

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

(21) **PI0615102-7 A2**

(22) Data de Depósito: 25/08/2006
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



★ B R P I O 6 1 5 1 0 2 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

C07C 211/40
C07C 211/54
C07C 211/62
C07D 213/38
C07D 213/68
C07D 317/64
C07D 487/04
A61K 31/137

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMO INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE-IV (DPP-IV), BEM COMO USO**

(30) Prioridade Unionista: 30/08/2005 US 60/712.646

(73) Titular(es): ABBOTT LABORATORIES

(72) Inventor(es): Andrew S. Judd, Bradley J. Backes, David J. Madar, Fatima Basha, Hong Yong, Kent D. Stewart, Kenton L. Longenecker, Mathew M. Mulhern, Thomas Von Geldern, Xiaofeng Li, Zhonghua Pei

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2006033620 de 25/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/027651 de 08/03/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMO INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE-IV (DPP-IV), BEM COMO USO. A presente invenção se refere a compostos, que inibem a dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) e são úteis para a prevenção ou tratamento de diabetes, especialmente diabetes tipo II, assim como hiperglicemia, síndrome metabólica, hiperinsulinemia, obesidade, arteriosclerose, diversas doenças imunomoduladoras, e outras doenças.

"COMPOSTO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMO INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE-IV (DPP-IV), BEM COMO USO"

Seção de Referência Cruzada a Pedidos Relacionados

Este pedido reivindica o benefício de prioridade
5 de Pedido Provisório U.S. nº série 60/712.646, que foi depositado em 30 de Agosto de 2005, e é incorporado aqui por referência em sua integridade.

Campo da Invenção

A presente invenção se refere aos compostos que
10 inibem a dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) e são úteis para a prevenção ou tratamento de diabetes, especialmente diabetes tipo II, assim como hiperglicemia, síndrome metabólica, hiperinsulinemia, obesidade, doenças cardiovasculares e distúrbios incluindo arteriosclerose, doenças cerebrovasculares,
15 res, doenças e distúrbios do sistema nervoso central incluindo esquizofrenia, ansiedade, transtorno bipolar, depressão, insônia, transtornos cognitivos, doenças e distúrbios gastrintestinais, câncer, inflamação e doenças inflamatórias, doenças e distúrbios respiratórios, distúrbios músculo-esqueléticos, osteoporose, sintomas da menopausa, distúrbios,
20 doenças periodontais incluindo gengivite, e diversas doenças imunomoduladoras.

Antecedentes da Invenção

A dipeptidil peptidase IV (DPP-IV, CD26, EC
25 3,4,14,5) é uma serina protease com especificidade para a clivagem de Xaa-Pro e, em menor proporção, dipeptídeos Xaa-Ala a partir de N-terminal de polipeptídeos e proteínas. DPP-IV é uma serina protease não clássica em que a tríade

catalítica de Ser-Asp-His, encontrada na região C-terminal da enzima, está em ordem reversa a que é encontrada em serina proteases clássicas. DPP-IV é amplamente expressa em tecido mamífero como uma proteína de membrana integral tipo II. DPP-IV é expressa na superfície de células epiteliais diferenciadas de intestino, fígado, túbulos proximais renais, próstata, corpo lúteo, e em subgrupos de leucócitos tais como linfócitos e macrófagos. Uma forma solúvel da enzima é encontrada em soro que tem estrutura e função idêntica a uma forma da enzima ligada à membrana mas não tem um domínio transmembrana hidrofóbico.

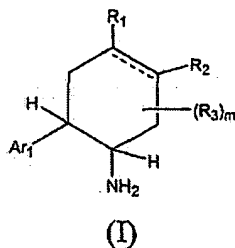
DPP-IV tem muitos substratos fisiologicamente relevantes tais como quimiocinas, RANTES (regulada por ativação expressa e secretada por células T normais), eotaxina, e quimiocina derivada de macrófagos, neuropeptídeos tais como NPY (neuropeptídeo Y) e substância P, peptídeos vasoativos e incretinas tais como GLP-1 (peptídeo do tipo glucagon-1) e GIP (peptídeo inibidor gástrico/polipeptídeo insulínico dependente de glicose). GLP-1 é um hormônio peptídeo com 30 aminoácidos produzido nas células L do intestino delgado distal em resposta a nutrientes ingeridos. A ligação de GLP-1 a seu receptor em diversos tecidos estimula a expressão do gene de insulina, a biossíntese e a secreção de insulina dependente de glicose, inibe a secreção de glucagon, promove a saciedade, retarda o esvaziamento gástrico e promove o crescimento de células beta pancreáticas. Com base neste perfil, espera-se que as terapias com base em GLP-1 sejam benéficas no tratamento de diabetes tipo II e obesidade. Estudos

em que pacientes diabéticos tipo II foram infundidos com GLP-1 demonstraram eficácia em normalizar a glicemia tanto em jejum como prandial. Entretanto, a amida ativa GLP-1 (7-36) é rapidamente convertida por DPP-IV a GLP-1 (9-36), que é inativo ou é um receptor antagonista. A curta meia-vida de GLP-1 na circulação (1-1,5 minutos) é um importante obstáculo a seu uso como um agente terapêutico. Para contornar a desvantagem da curta meia-vida de GLP-1, os inibidores de DPP-IV, a enzima degradativa primária de GLP-1, aumenta o nível de amida GLP-1 ativa em circulação (7-36). Demonstrou-se que os inibidores de DPP-IV melhoram a tolerância à glicose em diabetes tipo II.

A inibição de DPP-IV fornece para um tratamento terapêutico atrativo para diabetes tipo II e obesidade. Apesar dos inibidores de DPP-IV terem demonstrado melhor tolerância à glicose em diabetes tipo II, muitos sofrem de meia-vida curta e toxicidade. Por conseguinte, há uma necessidade de inibidores DPP-IV tendo um melhor perfil farmacológico como uma alternativa para o tratamento de diabetes tipo II.

Sumário da Invenção

A presente invenção é direcionada os compostos de fórmula (I),



ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco, ou uma combinação dos

mesmos, onde

R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e cicloalquenila; e R_2 é selecionado a
 5 partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclo, arila, heteroarila, heterocicloalquila, -alquilenila-OR₄, -alquilenila-O-alquilenila-R_i, -alquilenila-NR₅R₆, e -C(O)G; ou

R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em
 10 hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclo, arila, heteroarila, heterocicloalquila, -alquilenila-OR₄, -alquilenila-O-alquilenila-R₄, -alquilenila-NR₅R₆, e -C(O)G, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, heterociclo,
 15 cicloalquila e cicloalquenila; onde

R_6 a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em R_4 , -alquilenila-R₄-C(O)R₄, -S(O)₂R₄, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂NR₄R₅, e -C(O)OR₄;

G é selecionado a partir do grupo consistindo em
 20 R_4 , -alquilenila-R₄, -NR₅R₄, e -N(R₅)(X-alquilenila-R₄);

R_5 a cada ocorrência é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e haloalquila;

R_4 a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em arila, heteroarila,
 25 cicloalquila, cicloalquenila, e heterociclo; onde a fração arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila, cicloalquenila, e a heterociclo de heterocicloalquila, representada por R_1 , R_2 , e R_4 , são, cada uma, independentemente não substituí-

da ou substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em R_7 , alquila, alquenila, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, halo, etilenodióxi, metilenodióxi, oxo, $-\text{OR}_{7A}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{7A}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{7A}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_{7A}$, $-\text{S}(\text{alquila})$, $-\text{S}(\text{O})\text{alquila}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{7A}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{7A}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{7Arb}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{7A}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{7A}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{7Arb}$, $-\text{NR}_{7Arb}$, $-\text{NOR}_{7A}$, $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_{7A}$, $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{OR}_{7A}$, $-\text{N}(\text{R}_b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{7A}$, $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{NR}_{7Arb}$, $-\text{N}(\text{R}_b)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{7Arb}$, haloalquila, cianoalquila, nitroalquila, $-\text{alquilenila-OR}_{7A}$, $-\text{alquilenila-OC}(\text{O})\text{R}_{7A}$, $-\text{alquilenila-OC}(\text{O})\text{OR}_{7A}$, $-\text{alquilenila-OS}(\text{O})_2\text{R}_{7A}$, $-\text{alquilenila-S}(\text{alquila})$, $-\text{alquilenila-S}(\text{O})\text{alquila}$, $-\text{alquilenila-S}(\text{O})_2\text{R}_{7A}$, $-\text{alquilenila-S}(\text{O})_2\text{OR}_{7A}$, $-\text{alquilenila-S}(\text{O})_2\text{NR}_{7Arb}$, $-\text{alquilenila-C}(\text{O})\text{R}_{7A}$, $-\text{alquilenila-C}(\text{O})\text{OR}_{7A}$, $-\text{alquilenila-C}(\text{O})\text{NR}_{7Arb}$, $-\text{alquilenila-NR}_{7Arb}$, $-\text{alquilenila-NOR}_{7A}$, $-\text{alquilenila-N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_{7A}$, $-\text{alquilenila-N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{OR}_{7A}$, $-\text{alquilenila-N}(\text{R}_b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{7A}$, $-\text{alquilenila-N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{NR}_{7Arb}$, $-\text{alquilenila-N}(\text{R}_b)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{7Arb}$ e $-\text{alquilenila-R}_7$;

R_{7A} a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, $-\text{R}_7$ e $-\text{alquilenila-R}_7$; e

R_7 a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterociclo;

cada R_3 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, e haloalquila;

--- é uma ligação simples ou dupla;

m é 6 quando --- é uma ligação simples;

ou m é 4 quando --- é uma ligação dupla;

Ar_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em

arila e heteroarila; a arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila, e heterociclo representada por Ar_1 e R_7 , são independentemente não substituída ou substituída com 1, 2, 3, 4 e 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquila, alquenila, $-CN$, $-NO_2$, halo, etilenodióxi, metilenodióxi, oxo, $-OR_a$, $-OC(O)alquila$, $-OC(O)Oalquila$, $-OS(O)_2alquila$, $-S(alquila)$, $-S(O)alquila$, $-S(O)_2alquila$, $-S(O)_2OR_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, $-NOR_a$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_b)S(O)_2R_a$, $-N(R_b)C(O)NR_aR_b$, $-N(R_b)S(O)_2NR_aR_b$, haloalquila, cianoalquila, nitroalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, $-alquilenila-OC(O)alquila$, $-alquilenila-OC(O)Oalquila$, $-alquilenila-OS(O)_2alquila$, $-alquilenila-S(alquila)$, $-alquilenila-S(O)alquila$, $-alquilenila-S(O)_2alquila$, $-alquilenila-S(O)_2OR_a$, $-alquilenila-S(O)_2NR_aR_b$, $-alquilenila-C(O)R_a$, $-alquilenila-C(O)OR_a$, $-alquilenila-C(O)NR_aR_b$, $-alquilenila-NR_aR_b$, $-alquilenila-NOR_a$, $-alquilenila-N(R_b)C(O)R_a$, $-alquilenila-N(R_b)C(O)OR_a$, $-alquilenila-N(R_b)S(O)_2R_a$, $-alquilenila-N(R_b)C(O)NR_aR_b$, e $-alquilenila-N(R_b)S(O)_2NR_aR_b$;

R_a a cada ocorrência é independentemente selecionada a partir de consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila e haloalquila, e

R_b a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e alquila.

A presente invenção é também direcionada a composições farmacêuticas incluindo compostos da invenção. Tais composições podem ser administradas de acordo com um método da invenção, tipicamente como parte de um terapêutico regime

para tratamento ou prevenção de condições e distúrbios relacionados com DPP-IV. Um outro aspecto da invenção se refere a um método de inibição de DPP-IV atividade. O método é útil para tratamento, ou prevenção de condições e distúrbios relacionados com DPP-IV em mamíferos. Mais particularmente, o método é útil para tratamento de ou prevenção de condições e distúrbios relacionados com diabetes, especialmente diabetes tipo II, assim como hiperglicemia, síndrome X, hiperinsulinemia, obesidade, arteriosclerose, e diversas doenças imunomoduladoras. Do mesmo modo, os compostos e composições da invenção são úteis como um medicamento para tratamento de ou prevenção de doença modulada por DPP-IV.

Os processos para produzir os compostos da invenção também são contemplados. Os compostos, as composições compreendendo os compostos, os métodos para produzir os compostos, e os métodos para tratamento de ou prevenção de condições e distúrbios através da administração dos compostos são ainda descritos aqui.

Descrição Detalhada da Invenção

Para uma variável que ocorre mais que uma vez em qualquer substituinte ou no composto da invenção ou quaisquer outras fórmulas aqui, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição a cada outra ocorrência. As combinações de substituintes são permissíveis apenas se tais combinações resultado em compostos estáveis. Compostos estáveis são compostos, que podem ser isolados em um grau de pureza útil a partir da mistura reacional.

Certos termos como usados no relatório descritivo

pretendem se referir às seguintes definições, como detalhado abaixo.

O termo "alcóxi" como usado aqui, significa um grupo alquila, como definido aqui, ligado a uma fração molecular de origem através um átomo de oxigênio. Exemplos representativos de alcóxi incluem, mas não são limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, 2-propóxi, butóxi, terc-butóxi, pentilóxi, e hexilóxi.

O termo "alcoxialquila" como usado aqui, significa um grupo alquila, como definido aqui, em que um ou dois átomos de hidrogênio são substituídos por grupos alcóxi, como definido aqui. Exemplos representativos de alcoxialquila incluem, mas não são limitados a, metoximetila e etoximetila.

O termo "alquila" como usado aqui, significa um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo a partir de 1 a 10 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, n-hexila, 3-metilexila, 2,2-dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, n-heptila, n-octila, n-nonila, e n-decila.

O termo "alquilenila" como usado aqui, significa um grupo divalente derivado de um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada da partir de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos representativos de Alquilenila incluem, mas não são limitados a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

O termo "arila" como usado aqui, significa fenila

ou um arila bicíclica. A arila bicíclica é naftila, ou uma fenila fundida a uma cicloalquila monocíclica, ou uma fenila fundida a uma cicloalquenila monocíclica. A arila bicíclica é ligada à fração molecular de origem através de qualquer

5 átomo de carbono contido na arila bicíclica. Exemplos representativos de grupos arila incluem, mas não são limitados a, diidroindenila, indenila, naftila, diidronaftalenila, e 5,6,7,8-tetraidronaftalenila. Os grupos fenila e arila bicíclica da presente invenção são não substituídos ou substituídos.

10 Exemplos de fenila substituída incluem, mas não são limitados a, 2-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-cloro-4-fluorfenila, 2,4,5-trifluorfenila, 1,3-benzodioxolil e 2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ila.

