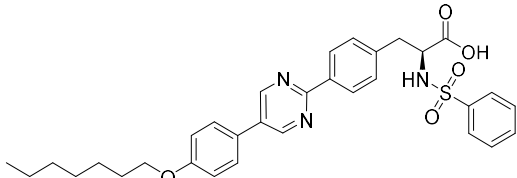
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	152	12,06	2
	153	12,37	2
	154	11,19	2
	155	11,73	2
	156	11,40	10
	157	11,93	2

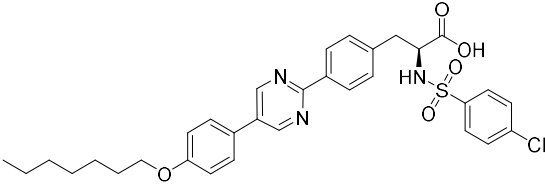
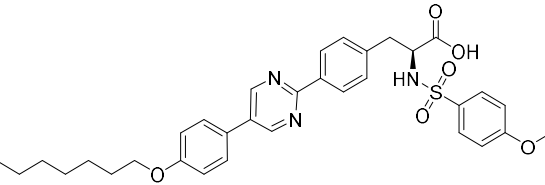
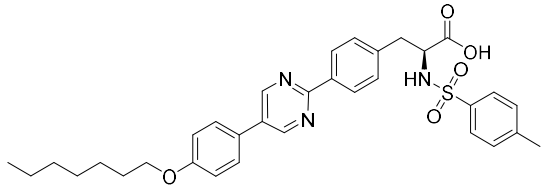
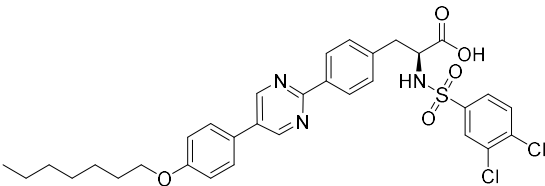
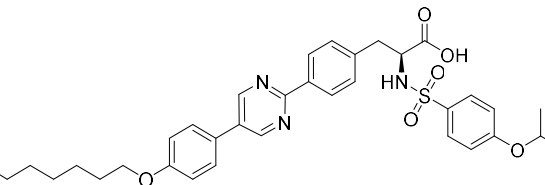
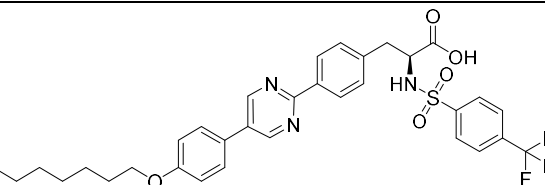
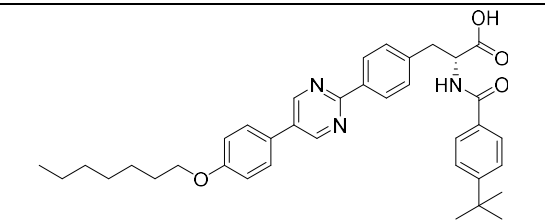
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	158	11,13	2
	159	7,23	9
	160	8,85	9
	161	9,24	9
	162	8,83	9
	163	9,78	9

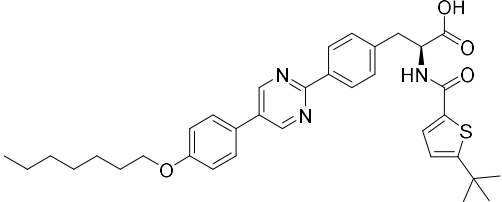
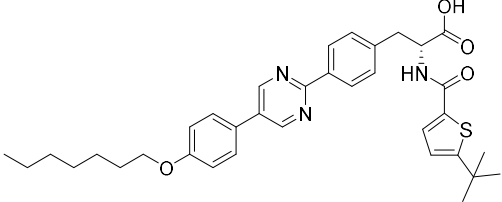
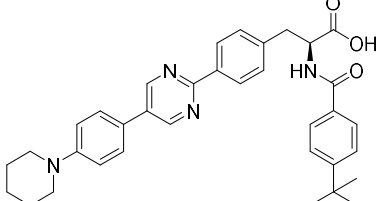
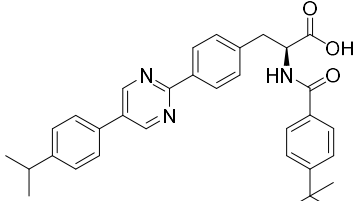
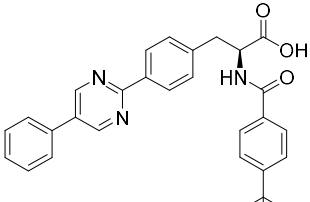
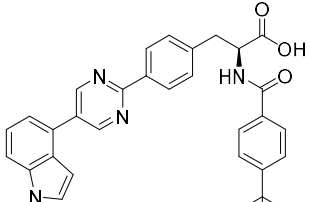
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	164	10,44	2
	165	9,69	10
	166	8,97	10
	167	7,54	10
	168	8,35	10

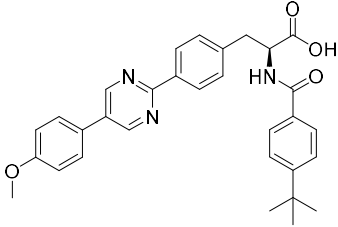
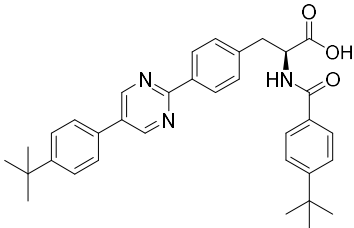
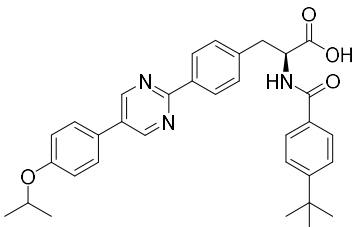
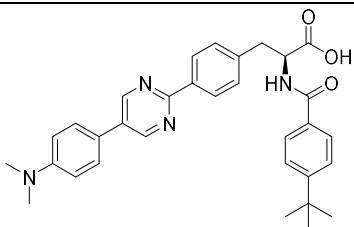
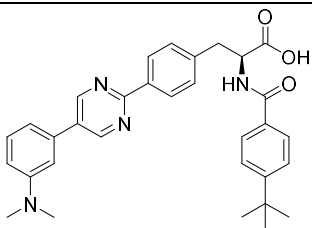
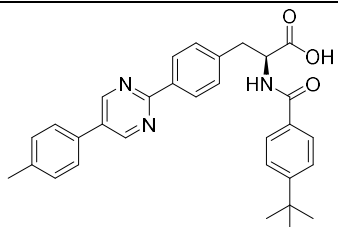
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	169	9,32	10
	170	8,23	10
	171	8,67	10
	172	10,31	10
	173	9,27	10

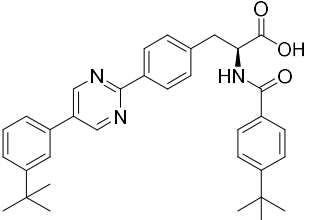
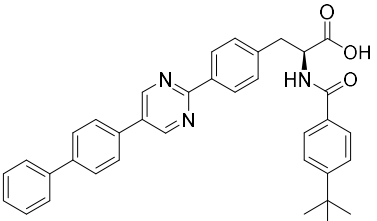
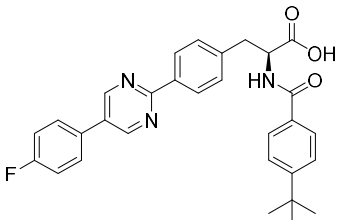
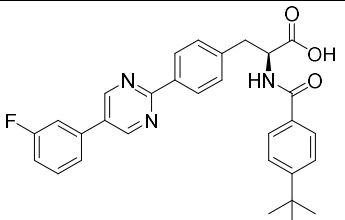
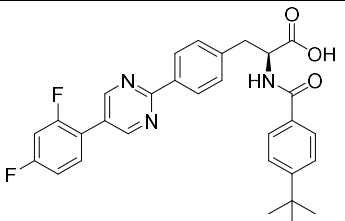
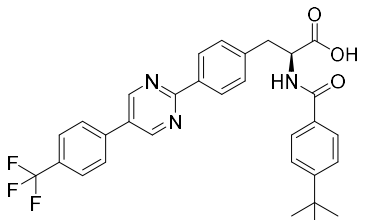
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	174	9,17	10
	175	7,34	10
	176	7,97	10
	177	8,87	10
	178	7,94	10

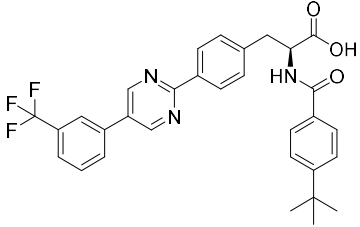
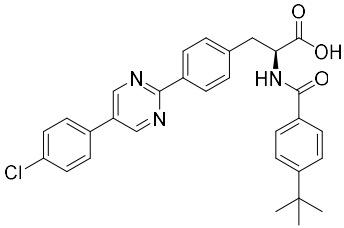
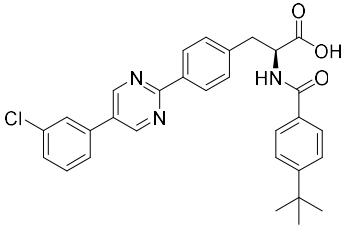
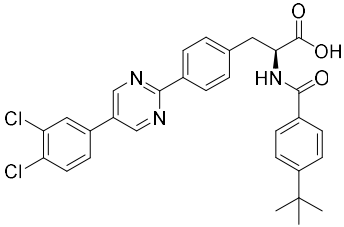
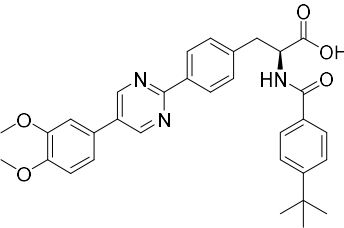
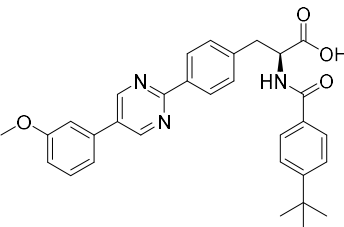
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	179	9,31	10
	180	8,79	10
	181	8,11	10
	182	9,75	10
	183	9,13	9
	184	10,87	2

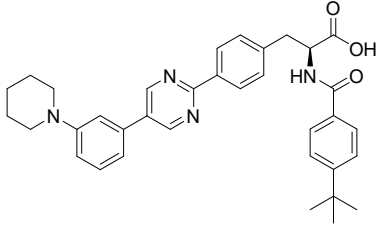
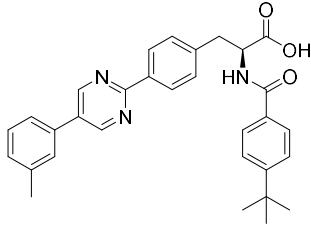
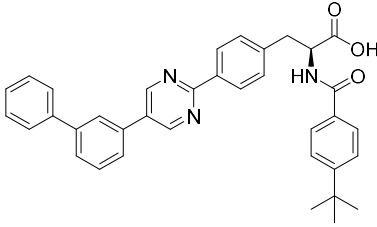
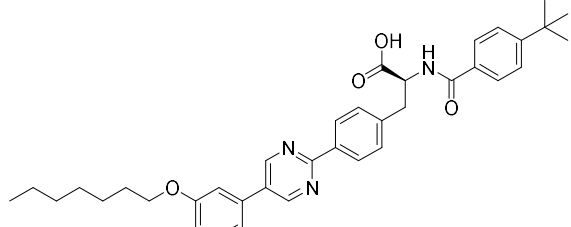
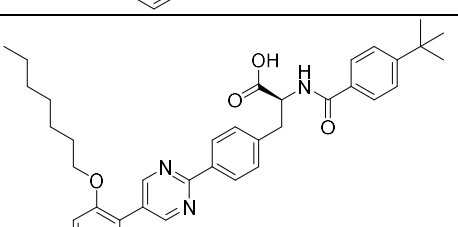
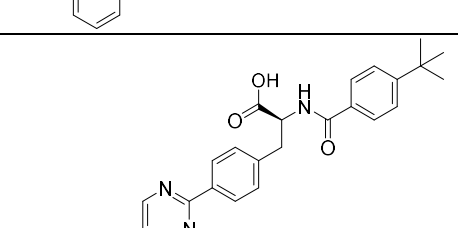
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	185	11,32	2
	186	11,02	2
	187	11,21	2
	188	11,56	2
	189	11,25	2
	190	11,42	2
	191	11,59	10

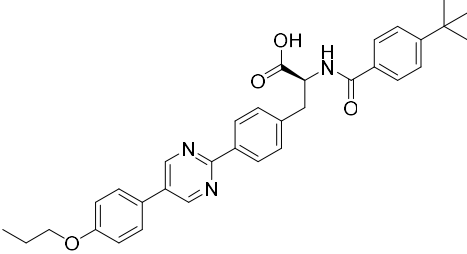
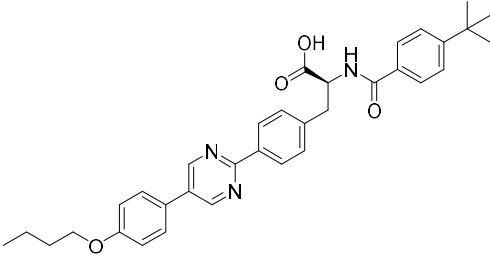
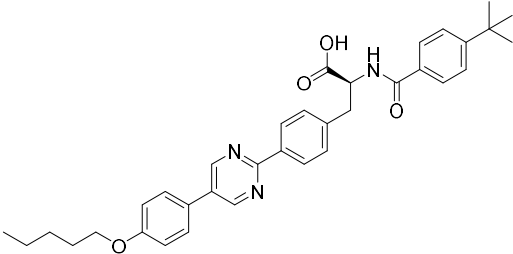
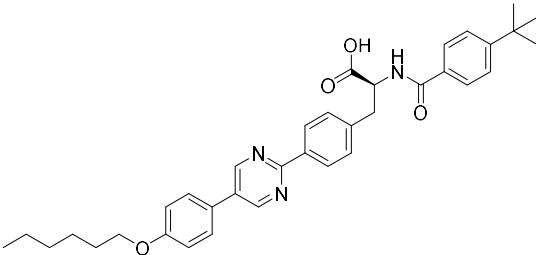
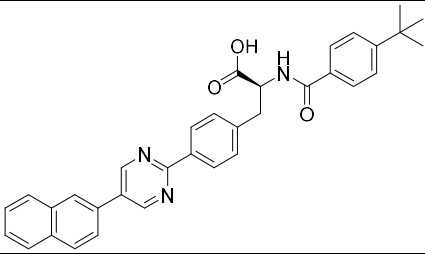
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	192	11,10	10
	193	11,17	10
	194	7,39	9
	195	9,15	9
	196	9,30	2
	197	9,41	2

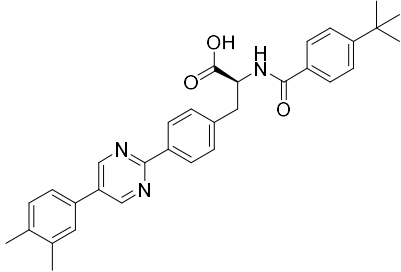
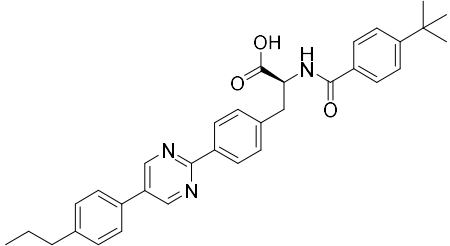
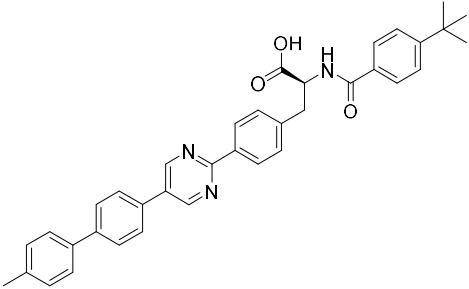
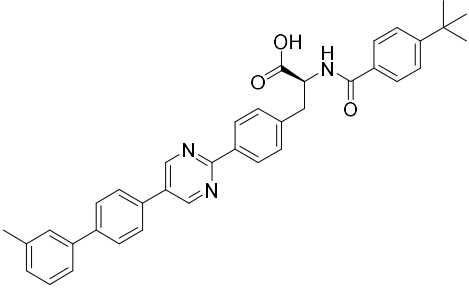
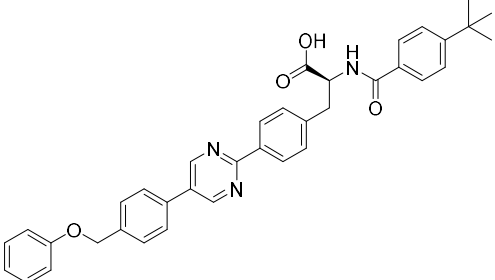
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	198	9,40	2
	199	10,53	2
	200	10,11	2
	201	9,58	2
	202	9,51	2
	203	10,05	2

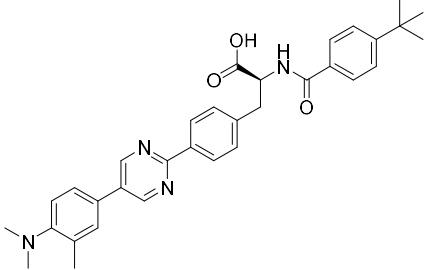
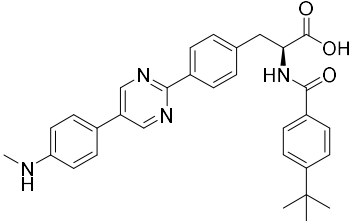
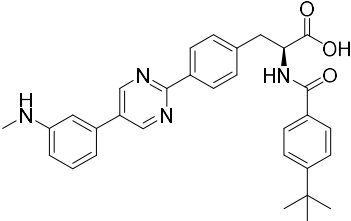
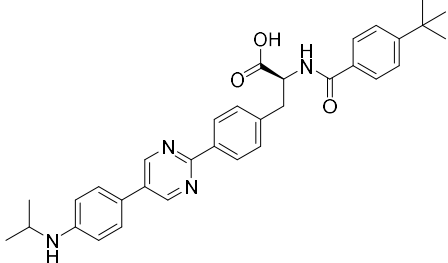
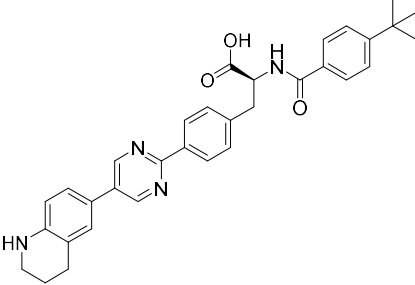
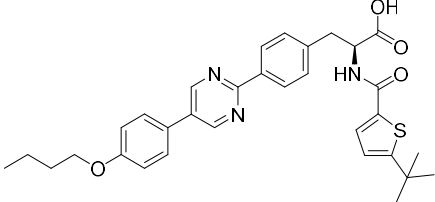
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	204	10,55	2
	205	10,36	2
	206	9,36	2
	207	9,41	2
	208	9,49	2
	209	9,85	2