O termo "ciano" como usado aqui, significa -CN.

15 O termo "cianoalquila" como usado aqui, significa um grupo alquila como definido aqui, em que um ou dois átomos de hidrogênio são substituídos por ciano. Exemplos representativos de cianoalquila incluem, mas não são limitados a, 1-metil-1-ciano etila e cianoetila. O termo "cicloalquila" ou "cicloalcano" como usado aqui, significa uma cicloalquila monocíclica ou bicíclica. A cicloalquila monocíclica tem três a oito átomos de carbono, nenhum heteroátomo e nenhuma ligação dupla. A cicloalquila monocíclica pode ser ligada à fração molecular de origem através de qualquer átomo

20 substituível contido na cicloalquila monocíclica. Exemplos de sistemas anelares monocíclicos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloheptila, e ciclooctila. A cicloalquila bicíclica é uma cicloalquila monocí-

25

clica fundida a uma cicloalquila monocíclica. A cicloalquila bicíclica pode ser ligada à fração molecular de origem através de qualquer átomo substituível contido na cicloalquila bicíclica. Os grupos cicloalquila bicíclicos e monocíclicos da presente invenção podem ser não substituídos ou substituídos.

O termo "cicloalquenila" ou "cicloalqueno" como usado aqui, significa um monocíclica ou um hidrocarboneto de sistema anelar bicíclico contendo pelo menos uma ligação dupla. A cicloalquenila monocíclica tem quatro, cinco, seis, sete ou oito átomos de carbono e nenhum heteroátomo. Os sistemas anelares de quatro membros têm uma ligação dupla, a sistemas anelares de cinco ou seis membros têm uma ou duas ligações duplas, e a sete -ou oito-membros sistemas anelares têm uma, duas ou três ligações duplas. A cicloalquenila monocíclica pode ser ligada à fração molecular de origem através de qualquer átomo substituível contido na cicloalquenila monocíclica. Exemplos representativos de grupos de cicloalquenila monocíclica incluem, mas não são limitados a, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloheptenil e ciclooctenila. A cicloalquenila bicíclica é uma cicloalquenila monocíclica fundida a um grupo cicloalquila monocíclica, ou uma cicloalquenila monocíclica fundida a um grupo cicloalquenila monocíclica. A cicloalquenila bicíclica pode ser ligada à fração molecular de origem através de qualquer átomo substituível contido na cicloalquenila bicíclica. Exemplos representativos de grupos de cicloalquenila bicíclica incluem, mas não são limitados a, 4,5,6,7-tetraidro-3aH-indeno,

octaidronaftalenila e 1,6-diidro-pentaleno. Os grupos cicloalquenila monocíclica e bicíclica da presente invenção podem ser não substituídos ou substituídos.

O termo "etilenodióxi" como usado aqui, significa
5 um grupo $-O-(CH_2)_2-O-$ onde os átomos de oxigênio do grupo etilenodióxi são ligados a dois átomos adjacentes de carbono da fração molecular de origem, formando um anel de seis membros com a fração molecular de origem.

O termo "halo" ou "halogênio" como usado aqui, si-
10 gnifica $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$.

O termo "haloalcóxi" como usado aqui, significa um grupo alcóxi, como definido aqui, em que um, dois, três ou quatro átomos de hidrogênio são substituídos por halogênio. Exemplos representativos de haloalcóxi incluem, mas não são
15 limitados a, clorometóxi, 2-fluoretóxi, trifluormetóxi, 2-cloro-3-fluorpentilóxi, e pentafluoretóxi.

O termo "haloalcoxialquila" como usado aqui, significa um grupo haloalcóxi, como definido aqui, ligado à fração de origem através um grupo alquila, como definido aqui.

20 O termo "haloalquila" como usado aqui, significa um grupo alquila, como definido aqui, em que um, dois, três, quatro, cinco ou seis átomos de hidrogênio são substituídos por halogênio. Exemplos representativos de haloalquila incluem, mas não são limitados a, clorometila, 2-fluoretila,
25 trifluormetila, pentafluoretila, e 2-cloro-3-fluorpentila.

O termo "heterociclo" ou "heterocíclico" como usado aqui, significa um heterociclo monocíclico, ou um heterociclo bicíclico, ou um heterociclo tricíclico. O heterociclo

monocíclico é um anel de três, quatro, cinco, seis ou sete membros contendo pelo menos um heteroátomo independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em O, N, e S. O anel de três ou de quatro membros contém nenhuma ou uma ligação dupla, e um heteroátomo selecionado a partir do grupo consistindo em O, N e S. O anel de cinco membros contém nenhum ou uma ligação dupla e um, dois ou três heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em O, N e S. O anel de seis membros contém nenhuma, uma ou duas ligações duplas e um, dois ou três heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em O, N e S. O anel de sete membros contém nenhuma, uma, duas, ou três ligações duplas e um, dois ou três heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em O, N e S. O heterociclo monocíclico é ligado à fração molecular de origem através de qualquer átomo de carbono ou qualquer átomo de nitrogênio contido no heterociclo monocíclico. Exemplos representativos de heterociclo monocíclico incluem, mas não são limitados a, azetidinila, azepanila, aziridinila, diazepanila, 1,3-dioxanila, 1,3-dioxolanila, 1,3-ditiolanila, 1,3-ditianila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolinila, isotiazolidinila, isoxazolinila, isoxazolidinila, morfolinila, oxadiazolinila, oxadiazolidinila, oxazolinila, oxazolidinila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazolinila, pirazolidinila, pirrolinila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, tiadiazolinila, tiadiazolidinila, tiazolinila, tiazolidinila, 1,3-tiazolidinila, tiomorfolinila, 1,1-dioxidotiomorfolinila (tiomorfolin sulfona), tiopiranila, e tritianila. O hetero-

ciclo bicíclico é um heterociclo monocíclico fundido a um grupo fenila, ou um heterociclo monocíclico fundido a um cicloalquila monocíclica, ou um heterociclo monocíclico fundido a uma cicloalquenila monocíclica, um heterociclo monocíclico fundido a um heterociclo monocíclico, ou um heterociclo monocíclico fundido a uma heteroarila monocíclica. O heterociclo bicíclico é ligado à fração molecular de origem através de qualquer átomo de carbono ou qualquer átomo de nitrogênio contido no heterociclo bicíclico. Exemplos representativos de heterociclo bicíclico incluem, mas não são limitados a, 1,3-benzoditiolila, benzopiranila, benzotiopiranila, 2,3-diidrobenzofuranila, 2,3-diidrobenzotienila, 2,3-diidro-1H-indolila, 2,3-diidroisoindol-2-ila, 2,3-diidroisoindol-3-ila, 1,3-dioxo-1H-isoindolila, 5,6-diidroimidazo-[1,2-a]pirazin-7(8H)-ila, 1-acetil-2,3-diidro-1H-indol-6-ila, 5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-ila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila, e 1,2,3,4-tetraidroquinolinila. O heterociclo tricíclico é um heterociclo bicíclico fundido a uma fenila, ou um heterociclo bicíclico fundido a uma cicloalquila monocíclica, ou um heterociclo bicíclico fundido a uma cicloalquenila monocíclica, ou um heterociclo bicíclico fundido a um heterociclo monocíclico, ou um heterociclo bicíclico fundido a uma heteroarila monocíclica. O heterociclo tricíclico é ligado à fração molecular de origem através de qualquer átomo de carbono ou qualquer átomo de nitrogênio contido na heterociclo tricíclico. Exemplos representativos de heterociclo tricíclico incluem, mas não são limitados a, 6,8-diidrofuro[3,4-g][1,3]benzotiazol-2-ila, 6,8-diidrofuro

[3,4-g] [1,3] benzoxazol-2-ila, 8-oxo-6,8-diidrofuro [3,4-g] [1,3] benzotiazol-2-ila, e 8-oxo-6,8-diidrofuro[3,4-g][1,3] benzoxazol-2-ila. O heterociclo monocíclica, bicíclica, e tricíclico da presente invenção pode ser não substituído ou substituído. Exemplos de heterociclo substituído incluem, mas não são limitados a, 3-(trifluormetil)-5,6-diidro[1,2,4] triazol [4,3-a] pirazin-7 (8H)-il e 2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo-[1,2-a]pirazin-7(8H)-ila.

O termo "heterocicloalquila" como usado aqui, significa um heterociclo monocíclico ou bicíclico, como definido aqui, ligado à fração molecular de origem através um grupo alquila, como definido aqui. Exemplos representativos de heterocicloalquila incluem, mas não são limitados a, piperidin-1-ilmetila, 7,8-diidro [1,3] dioxol [4,5-g] isoquinolin-6(5H)-ilmetila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinilmetila, (piperazin-1-il)metila, (piridin-3-il)metila, pirrolinilmetila, [5,6-diidroimidazol [1,2,a] pirazin-7(8H)-il] metila, e 2-(pirimidin-2-il)propila. A heterocicloalquila podem ser substituídos ou não substituídos.

O termo "heteroarila" como usado aqui, significa uma heteroarila monocíclica, ou uma heteroarila bicíclica, ou uma heteroarila tricíclica. A heteroarila monocíclica é um anel de cinco ou seis membros. O anel de seis membros consiste em duas ligações duplas, e um, dois, três ou quatro átomos de nitrogênio e opcionalmente um átomo de oxigênio ou enxofre. O anel de seis membros consiste em três ligações duplas e um, dois, três ou quatro átomos de nitrogênio. A heteroarila monocíclica é ligada à fração molecular de ori-

gem através de qualquer átomo substituível contido na heteroarila monocíclica. Exemplos representativos de heteroarila monocíclica incluem, mas não são limitados a, furanila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, oxazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, pirazolila, pirrolila, tetrazolila, tiadiazolila, tiazolila, tienila, triazolila, e triazinila. A heteroarila bicíclica consiste em uma heteroarila monocíclica fundida a uma fenila, ou uma heteroarila monocíclica fundida a uma cicloalquila monocíclica, ou uma heteroarila monocíclica fundida a uma cicloalquenila monocíclica, ou uma heteroarila monocíclica fundida a uma heteroarila monocíclica. A heteroarila bicíclica é ligada à fração molecular de origem através de qualquer átomo de carbono ou qualquer átomo de nitrogênio contido na heteroarila bicíclica. Exemplos representativos de grupos de heteroarila tricíclica incluem, mas não são limitados a, benzofuranila, benzotienila, 1,3-benzoxazolila, benzimidazolila, benzoxadiazolila, 6,7-diidro-1,3-benzotiazolila, imidazo[1,2- α]piridinila, indazolila, indolila, isoindolila, isoquinolinila, naftiridinila, piridoimidazolila, quinolinila, [1,3]tiazol [5,4-b] piridin-2-ila, [1,3]oxazol [5,4-b] piridin-2-il5 [1,3]tiazol[4,5-b]piridin-2-ila, [1,3] oxazol [4,5-b]piridin-2-ila, [1,3]tiazol[5,4-d]pirimidin-2-ila, [1,3]oxazol [5,4-d]pirimidin-2-il e 5,6,7,8-tetraidro-quinolin-5-ila. A heteroarila tricíclica é uma heteroarila bicíclica fundida a uma fenila, ou uma heteroarila bicíclica fundida a uma cicloalquila monocíclica, ou uma heteroarila bicíclica fundida a uma cicloalquenila mono-

cíclica, ou uma heteroarila bicíclica fundida a uma heteroarila monocíclica. A heteroarila tricíclica é ligada à fração molecular de origem através de qualquer átomo de carbono ou qualquer átomo de nitrogênio contido na heteroarila tricíclica. Exemplos representativos de heteroarila tricíclica incluem, mas não são limitados a, [1,3]tiazol[5,4,h]quinolin-2-ila, [1,3]oxazol[5,4,h]quinolin-2-ila, nafto[1,2-d][1,3]oxazol-2-ila, nafto[1,2-d][1,3]tiazol-2-il nafto[2,3-d][1,3]oxazol-2-ila, e nafto[2,3-d][1,3]tiazol-2-ila. Os grupos de heteroarila monocíclica, bicíclica e tricíclica da presente invenção podem ser substituídos ou não substituídos.

O termo "heteroátomo" como usado aqui, refere-se a um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

O termo "hidróxi" ou "hidroxila" como usado aqui, significa um grupo -OH.

O termo "hidroxialquila" como usado aqui, significa um grupo alquila, como definido aqui, em que um ou dois átomos de hidrogênio são substituídos por um grupo hidroxila, como definido aqui. Exemplos representativos de hidroxialquila incluem, mas não são limitados a, hidroximetila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2,3-diidroxipentila, e 2-etil-4-hidroxieptila.

O termo "metilenodióxi" como usado aqui, significa um -O-(CH₂)-O- grupo onde os átomos de oxigênio do grupo metilenodióxi são ligados a dois átomos adjacentes de carbono da fração molecular de origem, formando um anel de cinco membros com a fração molecular de origem.

O termo "nitro" como usado aqui, refere-se a um grupo -NO_2 ,

O termo "nitroalquila" como usado aqui, significa um grupo nitro, como definido aqui, ligado à fração de origem através um grupo alquila, como definido aqui.

O termo "oxo" como usado aqui, significa $=\text{O}$.

O termo "substituído" como usado aqui significa ser substituído com um substituinte selecionado a partir de, mas não são limitado a, alquila, alquênica, -CN , -NO_2 , halo, etilenodióxi, metilenodióxi, oxo, -OR_a , -OC(O)alquila , -OC(O)Oalquila , $\text{-OS(O)}_2\text{alquila}$, -S(alquila) , -S(O)alquila , $\text{-S(O)}_2\text{alquila}$, $\text{-S(O)}_2\text{OR}_3$, $\text{-S(O)}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, -C(O)R_a , -C(O)OR_a , $\text{-C(O)NR}_a\text{R}_b$, $\text{-NR}_a\text{R}_b$, -NOR_a , $\text{-N(R}_b\text{)C(O)R}_a$, $\text{-N(R}_b\text{)C(O)OR}_a$, $\text{-N(R}_b\text{)S(O)}_2\text{R}_a$, $\text{-N(R}_b\text{)C(O)NR}_a\text{R}_b$, $\text{-N(R}_b\text{)S(O)}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, haloalquila, cianoalquila, nitroalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, haloalcoxialquila, $\text{-alquilenila-OC(O)alquila}$, $\text{-alquilenila-OC(O)Oalquila}$, $\text{-alquilenila-OS(O)}_2\text{alquila}$, $\text{-alquilenila-S(alquila)}$, $\text{-alquilenila-S(O)alquila}$, $\text{-alquilenila-S(O)}_2\text{alquila}$, $\text{-alquilenila-S(O)}_2\text{OR}_a$, $\text{-alquilenila-S(O)}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $\text{-alquilenila-C(O)R}_a$, $\text{-alquilenila-C(O)OR}_a$, $\text{-alquilenila-C(O)NR}_a\text{R}_b$, $\text{-alquilenila-NR}_a\text{R}_b$, $\text{-alquilenila-NOR}_a$, $\text{-alquilenila-N(R}_b\text{)C(O)R}_a$, $\text{-alquilenila-N(R}_b\text{)C(O)OR}_a$, $\text{-alquilenila-N(R}_b\text{)S(O)}_2\text{R}_a$, $\text{-alquilenila-N(R}_b\text{)C(O)NR}_a\text{R}_b$, e $\text{-alquilenila-N(R}_b\text{)S(O)}_2\text{NR}_a\text{R}_b$. Ainda, R_a a cada ocorrência pode ser independentemente selecionado a partir de incluindo, mas não limitado a, hidrogênio, alquila, alquênica e haloalquila, R_b a cada ocorrência pode ser independentemente selecionado a partir de incluindo, mas não limitado a, hidrogênio e alquila. Alternativamente, a substituinte

pode ser, mas não é limitada a, R_7 , alquila, alquenila, $-CN$, $-NO_2$, halo, etilenodióxi, metilenodióxi, oxo, $-OR_{7A}$, $-OC(O)R_{7A}$, $-OC(O)OR_{7A}$, $-OS(O)_2R_{7A}$, $-S(\text{alquila})$, $-S(O)\text{alquila}$, $-S(O)_2R_{7A}$, $-S(O)_2OR_{7A}$, $-S(O)_2NR_{7Arb}$, $-C(O)R_{7A}$, $-C(O)OR_{7A}$, $-C(O)NR_{7Arb}$, $-NR_{7Arb}$, $-NOR_{7A}$, $-N(R_b)C(O)R_{7A}$, $-N(R_b)C(O)OR_{7A}$, $-N(R_b)S(O)_2R_{7A}$, $-N(R_b)C(O)NR_{7Arb}$, $-N(R_b)S(O)_2NR_{7Arb}$, haloalquila, cianoalquila, nitroalquila, $-alquilenila-OR_{7A}$, $-alquilenila-OC(O)R_{7A}$, $-alquilenila-OC(O)OR_{7A}$, $-alquilenila-OS(O)_2R_{7A}$, $-alquilenila-S(\text{alquila})$, $-alquilenila-S(O)\text{alquila}$, $-alquilenila-S(O)_2R_{7A}$, $-alquilenila-S(O)_2OR_{7A}$, $-alquilenila-S(O)_2NR_{7Arb}$, $-alquilenila-C(O)R_{7A}$, $-alquilenila-C(O)OR_{7A}$, $-alquilenila-C(O)NR_{7Arb}$, $-alquilenila-NR_{7Arb}$, $-alquilenila-NOR_{7A}$, $-alquilenila-N(R_b)C(O)R_{7A}$, $-alquilenila-N(R_b)C(O)OR_{7A}$, $-alquilenila-N(R_b)S(O)_2R_{7A}$, $-alquilenila-N(R_b)C(O)NR_{7Arb}$, $-alquilenila-N(R_b)S(O)_2NR_{7Arb}$ e $-alquilenila-R_7$. Além disso, R_{7A} a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de, mas não limitado a, hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, $-R_7$ e $-alquilenila-R_7$. Adicionalmente, R_7 a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir de, mas não limitado a, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterociclo.

Os compostos da invenção podem ter a fórmula (I) como descrito acima. Nos compostos de fórmula (I), Ar_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em arila e heteroarila, cada uma das quais é não substituída ou substituída como descritos na fórmula (I). Particularmente, Ar_1 é arila não substituída ou substituída. Mais particularmente, Ar_1 é fenila não substituída ou substituída. Ainda mais particu-

larmente, Ar_1 é fenila, não substituída ou substituída com 1, 2, ou 3 substituintes selecionado a partir do grupo consistindo em I, Cl, Br, e F. Preferivelmente, Ar_1 é 2-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-cloro-4-fluorfenila, ou 2,4,5-trifluorfenila.

R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e cicloalquenila; e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclo, arila, heteroarila, heterocicloalquila, -alquilenila- OR_4 , -alquilenila-O-alquilenila- R_4 , -alquilenila- NR_5R_5 , e -C(O)G; ou

R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclo, arila, heteroarila, heterocicloalquila, -alquilenila- OR_4 , -alquilenila-O-alquilenila- R_t , -alquilenila- $]SlR_5R_5$, e -C(O)G, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e cicloalquenila; onde R_4 , R_5 , R_5 e G são como descritos na fórmula (I), e a arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila, cicloalquenila e a fração heterociclo de heterociclo como representada por R_1 e R_2 são, cada uma, independentemente não substituída ou substituída com substituintes como descritos na fórmula (I). Preferivelmente, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila não substituída ou substituída, e heteroarila não substituída ou substituída, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila não substituída ou

substituída, -alquilenila-OR₄, -alquilenila-NR₅R₅, heteroarila não substituída ou substituída, heteroarila não substituída ou substituída, -C(O)G, heterocicloalquila não substituída ou substituída, e heterociclo não substituído ou substituído.

Em uma modalidade, R₁ e R₂ são, cada um, selecionados a partir de hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R₁ é hidrogênio e R₂ é arila não substituída ou substituída.

Em uma outra modalidade, R₁ é arila não substituída ou substituída e R₂ é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R₁ é hidrogênio e R₂ é heteroarila não substituída ou substituída.

Em uma outra modalidade, R₁ é hidrogênio e R₂ é heterociclo não substituído ou substituído.

Em uma outra modalidade, R₁ é heteroarila não substituída ou substituída e R₂ é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R₁ é hidrogênio, arila não substituída ou substituída, ou heteroarila não substituída ou substituída; e R₂ é -alquilenila-OR₄, Adequadamente, R₂ é hidrogênio ou -CH₂-OR₄ onde R₄ é arila não substituída ou substituída ou heteroarila não substituída ou substituída.

Em uma outra modalidade, R₁ é hidrogênio e R₂ é -alquilenil-NR₅R₅ onde R₅ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e haloalquila, e R₅ é selecionado a partir do grupo consistindo em R₄, -alquilenila-R₄ e -C(O)R₄, Adequadamente, R₁ é hidrogênio e R₂ é -CH₂-NR₅R₅, onde R₅ é hidrogênio, e R₅ é selecionado a partir do grupo

consistindo em R_4 , $-\text{CH}_2\text{-}R_4$, e $-\text{C}(\text{O})R_4$, onde R_4 é selecionado a partir do grupo consistindo em arila, heterociclo e heteroarila, cada uma das quais é independentemente não substituída ou substituída. Em uma outra modalidade, R_1 é hidrogênio e R_2 é $-\text{C}(\text{O})\text{G}$ onde G é como descritos aqui. Adequadamente, G é selecionado a partir do grupo consistindo em R_4 , $-\text{NR}_5R_4$, e $\text{N}(\text{R}_5)(-\text{alquilenil-}R_4)$ onde R_4 e R_5 são como descritos aqui. Preferivelmente, G é R_4 , $-\text{NR}_5R_4$, e $\text{N}(\text{R}_5\text{X-CH}_2\text{-}R_4)$. R_5 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e haloalquila, e R_4 é selecionado a partir do grupo consistindo em arila, heterociclo e heteroarila, cada uma das quais é independentemente não substituída ou substituída. Preferivelmente, R_5 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, e haloalquila. Mais preferivelmente, R_5 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, metila, etila, n-propila, I-propila, n-butila, e trifluormetila. Mais preferivelmente, R_5 é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R_1 é hidrogênio e R_2 é heterocicloalquila. Preferivelmente, R_1 é hidrogênio e R_2 é $-\text{CH}_2\text{-heterociclo}$ onde a fração heterociclo é não substituída ou substituída.

R_3 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e haloalquila. Preferivelmente, R_3 é hidrogênio.

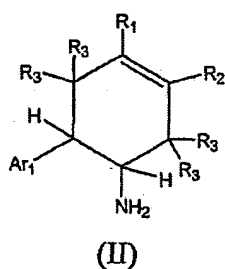
Aprecia-se que a presente invenção contempla compostos de fórmula (I) com as combinações das modalidades acima, incluindo as modalidades preferidas, mais preferidas

e ainda mais preferidas.

Do mesmo modo, um aspecto da invenção está relacionado com os compostos de fórmula (I) onde Ar_1 é arila não substituída ou substituída com substituintes como descritos aqui; R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila, e cicloalquenila; e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclo, arila, heteroarila, heterocicloalquila, -alquilenila- OR_4 -alquilenila-O-alquilenila- R_4 , -alquilenila- NR_5R_5 e $-C(O)G$, onde cada uma da fração arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila, cicloalquenila, e heterociclo da heterocicloalquila é independentemente não substituída ou substituída com substituintes como descritos na fórmula (I), e onde R_4 , R_5 , R_5 e G são como descritos na fórmula (I).

Um outro aspecto da invenção é relacionados com os compostos de fórmula (I) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída; R_1 é hidrogênio, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila, heteroarila, heterociclo, heterocicloalquila, -alquilenila- OR_4 -alquilenila- NR_5R_5 e $-C(O)G$, onde cada uma de arila, heteroarila, heterociclo, e a fração heterociclo de heterocicloalquila é independentemente não substituída ou substituída com substituintes como descritos na fórmula (I), e onde R_4 , R_5 , R_5 e G são como descritos na fórmula (I).

Uma modalidade dos compostos da invenção é aquela de fórmula (II)



ou um sal farmacêuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco, ou uma combinação dos mesmos, onde Ar₁, R₁, R₂ e R₃ são como descritos anteriormente. Entende-se que as modalidades de Ar₁, R₁, R₂ e R₃ e as
5 combinações de modalidades, incluindo modalidades preferidas, mais preferidas e ainda mais preferidas como descritos na fórmula (I) são também contempladas para compostos de fórmula (II).

Do mesmo modo, um aspecto da invenção se refere
10 aos compostos de fórmula (II) onde Ar₁ é arila não substituída ou substituída, R₁ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila não substituída ou substituída e heteroarila não substituída ou substituída, e R₂ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila,
15 heteroarila, heterociclo, heterocicloalquila, -alquilenila-OR₄, -alquilenila-NR₅R₅ e -C(O)G; onde R₄, R₅, R₅ e G são como descritos na fórmula (I) e cada uma de fração arila, heteroarila, heterociclo, e heterociclo da heterocicloalquila é independentemente não substituída ou substituída.

20 Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar₁ é fenila não substituída ou substituída; R₁ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila não substituída ou substituída e heteroarila não substituída ou substituída, e R₂ é selecionado a

partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila, heteroarila, heterociclo, heterocicloalquila, $-\text{CH}_2-\text{OR}_4$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_5$ e $-\text{C}(\text{O})\text{G}$; onde R_4 , R_5 , R_5 e G são como descritos na fórmula (I) e cada uma de fração arila, heteroarila, heterociclo, e heterociclo da heterocicloalquila é independentemente não substituída ou substituída.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila, não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionado a partir do grupo consistindo em $-\text{I}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, e $-\text{F}$; R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila e heteroarila, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila, heteroarila, heterociclo, $-\text{CH}_2$ -heterociclo, $-\text{CH}_2-\text{OR}_4$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_5$ e $-\text{C}(\text{O})\text{G}$; onde R_4 , R_5 , R_5 e G são como descritos na fórmula (I) e cada uma de fração arila, heteroarila, heterociclo, e heterociclo da heterocicloalquila é independentemente não substituída ou substituída.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é 2-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-cloro-4-fluorfenil ou 2,4,5-trifluorfenil; R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila e heteroarila, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila, heteroarila, heterociclo, $-\text{CH}_2$ -heterociclo, $-\text{CH}_2-\text{OR}_4$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_5$ e $-\text{C}(\text{O})\text{G}$; onde R_4 , R_5 , R_5 e G são como descritos na fórmula (I) e cada uma de fração arila, heteroarila, heterociclo, e heterociclo da heterocicloalquila é independentemente não substituída ou substituída.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é arila não substituída ou substituída, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e arila não substituída ou substituída, e R_2 é
5 selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e arila não substituída ou substituída.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo
10 em hidrogênio, fenila não substituída ou substituída, e naftila não substituída ou substituída, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fenila não substituída e substituída e naftila não substituída ou substituída.

15 Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fenila não substituída e substituída, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fe-
20 nila não substituída e substituída.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila, não substituída ou substituída com 1, 2, ou 3 substituintes selecionado a partir do grupo consistindo em -I, -Br, -Cl, e -F; R_1 é seleci-
25 onado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fenila não substituída e substituída, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fenila não substituída e substituída.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é 2-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-cloro-4-fluorfenila, ou 2,4,5-trifluorfenil; R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fenila não substituída e substituída, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fenila não substituída e substituída.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é arila, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila e heteroarila, e R_2 é -alquilenila-OR₄,

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em fenila, naftila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, pirrolila, tienila, furanila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, e imidazolil; e R_2 é -CH₂-OR₄ onde R_4 é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em fenila, naftila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, pirrolila, tienila, furanila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, e imidazolil; onde cada uma de rings como representada por R_1 e R_4 é independentemente não substituída ou substituída.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fenila e piridinila, e R_2 é -CH₂-OR₄ onde R_4 é

selecionado a partir do grupo consistindo em fenila e piridinila; onde cada uma de fenila e piridinila como representada por R_1 e R_4 é independentemente não substituída ou substituída.

5 Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila, não substituída ou substituída com 1, 2, ou 3 substituintes selecionado a partir do grupo consistindo em -I, -Br, I, e I; R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fenila e piridinila, e R_2 é $-CH_2-OR_4$ onde R_4 é selecionado a partir do grupo consistindo em fenila e piridinila; onde cada uma de fenila e piridinila como representada por R_1 e R_4 é independentemente não substituída ou substituída. Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 10 é arila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é heterocicloalquila onde a fração heterociclo de heterociclo é não substituída ou substituída.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é arila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é $-CH_2$ -heterociclo onde a fração heterociclo de $-CH_2$ -heterociclo é não substituída ou substituída. 20

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é $-CH_2$ -heterociclo onde a fração heterociclo de $-CH_2$ -heterociclo é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em piperidinila, pirrolidinila, 5,6-diidro[1,2,4] tri- 25

azol[4,3-a]pirazin-7(8H)-ila, piperazinila, 1,2,3,4-tetra-
idroisoquinolin-2-ila, 1,2,3,4-tetraidroquinolinila, morfo-
linila, 1,3-tiazolidinila, 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7
(8H)-ila, 2,3-diidro-1H-indolila, e 1,3-diidroisoindol-2-ila.