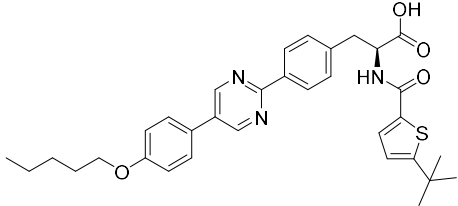
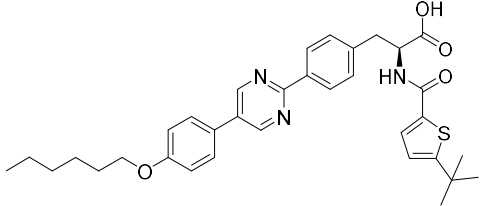
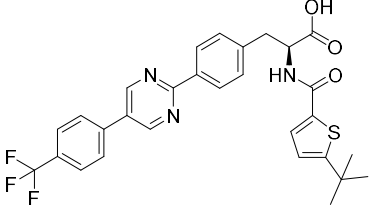
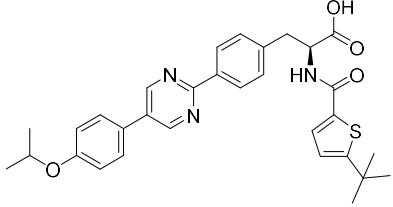
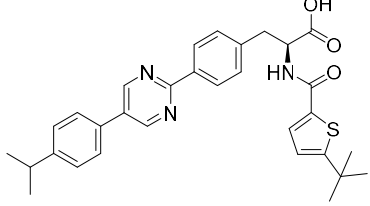
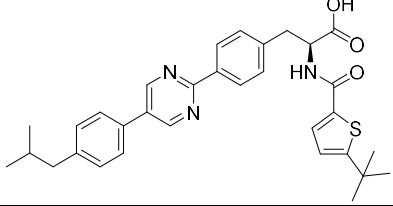
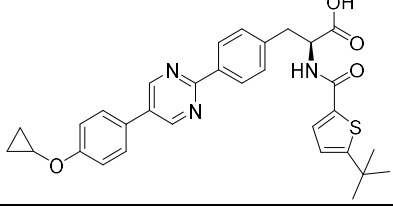
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	210	9,69	2
	211	9,81	2
	212	10,13	2
	213	10,28	2
	214	8,69	2
	215	9,37	2

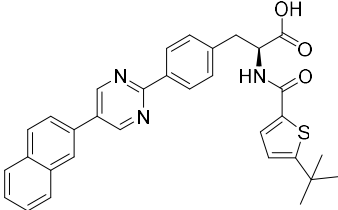
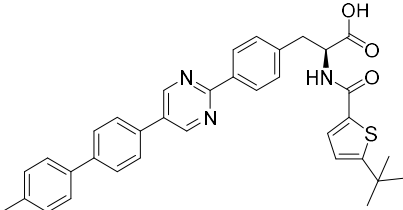
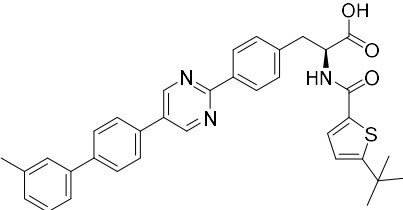
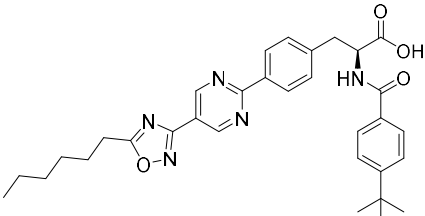
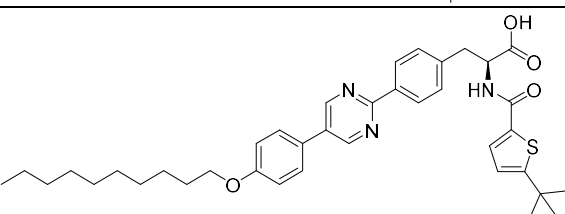
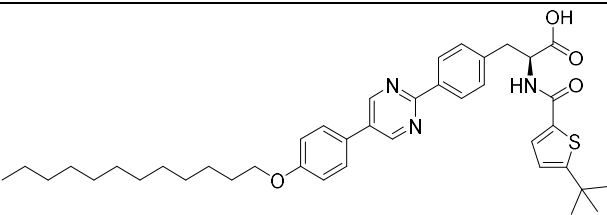
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	216	8,75	2
	217	9,83	2
	218	10,31	2
	219	11,69	2
	220	11,97	2
	221	9,89	2

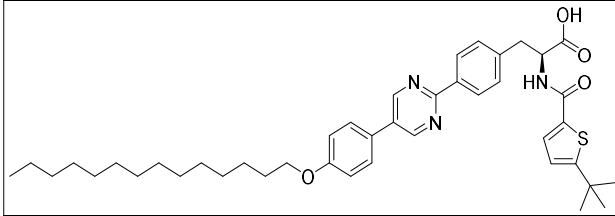
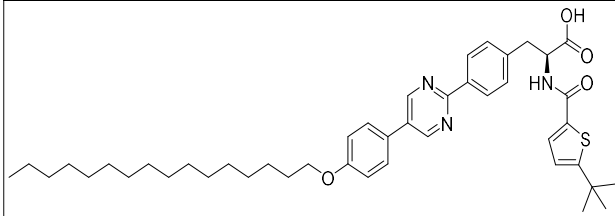
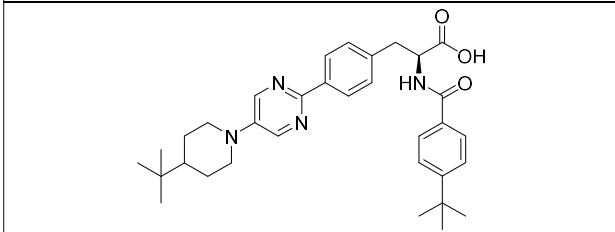
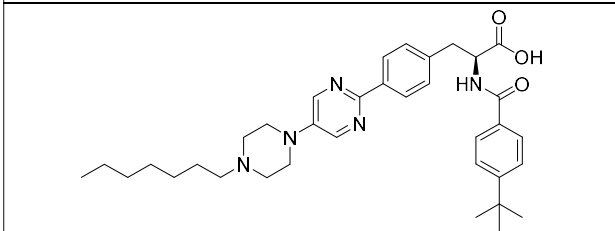
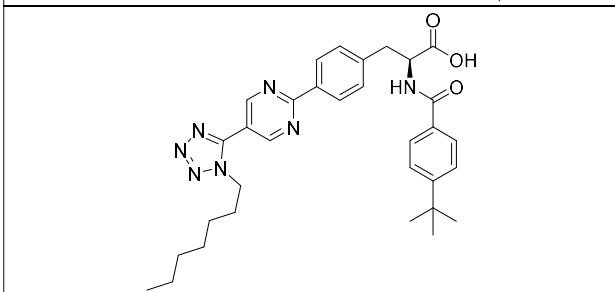
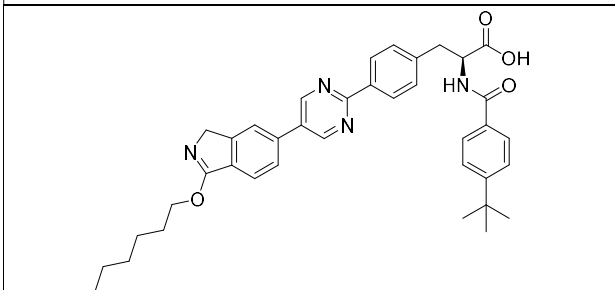
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	222	10,27	2
	223	10,46	2
	224	10,82	2
	225	11,81	2
	226	10,15	2

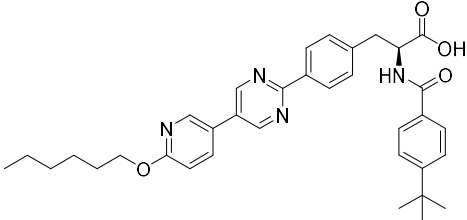
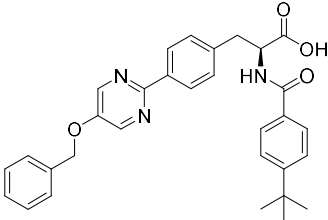
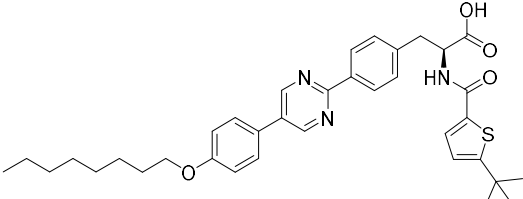
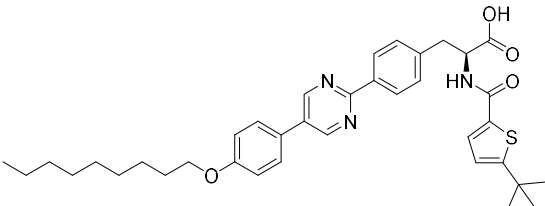
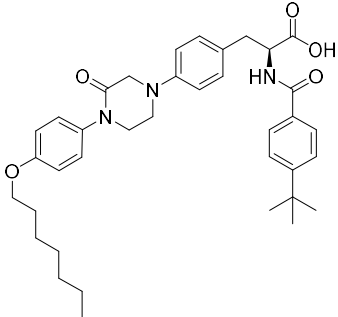
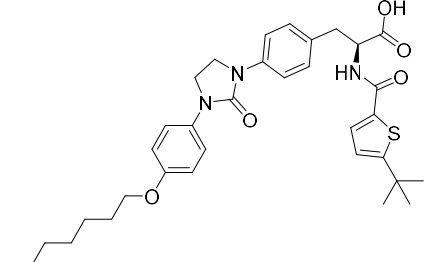
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	227	10,31	2
	228	10,74	2
	229	11,03	2
	230	10,87	2
	231	10,29	2

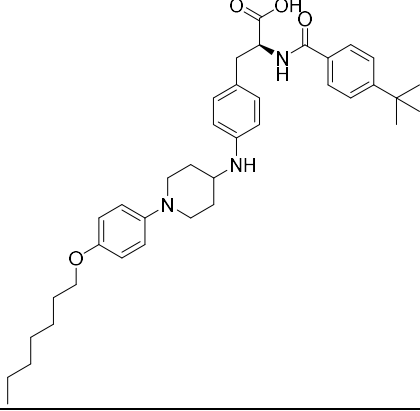
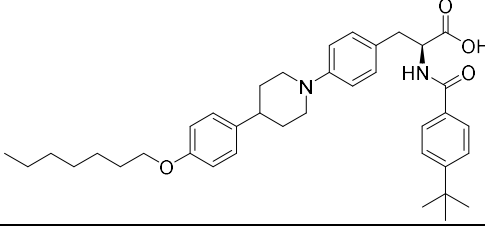
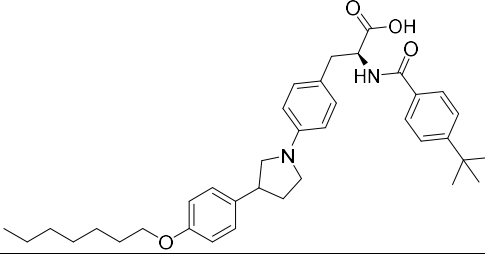
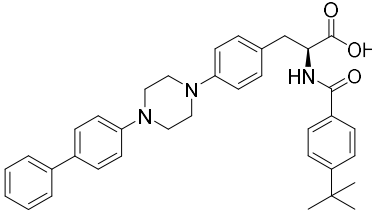
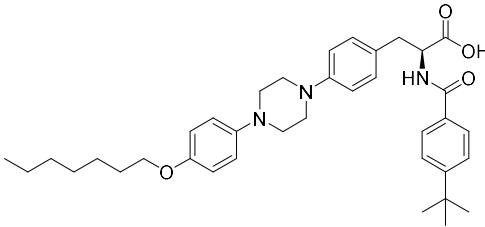
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	232	7,95	2
	233	8,64	2
	234	8,34	2
	235	8,94	2
	236	9,02	2
	237	10,95	2

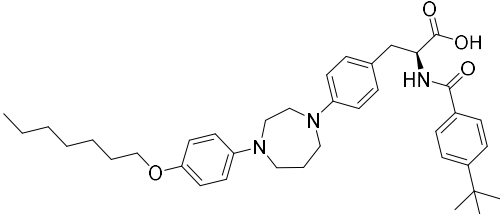
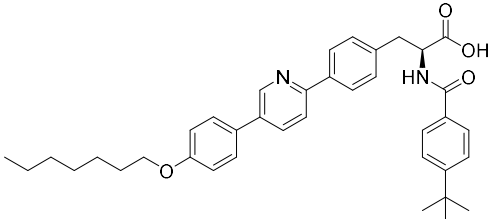
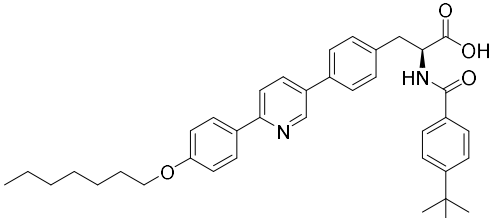
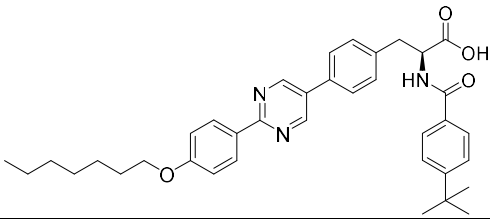
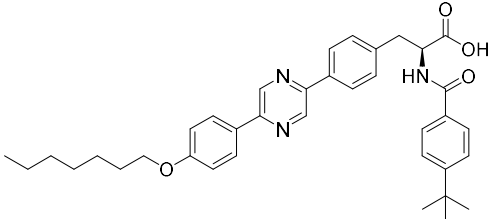
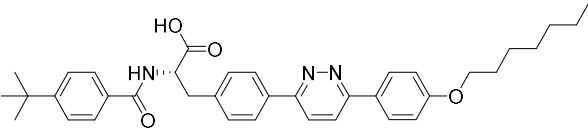
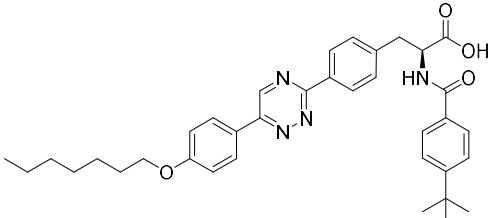
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	238	11,19	2
	239	11,53	2
	240	10,18	2
	241	10,30	2
	242	10,79	2
	243	11,26	2
	244	10,10	2

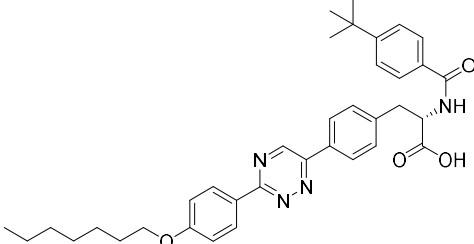
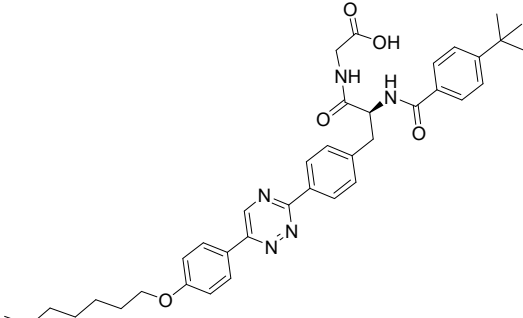
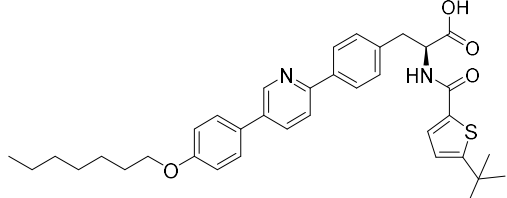
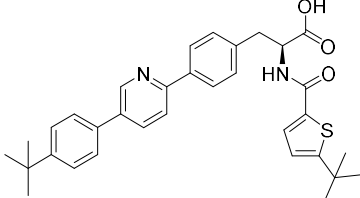
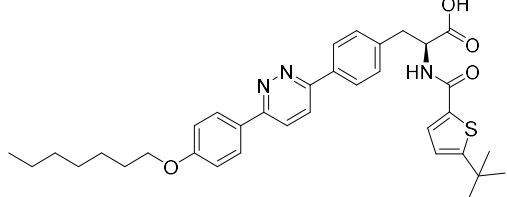
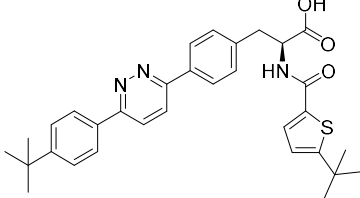
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	245	10,58	2
	246	11,33	2
	247	11,19	2
	248	11,03	2
	249	13,49	2
	250	14,78	2

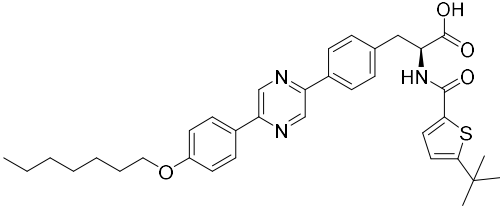
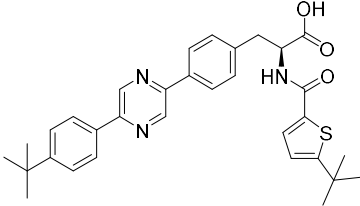
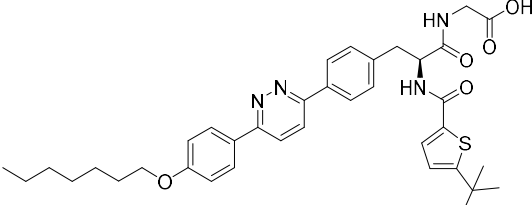
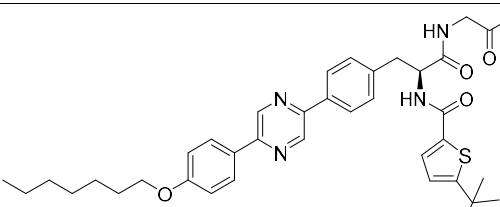
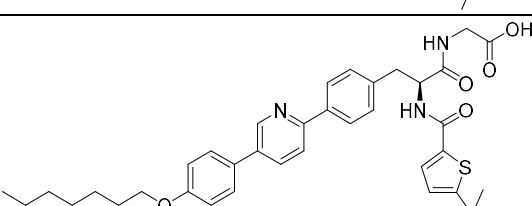
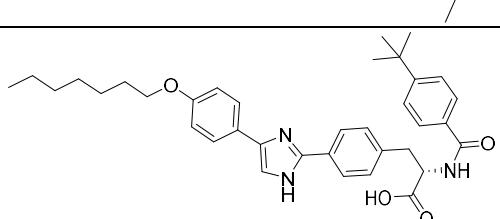
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	251	16,51	2
	252	19,99	2
	253	10,79	2
	254	7,29	2
	255	10,63	2
	256	10,99	2

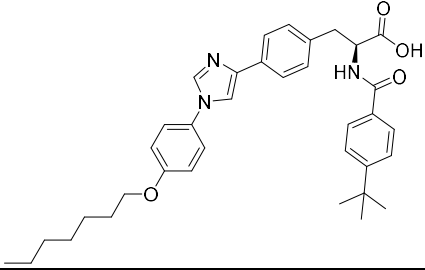
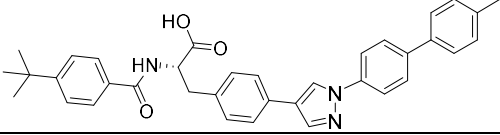
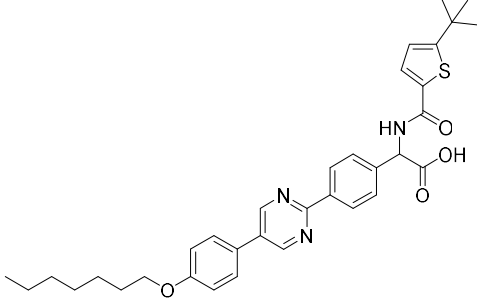
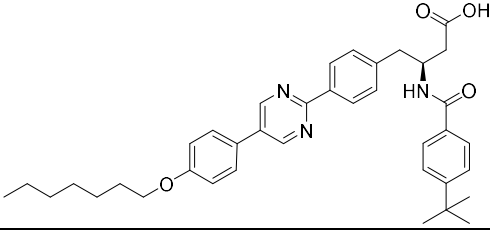
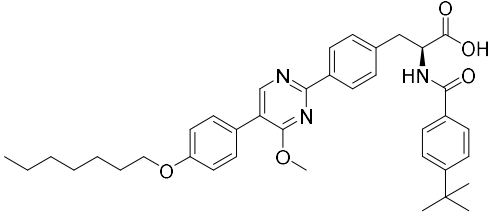
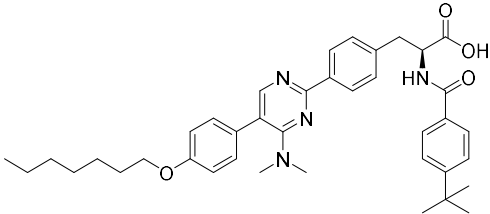
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	257	11,05	2
	258	9,10	2
	259	12,41	2
	260	12,85	2
	261	9,20	10
	262	10,23	10

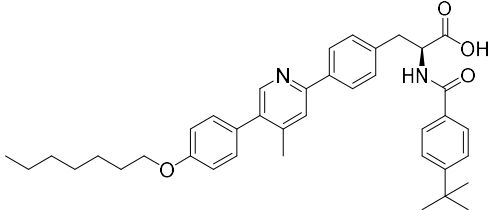
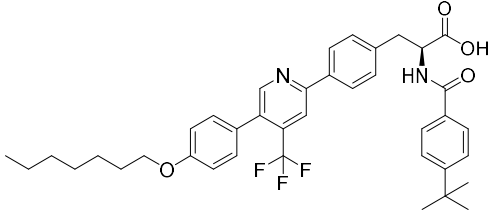
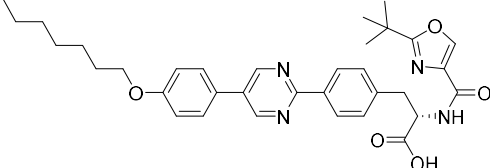
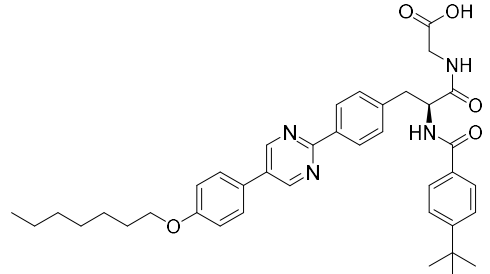
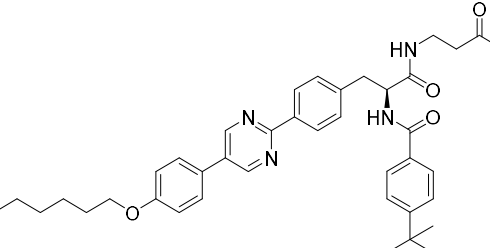
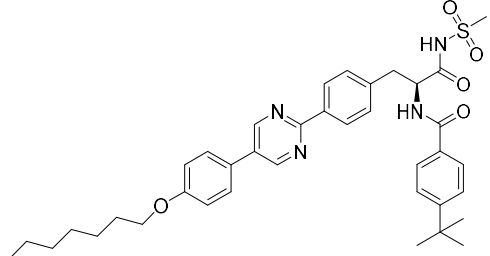
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	263	7,31	9
	264	9,29	9
	265	11,47	9
	266	8,88	9
	267	9,89	9

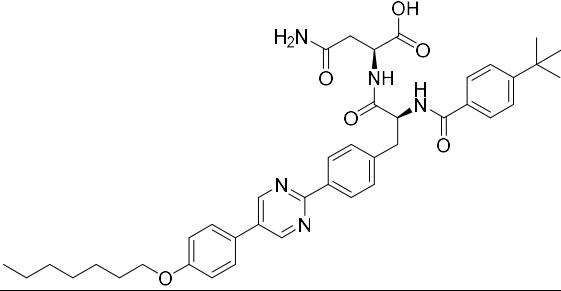
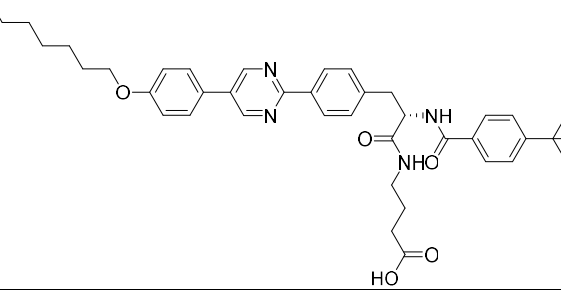
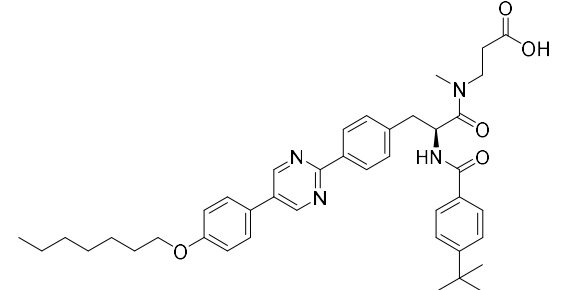
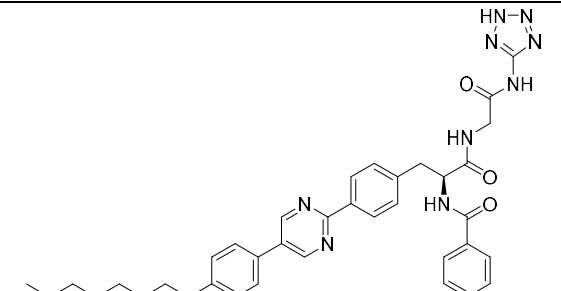
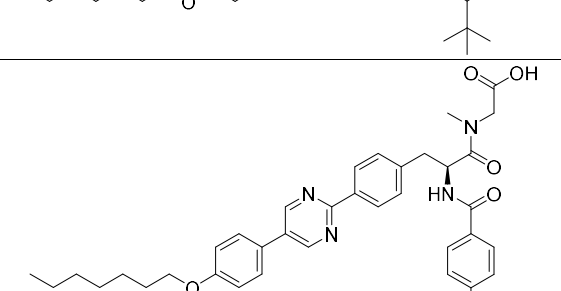
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	268	10,33	10
	269	10,54	9
	270	10,37	9
	271	10,92	9
	272	11,07	9
	273	10,13	9
	274	10,61	9

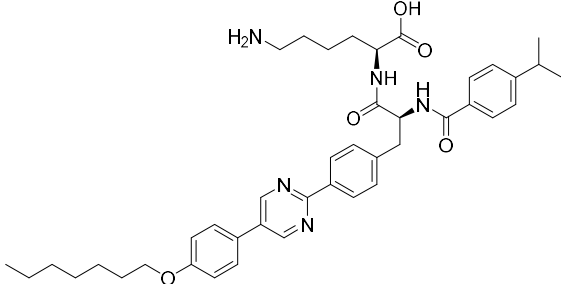
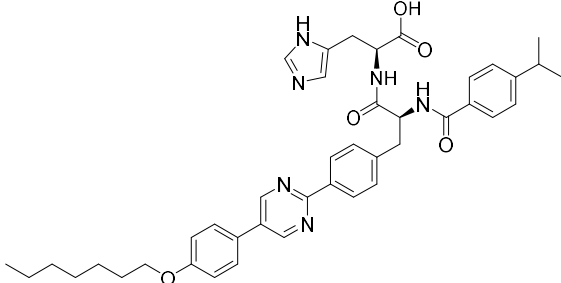
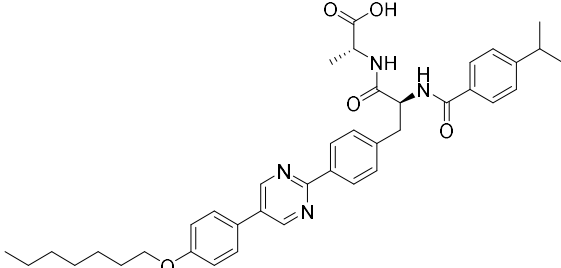
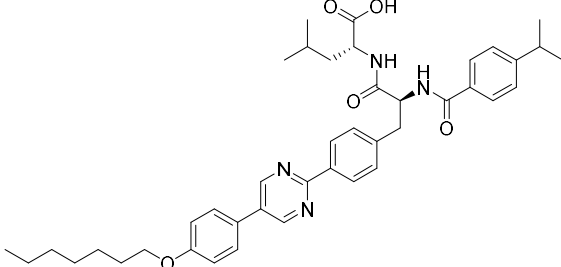
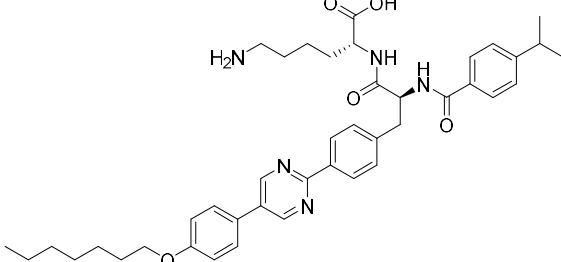
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	275	10,77	9
	276	10,92	2
	277	11,90	2
	278	10,90	2
	279	11,12	2
	280	10,30	2

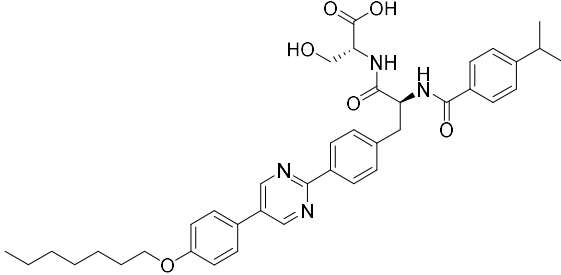
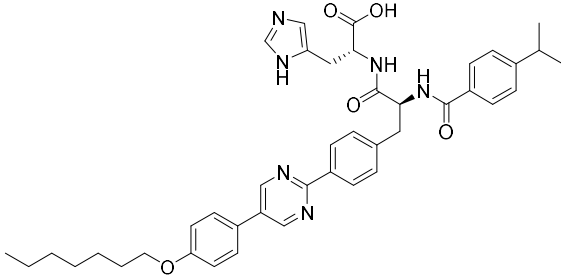
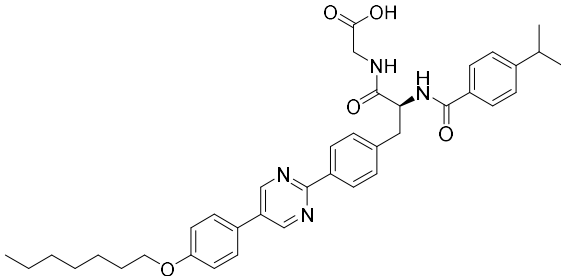
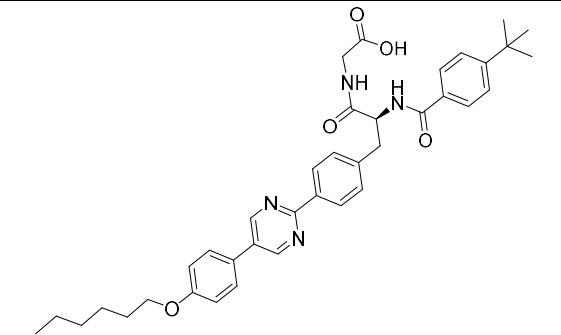
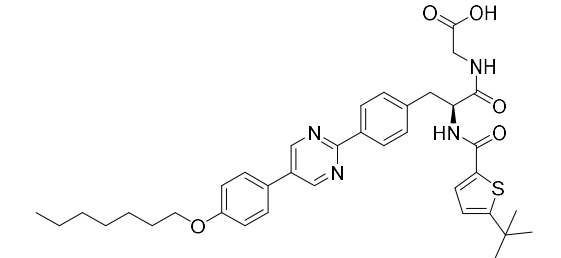
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	281	12,30	2
	282	10,91	2
	283	11,00	2
	284	11,58	2
	285	11,10	2
	286	6,56	9

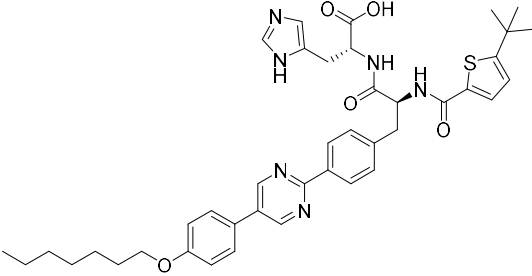
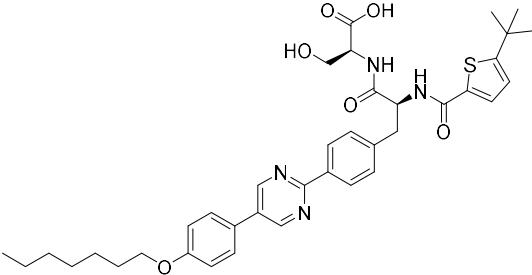
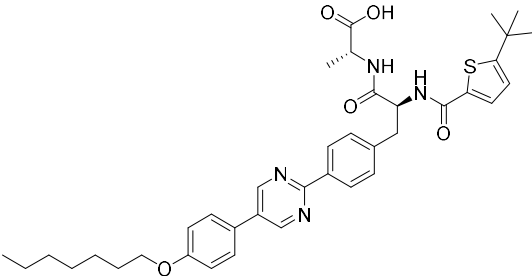
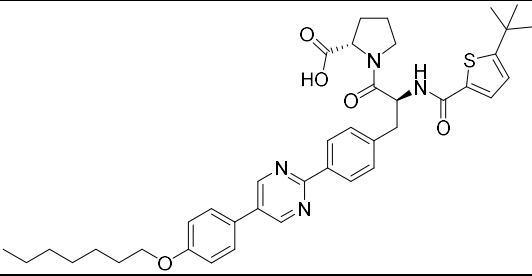
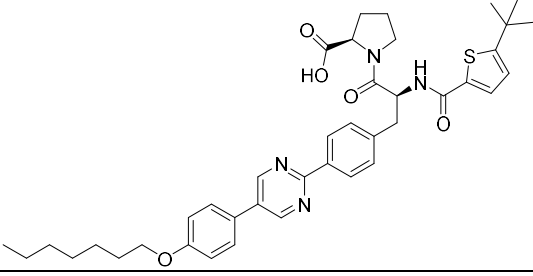
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	287	8,33	9
	288	9,37	9
	289	3,37	9
	291	10,99	10
	292	12,17	2
	293	9,21	2

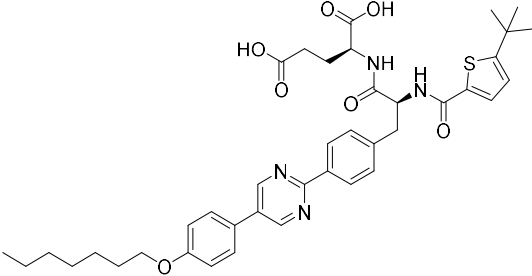
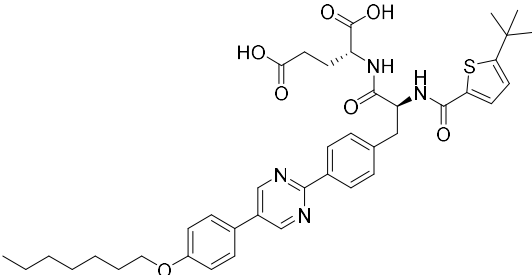
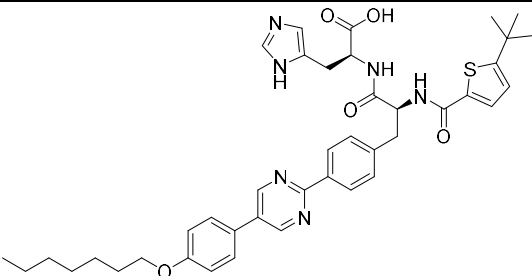
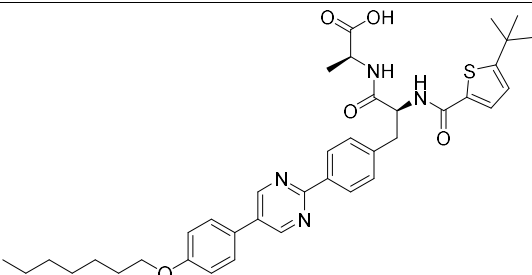
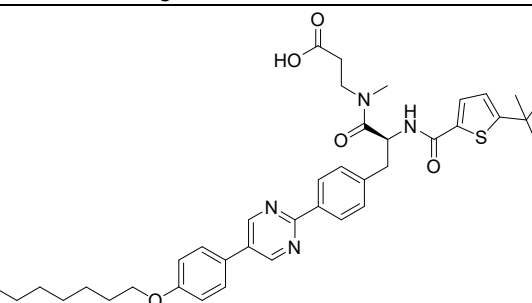
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	294	11,59	2
	295	12,56	2
	296	11,25	10
	297	10,43	10
	298	10,36	10
	299	11,01	10