5 Um outro aspecto da invenção se refere aos compos-
tos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila não substituída ou
substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é heterocicloalquila onde
a fração heterociclo de heterocicloalquila é um anel não
substituído ou substituído selecionado a partir do grupo
10 consistindo em piperidinila, 5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-
a]pirazin-7(8H)-ila, piperazinila, 1,2,3,4-tetralil) roiso-
quinolin-2-ila, 5,6-diidroimidazo [1,2-a] pirazin-7(8H)-ila,
pirrolidinila, e 1,3-diidroisoindol-2-ila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compos-
15 tos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila, não substituída ou
substituída com 1, 2, ou 3 substituintes selecionado a par-
tir do grupo consistindo em -I, -Br, -Cl e -F; R_1 é hidrogê-
nio, e R_2 é $-CH_2$ -heterociclo onde a fração heterociclo de -
 CH_2 -heterociclo é um anel não substituído ou substituído se-
20 lecionado a partir do grupo consistindo em piperidinila,
5,6-diidro[1,2,4]triazol [4,3-a]pirazin-7(8H)-ila, piperazi-
nila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il 5,6-diidroimidazo
[1,2-a]pirazin-7(8H)-ila, pirrolidinila, e 1,3-diidroisoindol-
2-ila.

25 Um outro aspecto da invenção se refere aos compos-
tos de fórmula (II) onde Ar_1 é arila não substituída ou
substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é $-C(O)G$ onde G é $-NR_5R_4$
ou $-N(R_5)(-alquilenila-R_4)$ onde R_4 é selecionado a partir do

grupo consistindo em arila e heteroarila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é arila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é $-C(O)G$ onde G é $-NR_5R_4$ ou $-N(R_5)(-CH_2-R_4)$ onde $-R_5$ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C1-C6 e haloalquila; e R_4 é selecionado a partir do grupo consistindo em arila e heteroarila, cada uma das quais é independentemente não substituída ou substituída.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é $-C(O)G$ onde G é $-NR_5R_4$ ou $-N(R_5)(-CH_2-R_4)$; onde $-R_5$ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C1-C6 e haloalquila; R_4 é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em fenila, naftila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, pirrolila, tienila, furanila, isoxazolidila, tiazolila, oxazolila, e imidazolila. Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é $-C(O)G$ onde G é $-NR_5R_4$ ou $-N(R_5)(-CH_2-R_4)$; onde $-R_5$ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C1-C6, e haloalquila; R_4 é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em fenila e piridinila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila, não substituída ou substituída com 1, 2, ou 3 substituintes selecionado a par-

tir do grupo consistindo em -I, -Br, -Cl, e -F; R_1 é hidrogênio, e R_2 é -C(O)G onde G é -NR₅R₄ ou -N(R₅X-CH₂-R₄); onde -R₅ é hidrogênio, metila, etila, isopropila ou n-propila; R₄ é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em fenila e piridinila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar₁ é arila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é -C(O)G onde G é R₄,

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar₁ é arila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é -C(O)G onde G é heterociclo. Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar₁ é fenila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é -C(O)G onde G é um heterociclo não substituído ou substituído anel selecionado a partir do grupo consistindo em piperidinila, pirrolidinila, 5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-ila, piperazinila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila, 1,2,3,4-tetraidroquinolinila, morfolinila, 1,3-tiazolidinila, 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ila, pirrolidinila, 2,3-diidro-1H-indolila, e 1,3-diidroisoindol-2-ila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar₁ é fenila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é -C(O)G onde G é um heterociclo não substituído ou substituído anel selecionado a partir do grupo consistindo em piperidinila, pirrolidinila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila, 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ila, 5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-

7(8H)-ila, piperazinila, morfolinila, e 1,3-tiazolidin-3-ila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila, não substituída ou substituída com 1, 2, ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em -I, -Br, -Cl, e -F; R_1 é hidrogênio, e R_2 é -C(O)G onde G é um heterociclo não substituído ou substituído anel selecionado a partir do grupo consistindo em piperidinila, pirrolidinila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolín-2-ila, 5,6-diidroimidazo [1,2-a] pirazin-7(8H)-ila, 5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7 (8H)-ila, piperazinila, morfolinila, e 1,3-tiazolidin-3-ila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é arila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é -alquilenila-NR₅R₄ onde R_5 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e haloalquila, e R_4 é selecionado a partir do grupo consistindo em R_4 , -alquilenila- R_4 e -C(O) R_4 ; onde R_4 é selecionado a partir de um anel não substituído ou substituído consistindo em arila, heteroarila e heterociclo.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é arila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é -CH₂-NR₅R₅; onde R_5 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C1-C6 e halometila, e R_4 é selecionado a partir do grupo consistindo em R_4 , -CH₂- R_4 , e -C(O) R_4 ; onde R_4 é selecionado a partir de um anel não substituído ou substituído consistindo em arila, heteroarila e heterociclo.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compos-

tos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é $-CH_2-NR_5R_5$; onde R_5 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila, n-butil e trifluormetil; e

5 R_5 é R_1 , $-CH_2-R_4$, ou $-C(O)R_4$; onde R_4 é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em fenila, naftila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, pirrolila, tienila, furanila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, piperidinila, pirrolidinila, 5,6-

10 diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-ila, piperazinila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila, 1,2,3,4-tetraidroquinolinila, morfolinila, 1,3-tiazolidinila, 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ila, pirrolidinila, 2,3-diidro-1H-indolila, e 1,3-diidroisoindol-2-ila.

15 Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é $-CH_2-NR_5R_6$; onde R_5 é hidrogênio, e R_5 é R_4 , $-CH_2-R_4$, ou $-C(O)R_4$; onde R_4 é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo

20 consistindo em fenila, piridinila, 2,3-diidro-(1H)-indol-6-ila, e pirimidinila.

Compostos exemplares da presente invenção tendo a fórmula (II) incluem, mas não são limitados a,

trans-6-(2-clorofenil)cicloex-3-en-1-amina;

25 trans-6-(2,4-diclorofenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-6-(2-cloro-4-fluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-6-(2-clorofenil)-3-fenilcicloex-3-en-1-aminacomposto;

trans-6-(2-clorofenil)-4-fenilcicloex-3-en-1-amina;
trans-6- (2,4-diclorofenil)-3-fenilcicloex-3-en-1-
amina;
trans-6- (2,4-diclorofenil)-4-fenilcicloex-3-en-1-
5 amina;
trans-6-(2-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)cicloex-3-
en-1-amina;
trans-6-(2-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)cicloex-3-
en-1-amina;
10 4- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-fenilcicloex-
1-en-1-il]metóxi}benzonitrila;
4- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-piridin-
3-ilcicloex-1-en-1-il]metóxi}benzonitrila;
3- {[5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-piridin-3-ilci-
15 cloex-1-en-1-il]metóxi}benzoato de trans-metila;
trans-6-(2,4-diclorofenil)-4-piridin-3-il-3-[(piridin-
4-ilóxi)metil]cicloex-3-en-1-amina;
ácido 3- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-
piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metóxi}benzóico;
20 trans-3- (fenoximetil)-6-(2,4,5-trifluorfenil) ci-
cloex-3-en-1-amina;
trans-3- {[4-(metilsulfonil)fenóxi]metil}-6-(2,4,5-
trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;
3- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-
25 1-en-1-il]metóxi}benzamida;
4- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-
1-en-1-il]metóxi}benzamida;
N-(3- {[trans-5-amino-4- (2,4,5-trifluorfenil) ci-

cloex-1-en-1-il]metóxi}fenil)-N,N-dimetilamina;

trans-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)metil]-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-{[2-(metilsulfonil)fenóxi]metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

N-(3-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metóxi}fenil)acetamida;

ácido 3- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metóxi}-4-fluorbenzóico;

trans-3- {[2-cloro-5-(trifluormetil)fenóxi]metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-[(1-naftilóxi)metil]-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

ácido 1-{[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-4-carboxílico;

1-{[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-4-ol;

ácido (3S)-1- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-3-carboxílico;

ácido (3R)-1- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-3-carboxílico;

trans-3-{[3-(trifluormetil)-5,6-diidro[1,2,4] triazol [4,3- α] pirazin-7(8H)-il]metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-[(4-acetilpiperazin-1-il) metil]-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3- (3,4-diidroisoquinolin-2 (1H)-ilmetil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

4-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-
1-en-1-il]metil)piperazina-1-carboxilato de etila;

trans-3-([2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo[1,2-
a] pirazin-7(8H)-il]metil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-
5 en-1-amina;

trans-3- [(4-fenilpiperazin-1-il) metil]-6-(2,4,5-
trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

1- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]metil)piperidin-4-carboxamida;

10 trans-1-([5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-
1-en-1-il]metil)-1-prolinamida;

trans-3-(7,8-diidro[1,3] dioxol[4,5-g]isoquinolin-
6(5H)-ilmetil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

2-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-
15 1-en-1-il]metil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-7-carboxamida;

2-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]metil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-7-carbonitrila;

2-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-
1-en-1-il] metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

20 trans-5-ainino-N-fenil-4-(2,4,5-trifluorfenil) ci-
cloex-1-eno-1-carboxamida;

trans-5-amino-N-benzil-4-(2,4,5-trifluorfenil) ci-
cloex-1-eno-1-carboxamida;

4-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
25 1-en-1-il]carbonil)amino)benzamida;

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]carbonil)amino)benzamida;

trans-N-[3- (acetilamino) fenil]-5-amino-4-(2,4,5-

trifluorfenil)cicloex-1-en-1-carboxamida;

trans-5-amino-N-1,3- benzodioxol -5-il-4- (2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-eno-1-carboxamida;

6-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil)amino)nicotinamida;

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil)amino)-N-metilbenzamida;

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil)amino)-N,N-dimetilbenzamida;

10 2-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolona-7-carboxamida;

1-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil)piperidin-4-carboxamida;

trans-3-{[2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-{[3-(trifluormetil)-5,6-diidro[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

20 trans-3-(piperidin-1-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

(1R,6S)-3-{[2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

(1S,6R)-3-{[2-(trifluormetil)-5,6-diril]roimidazo[1,2- α]pirazin-7(8H)-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)

cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-(piperazin-1-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluor-
5 fenil)cicloex-3-en-1-amina;

(1S,6R)-3-{[3-(trifluormetil)-5,6-diidro [1,2,4] triazol[4,3-a] pirazin-7(8H)-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluor-
fenil)cicloex-3-en-1-amina;

(1S,6R)-3-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)-6-(2,4,5-
10 trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

(1S,6R)-3-(3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-
6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

N-{[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-3-cloro-4-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxamida;

15 N-{[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-5-bromonicotinamida;

4-([trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil)amino)carbonil]benzóicoácido ;

N-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-
20 1-en-1-il]metil}-N-fenilamina;

4-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil)amino)benzamida;

N-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-benzilamina;

25 N-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piridin-2-amina;

N-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-[4-(metilsulfonil)fenil]amina;

4-([trans-5-amino-4-(234,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]metil)amino)-N,N-dimetilbenzamida;

N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-
1-en-1-il]metil)-N-[2-(metilsulfonil)fenil]amina;

5 ácido 4-([trans -5-amino-4- (2,4,5-trifluorfenil)
cicloex-1-en-1-il]metil)amino)benzóico;

6-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]metil)amino)nicotinamida;

10 3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]metil)amino)benzamida;

N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-
1-en-1-il]metil)-N-1,3-benzodioxol-5-ilamina;

N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-
1-en-1-il]metil)-N-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilamina;

15 2-([trans-5-amiiio-4-(2,4,5-trifluorfenil) ciclo-
ex-1-en-1-il]metil)amino)benzamida;

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]metil)amino)-N-isopropilbenzamida;

20 ácido 3-([trans-5-amino-4- (2,4,5-trifluorfenil)
cicloex-1-en-1-il]metil)amino)benzóico;

N-[3- ([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) ci-
cloex-1-en-1-il]metil)amino)fenil]acetamida;

1-acetil-N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)
cicloex-1-en-1-il]metil)indolin-6-amina;

25 1-[3-([trans-5-atnino-4-(2,4,5-trifluorfenil) ci-
cloex-1-en-1-il]metil)amino)fenil]etanona;

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]metil)amino)-N-metilbenzamida;

ácido [3- ({[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il]metil}amino)fenil]acético;

N- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-[3-metóxi-5-(trifluormetil)fenil]amina;

5 3-({[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)benzonitrila;

N-({[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-(3-metilfenil)amina;

10 N-({[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-(3-clorofenil)amina;

N-({[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-(3-fluorfenil)amina;

N-({[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-6-tien-3-ilpirimidin-4-amina

15 Metil (4R,5S) -5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-enecarboxilato; e

(4R,5S)-[5-Amino-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-cicloex-1-enil]-(2-trifluormetil-5,6-diidro-8H-imidazo[1,2-a] pirazin-7-il)-metanona, sal de tosilato;

20 ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco, ou uma combinação dos mesmos.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar₁ é arila não substituída ou
25 substituída, R₁ é hidrogênio, e R₂ é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em heteroarila e heterociclo.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compos-

tos de fórmula (II) onde Ar₁ é fenila não substituída ou substituída, R₁ é hidrogênio, e R₂ é anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em 1,3-benzoxazol-2-ila, 1,3-benzotiazolila, [1,3]tiazol[5,4-b] piridin-2-ila, [1,3]oxazol[5,4-b]piridin-2-ila, [1,3] miazolo [4,5-b] piridin-2-ila, [1,3] oxazol[4,5-b] piridin-2-ila, [1,3] tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ila, [1,3] oxazol[5,4-d] pirimidin-2-ila, 6,8-diidrofuro[3,4-g] [1,3]benzotiazol-2-ila, 6,8-diidrofuro[3,4-g][1,3]benzoxazol-2-ila, [1,3]tiazol[5,4,h] quinolin-2-ila, [1,3]oxazol[5,4,h]quinolin-2-ila, nafto[1,2-d][1,3]oxazol-2-ila, nafto[1,2-d][1,3]tiazol-2-il nafto[2,3-d][1,3]oxazol-2-ila, e nafto[2,3-d][1,3]tiazol-2-ila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar₁ é fenila não substituída ou substituída, R₁ é hidrogênio, e R₂ é anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em 1,3-benzoxazol-2-ila, 1,3-benzotiazolila, [1,3] tiazol[5,4-b]piridin-2-ila, 1, [1,3] tiazol[5,4-b]pirimidin-2-ila, 6,8-diidrofuro[3,4-g][1,3]benzotiazol-2-ila, [1,3] tiazol[5,4-h] quinolin-2-ila, [1,3] oxazol[4,5-b]piridin-2-ila, nafto[1,2-d][1,3]oxazol-2-ila, e nafto[2,3-d][1,3]oxazol-2-ila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar₁ é fenila, não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionado a partir do grupo consistindo em -I, -Br, -Cl, e -F; R₁ é hidrogênio, e R₂ é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em 1,3-benzoxazol-2-ila, 1,3-benzotiazolila, [1,3]tiazol[5,4-b]piridin-2-ila, 1, [1,3] tia-

zol [5,4-b]pirimidin-2-ila, 6,8-diidrofuro[3,4-g] [1,3] benzotiazol-2-ila, [1,3]tiazol[5,4-h]quinolin-2-ila, [1,3] oxazol [4,5-b]piridin-2-ila, nafto[1,2-d][1,3]oxazol-2-ila, e nafto[2,3-d][1,3]oxazol-2-ila.

5 Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (II) onde Ar₁ é 2-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-cloro-4-fluorfenila ou 2,4,5-trifluorfenila; R₁ é hidrogênio, e R₂ é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em 1,3-
10 benzoxazol-2-ila, 1,3-benzotiazolila, [1,3]tiazol[5,4-b] piridin-2-ila, 1, [1,3] tiazol [5,4-b] pirimidin-2-ila, 6,8-diidrofuro[3,4-g][1,3]benzotiazol-2-ila, [1,3] tiazol[5,4-h] quinolin-2-ila, [1,3] oxazol[4,5-b]piridin-2-ila, nafto[1,2-d][1,3]oxazol-2-ila, e nafto[2,3-d][1,3]oxazol-2-ila.

15 Compostos exemplares tendo a fórmula (II) incluem, mas não são limitados a,

(1S,6R)-3- [5-(etilsulfonil)-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

2-[(4S,5R)-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il][1,3]tiazol[5,4-&]piridin-5-ol;

(1S,6R)-3-(5-metóxi[1,3] tiazol[5,4-piridin-2-il])-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

2-[(4S,5R)-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]-N-metil[1,3]tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina;

25 2-[(4R,5S)-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]furo[3,4-g][1,3]benzotiazol-8(6H)-ona;

(1S,6R)-3-(7-cloro[1,3]tiazol[5,4-h]quinolin-2-il)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

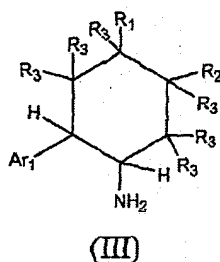
(1S,6R)-3-[1,3]oxazol[4,5-6]piridin-2-il-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

(1S,6R)-3-[nafto[1,2-d] [1,3]oxazol-2-il-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina; e

5 (1S,6R)-3-nafto[2,3-d] [1,3] oxazol-2-il-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco ou uma combinação dos mesmos.

10 A presente invenção também se refere aos compostos de fórmula (III)



ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco ou uma combinação dos mesmos; onde Ar_1 , R_1 , R_2 e R_3 são como descritos anteriormente na fórmula (I). Entende-se que modalidades de Ar_1 , R_1 , R_2 e R_3 e as combinações de modalidades, incluindo as preferidas, as mais preferidas e as ainda mais preferidas modalidades como descrito na fórmula (I) são também contempladas para compostos de fórmula (III).

20 Do mesmo modo, um aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (III) onde Ar_1 é arila ou heteroarila, cada uma das quais é independentemente não substituída ou substituída; R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila-

la, heterociclo, cicloalquila e cicloalquenila; e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclo, arila, heteroarila, heterocicloalquila, -alquilenila-OR₄, -alquilenila-O-
 5 alquilenila-R₄, -alquilenila-NR₅R₅, e -C(O)G; onde R₄, R₅, R₅ e G são como definidos na fórmula (I), e cada uma de arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila, cicloalquenila e a fração heterociclo de heterocicloalquila é independentemente não substituída ou substituída com substituinte como descritos aqui.
 10

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (III) onde Ar₁ é arila, R₁ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila, e heteroarila; e R₂ é selecionado a partir do grupo consistindo em
 15 hidrogênio, arila, heteroarila, heterociclo, heterocicloalquila, -alquilenila-OR₄, -alquilenila-NR₅R₅, e -C(O)G; onde R₄, R₅, R₅ e G são como definidos na fórmula (I), e onde cada uma de arila, heteroarila, heterociclo, e a fração heterociclo de heterocicloalquila é independentemente não substituída ou substituída com substituinte como descritos aqui.
 20

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (III) onde Ar₁ é arila não substituída ou substituída. R₁ é hidrogênio; e R₂ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e -C(O)G; onde G é um heterociclo não substituído ou substituído.
 25

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (III) onde Ar₁ é arila não substituída ou substituída; R₁ é hidrogênio; R₂ é selecionado a partir do

grupo consistindo em hidrogênio e $-C(O)G$; onde G é um heterociclo não substituído ou substituído; e R_3 é hidrogênio.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (III) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída; R_1 é hidrogênio; R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e $-C(O)G$; onde G é um heterociclo não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em piperidinila, pirrolidinila, 5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7 (8H)-ila, piperazinila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila, 1,2,3,4-tetraidroquinolinila, morfolinila, 1,3-tiazolidinila, 5,6-diidroimidazo [1,2-a] pirazin-7(8H)-ila, 2,3-diidro-1H-indolila, e 1,3-diidroisomdol-2-ila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (III) onde Ar_1 é fenila, não substituída ou substituída com 1, 2, ou 3 substituintes selecionado a partir do grupo consistindo em -I, -Br, -Cl e -I; R_1 é hidrogênio; R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e $-C(O)G$; onde G é um heterociclo não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em piperidinila, pirrolidinila, 5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7 (8H)-ila, piperazinila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il 1,2,3,4-tetraidroquinolinil morfolinila, 1,3-tiazolidinila, 5,6-diidroimidazo [1,2-a]pirazin-7 (8H)-ila, 2,3-diidro-1H-indolila, e 1,3-diidroisoindol-2-ila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (III) onde Ar_1 é fenila não substituída ou substituída; R_1 é hidrogênio e R_2 é selecionado a partir do

grupo consistindo em hidrogênio e $-C(O)G$; onde G é um heterociclo não substituído ou substituído anel selecionado a partir do grupo consistindo em piperidinila, pirrolidinila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila, 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ila, 5,6-diidro [1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-ila, piperazinila, morfolinila, e 1,3-tiazolidin-3-ila.

Um outro aspecto da invenção se refere aos compostos de fórmula (III) onde Ar_1 é fenila, não substituída ou substituída com 1, 2, ou 3 substituintes selecionado a partir do grupo consistindo em $-I$, $-Br$, $-Cl$ e $-I$; R_1 é hidrogênio; R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e $-C(O)G$; onde G é um não substituída ou substituída 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il; e R_3 é hidrogênio.

Compostos exemplares da presente invenção tendo fórmula (III) incluem, mas não são limitados a,

6-(2,4-diclorofenil)cicloexano-1-amina; e

(1S,2R)-5-{{2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo [1,2- α] pirazin-7(8H)-il}carbonil}-2-(2,4,5-trifluorfenil) cicloexanamina;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco, ou uma combinação dos mesmos.

De acordo com uma modalidade da presente invenção, é fornecido um método para melhorar a tolerância à glicose em diabetes tipo II compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), (II), (III), ou (IV). De acordo com uma outra modalida-

de da presente invenção, é fornecido um método para tratamento de diabetes tipo 2, resistência à insulina, hiperinsulinemia, tolerância à glicose prejudicada, obesidade, hipercolesterolemia, e hipertrigliceridemia compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), (II), (III) ou (IV). De acordo com ainda uma outra modalidade, a presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), (II), (III), ou (IV) associado com um veículo farmacêuticamente adequado.

De acordo com uma outra modalidade da presente invenção é fornecido um método de inibição de DPP-IV compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), (II), (III) ou (IV).

De acordo com uma outra modalidade da presente invenção é fornecido um método de tratamento de distúrbios por inibição de DPP-IV compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), (II), (III) ou (IV).

De acordo com uma outra modalidade da presente invenção é fornecido um método de tratamento de diabetes, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), (II), (III) ou (IV).

De acordo com uma outra modalidade da presente invenção é fornecido um método de tratamento de diabetes tipo II, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), (II), (III)

ou (IV).

De acordo com uma outra modalidade da presente invenção é fornecido um método de tratamento de hiperglicemia, compreendendo a administração de uma quantidade terapêutica-
5 mente eficaz de um composto de fórmula (I), (II), (III) ou (IV).

De acordo com uma outra modalidade da presente invenção é fornecido um método de tratamento de síndrome metabólica ou Síndrome X, compreendendo a administração de uma
10 quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), (II), (III) ou (IV).

De acordo com uma outra modalidade da presente invenção é fornecido um método de tratamento de hiperinsulinemia, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), (II),
15 (III) ou (IV).

De acordo com uma outra modalidade da presente invenção é fornecido um método de tratamento de obesidade, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), (II), (III) ou
20 (IV).

De acordo com uma outra modalidade da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de
25 fórmula (I), (II), (III) ou (IV) associado com um veículo farmacêuticamente adequado.

A presente invenção é também direcionada a um método de tratamento de distúrbios por DPP-IV através da ini-

bição de atividade enzimática. Os distúrbios conhecidos por serem regulados através da atividade enzimática são diabetes, especialmente diabetes tipo II, assim como hiperglicemia, Síndrome X, hiperinsulinemia, obesidade, arteriosclerose, e diversas doenças imunomoduladoras. Por conseguinte, de acordo com uma modalidade da presente invenção são fornecidos compostos de fórmula (I), que são úteis para o tratamento de diabetes, especialmente diabetes tipo II, assim como hiperglicemia, Síndrome X, hiperinsulinemia, obesidade, arteriosclerose, e diversas doenças imunomoduladoras.

A presente invenção é ainda direcionada a um método de tratamento de doenças tais como, mas não limitadas a, doença cardiovascular, arteriosclerose, doenças cerebrovasculares, doenças e distúrbios do sistema nervoso central, esquizofrenia, ansiedade, transtorno bipolar, depressão, insônia, transtornos cognitivos, doenças e distúrbios gastrintestinais, câncer, inflamação e doenças inflamatórias, doenças e distúrbios respiratórios, distúrbios músculo-esqueléticos, osteoporose, semmas da menopausa, doenças periodontais, gengivite, e diversas doenças imunomoduladoras compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), (II), (III), ou (IV).

Os presentes compostos podem existir como sais terapeuticamente adequados. O termo "sal terapeuticamente adequado" refere-se a sais ou zwitterions dos compostos que são solúveis ou dispersíveis em água e óleo, adequados para tratamento de distúrbios sem indevida toxicidade, irritação, e resposta alérgica, comensurada com uma razoável relação ris-

co/benefício, e eficaz para seu uso pretendido. Os sais podem ser preparados durante o isolamento final e purificação dos compostos ou separadamente pela reação de um grupo amino dos compostos com um ácido adequado. Sais representativos

5 incluem acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, camforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, isotionato, fumarato, lactato, maleato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato,

10 to, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, oxalato, maleato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacético, trifluoracético, glutamato, para-toluenosulfonato, undecanoato, hidrocloreto, hidrobrometo, enxofrénico, fosfórico, e similares. Os grupos

15 amino dos compostos podem também ser quaternizados com alquila cloretos, brometos, e iodetos tais como os de metila, etila, propila, isopropila, butila, laurila, miristila, estearila, e similares. A presente invenção contempla sais farmaceuticamente adequados formados no nitrogênio de fórmula

20 la (I).

Sais de adição básica podem ser preparados durante o isolamento final e purificação dos presentes compostos por reação de um grupo carboxila com uma base adequada tal como a hidróxido, carbonato, ou bicarbonato de um cátion metálico

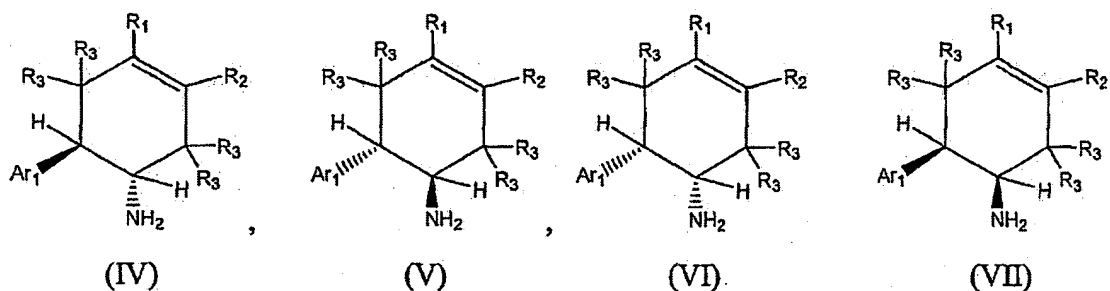
25 tal como lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, ou alumínio, ou uma amina orgânica primária, secundária, ou terciária. Sais de amina quaternária derivados a partir de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilami-

na, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicicloexilamina, procaína, dibenzilamina, N,N-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina, e N,N'-dibenziletilenediamina, etilenediamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, e similares, são contemplados como sendo no escopo da presente invenção.

Os presentes compostos também podem existir como pró-fármacos terapeuticamente adequados. O termo "pró-fármaco terapeuticamente adequado" refere-se àqueles pró-fármacos ou zwitteríons que são adequados para uso em contato com os tecidos de pacientes sem indevida toxicidade, irritação, e resposta alérgica, são comensurados com uma razoável relação risco/benefício, e são eficazes para seu uso pretendido. O termo "pró-fármaco" refere-se aos compostos que são rapidamente transformados *in vivo* aos compostos de origem de fórmula (I), por exemplo, por hidrólise no sangue.