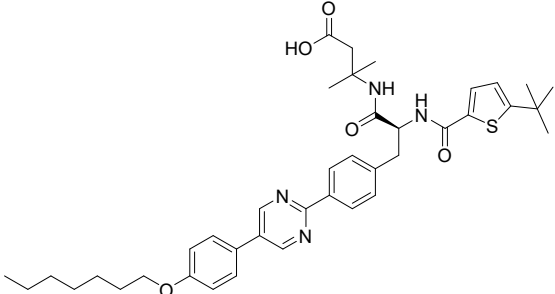
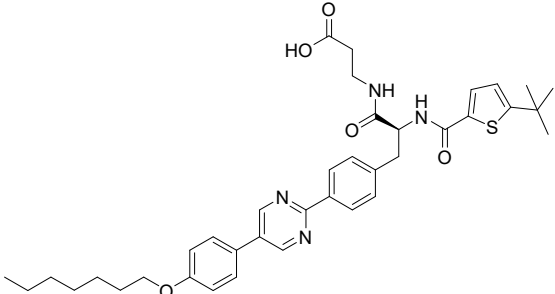
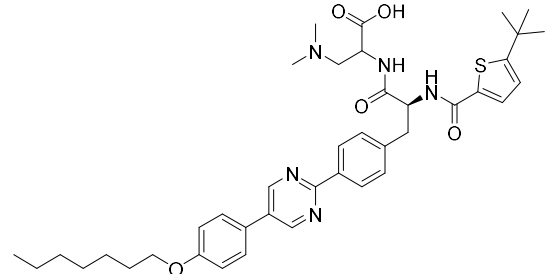
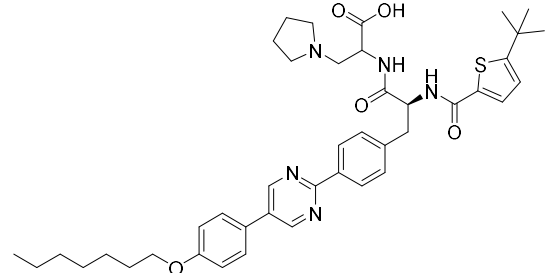
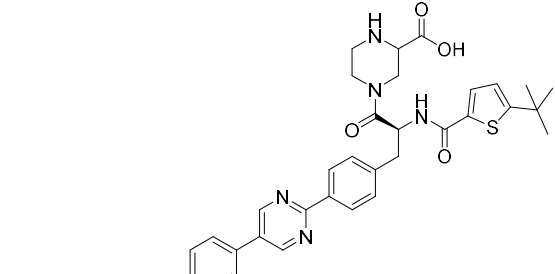
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	300	11,24	2
	301	10,34	10
	302	10,67	10
	303	10,16	10
	304	10,74	10

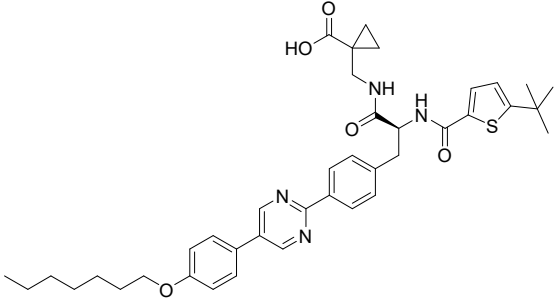
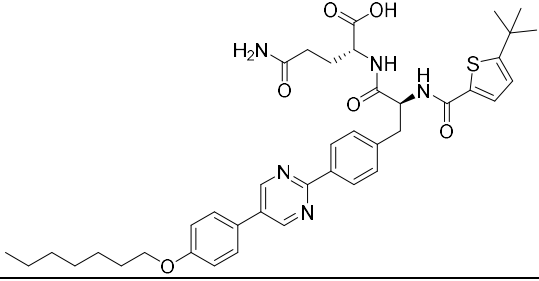
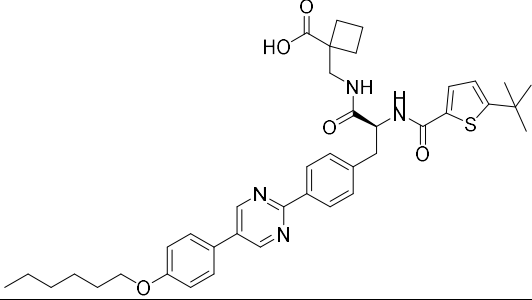
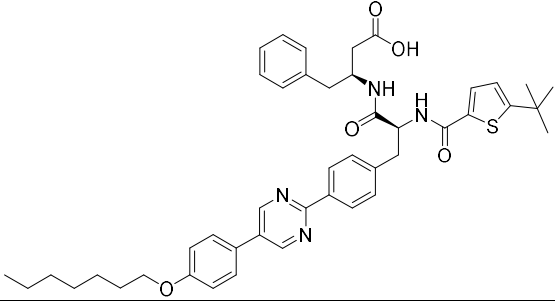
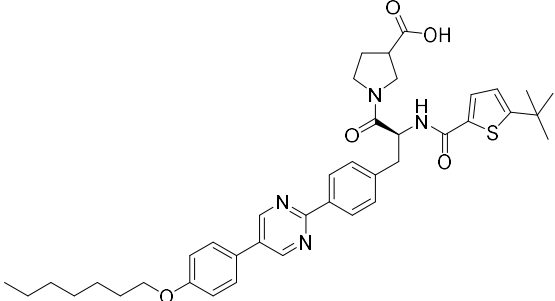
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	310	9,14	2
	311	9,52	2
	312	11,75	2
	313	12,36	2
	314	9,14	2

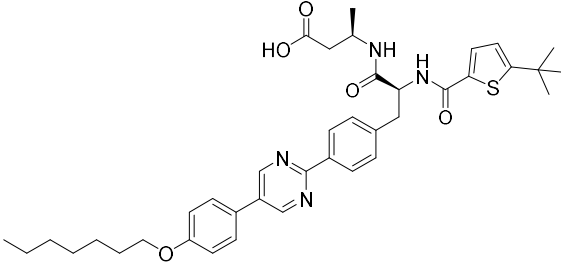
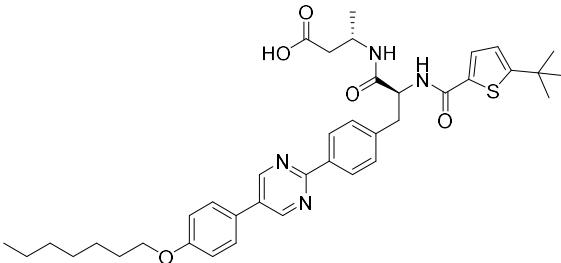
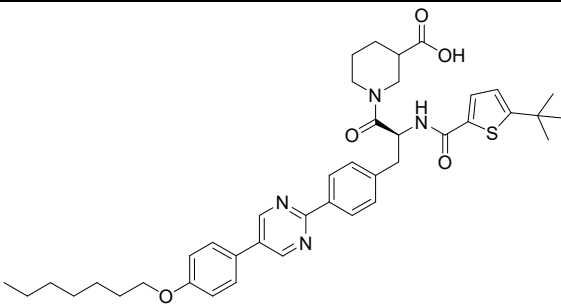
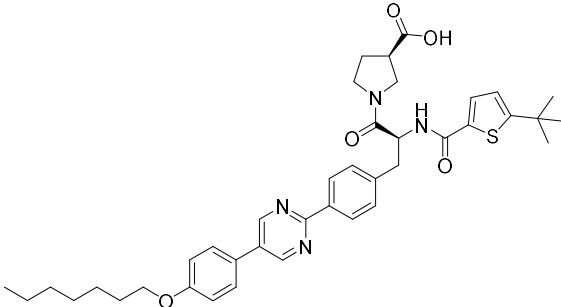
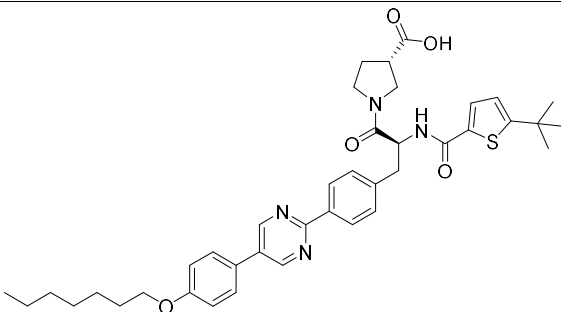
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	315	11,45	2
	316	9,55	2
	317	11,18	2
	318	11,26	2
	319	10,34	10

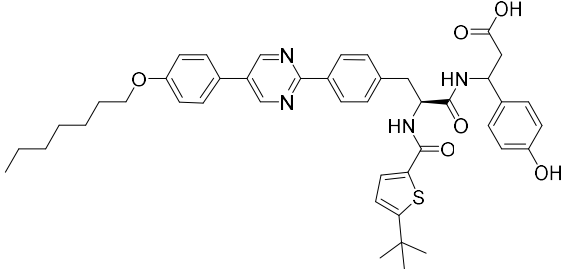
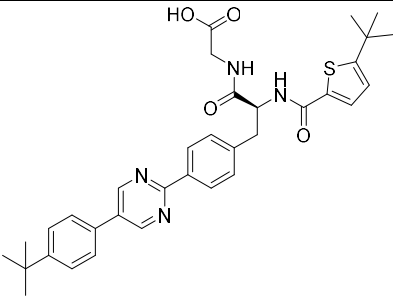
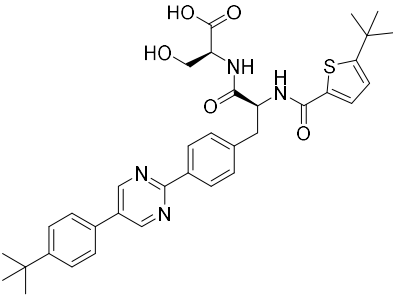
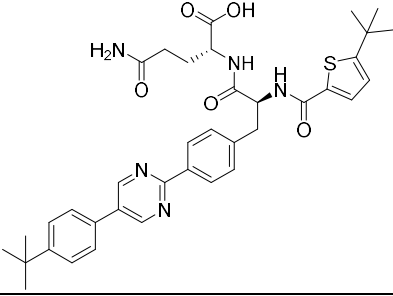
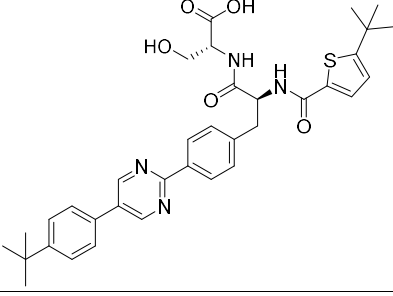
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	325	9,87	2
	326	11,34	2
	327	11,54	2
	328	11,93	2
	329	11,90	2

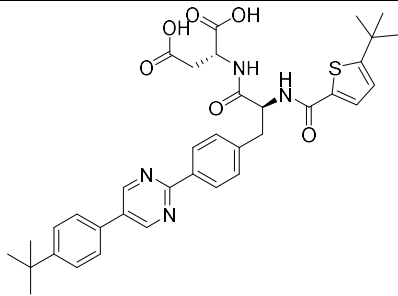
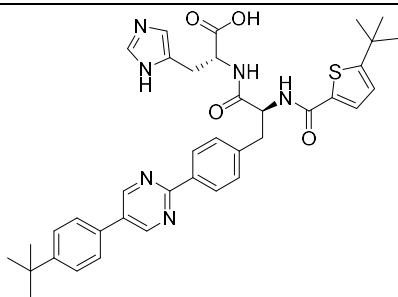
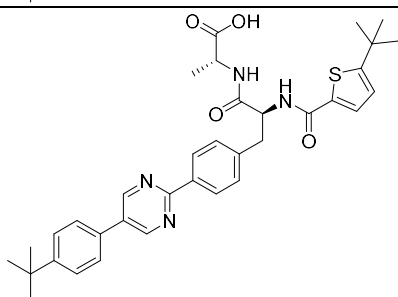
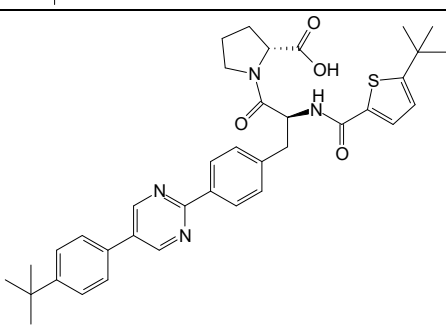
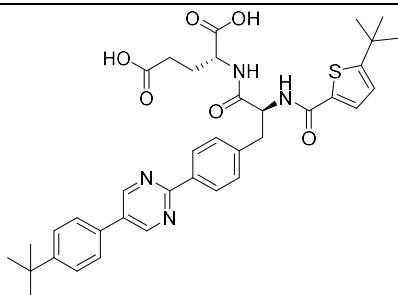
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	330	11,32	2
	331	10,92	2
	332	9,53	2
	333	11,53	2
	334	10,61	10

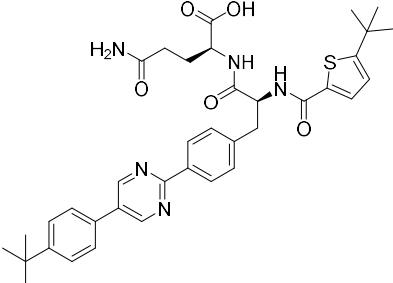
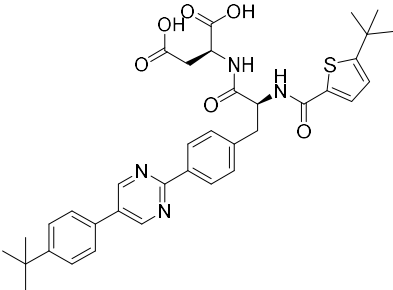
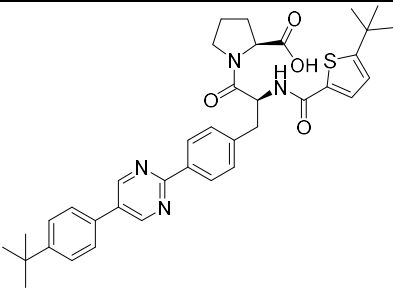
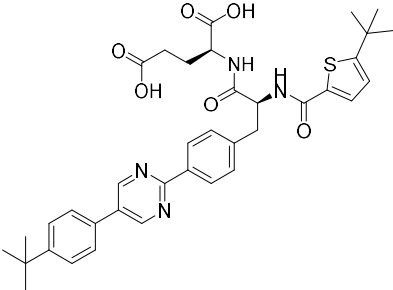
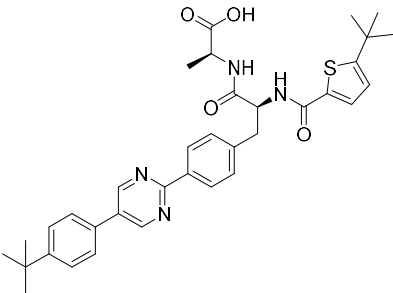
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	335	10,87	10
	336	10,26	10
	337	10,30	2
	338	10,36	2
	339	8,59	10

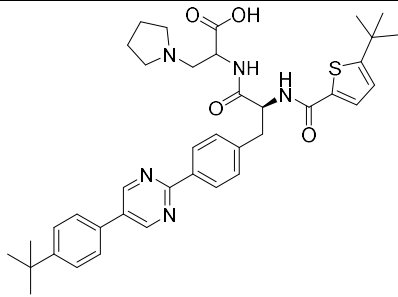
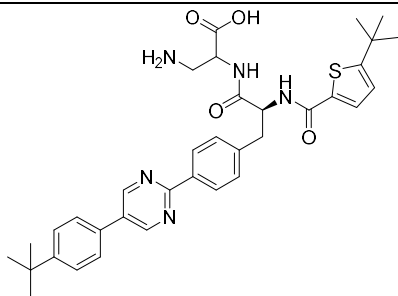
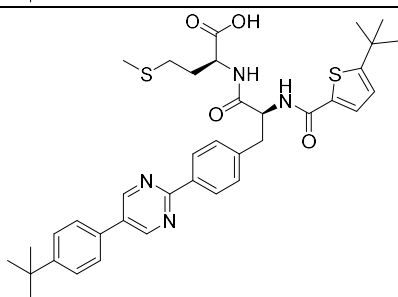
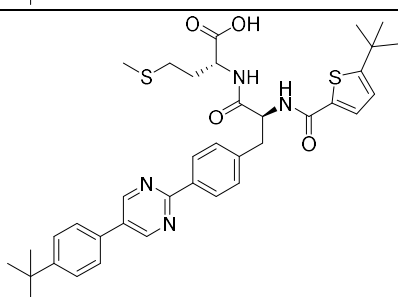
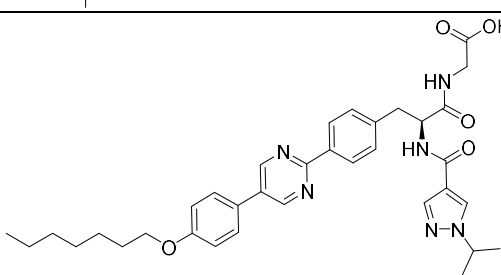
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	340	10,73	10
	341	11,28	2
	342	11,16	10
	343	11,72	10
	344	11,13	10

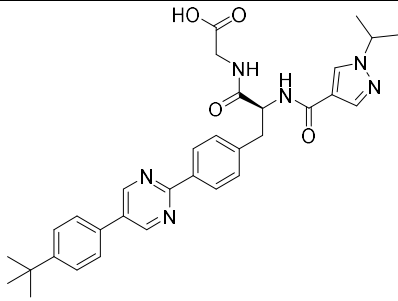
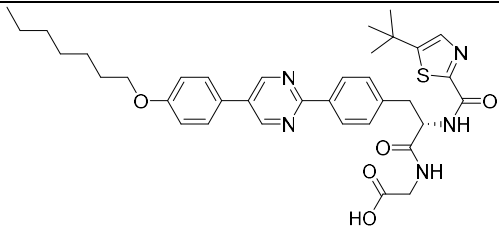
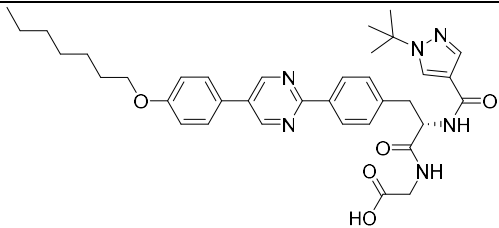
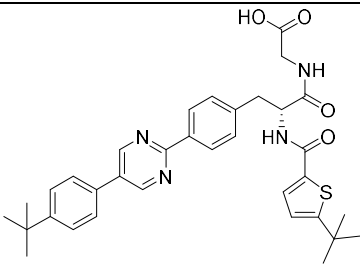
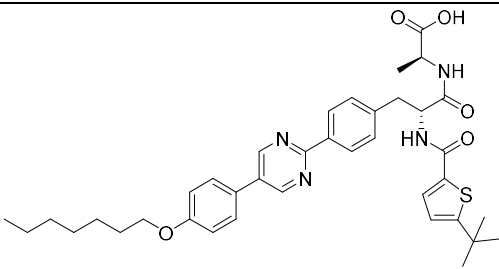
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	345	10,83	10
	346	11,03	10
	347	11,60	10
	348	11,38	10
	349	10,99	10