Os presentes compostos podem exibir o fenômeno de tautomerismo ou isomerismo estrutural. Como os desenhos neste relatório descritivo podem apenas representar uma possível forma tautomérica ou isomérica estrutural, deveria ser entendido que a invenção abrange qualquer forma tautomérica ou isomérica estrutural, ou misturas dos mesmos, que possui a capacidade de inibir DPP-IV, e não é limitada a qualquer uma forma tautomérica ou isomérica estrutural utilizada nos desenhos. Os compostos compreendendo isômeros geométricos de ligações duplas carbono-carbono e dupla carbono-nitrogênio devem ser incluídas nesta invenção. Substituintes em torno de uma ligação dupla carbono-carbono ou carbono-nitrogênio

são designadas como sendo de configuração Z ou E e substituintes em torno de uma cicloalquila ou heterocicloalquila são designadas como sendo de configuração cis ou trans. Será apreciado por aqueles versados na técnica que os compostos de este invenção, exemplificados por fórmula (I), (II) ou (III), podem existir como isômeros geométricos. Todos as formas isoméricas geométricas e misturas dos mesmos dos compostos descritos aqui devem ser abrangidos no escopo da presente invenção. Exemplos de algumas das possíveis formas isoméricas geométricas dos compostos desta invenção incluem, mas não são limitados a: isômero cis compreendendo uma mistura de compostos de fórmulas (VI) e (VII), isômero trans compreendendo uma mistura de compostos de fórmulas (IV) e (V), e mistura de isômeros geométricos (qualquer mistura compreendendo de compostos de fórmulas (IV)-(VII)).



ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco ou uma combinação dos mesmos; onde Ar_1 , R_1 , R_2 e R_3 são como descritos na fórmula (I). Entende -se que modalidades de Ar_1 , R_1 , R_2 e R_3 e as combinações de modalidades, incluindo preferidas, mais preferidas e ainda mais preferidas modalidades como descritos na fórmula (I) são também contemplados para compostos de fórmula (IV), (V), (VI) ou (VII).

Os centros assimétricos existem nos presentes compostos. Os estereoisômeros individuais dos compostos são preparados por síntese a partir de materiais de partida quirais ou por preparação de misturas racêmicas e separação por conversão a uma mistura de diastereoisômeros seguida por separação ou recristalização, técnicas cromatográficas, ou separação direta de enantiômeros em colunas cromatográficas quirais. Os materiais de partida de estereoquímica particular são tanto comercialmente disponíveis ou são produzidos pelos métodos descritos aqui e resolvidos por técnicas bem-conhecidas na técnica. Os compostos desta invenção contêm pelo menos um centro quiral e podem existir como estereoisômeros únicos (por exemplo, enantiômeros únicos), misturas de estereoisômeros (por exemplo, qualquer mistura de enantiômeros ou diastereoisômeros) ou misturas racêmicas dos mesmos. Como um resultado, todos estereoisômeros dos compostos da invenção devem ser incluídos na invenção, incluindo misturas racêmicas, misturas de diastereoisômeros, misturas de enantiômeros, assim como isômeros óticos individuais, incluindo, enantiômeros e diastereoisômeros únicos dos compostos da invenção substancialmente livres a partir de seus enantiômeros ou outros diastereoisômeros. Por "substancialmente livres" entende-se maiores que aproximadamente 80% livres de outros enantiômeros ou diastereoisômeros do composto, mais preferivelmente maiores que aproximadamente 90% livres de outros enantiômeros ou diastereoisômeros do composto, ainda mais preferivelmente maiores que aproximadamente 95% livres de outros enantiômeros ou diastereoisômeros do composto, ainda

mais altamente preferivelmente maiores que aproximadamente 98% livres de outros enantiômeros ou diastereoisômeros do composto e mais preferivelmente maiores que aproximadamente 99% livres de outros enantiômeros ou diastereoisômeros do composto. Onde a estereoquímica dos centros quirais presentes nas estruturas químicas ilustradas aqui não é especificada, a estrutura química pretende abranger compostos contendo tanto estereoisômero de cada centro quiral presente no composto.

As composições terapêuticas dos presentes compostos compreendem uma quantidade eficaz dos mesmos formulada com um ou mais excipientes terapeuticamente adequados. O termo "excipiente terapeuticamente adequado" como usado aqui, representa um preenchedor atóxico, sólido, semi-sólido ou líquido, diluente, material encapsulador, ou formulação auxiliar de qualquer tipo. Exemplos de excipientes terapeuticamente adequados incluem açúcares; celulose e derivados dos mesmos; óleos; glicóis; soluções; agentes tamponantes, corantes, de liberação, de revestimento, edulcorantes, aromatizante, e perfumante; e similares. Estas composições terapêuticas podem ser administradas parenteralmente, intracisternalmente, oralmente, retalmente, ou intraperitonealmente. As formas de dosagem líquida para administração oral dos presentes compostos compreendem formulações dos mesmos como emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes, e elixires, além dos compostos, e as formas de dosagem líquida podem conter agentes diluentes e/ou solubilizantes ou emulsificantes. Além de inertes diluentes, as composições

orais podem incluir agentes umectantes, emulsificantes, edulcorantes, aromatizantes, e perfumantes.

As preparações injetáveis dos presentes compostos compreendem soluções estéreis, injetáveis, aquosos e oleaginosos, suspensões ou emulsões, qualquer das quais pode ser 5 opcionalmente formulada com agentes diluentes, dispersantes, umectantes, ou suspensores parenteralmente adequados. Estas preparações injetáveis podem ser esterilizadas por filtração através um filtro de retenção bacteriana ou formuladas com 10 agentes esterilizantes que dissolvem ou dispersam no meio injetável. A inibição de DPP-IV por os compostos da presente invenção pode ser retardada usando uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com fraca solubilidade em água. A taxa de absorção dos compostos depende de sua taxa 15 de dissolução, que, por sua vez, depende de seus cristalinidade. A absorção retardada de um composto parenteralmente administrado pode ser conseguida pela dissolução ou suspensão do composto em óleo. As formas de depósito injetáveis dos compostos podem também ser preparadas por microencapsulação dos mesmos em polímeros biodegradáveis. Dependendo da 20 proporção composto para polímero e a natureza do polímero empregado, a taxa de liberação pode ser controlada. Formulações de depósito injetáveis são também preparadas pelo aprisionamento dos compostos em lipossomas ou microemulsões que 25 são compatíveis com os tecidos corporais.

As formas de dosagem sólidas para administração oral dos presentes compostos incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas, o composto é mis-

turado com pelo menos um excipiente inerte e terapeuticamente adequado tal como um veículo, preenchedor, extensor, agente desintegrante, agente retardante de solução, agente umectante, absorvente, ou lubrificante. Com cápsulas, comprimidos, e pílulas, o excipiente pode também conter agentes tamponantes. Os supositórios para administração retal podem ser preparados pela mistura dos compostos com um excipiente adequado não irritante que seja sólido à temperatura ambiente, mas fluido no reto. Os presentes compostos podem ser micro-encapsulados com um ou mais dos excipientes discutidos anteriormente. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e envólucros tais como entéricos e de liberação controlada. Nestas formas, os compostos podem ser misturados com pelo menos um diluente inerte e podem opcionalmente compreender adjuvantes e lubrificantes compressores. As cápsulas podem também opcionalmente conter agentes opacificantes que retardam a liberação dos compostos em uma parte desejada do trato intestinal.

Os adesivos transdérmicos têm a vantagem adicional de fornecer distribuição controlada dos presentes compostos ao corpo. Tais formas de dosagem são preparadas pela dissolução ou dispensação dos compostos em meio próprio. Promotores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo dos compostos através da pele, e a taxa de absorção pode ser controlada pelo fornecimento de uma membrana de controle de taxa ou pela dispersão dos compostos em um gel ou matriz polimérica.

Os distúrbios que podem ser tratados ou evitados em um paciente por uma administração ao paciente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto da presente invenção em tal quantidade e por tantas vezes como sejam necessárias para alcançar o resultado desejado. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade suficiente de um composto de fórmula (I) para eficazmente melhorar distúrbios por inibição de DPP-IV a uma razoável relação risco/benefício aplicável a qualquer tratamento médico. O nível específico de dose terapeuticamente eficaz para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a distúrbio sendo tratado e a severidade do distúrbio; a atividade do composto empregado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, e dieta da paciente; a frequência de administração, via de administração, taxa de excreção; a duração do tratamento; e os fármacos usados associados ou terapia coincidente.

A dose diária total dos compostos da presente invenção necessária para inibir a ação de DPP-IV em únicos ou doses divididas pode ser em quantidades, por exemplo, a partir de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal. Em uma variação mais preferida, os compostos da presente invenção inibem a ação de DPP-IV em uma dose única ou doses divididas a partir de aproximadamente 0,05 a 25 mg/kg de peso corporal. As composições de doses únicas podem conter tais quantidades ou doses submúltiplas das mesmas dos compostos da presente invenção para compor a dose diária. Em geral, os

regimes de tratamento compreendem a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento da partir de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg dos compostos por dia em doses únicas ou múltiplas.

5 Dados Biológicos

Isolamento de DPP-IV de rato

DPP-IV foi purificado até homogeneidade (eletroforético) a partir de rim de rato como descrito em Arch. Biochem. Biophys. 1995, 323, 148-154, O rim de rato (120 g) foi
10 homogeneizado em 4 volumes de água e a homogenado centrifugado por 15 minutos a 1000g. O pH do sobrenadante foi ajustado a 3,9 com HCl 1M e a enzima solubilizado por autólise por 18 horas a 37°C. O pH do sobrenadante coletado depois da centrifugação foi ajustado a 7,2 com base Trizma 1M e a en-
15 zima foi precipitada com $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a 90% de saturação (662 g de sulfato de amônio sólido por litro de solução). O precipitado solubilizado foi cromatografado em Sephadex G-200 (1 m x 5 cm) equilibrado com um tampão Tris-HCl 10 mM a pH 7,5 contendo NaCl a uma concentração final de 0,1 M e desenvolvida a partir do fundo. As frações contendo atividade enzimática foram agrupadas, cromatografadas em DE-52 (16 x 2,5
20 cm) equilibradas com Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, e eluídas com um gradiente linear de 250 mL de NaCl 0-0,4M preparado em Tris-HCl 10 mM. DPP-IV foi então dissolvido a partir de outras peptidases de borda estriada por cromatografia em uma
25 coluna de Sefarose fenila (12 x 2 cm) equilibrado com 25% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ em saturação (144 g de sulfato de amônio por litro de Tris-HCl 0,05 M, pH 7,5). A enzima foi eluída em uma for-

ma homogênea com um gradiente linear de 200 mL de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 25-0% preparado em tampão Tris HCl 0,05 M.

Isolamento de DPP-IV Humana

Células caco-2 foram obtidos de American Tissue Culture Collection (Caixa Postal 3605, Manassas, VA), cultivadas e mantidas a 37°C com CO_2 5% em meio DMEM com baixa glicose suplementado com soro fetal bovino 10% e antibiótico/antimicótico. Em preparação para produzir um extrato, as células foram semeadas a uma densidade para alcançar confluência em 7 dias. As células foram cultivadas por mais 14 dias para permitir uma expressão máxima de DPP-IV. No dia de colheita, as células foram lavadas uma vez com PBS de Dulbecco e solubilizadas em NaCl 10 mM contendo Tris HCl 50 mM, Nonidet P40 0,5% e aprotinina 0,3 $\mu\text{g/mL}$ a pH 8,0. O extrato foi clarificado por centrifugação a 35.000 g por 30 minutos a 4°C. DPP-IV humana foi purificada a partir deste extrato sobrenadante, usando precipitação com $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a saturação 90%, como descrito para a DPP-IV de rato. A DPP-IV humana foi purificada a partir deste precipitado solubilizado pelo mesmo procedimento como descrito para o precipitado solubilizado de DPP-IV de rato. A enzima purificada foi armazenada congelada a -70°C como gotas coletadas em nitrogênio líquido.

Determinação da Constante de Inibição para DPP-IV

A atividade DPP-IV foi determinada medindo-se a taxa de hidrólise de um substrato surrogato Gly-Pro-7-amidometilcumarina (Gly-Pro-AMC, Catálogo #G-2761, Sigma, St. Louis, MO). O ensaio é realizado à temperatura ambiente em placas negras de 96 poços de polipropileno ou polietileno em

um volume total de 100 μ L por poço. As diluições apropriadas dos compostos são produzidas em DMSO e então diluídas dez vezes em água. 10 μ L de 5 concentrações do composto de fórmula (I) (inibidor) ou DMSO 10% em água são adicionados a 5 poços individuais contendo 80 μ L de DPP-IV diluída em tampão de ensaio contendo HEPES 25 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM e BSA 0,12 mg/mL. Depois de 10 minutos à temperatura ambiente, a reação é iniciada pela adição de 10 μ L de tanto Gly-Pro-AMC 280, 700, 1750, ou 3500 μ M em água. A atividade DPP-IV resulta na formação do produto fluorescente amido-metilcumarina (AMC) que é continuamente monitorado por excitação a 350 nm e medida de emissão fluorescente a 460 nm a cada 112 segundos por 37 minutos usando um leitor de placa apropriado. A fluorescência a 460 nm é convertida a nanomoles de AMC usando uma curva padrão e a taxa inicial de formação de AMC é calculada. Para cada concentração de cada um dos compostos de fórmula (I) (inibidor) ou controle DMSO, as taxas iniciais são usadas para adequar a hipérbole retangular de Michaelis-Menten por análise de regressão não-linear (GraphPad Software Prism 3,0). A proporção de K_m/V_{max} aparente versus concentração de inibidor é traçada e a K_i competitiva é calculada por regressão linear para ser a interseção x negativa. O K_i não competitivo é similarmente calculado a partir de traço da interseção x da recíproca da V_{max} aparente versus a concentração de inibidor (Cornish-Bowden, A. 1995, Fundamentals of Enzyme Kinetics. Revised edition. Portland Press, Ltd., London, Reino Unido).

Descobriu-se que os compostos da presente invenção

inibem a fluorescência induzida por DPP-IV com constantes inibitórias em uma variação de aproximadamente 0,0001 μM a aproximadamente 7 μM . Em uma variação preferida, os compostos da presente invenção inibiram fluorescência induzida por DPP-IV com constantes inibitórias em uma variação de aproximadamente de aproximadamente 0,0001 μM a aproximadamente 1 μM ; e em uma variação mais preferida, os compostos da presente invenção inibiram a fluorescência induzida por DPP-IV com constantes inibitórias em uma variação de aproximadamente de aproximadamente 0,0001 μM a aproximadamente 0,1 μM .

Tabela 1: Inibição de DPP-IV por compostos da presente invenção (K_{IC} nM).