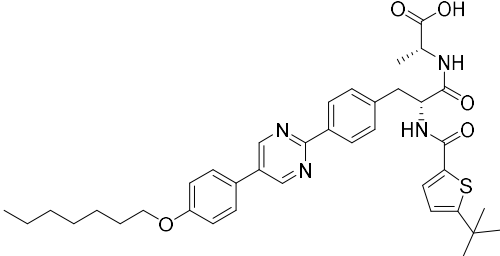
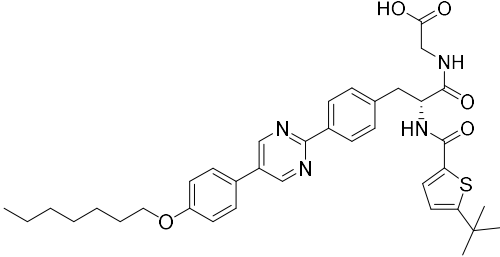
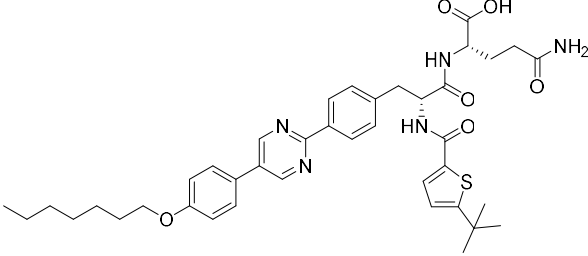
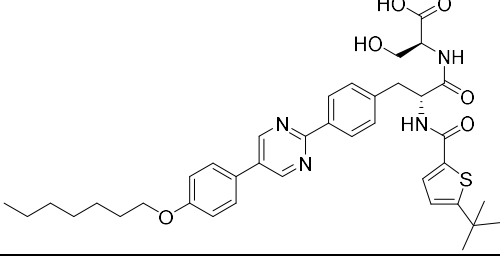
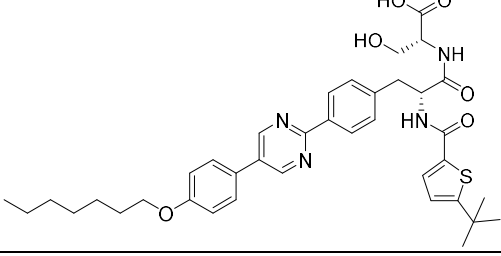
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	350	10,91	10
	351	9,93	10
	352	8,59	10
	353	9,91	2
	354	10,23	2

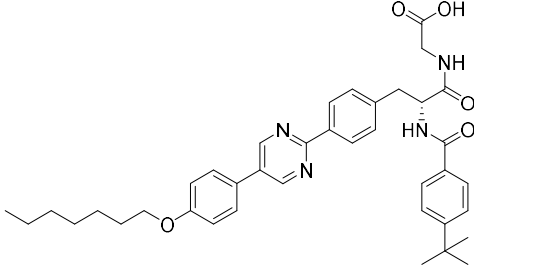
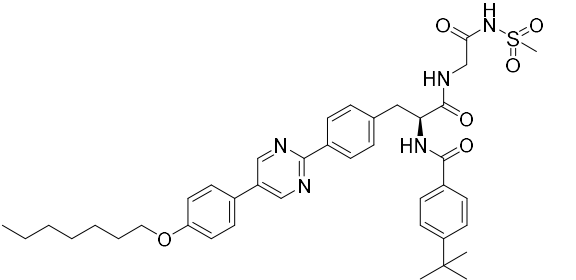
ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	355	10,17	2
	356	8,40	2
	357	10,72	2
	358	10,95	2
	359	10,17	2

ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	360	10,17	2
	361	10,20	2
	362	10,98	2
	363	10,20	2
	364	10,67	2

ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	365	9,14	2
	366	8,65	2
	367	10,78	2
	368	10,84	2
	369	8,62	10

ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	370	7,02	10
	371	10,12	10
	372	9,42	10
	373	9,14	10
	374	10,78	10

ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	375	10,82	10
	376	10,61	10
	377	10,16	10
	378	10,36	10
	379	10,46	10

ESTRUTURA	NÚMERO DO COMPOSTO	LCMS TEMPO DE RETENÇÃO (min)	MÉTODO DE PUREZA
	380	10,74	10
	381	10,51	10

Ensaio biológicos

Procedimentos de ensaios

Ensaio de deslocamento da modulação por amplitude de pulsos (PAM) de cAMP por GLP-1: resposta à dose de ligante peptídico na presença de concentração do composto

[0418] Uma linhagem de células CHO-K1 CRE-bla que expressam GLP-1R foi adquirida da Invitrogen. As células foram semeadas em placas brancas de fundo plano com 384 poços a 5000 células/poço/20 µL de meio de crescimento (DMEM-alto teor de glicose, FBS 10% dialisado, NEAA 0,1 mM, Hepes 25 mM, penicilina 100 U/mL /estreptomicina 100 µg/mL, blastocidina 5 µg/mL, higromicina 600 µg/mL) e incubadas por 18 horas a 37 °C em CO₂ 5%. O meio de crescimento foi substituído por 12 µL de tampão do ensaio (Solução salina balanceada de Hanks, Hepes 10 mM, BSA 0,1%, pH 7,4). Uma curva de dose-resposta de 5x o peptídeo (12 pontos) foi gerada em tampão de ensaio contendo IBMX 1,5 mM, DMSO 12,5% e composto 50 µM. O ligante peptídico era o GLP-1(9-36). A mistura de resposta à dose de 5x o peptídeo mais o composto foi adicionada (3 µL) e as células foram incubadas por 30

minutos a 37 °C. A detecção direta de cAMP foi realizada usando o kit DiscoverX HitHunter cAMP de acordo com as instruções do fabricante, e a luminescência foi lida utilizando um leitor de placa SpectraMax M5. A luminescência foi analisada por regressão não linear para determinar a EC₅₀ e Emax. Uma resposta à dose de GLP-1(7-36) foi incluída para determinar a eficácia máxima.

Ensaio de PAM de cAMP por GLP-19(9-36) a EC₂₀: resposta à dose de composto na presença de concentração fixa de GLP-1 (9-36).

[0419] Células CHO-K1 CRE-bla GLP-1R foram cultivadas em meio de crescimento (DMEM-alto teor de glicose, FBS 10% dialisado, NEAA 0,1 mM, Hepes 25 mM, penicilina 100 U/mL, estreptomicina 100 µg/mL, blasticidina 5 µg/mL, higromicina 600 µg/mL) foram tratadas com tripsina e semeadas em suspensão em placas brancas de fundo plano com 384 poços a 5000 células/poço em 12 µL de tampão do ensaio (Solução salina balanceada de Hanks, Hepes 10 mM, BSA 0,1%, pH 7,4). Uma curva de resposta à dose de 5x o composto (12 pontos) foi gerada em tampão de ensaio contendo IBMX 1,5 mM, DMSO 12,5%. GLP-1(9-36) foi diluído para 4,2 µM em tampão de ensaio contendo IBMX 1,5 mM e DMSO 12,5%. A mistura de resposta à dose de 5x o composto foi adicionada (3 µL), seguido por 0,5 µL de GLP-1(9-36) e as células foram incubadas por 30 minutos a 37 °C. A detecção direta de cAMP foi realizada usando o kit DiscoverX HitHunter cAMP de acordo com as instruções do fabricante, e a luminescência foi lida utilizando um leitor de placa SpectraMax M5. A luminescência foi convertida para cAMP total utilizando uma curva padrão de cAMP e os dados foram analisados por regressão não linear para determinar a EC₅₀ e Emax.

Sequências de peptídeos

[0420]GLP-1(7-36): HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂. GLP-1(9-36): EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂. GLP-1(7-36) foi adquirido da GenScript. GLP-1(9-36) foi adquirido da Biopeptide Co., Inc.

Atividade relatada de GLP-1

[0421] Os dados de atividade para moduladores selecionados de GLP-1 são exibidos na *Tabela 2*. A faixa de EC_{20} de GLP-1(9-36) para atividade de PAM é indicada como segue: + indica atividade < 0,8 μ M, ++ indica atividade entre 0,8 e 2,5 μ M, +++ indica atividade entre 2,5 e 5 μ M e ++++ indica atividade de 5 a 10 μ M.

Tabela 2

NÚMERO DO COMPOSTO	GLP-1(9-36) EC_{20} PAM EC_{50}	NÚMERO DO COMPOSTO	GLP-1(9-36) EC_{20} PAM EC_{50}
1	++	192	+
2	+++	193	++
3	++++	194	++
4	++++	195	++
5	+++	196	+++
6	++++	197	+++
7	++++	198	++++
8	++	199	++
9	++++	200	+++
10	+++	201	+++
11	++	202	++++
13	++	203	++++
14	+++	204	+++
15	+++	205	++
16	++++	206	+++
17	+++	207	+++
18	++	208	+++
19	++	209	++
20	++	210	+++
21	+++	211	++++
22	+++	212	++++
23	+++	213	+++
24	++	214	+++
25	++	215	+++
26	+++	216	+++
27	++	217	++++
28	+++	218	+++
29	++	219	++
30	++	220	+++
31	++	221	+++
32	++++	222	++
33	+++	223	++
34	+++	224	++

NÚMERO DO COMPOSTO	GLP-1(9-36) EC ₂₀ PAM EC ₅₀	NÚMERO DO COMPOSTO	GLP-1(9-36) EC ₂₀ PAM EC ₅₀
35	+++	225	+
36	+++	226	++
37	+++	227	+++
38	++	228	++
39	++	229	++
40	+++	230	++
41	+++	231	++++
42	+++	232	++
43	+++	233	+++
44	+++	234	++++
45	++	235	+++
46	++	236	++++
47	+++	237	++
48	++++	238	++
49	++++	239	++
50	+++	240	+++
51	+++	241	++
52	++	242	++
53	+++	243	++
54	+++	244	+++
55	+++	245	++
56	+++	246	++
57	+++	247	++
58	+++	248	+++
59	+++	249	++++
60	+++	250	++
61	+++	251	++++
62	+++	252	++++
63	++	253	+++
64	++	254	++
65	+++	255	++++
66	+++	256	++++
67	++	257	++
68	+++	258	++++
69	++++	259	++
70	++++	260	+
71	+++	261	+++
72	++++	262	+++
73	++	263	++
74	+++	264	++
75	+++	265	++++
76	++	266	++++
77	++	267	++
78	++	268	++

NÚMERO DO COMPOSTO	GLP-1(9-36) EC ₂₀ PAM EC ₅₀	NÚMERO DO COMPOSTO	GLP-1(9-36) EC ₂₀ PAM EC ₅₀
79	++	269	++
80	++	270	+++
81	++++	271	++
82	++	272	++
83	++	273	++
84	++	274	++
85	++	275	++
86	++	276	++
87	++	277	+
88	++++	278	+++
89	++	279	++++
90	+++	280	+++
91	++	281	+
92	++	282	++
93	++++	283	++++
94	++	284	++
95	++	285	++
96	+++	286	+++
97	++	287	++++
98	++	288	+++
99	++	289	+++
100	++	291	++
101	++	292	++
102	++	293	+++
104	++	294	++
105	++++	295	++
106	++	296	++
107	++	297	+
108	++	298	+
109	++	299	+
110	++	300	+
111	++	301	++
112	++	302	+++
113	++	303	++
114	++	304	++
115	++	305	++
116	++	306	+
117	+	307	++
118	+	308	++
119	+	309	+
120	++	310	+
121	++	311	++
122	++	312	++
123	++	313	++

NÚMERO DO COMPOSTO	GLP-1(9-36) EC ₂₀ PAM EC ₅₀	NÚMERO DO COMPOSTO	GLP-1(9-36) EC ₂₀ PAM EC ₅₀
124	++	314	++
125	++	315	++
126	++	316	+
127	++	317	+
128	++	318	+
129	++	319	+
130	+	320	+
131	++	321	+
132	++	322	++
133	++	323	+
134	++	324	++
135	++	325	++++
136	++++	326	+
137	++	327	+
138	++	328	++
139	++	329	++
140	+++	330	++
141	++	331	++
142	+	332	++
143	+	333	+
144	++	334	++
145	++	335	++
146	+++	336	+
147	+++	337	++
148	++	338	++
149	++	339	++
150	++	340	++
151	++	341	+
152	++	342	++
153	++	343	++
154	+	344	+
155	++	345	+
156	++	346	++
157	++	347	+
158	+	348	++
159	++	349	+
160	++	350	+
161	++	351	+
162	++	352	+
163	++	353	++
164	++	354	+
165	++	355	++
166	++	356	++
167	++	357	++

NÚMERO DO COMPOSTO	GLP-1(9-36) EC ₂₀ PAM EC ₅₀	NÚMERO DO COMPOSTO	GLP-1(9-36) EC ₂₀ PAM EC ₅₀
168	++	358	++
169	++++	359	++
170	++	360	++
171	++	361	++
172	++	362	+++
173	++	363	++
174	+	364	++
175	+	365	+++
176	++++	366	+++
177	++	367	++
178	++	368	+
179	++++	369	++
180	+	370	++
181	++	371	+
182	++	372	+
183	++	373	++
184	++	374	++
185	++	375	+
186	++	376	++
187	+++	377	+
188	+++	378	+
189	++	379	+
190	+++	380	++
191	++	381	++

Ensaio *in vivo*

Procedimentos *in vivo*

Teste de tolerância à glicose oral em camundongos C57Bl/6.

[0422]O uso desses compostos para reduzir a glicose pode ser avaliado em camundongos por meio de um teste de tolerância à glicose oral (oGTT). O protocolo é descrito por Duez *et. al* (*Endocrinology, January 2009, 150(1):56-62*). Camundongos C57BL/6 machos são canulados cronicamente. Depois de uma recuperação de 5 dias, os camundongos são mantidos em jejum por 4 horas. Uma amostra basal de sangue é coletada antes da administração IV de um bolus de solução salina ou exendina-4, ou a administração do composto. Imediatamente depois, os camundongos recebem um bolus de glicose (1,5 g/kg) por gavagem oral

(Tempo 0). Amostras de sangue são coletadas em intervalos frequentes de tempo da ponta da cauda para medição da glicose (glicosímetro BD; Becton-Dickinson, Lincoln Park, NJ). Para determinações da insulina plasmática, uma amostra de sangue é retirada da veia da cauda depois de 5 minutos da administração de glicose.

O teste de tolerância à glicose oral em ratos fa/fa.

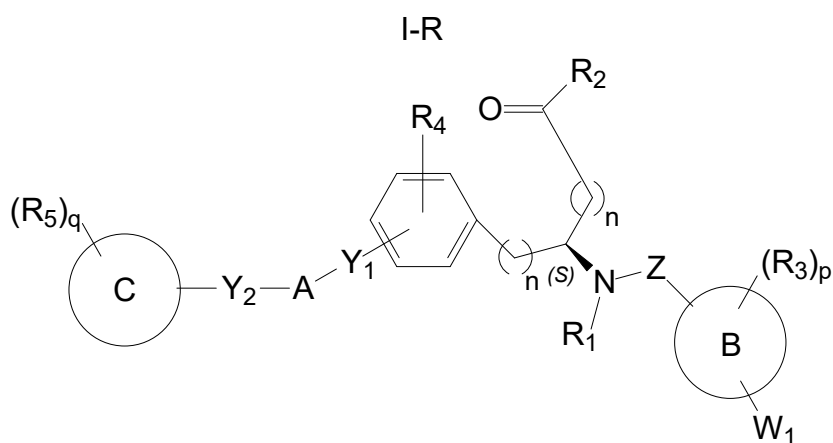
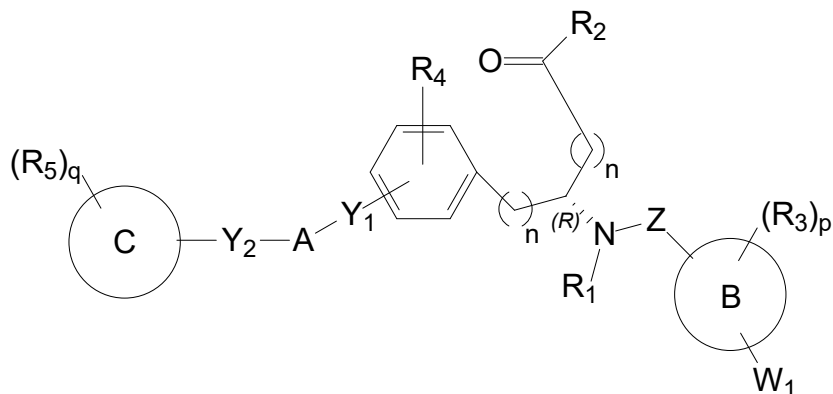
[0423]O uso desses compostos para reduzir a glicose pode ser avaliado em ratos por meio de um teste de tolerância à glicose oral (oGTT). O protocolo é descrito por Pederson *et. al.* (*Diabetes*, Vol. 47, August 1998, 1253-1258). Depois de jejum durante a noite, animais magros ou obesos recebem glicose oral por seringa e tubo de alimentação (1 g/kg) em forma de solução a 40% (peso/volume). O composto é dissolvido e administrado junto com a glicose. Em experimentos controle, o veículo é administrado juntamente com glicose oral. Amostras de sangue são coletadas das veias da cauda de ratos conscientes sem restrições em tubos capilares heparinizados em 0 e 5, 10, 20, 30 e 60 minutos após a administração de glicose. As amostras de sangue são centrifugadas a 4 °C, e o plasma é armazenado a -20 °C até a análise para glicose e a medição de insulina. Os níveis de glicose são medidos utilizando o procedimento com glicose oxidase (analisador de glicose Beckman; Fullerton, CA).

[0424]As várias modalidades descritas acima podem ser combinadas para fornecer modalidades adicionais. Todas as Patentes U.S., as publicações de Pedidos de Patente U.S., os Pedidos de Patente U.S., as patentes estrangeiras, os pedidos de patentes estrangeiras e as publicações não são de patentes, citados neste relatório descritivo e/ou listados na Folha de Dados do Pedido de Patente, são aqui incorporados, em sua totalidade, por referência neste Pedido de Patente. Aspectos das modalidades podem ser modificados, se necessário, para empregar conceitos das várias patentes, dos pedidos de patente e das publicações para fornecer ainda

mais modalidades. Estas e outras alterações podem ser efetuadas às modalidades à luz da descrição detalhada acima. Em geral, nas reivindicações que se seguem, os termos usados não devem ser interpretados como limitações às reivindicações relativas às modalidades específicas reveladas no relatório descritivo e nas reivindicações, mas sim devem ser interpretados no sentido de incluir todas as possíveis modalidades, juntamente com o alcance integral de equivalentes aos quais tais reivindicações tenham o direito. Dessa forma, as reivindicações não são limitadas pelo conteúdo do relatório descritivo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CHARACTERIZADO** pelo fato de que tem a estrutura da Fórmula I-R ou I-S ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo:



I-S

em que:

A é uma heteroarila de 5, 6 ou 7 membros tendo um, dois ou três heteroátomos, em que cada um de tais heteroátomos é selecionado independentemente dentre O, N e S, e em que qualquer átomo do anel de tal heteroarila pode ser opcionalmente substituído com um ou mais de R₄;

B é heterociclila ou heterociclilC₁₋₁₂alquila;

C é arila ou arilC₁₋₁₂alquila;

Y₁ e Y₂ são ambos nulos;

Z é -C(O)-;

cada R₁ é independentemente H ou C₁₋₄ alquila;

R_2 é $-O-R_8$, $-N(R_1)-SO_2-R_8$, $-NR_{41}R_{42}$, $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-COOH$, $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R_1)-heterociclila$, $-N(R_1)-(CR_aR_b)_m-CO-N(R_1)(R_7)$ ou $-N(R_1)-heterociclila$, em que R_2 não é $-OH$ ou $-NH_2$;

cada R_3 e R_4 é independentemente H, halo, C_{1-12} alquila, C_{1-12} alquila substituída com R_{31} , C_{1-12} alcoxi, C_{1-12} haloalquila, C_{1-12} perhaloalquila, C_{1-12} haloalcoxi, C_{1-12} perhaloalcoxi, arila, heterociclila $-OH$, $-OR_8$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_1R_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)NR_1R_8$, $-NR_1C(O)R_8$, $-SR_8$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-OS(O)_2R_8$, $-S(O)_2NR_1R_8$, $-NR_1S(O)_2R_8$, $-(CR_aR_b)_mNR_1R_8$, $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_8$, $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_8$ ou $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mCOOH$; ou quaisquer dois grupos R_3 ou R_4 no mesmo átomo de carbono, considerados em conjunto, formam oxo;

cada R_{31} é independentemente H, halo, hidroxila, $-NR_{41}R_{42}$ ou C_{1-12} alcoxi;

cada R_{40} é independentemente H ou C_{1-12} alquila;

cada R_{41} e R_{42} é independentemente R_{40} ou $-(CH_2)_n-COO-R_{40}$, $-C(O)-R_{40}$, arila, heteroarila ou dois, considerados em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, podem formar uma heterociclila de 3 a 7 membros;

W_1 é nulo ou $-L_1-(CR_aR_b)_m-L_1-R_6$;

cada L_1 é independentemente, da extremidade proximal à distal da estrutura da Fórmula I-R ou I-S, nulo, $-C(O)O-$, $-S(O_2)-$, $-S-$, $-N(R_1)-C(O)-N(R_1)-$, $-N(R_1)-C(O)-O-$, $-(O)-$ ou $-S(O_2)-NR_1-$;

cada R_a e R_b é independentemente H, C_{1-12} alquila, C_{1-12} alcoxi, arila, aril C_{1-12} alquila, heterociclila ou heterociclii C_{1-12} alquila, qualquer um destes C_{1-12} alquila, C_{1-12} alcoxi, arila, aril C_{1-12} alquila, heterociclila ou heterociclii C_{1-12} alquila pode ser substituído opcionalmente (isoladamente ou múltiplas vezes) com R_7 ou $-(CH_2)_mC(O)OR_{40}$, $-(CH_2)_mOR_{40}$, $-(CH_2)_mSR_{40}$, $-(CH_2)_mNR_{41}R_{42}$, $-(CH_2)_mC(O)NR_{41}R_{42}$; ou quaisquer dois R_a e R_b , considerados em conjunto com o carbono ao qual estão ligados, formam uma cicloalquila ou heterociclila; ou R_1 e qualquer um de R_a ou R_b , considerados em conjunto, formam heterociclila;

R_5 é R_7 , $-(CH_2)_m-L_2-(CH_2)_m-R_7$ ou $-(-L_3-(CR_aR_b)_r)_s-L_3-R_7$;

R_6 é H, C_{1-12} alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, heterocicliil C_{1-12} alquila, qualquer um destes pode ser opcionalmente substituído isoladamente ou múltiplas vezes com R_7 ou $-(CH_2)_m-L_2-(CH_2)_m-R_7$;

R_7 é H, halo, C_{1-12} alquila, C_{1-12} haloalquila, C_{1-12} perhaloalquila, C_{1-12} alcoxi, -OH, $-OR_8$, -CN, $-NR_1R_8$, $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_8$, $-NR_1(CR_aR_b)_mR_8$, $-C(O)R_8$, $-NR_1(CR_aR_b)_mCOOH$, $-NR_1C(O)R_8$, $-C(O)NR_1R_8$, $-SR_8$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-S(O)_2NR_1R_8$, $-NR_1S(O)_2R_8$; ou um grupo do anel selecionado dentre cicloalquila, arila, aril C_{1-12} alquila, heterociclila ou heterocicliil C_{1-12} alquila, em que tal grupo do anel é substituído opcionalmente isoladamente ou múltiplas vezes com halo, -OH, -CN, C_{1-12} alquila, C_{1-12} alcoxi, C_{1-12} haloalquila ou C_{1-12} perhaloalquila;

cada R_8 é independentemente H, C_{1-12} alquila, cicloalquila ou arila;

L_2 é independentemente, da extremidade proximal à distal da estrutura da Fórmula I-R ou I-S, nulo, $-O-$, $-OC(O)-$, $-NR_1-$, $-C(O)NR_1-$, $-N(R_1)-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-C(O)-$ ou $-S(O_2)-N(R_1)-$;

cada L_3 é independentemente nulo, $-O-$ ou $-N(R_1)-$;

cada m é independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

cada n é independentemente 0 ou 1 ou 2;

p é 0, 1, 2 ou 3;

q é 0, 1, 2 ou 3;

cada r é independentemente 2, 3, ou 4; e

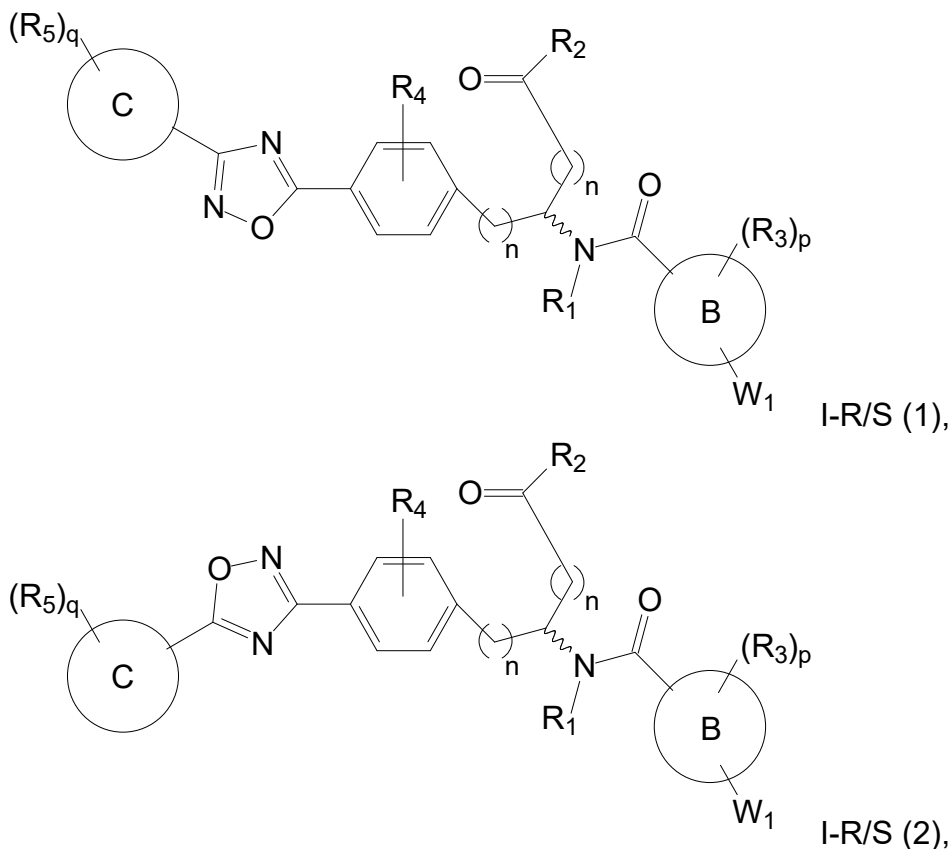
cada s é independentemente 1, 2, 3 ou 4,

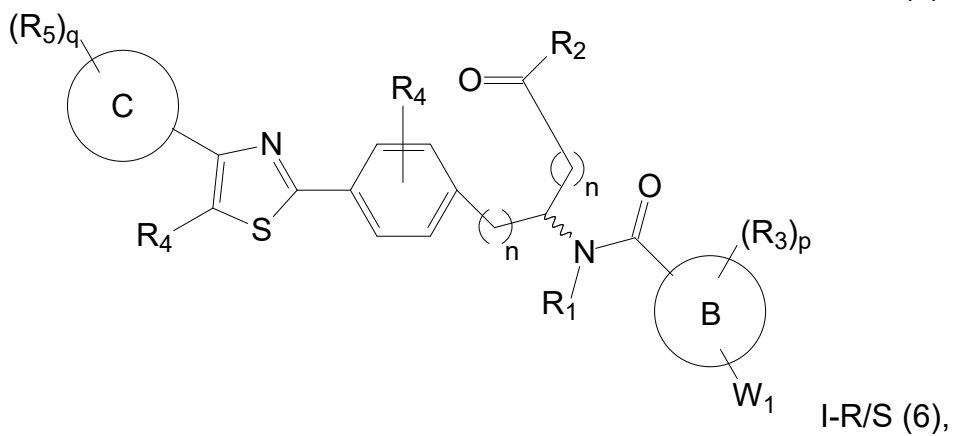
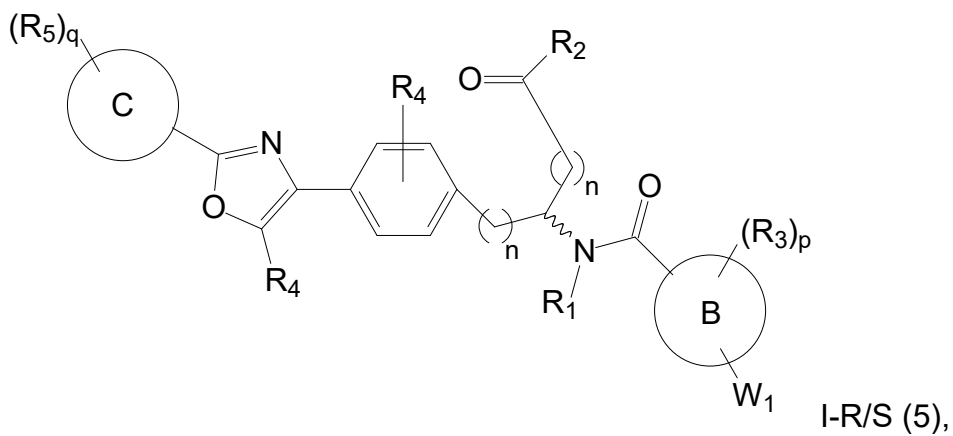
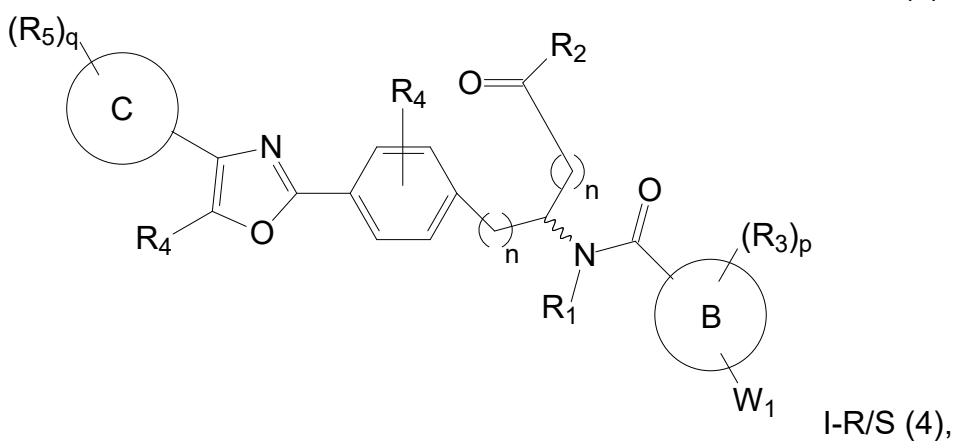
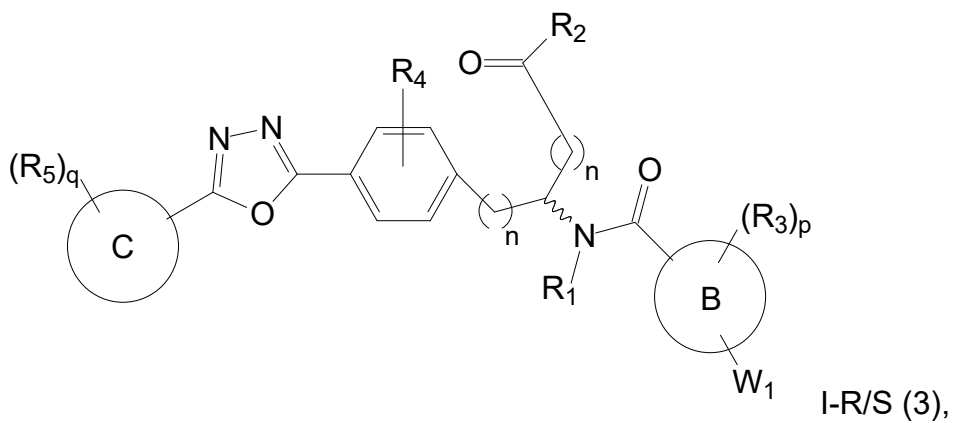
em que, a menos que especificado de outra forma, cada: i) cicloalquila compreende um grupo alquila de 3 a 8 membros formando uma estrutura de anel, em que o anel é completamente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado, em que se houver insaturação, a conjugação dos elétrons pi no anel não dão origem à aromaticidade; ii) arila compreende um hidrocarboneto aromático

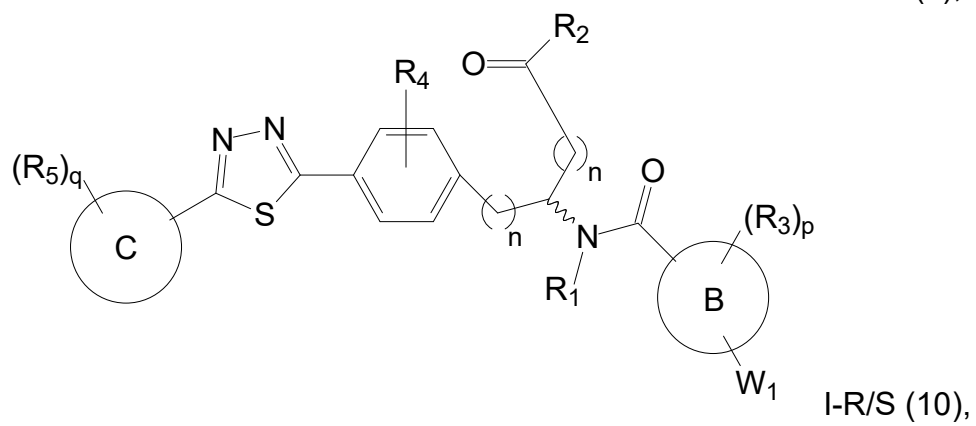
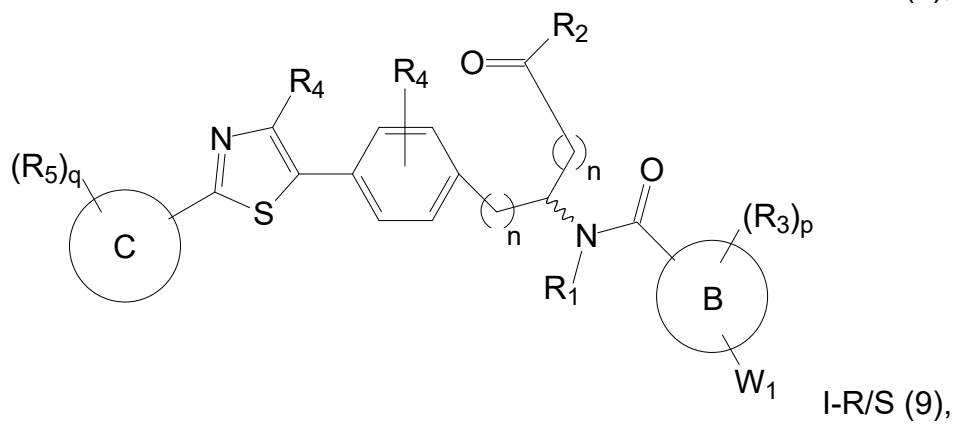
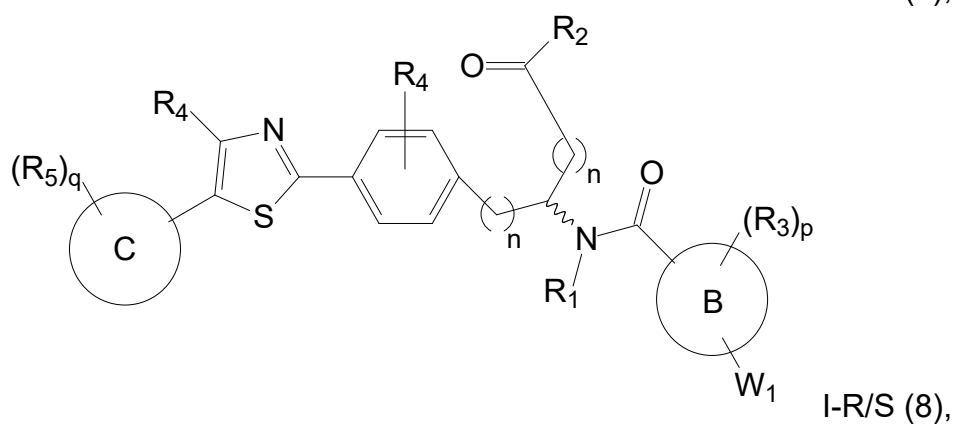
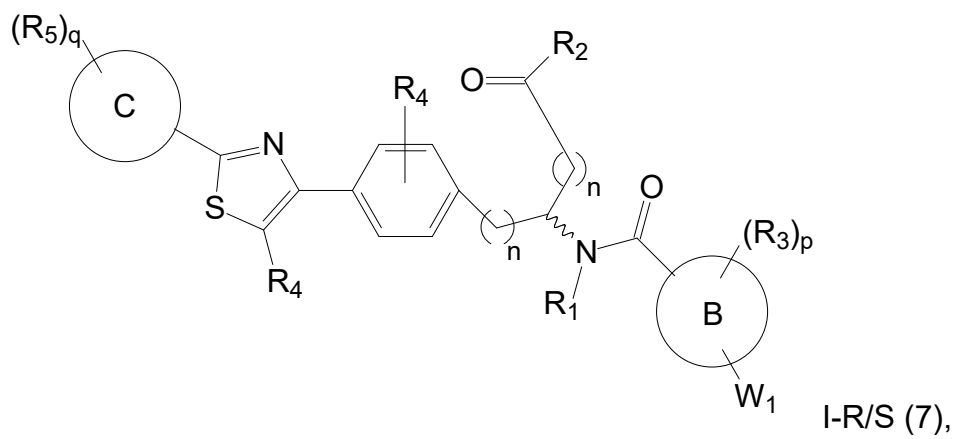
cíclico de 6 a 14 membros que não contém heteroátomos; iii) heterociclila compreende uma porção de anel aromático ou não aromático de 3 a 15 membros, dos quais um ou mais membros é um heteroátomo selecionado dentre N, O, S e P; e iv) heteroarila compreende uma porção de anel aromático de 5 a 14 membros, dos quais, um ou mais membros é um heteroátomo selecionado dentre N, O e S.