255	144	416	190	322
254	135	258	140	146
46	157	136	40	62
30	5	71	73	91
164	23	28	11	11
41	27	21	36	12
29	11	27	29	6
4	34	8	19	24
34	14	48	12	58
2	82	58	2	23
17	14	9	3	3
4	5	144	45	14
18	226	123	5	29
13	4	11	61	26
27	34	17	12	50
65	70	101	172	97
13	28	14	22	16

17	15	<1	9	1
<1	25	16	271	45

Como inibidores da ação de DPP-IV, os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de distúrbios que são mediados por DPP-IV. Os distúrbios que são mediados por DPP-IV incluem diabetes, diabetes tipo II, hiperglicemia, Síndrome X, hiperinsulinemia e obesidade. Por conseguinte os compostos da presente invenção são úteis no tratamento do distúrbio de diabetes, diabetes tipo II, hiperglicemia, Síndrome X, hiperinsulinemia e obesidade.

A dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV, EC 3,4,14,5; CD26) é um pós-prolina um clivagem de serina protease com significativa homologia a outras alfa-beta hidroxilases (por exemplo, prolil oligopeptidase). DPP-IV é encontrada por todo o corpo, tanto em circulação em plasma e como uma proteína de membrana do tipo II produzido por uma variedade de tecidos, incluindo rim, fígado e intestino. DPP-IV tem um papel na clivagem de substratos específicos com acessível amino-terminal Xaa-Pro-ou Xaa-Ala-dipeptídeo seqüências, resultante em sua inativação ou alteração em sua atividade biológica. Importantes DPP-IV substratos incluem hormônio de liberação do hormônio do crescimento, do tipo glucagon peptídeos (GLP)-I e 2, gástrica inibidor polipeptídeo (GIP) e certos quimiocinas tipo RANTES (regulada por ativação expressa e secretada por células T normais), estromal célula-derivada fator, eotaxina, e macrófago -derivada quimiocina (Mentlein, Regulatory Peptides, 1999, 55, 9-24).

O DPP-IV substrato, do tipo glucagon peptídeo

(GLP)-I, é liberado a partir de células L no intestino delgado distal e cólon depois de oral ingestão de nutrientes. A amida ativa GLP-1 (7-36) é uma incretina que aumenta glicose estimulada secreção de insulina (Drucker, D. J. Diabetes, 1998, 47, 159-169). Outras atividades atribuídas a amida GLP-1 (7-36) incluem estímulo de insulina expressão genética, tróficos efeitos em células beta pancreáticas, inibição de secreção de glucagon, promoção de saciedade, inibição de absorção de alimento, e lentidão de esvaziamento gástrico (Drucker, D. J. Diabetes, 1998, 47, 159-169). Estes efeitos de amida GLP-1 (7-36) contribuem a homeostase de glicose e a normalização de níveis de glicose sanguínea em condições de tolerância à glicose prejudicada. Neste sentido, tem sido demonstrado que a amida GLP-1 (7-36) reduz glicemia pós-prandial e de jejum em pacientes com diabetes mellitus insulina-dependente e não-insulina-dependente (Nauck, et al., Hormone Metab. Res. 2002, 29, 411-416; Gutniak et al., J. Internal Medicine, 2001, 250, 81-87; Rauchman, et al., Diabetologia. 1997, 40, 205-11; Ahren, B., BioEssays 1998, 20, 642-51). A terapia com base GLP-1 tem potencial terapêutico para o tratamento de diabetes tipo 2. Entretanto, amida ativa GLP-1 (7-36) é rapidamente convertida a amida GLP-1 (9-36) por clivagem de DPP-IV do dipeptídeo His-Ala- amino-terminal de amida GLP-1 (7-36) (Mentlein, et al., Eur. J. Biochem. 1993, 214, 829-835). A amida GLP-1 (9-36) resultante é inativa e é um antagonista da receptor GLP-1 (Knudson, et al., Eur. J. Pharmacol. 1996, 318, 429-35). A meia-vida curta de amida GLP-1 (7-36) em circulação (1-1,5 minutos) a

torna imprática como um agente terapêutico e tem levado ao desenvolvimento de estratégias alternativas para melhorar a atividade anti-diabetogênica de GLP-1. Uma estratégia é para aumentar a meia-vida de GLP-1 em circulação, por inibição de
5 atividade DPP-IV (Deacon, et al., Diabetes 1995, 44 1126-31). Inibição de DPP-IV *in vivo* aumenta o nível de em circulação amida GLP-1 (7-36) com um aumento concomitante em seu efeito insulínico (Deacon, et al., Diabetes. 1998, 47, 764-9). Tem sido demonstrado que um inibidor de DPP-IV para
10 melhorar a tolerância à glicose em diabetes mellitus não-insulina-dependente (Ahren B, et al., Diabetes Care 2002, 25, 869-875). Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos, pode ser usado no tratamento de condições cau-
15 sadas por ou associadas com tolerância à glicose prejudicada incluindo uma prevenção ou tratamento de diabetes, especialmente diabetes mellitus não-insulina-dependente, hiperglicemia, hiperinsulinemia e síndrome metabólica (Johannsson, et al., J. Endocrinol. Invest. 1999, 22(5 Suppl), 41-6).

20 Similaridades surpreendentes existem entre a síndrome metabólica (síndrome X) e deficiência não tratada do hormônio crescimento. A obesidade abdominal/visceral e resistência à insulina caracteriza ambas as síndromes (Reaven, GM, Physiol. Rev. 1995, 75, 473-86; Johannsson, et al., Meta-
25 bolismo 1995, 44, 1126-29). O hormônio do crescimento favoreavelmente causa algumas das perturbações associadas com obesidade abdominal/visceral, incluindo redução em obesidade abdominal/visceral, melhor sensibilidade à insulina e lipo-

proteína metabolismo e redução em pressão diastólica sangüínea (Barreto-Filho, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, 87(5), 2018-23; Colao et al., J. CHn. Endocrinol. Metab. 2002, 87(3), 1088-93; Gotherstrom, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86(10), 4657-65; Johannsson, et al., J. Endocrinol. Invest. 1999, 22(5 Suppl), 41-6; Johannsson, et al., J. Chn. Endocrinol. Metab. 1997, 82(3), 727-34).

Para o tratamento de diabetes ou Síndrome X, os compostos da presente invenção podem ser usado sozinhos, ou associados um com qualquer agente anti-diabético existente. Os agentes que podem ser usados associados aos compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados a insulina, um análogo de insulina tal como mecasermina e similares, um secretagogo de insulina tal como nateglinida e similares, uma biguanida tal como metformina e similares, uma sulfoniluréia tal como clorpropamida, glipizida, gliburida, e similares, um agente sensibilizante de insulina tal como um agonista de PPAR γ tal como troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, e similares, um inibidor de α -glucosidase tal como acarbose, voglibose, miglitol e similares, um inibidor de aldose redutase tal como zopolrestat e similares, uma metiglinida tal como repaglinida e similares, um inibidor de glicogênio fosforilase, GLP-1 ou um mimético de GLP-1 tal como exendina-4, ou outros tais agentes anti-diabéticos que são conhecidos por alguém versado na técnica. A capacidade dos compostos da presente invenção de tratar o diabetes, sozinhos ou associados com um outro agente, pode ser demonstrada de acordo com os métodos descritos por Zander, M.;

Mustafa, T.; Toft-Nielsen, M.-B.; Madsbad, S.; Hoist, J. J. em *Diabetes Care* 2001, 24, 720-725; ou, de acordo com os métodos descritos aqui.

A proteólise mediada por DPP-IV tem sido estabelecida como uma importante via de hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) degradação e inativação (Kubiak, et al., *Fármaco Metab. Dispos.* 1989, 17, 393-7). Os derivados de GHRH que são resistentes à clivagem de DPP-IV são mais potentes no aumento de níveis séricos de hormônio do crescimento quando administrados i.v. devido a mais longa estabilidade *in vivo*. A inibição de DPP-IV seria prevista para aumentar níveis de GHRH e assim níveis séricos de hormônio do crescimento. Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos podem ser usados no tratamento de condições associadas com a deficiência de hormônio do crescimento incluindo distúrbios metabólicos (obesidade central, dislipidemia), osteoporose e fragilidade do envelhecimento.

A dislipidemia diabética é caracterizada por defeitos múltiplos de lipoproteína incluindo níveis moderadamente séricos altos de colesterol e triglicerídeos, pequenas partículas de LDL e altos níveis de HDL colesterol. A dislipidemia associada com diabetes mellitus não-insulina-dependente é melhor em conjunto com melhor condição diabética seguindo o tratamento com GLP-1 (Juntti-Berggren, et al., *Diabetes Care* 1996, 19, 1200-6). A inibição de DPP-IV é prevista para aumentar o nível de amida GLP-1 (7-36) em circulação e por isso seria eficaz no tratamento de dislipidemia

e complicações associadas. Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos podem ser usados no tratamento de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e doença cardiovascular associada.

A injeção parenteral de amida GLP-1 (7-36) em seres humanos saudáveis, obesos ou pacientes com diabetes mellitus não-insulina-dependente tem sido relatado por promover a saciedade e suprimir a absorção de alimentos (Flint, et al., J. CHn. Invest. 1998, 101, 515-520; Naslund, et al., Am. J. CHn. Nutr. 1998, 68, 525-530; Gutzwiller, et al., Am. J. Physiol 1999, 276, R1541-R1544). A inibição de DPP-IV é prevista para aumentar o nível de amida GLP-1 (7-36) em circulação e por isso aumenta a saciedade em obesidade e diabetes mellitus não-insulina-dependente. Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos podem ser usados no tratamento de obesidade.

Para o tratamento de obesidade, os compostos da presente invenção podem ser usados sozinhos, ou associados com qualquer agente anti-obesidade existente como descrito por Flint, A.; Raben, A.; Astrup, A.; Hoist, J. J. em J. Clin. Invest. 1998, 101, 515-520 ou por Toft-Nielsen, M.-B.; Madsbad, S.; Hoist, J. J. em Diabetes Care 1999, 22, 1137-1143. Os agentes que podem ser usados associados com os compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados a, inibidores de absorção de ácidos graxos tal como orlistat e similares, inibidores de reabsorção de monoamina tal como

sibutramina e similares, agentes anoréticos tal como dexfenfluramina, bromocriptina, e similares, simpatomiméticos tais como fentermina, fendimetrazina, mazindol, e similares, agentes tiromiméticos, ou outros tais agentes anti-obesidade
5 que são conhecidos por alguém versado na técnica.

A DPP-IV é expressa em uma fração de células T em repouso a baixa densidade mas é fortemente supra-regulada seguindo a ativação de célula T. A DPP-IV pode ter importantes funções em células T e no sistema imunológico. Os inibi-
10 dores sintéticos da atividade enzimática de CD26 foram demonstrados como supressores de certas reações imunológicas *in vitro* e *in vivo*. A DPP-IV recombinante solúvel *in vitro* melhora a resposta proliferativa de linfócitos no sangue periférico ao estímulo com antígeno toxóide tetânico solúvel.
15 Além disso, o efeito de melhora requer atividade da enzima DPP-IV (Tanaka, et al., Proc. Natl. Acad. Sc. 1994, 91, 3082-86; Tanaka, et al., Proc. Natl. Acad. Sc. 1993, 90, 4583). A DPP-IV solúvel supra-regula a expressão da molécula CD86 coestimuladora em monócitos através sua atividade di-
20 peptidil peptidase IV sugerindo que DPP-IV solúvel melhora a resposta imunológica de célula T para se lembrar do antígeno via seu efeito direto em células apresentando o antígeno (Ohnuma, et al., J. Immunol. 2001, 167(12), 6745-55). Consequentemente, a inibição de DPP-IV seria prevista como su-
25 pressora de certas respostas imunológicas e assim tendo benefício terapêutico no tratamento de doenças imunomoduladoras. Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exem-

plos podem ser usados no tratamento de artrite reumatóide, esclerose múltipla, escleroderma, doença ou síndrome inflamatória crônica do intestino e rejeição a enxerto em transplante.

5 Os receptores de quimiocina, especialmente CCR5 e CXCR4, atuam como cofatores para a entrada de HIV-1 em células CD4+ e seus ligantes correspondentes podem suprimir a entrada de HIV e assim a replicação. A quimiocina CXC, fator-1 derivado de célula estromal (SDF-1) é uma quimiocina para linfócitos T em repouso e monócitos. SDF-1 existe como
10 dois variantes divididos, SDF-1 alfa e SDF-1 beta que diferem por quatro resíduos C-terminal adicionais em SDF-1 beta. A truncagem de resíduos Lys-Pro N-terminais tanto a partir de SDF-1 alfa como SDF-1 beta resulta na perda *in vitro* de
15 seus atividades quimiotáticas e antivirais (Ohtsuki, et al, FEBS Lett. 1998, 431, 236-40; Shioda, et al., Proc. Natl. Acad. Sc. 1998, 95(11), 6331-6; Proost, et al., FEBS Lett. 1998, 432, 73-6). A DPP-IV inativa a SDF-1 alfa como um ligante para CXCR4 que é um receptor quimiotático de célula T
20 assim como importante co-receptor para cepas HIV-1 T-trópicas. A inibição de DPP-IV seria prevista para aumentar níveis SDF-1 de extensão total e por isso suprimir a entrada de HIV-1 em células CXCR4+. Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles
25 especificados nos exemplos podem ser usados no tratamento de infecção por HIV (AIDS).

A dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV, EC 3,4,14,5; CD26) é um pós-prolina um clivagem de serina protease com

significativa homologia a outras alfa-beta hidroxilases (por exemplo, prolil oligopeptidase). DPP-IV é encontrada por todo o corpo, tanto em circulação em plasma e como uma proteína de membrana do tipo II produzido por uma variedade de tecidos, incluindo rim, fígado e intestino. DPP-IV tem um papel na clivagem de substratos específicos com acessível amino-terminal Xaa-Pro-ou Xaa-Ala-dipeptídeo seqüências, resultante em sua inativação ou alteração em sua atividade biológica. Importantes DPP-IV substratos incluem hormônio de liberação do hormônio do crescimento, do tipo glucagon peptídeos (GLP)-I e 2, gástrica inibidor polipeptídeo (GIP) e certos quimiocinas tipo RANTES (regulada por ativação expressa e secretada por células T normais), estromal célula-derivada fator, eotaxina, e macrófago -derivada quimiocina (Mentlein, *Regulatory Peptides*, 1999, 55, 9-24). O DPP-IV substrato, do tipo glucagon peptídeo (GLP)-I, é liberado a partir de células L no intestino delgado distal e cólon depois de oral ingestão de nutrientes. A amida ativa GLP-1 (7-36) é um incretina que aumenta glicose estimulada secreção de insulina (Drucker, D. J. *Diabetes*, 1998, 47, 159-169). Outras atividades atribuídas a amida GLP-1 (7-36) incluem estímulo de insulina expressão genética, tróficos efeitos em células beta pancreáticas, inibição de secreção de glucagon, promoção de saciedade, inibição de absorção de alimento, e lentidão de esvaziamento gástrico (Drucker, D. J. *Diabetes*, 1998, 47, 159-169). Estes efeitos de amida GLP-1 (7-36) contribuem a homeostase de glicose e a normalização de níveis de glicose sanguínea em condições de tolerância à glicose

prejudicada. Neste sentido, tem sido demonstrado que a amida GLP-1 (7-36) reduz glicemia pós-prandial e de jejum em pacientes com diabetes mellitus insulina-dependente e não-insulina-dependente (Nauck, et al., Hormone Metab. Res. 2002, 29, 411-416; Gutniak et al., J. Internal Medicine, 2001, 250, 81-87; Rauchman, et al., Diabetologia. 1997, 40, 205-11; Ahren, B., BioEssays 1998, 20, 642-51). A terapia com base GLP-1 tem potencial terapêutico para o tratamento de diabetes tipo 2. Entretanto, amida ativa GLP-1 (7-36) é rapidamente convertida a amida GLP-1 (9-36) por clivagem de DPP-IV do dipeptídeo His-Ala- amino-terminal de amida GLP-1 (7-36) (Mentlein, et al., Eur. J. Biochem. 1993, 214, 829-835). A amida GLP-1 (9-36) resultante é inativa e é um antagonista da receptor GLP-1 (Knudson, et al., Eur. J. Pharmacol. 1996, 318, 429-35).