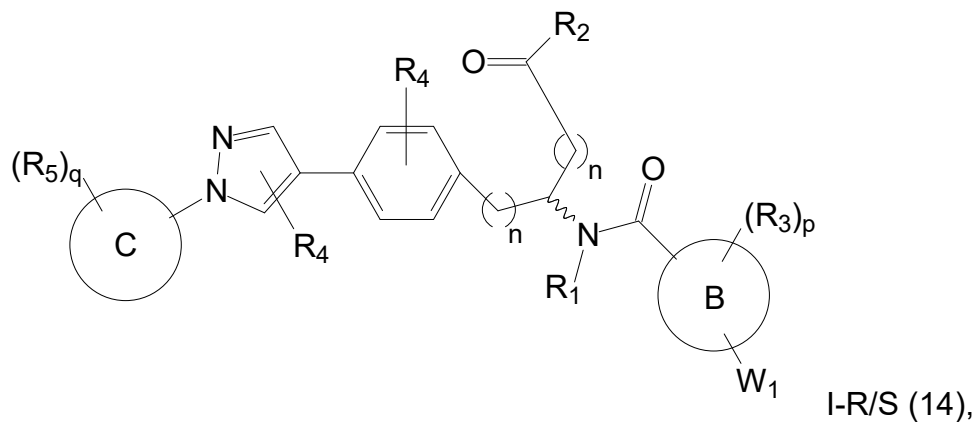
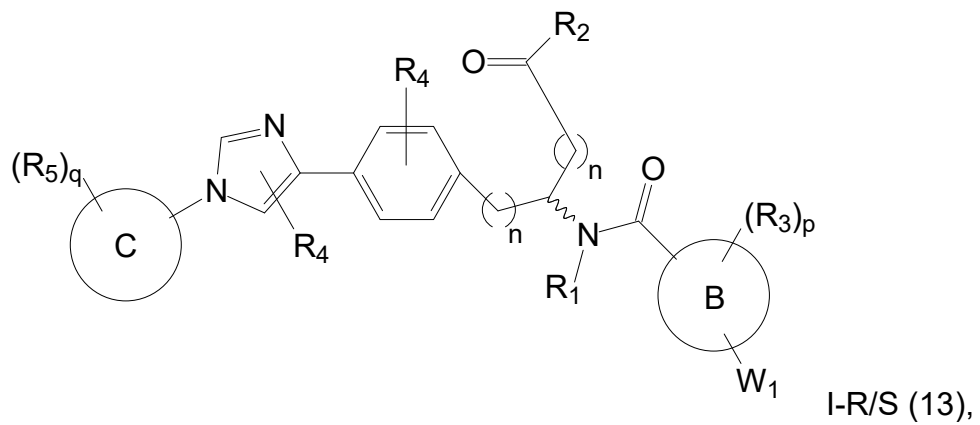
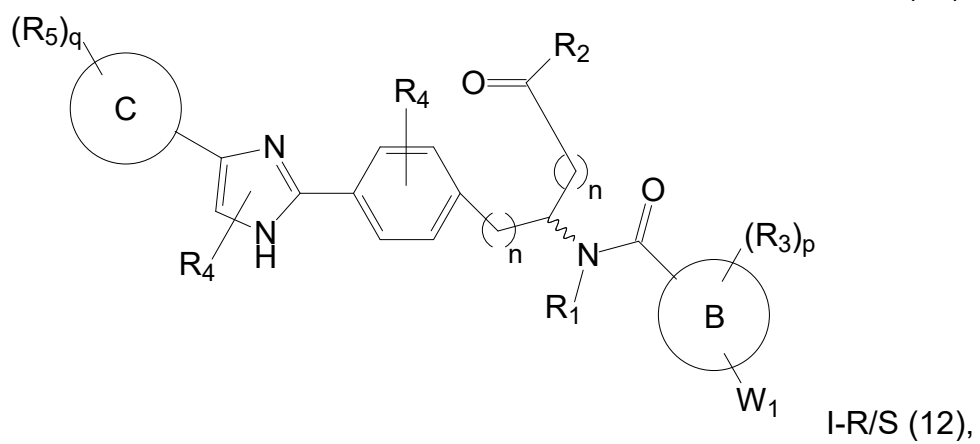
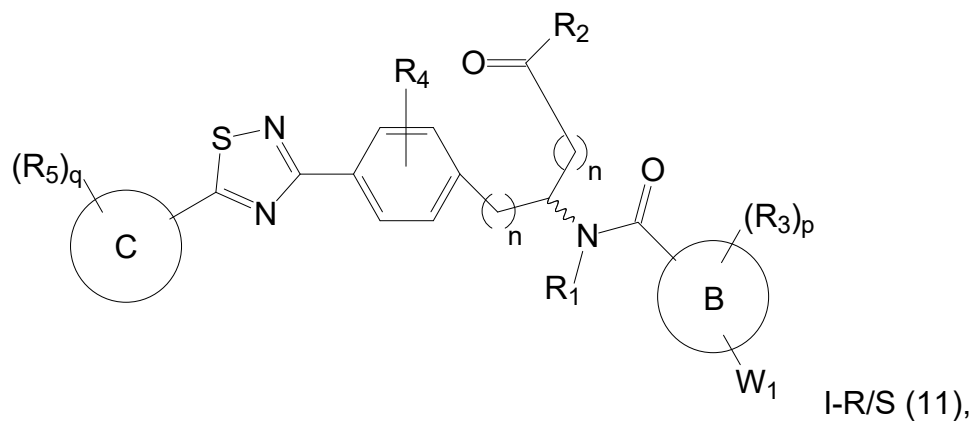
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros.

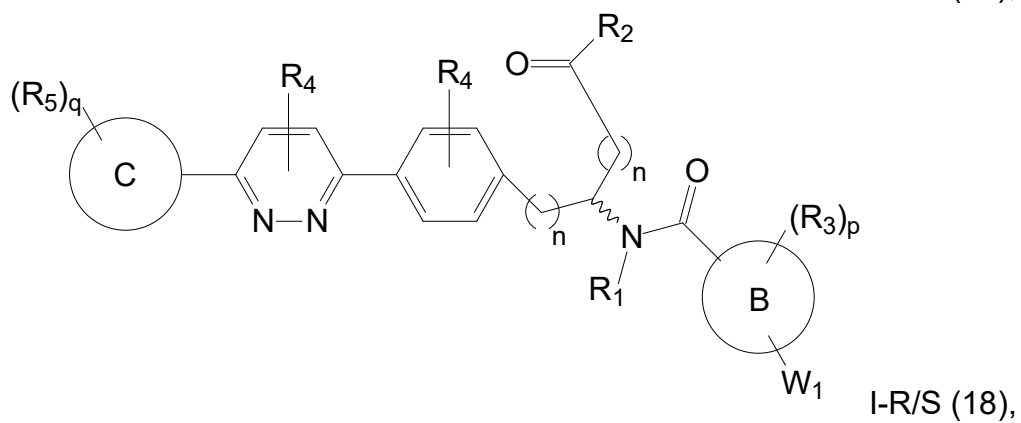
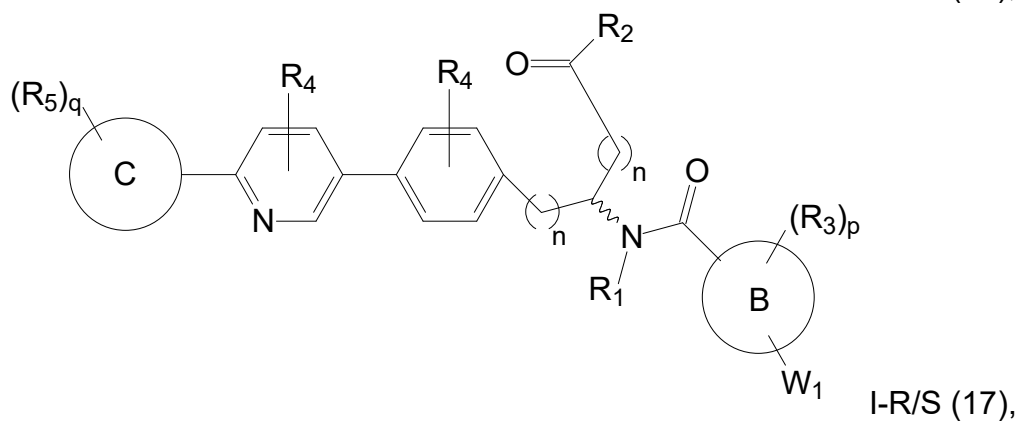
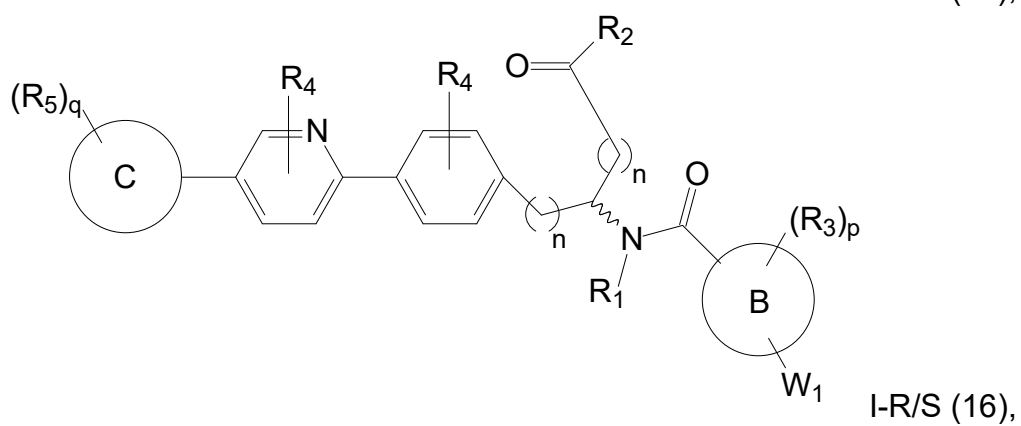
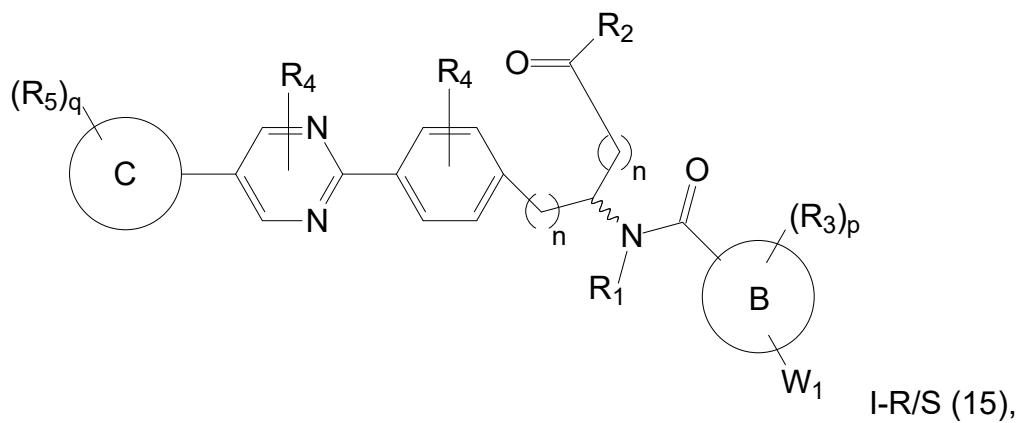
3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem a seguinte estrutura:

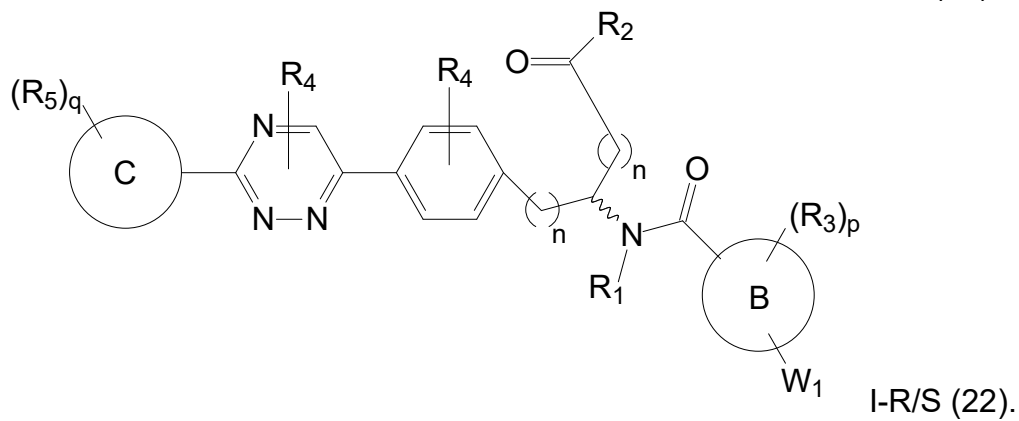
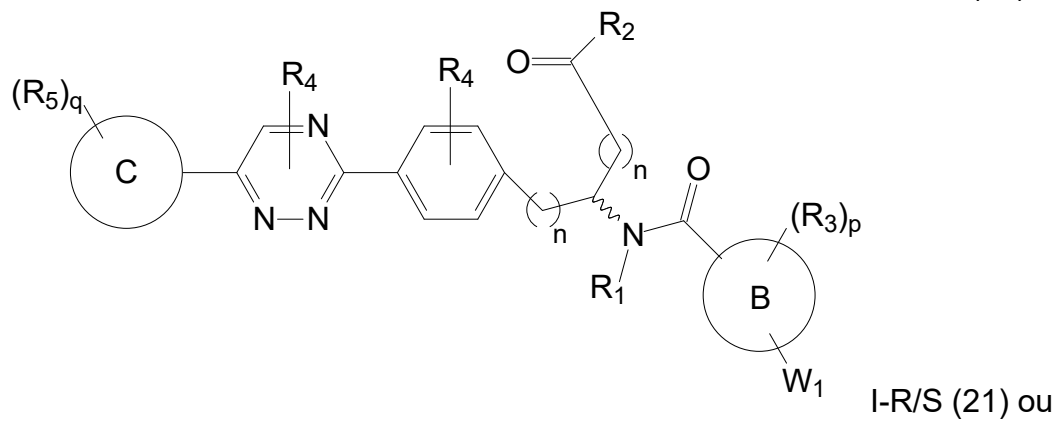
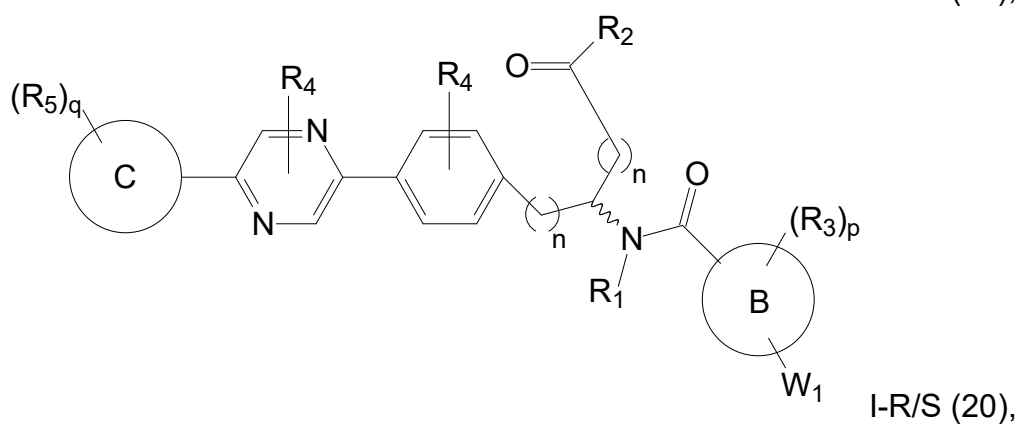
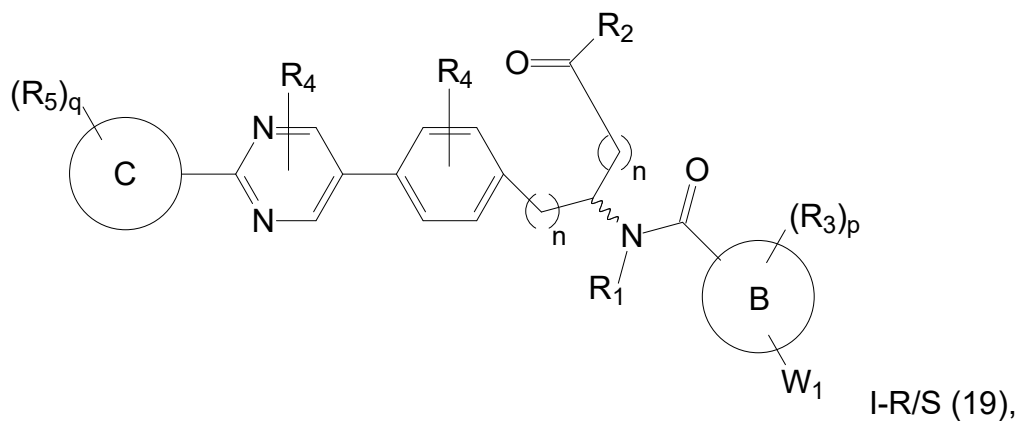








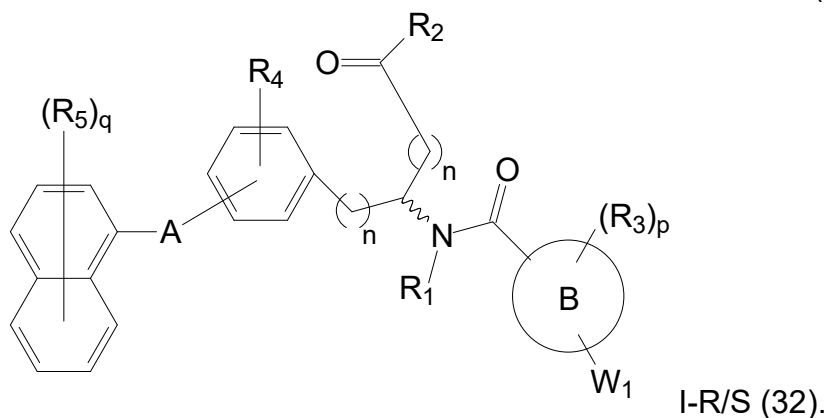
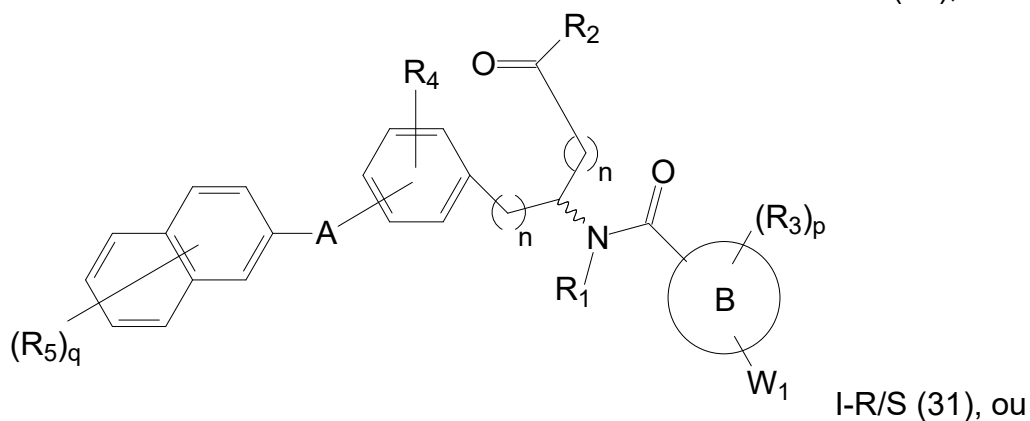
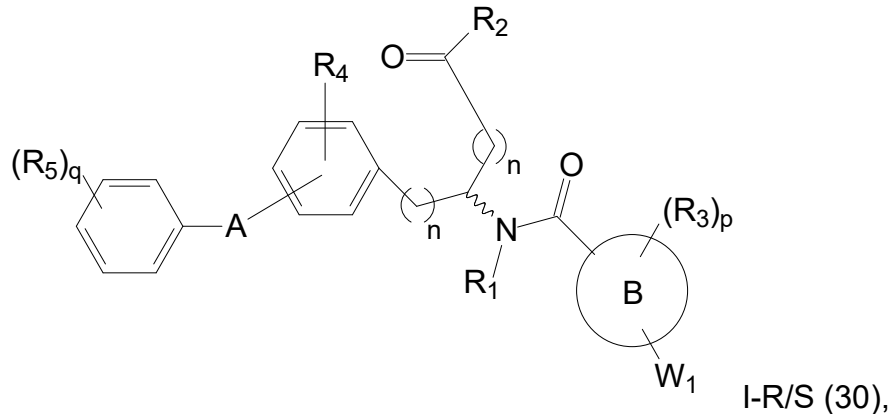




4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato

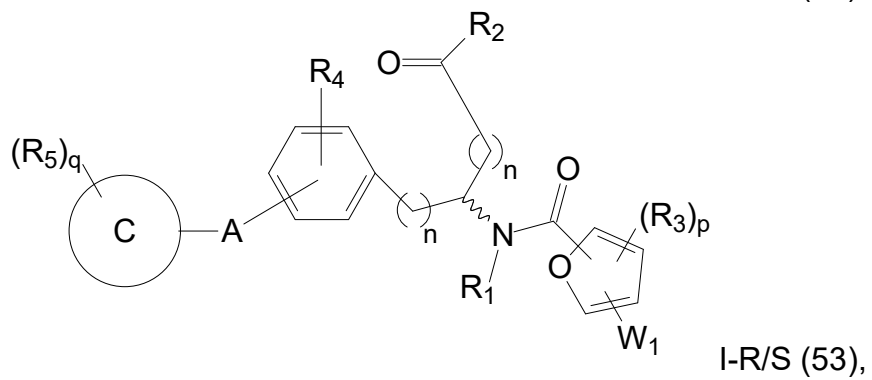
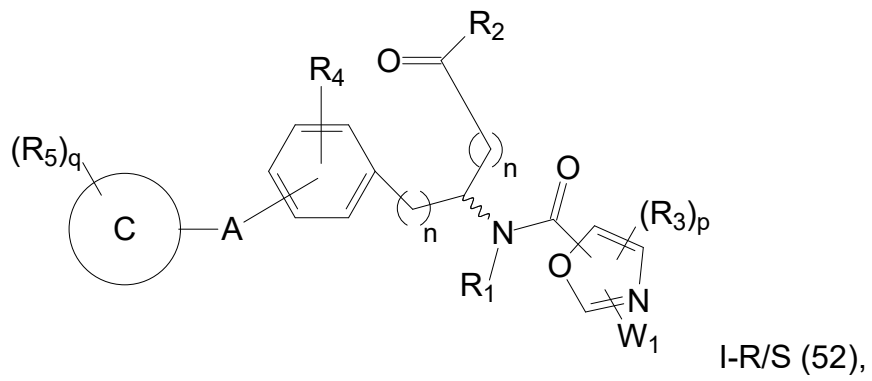
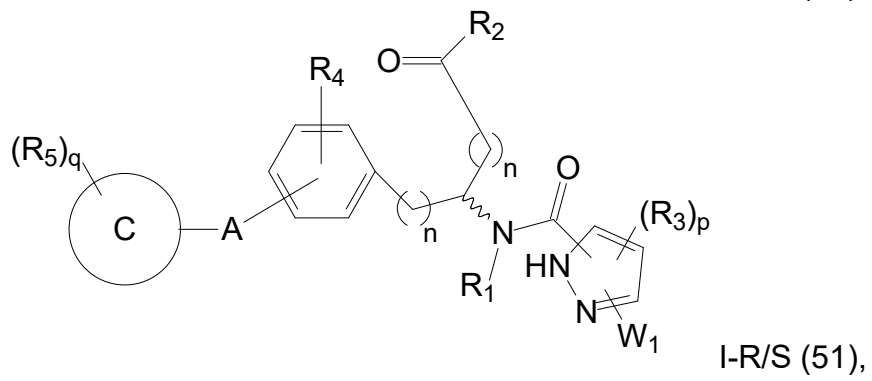
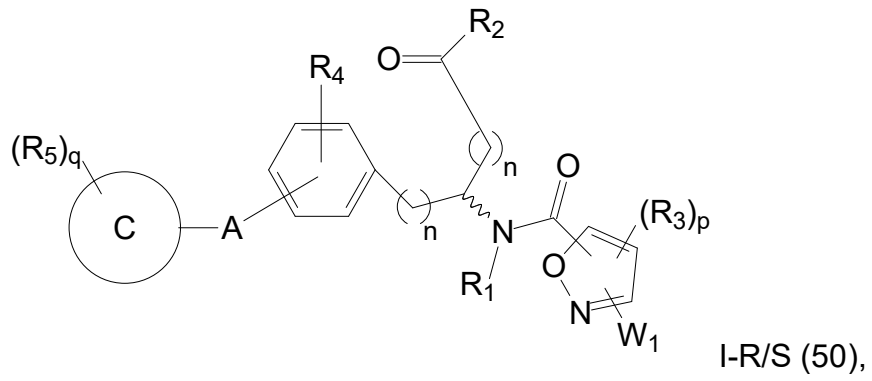
de que C é arila.

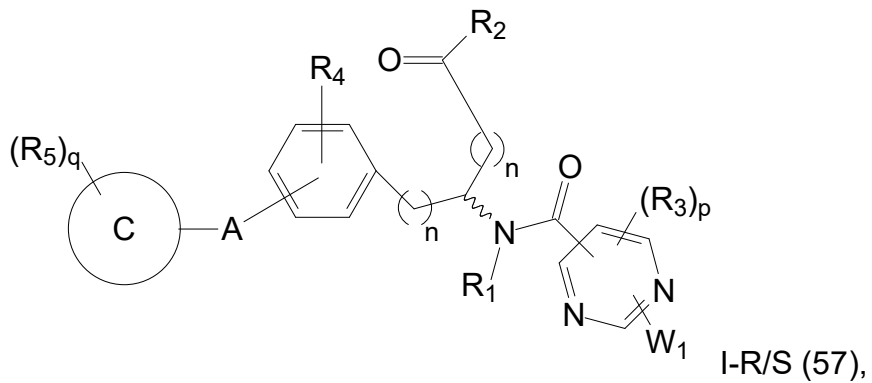
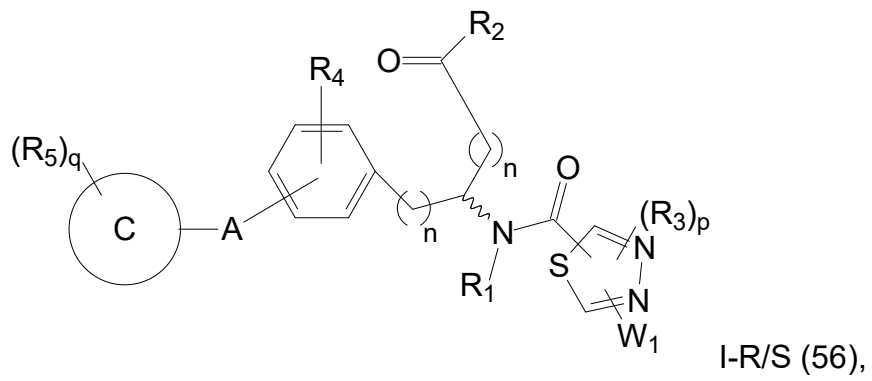
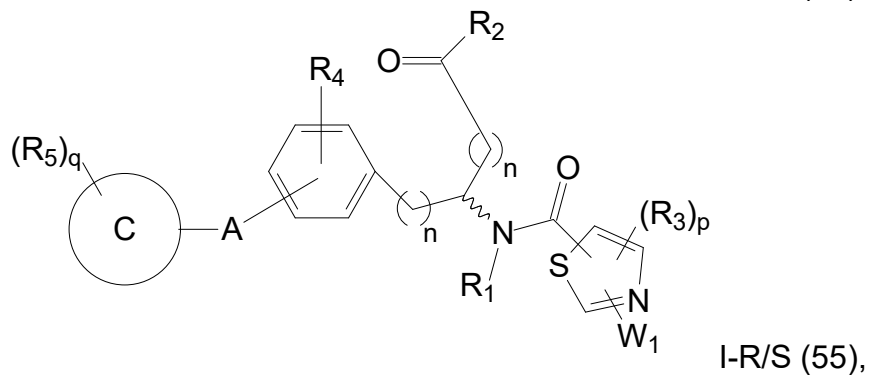
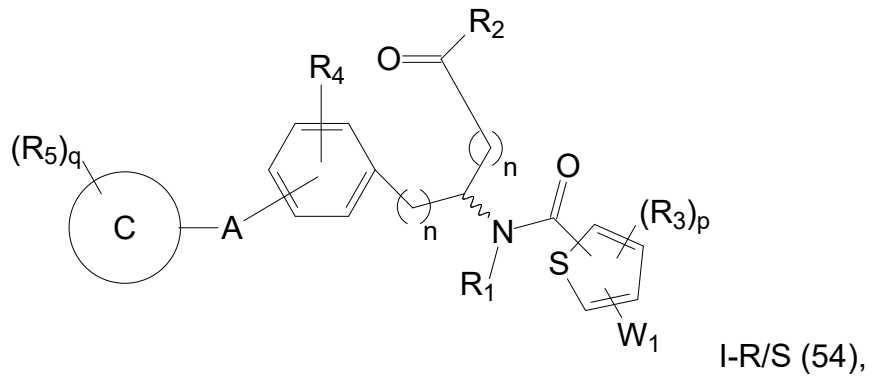
5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem a seguinte estrutura:

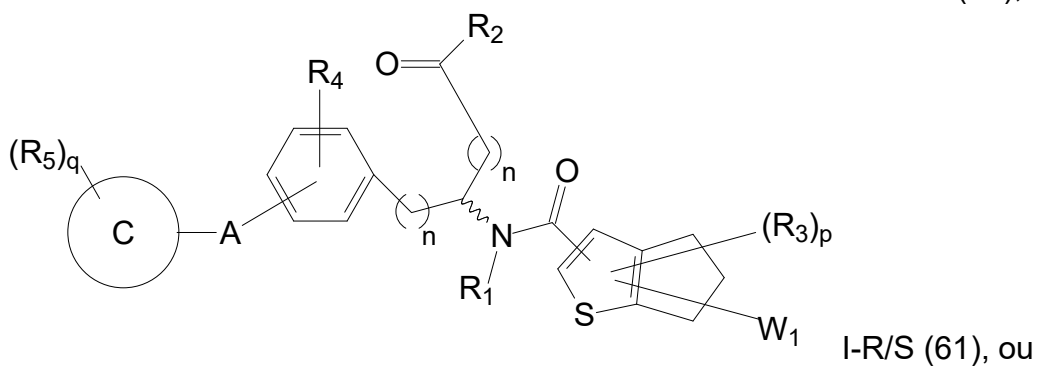
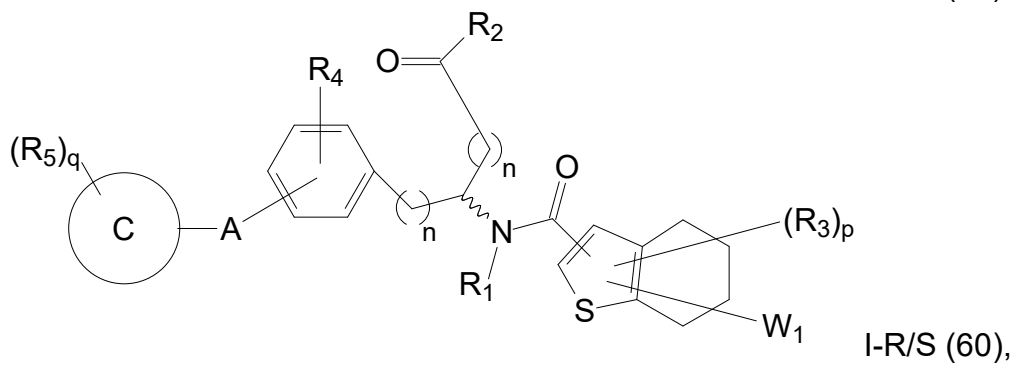
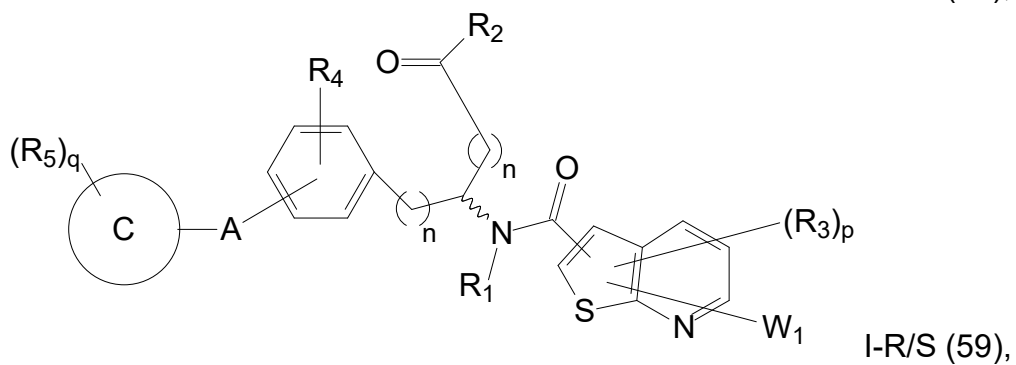
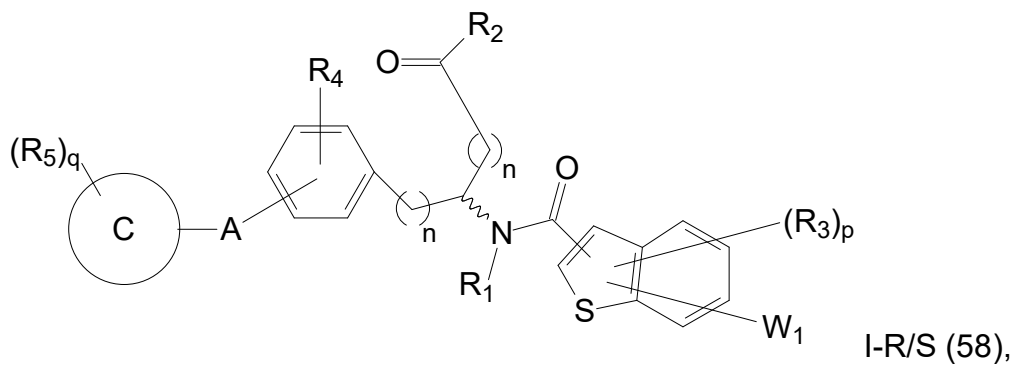


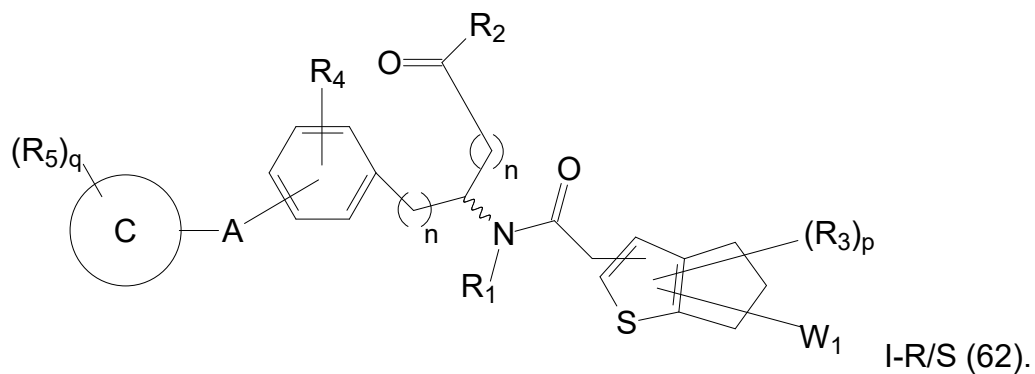
6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é heterociclila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem a seguinte estrutura:









8. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 1, juntamente com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

9. Combinação farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto, como definido na reivindicação 1, e um segundo medicamento, em que o segundo medicamento é exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida ou lixisenatida.