A meia-vida curta de amida GLP-1 (7-36) em circulação (1-1,5 minutos) a torna imprática como um agente terapêutico e tem levado ao desenvolvimento de estratégias alternativas para melhorar a atividade anti-diabetogênica de GLP-1. Uma estratégia é para aumentar a meia-vida de GLP-1 em circulação, por inibição de atividade DPP-IV (Deacon, et al., Diabetes 1995, 44 1126-31). Inibição de DPP-IV *in vivo* aumenta o nível de em circulação amida GLP-1 (7-36) com um aumento concomitante em seu efeito insulínico (Deacon, et al., Diabetes. 1998, 47, 764-9). Tem sido demonstrado que um inibidor de DPP-IV para melhorar a tolerância à glicose em diabetes mellitus não-insulina-dependente (Ahren B, et al., Diabetes Care 2002, 25, 869-875). Por conseguinte, os

compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos, pode ser usado no tratamento de condições causadas por ou associadas com tolerância à glicose prejudicada incluindo uma prevenção ou tratamento de diabetes, especialmente diabetes mellitus não-insulina-dependente, hiperglicemia, hiperinsulinemia e síndrome metabólica (Johannsson, et al., J. Endocrinol. Invest. 1999, 22(5 Suppl), 41-6).

Similaridades surpreendentes existem entre a síndrome metabólica (síndrome X) e deficiência não tratada do hormônio crescimento. A obesidade abdominal/visceral e resistência à insulina caracteriza ambas as síndromes (Reaven, GM, Physiol. Rev. 1995, 75, 473-86; Johansson, et al., Metabolismo 1995, 44, 1126-29). O hormônio do crescimento provavelmente causa algumas das perturbações associadas com obesidade abdominal/visceral, incluindo redução em obesidade abdominal/visceral, melhor sensibilidade à insulina e lipoproteína metabolismo e redução em pressão diastólica sanguínea (Barreto-Filho, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, 87(5), 2018-23; Colao et al., J. Chn. Endocrinol. Metab. 2002, 87(3), 1088-93; Gotherstrom, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86(10), 4657-65; Johannsson, et al., J. Endocrinol. Invest. 1999, 22(5 Suppl), 41-6; Johannsson, et al., J. Chn. Endocrinol. Metab. 1997, 82(3), 727-34). A proteólise mediada por DPP-IV tem sido estabelecida como uma importante via de hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) degradação e inativação (Kubiak, et al., Fármaco Metab. Dispos. 1989, 17, 393-7). Os derivados de GHRH

que são resistentes à clivagem de DPP-IV são mais potentes no aumento de níveis séricos de hormônio do crescimento quando administrados i.v. devido a mais longa estabilidade *in vivo*. A inibição de DPP-IV seria prevista para aumentar
5 níveis de GHRH e assim níveis séricos de hormônio do crescimento. Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos podem ser usados no tratamento de condições associadas com a deficiência de hormônio do crescimento incluindo
10 distúrbios metabólicos (obesidade central, dislipidemia), osteoporose e fragilidade do envelhecimento.

Para o tratamento de diabetes ou síndrome metabólica, os compostos da presente invenção podem ser usado sozinhos, ou associados um com qualquer agente anti-diabético
15 existente. Os agentes que podem ser usados associados aos compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados a insulina, um análogo de insulina tal como mecasermina e similares, um secretagogo de insulina tal como nateglinida e similares, uma biguanida tal como metformina e similares,
20 uma sulfoniluréia tal como clorpropamida, glipizida, gliburida, e similares, um agente sensibilizante de insulina tal como um agonista de PPAR γ tal como troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, e similares, um inibidor de α -glucosidase tal como acarbose, voglibose, miglitol e similares, um ini-
25 bidor de aldose redutase tal como zopolrestat e similares, uma metiglinida tal como repaglinida e similares, um inibidor de glicogênio fosforilase, GLP-1 ou um mimético de GLP-1 tal como exendina-4, ou outros tais agentes anti-diabéticos

que são conhecidos por alguém versado na técnica. A capacidade dos compostos da presente invenção de tratar o diabetes, sozinhos ou associados com um outro agente, pode ser demonstrada de acordo com os métodos descritos por Zander, M.; Mustafa, T.; Toft-Nielsen, M.-B.; Madsbad, S.; Hoist, J. J. em Diabetes Care 2001, 24, 720-725; ou, de acordo com os métodos descritos aqui.

A dislipidemia diabética é caracterizada por defeitos múltiplos de lipoproteína incluindo níveis moderadamente séricos altos de colesterol e triglicerídeos, pequenas partículas de LDL e altos níveis de HDL colesterol. A dislipidemia associada com diabetes mellitus não-insulina-dependente é melhor em conjunto com melhor condição diabética seguindo o tratamento com GLP-1 (Junti-Berggren, et al., Diabetes Care 1996, 19, 1200-6). A inibição de DPP-IV é prevista para aumentar o nível de amida GLP-1 (7-36) em circulação e por isso seria eficaz no tratamento de dislipidemia e complicações associadas. Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos podem ser usados no tratamento de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e doença cardiovascular associada. A injeção parenteral de amida GLP-1 (7-36) em seres humanos saudáveis, obesos ou pacientes com diabetes mellitus não-insulina-dependente tem sido relatado por promover a saciedade e suprimir a absorção de alimentos (Flint, et al., J. CHn. Invest. 1998, 101, 515-520; Naslund, et al., Am. J. CHn. Nutr. 1998, 68, 525-530; Gutzwiller, et al., Am. J. Physiol 1999, 276, R1541-R1544). A inibição de

DPP-IV é prevista para aumentar o nível de amida GLP-1 (7-36) em circulação e por isso aumenta a saciedade em obesidade e diabetes mellitus não-insulina-dependente. Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas
5 não limitado a, aqueles especificados nos exemplos podem ser usados no tratamento de obesidade.

Para o tratamento de obesidade, os compostos da presente invenção podem ser usados sozinhos, ou associados com qualquer agente anti-obesidade existente como descrito
10 por Flint, A.; Raben, A.; Astrup, A.; Hoist, J. J. em J. Clin. Invest. 1998, 101, 515-520 ou por Toft-Nielsen, M.-B.; Madsbad, S.; Hoist, J. J. em Diabetes Care 1999, 22, 1137-1143. Os agentes que podem ser usados associados com os compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados
15 a, inibidores de absorção de ácidos graxos tal como orlistat e similares, inibidores de reabsorção de monoamina tal como sibutramina e similares, agentes anoréticos tal como dexfenfluramina, bromocriptina, e similares, simpatomiméticos tais como fentermina, fendimetrazina, mazindol, e similares,
20 agentes tiromiméticos, ou outros tais agentes anti-obesidade que são conhecidos por alguém versado na técnica.

A DPP-IV é expressa em uma fração de células T em repouso a baixa densidade, mas é fortemente supra-regulada seguindo a ativação de célula T. A DPP-IV pode ter importantes
25 funções em células T e no sistema imunológico. Os inibidores sintéticos da atividade enzimática de CD26 foram demonstrados como supressores de certas reações imunológicas *in vitro* e *in vivo*. A DPP-IV recombinante solúvel *in vitro*

melhora a resposta proliferativa de linfócitos no sangue periférico ao estímulo com antígeno toxóide tetânico solúvel. Além disso, o efeito de melhora requer atividade da enzima DPP-IV (Tanaka, et al., Proc. Natl. Acad. Sc. 1994, 91, 3082-86; Tanaka, et al., Proc. Natl. Acad. Sc. 1993, 90, 4583). A DPP-IV solúvel supra-regula a expressão da molécula CD86 coestimuladora em monócitos através sua atividade dipeptidil peptidase IV sugerindo que DPP-IV solúvel melhora a resposta imunológica de célula T para se lembrar do antígeno via seu efeito direto em células apresentando o antígeno (Ohnuma, et al., J. Immunol. 2001, 167(12), 6745-55). Consequentemente, a inibição de DPP-IV seria prevista como supressora de certas respostas imunológicas e assim tendo benefício terapêutico no tratamento de doenças imunomoduladoras. Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos podem ser usados no tratamento de artrite reumatóide, esclerose múltipla, escleroderma, doença ou síndrome inflamatória crônica do intestino e rejeição a enxerto em transplante.

Os receptores de quimiocina, especialmente CCR5 e CXCR4, atuam como cofatores para a entrada de HIV-1 em células CD4+ e seus ligantes correspondentes podem suprimir a entrada de HIV e assim a replicação. A quimiocina CXCL12, fator-1 derivado de célula estromal (SDF-1) é uma quimiocina para linfócitos T em repouso e monócitos. SDF-1 existe como duas variantes divididos, SDF-1 alfa e SDF-1 beta que diferem por quatro resíduos C-terminal adicionais em SDF-1 beta.

A truncagem de resíduos Lys-Pro N-terminais tanto a partir de SDF-1 alfa como SDF-1 beta resulta na perda *in vitro* de seus atividades quimiotáticas e antivirais (Ohtsuki, et al, FEBS Lett. 1998, 431, 236-40; Shioda, et al., Proc. Natl. Acad. Sc. 1998, 95(11), 6331-6; Proost, et al., FEBS Lett. 1998, 432, 73-6). A DPP-IV inativa a SDF-1 alfa como um ligante para CXCR4 que é um receptor quimiotático de célula T assim como importante co-receptor para cepas HIV-1 T-trópicas. A inibição de DPP-IV seria prevista para aumentar níveis SDF-1 de extensão total e por isso suprimir a entrada de HIV-1 em células CXCR4+. Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos podem ser usados no tratamento de infecção por HIV (AIDS).

15 A perda de atividade DPP-IV em ratos F344 deficientes em DPP-IV é associada com respostas reduzidas de tipo estresse em tarefas tais como campo aberto, interação social e testes passivos de rejeição comparados a animais do tipo selvagem (Karl, et al., Physiology and Behavior 2003, 80, 123-134). Conseqüentemente, a inibição de atividade DPP-IV é prevista como sendo ansiolítica. Os inibidores de DPP-IV são eficazes em modelos estabelecidos de psicoses incluindo modelos de arranhaduras induzidas por mescalina e hiperatividade induzida por anfetamina (Lautar, et al., Brain Research 2005, 1048, 177-184). Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos, podem ser usados no tratamento de ansiedade, esquizofrenia, transtorno bipolar, e depressão.

Porphyromonas gingivalis é um patógeno associado com periodontite adulta. P. gingivalis produz dipeptidil peptidase IV, que age como um fator virulento por contribuir com a degradação de tecido conectivo e ter assim um papel patológico na progressão de periodontite (Kumagai, et al., Infecção e Immunity 2005, 73, 2655-2664). A cavidade catalítica é idêntica entre DPP-IV humana e DPP-IV de P. gingivalis. Assim, inibidores de DPP-IV criados contra DPP-IV humana são altamente susceptíveis a inibir DPP-IV de P. gingivalis. Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos, podem ser usados no tratamento de periodontite adulta.

Além disso, a GLP-1, GLP-2 é também secretada a partir de células L endócrinas em resposta a ingesta de nutriente. GLP-2 age retardando o esvaziamento gástrico, reduzindo as secreções gástricas, aumentando fluxo de sangue intestinal e estimulando o crescimento do intestino delgado e grosso (Jeppesen, PB, et al., Gut 2005, 54, 1224-1231). GLP-2 promove absorção de nutriente por expansão do epitélio mucoso no intestino delgado e grosso por estímulo de proliferação de células nas criptas e a inibição da apoptose de enterócito (Drucker, DJ, et al., Proc Natl Acad Sci, 1996, 93, 7911-7916). GLP-2 melhora a cicatrização intestinal (Bulut, K, et al., Regulatory Peptides, 2004, 121, 137-143) e melhora a função intestinal em pacientes com síndrome de intestino curto (Jeppesen, PB, et al., Gut 2005, 54, 1224-1231). Tipo GLP-1, GLP-2 é degradado pela ação de DPP-IV. Consequentemente, os agentes que inibem a atividade DPP-IV seriam

previstos para elevar os níveis de GLP-2 ativa, Por conseguinte, os compostos da presente invenção, incluindo, mas não limitado a, aqueles especificados nos exemplos, pode ser usado no tratamento de doenças e distúrbios gastrintestinais incluindo síndrome de intestino curto e para melhorar absorção de na nutrientes fragilidade do envelhecimento.

A DPP-IV é um membro de uma família de dipeptidil peptidases que compartilham significativa homologia de sequência. Tem sido sugerido (Lankas, et al., Diabetes 2005, 54, 2988-2994) que a seletividade pode ter um papel significativo na determinação do perfil de segurança de inibidores de DPP-IV. Em particular, estes pesquisadores demonstraram que inibidores de DPP8 e DPP9 demonstram toxicidade substancial em diversos modelos de toxicidade pré-clínicos. Os compostos da presente invenção são altamente seletivos para DPP-IV sobre DPP8 e DPP9, como demonstrado abaixo:

Determinação da Constante de Inibição para DPP8 e DPP9:

Os compostos da presente invenção podem ser avaliados para atividade inibitória contra DPP8 ou DPP9 usando o procedimento e reagentes idênticos com aqueles descritos acima para DPP-IV, apenas substituindo as enzimas apropriadas. Dados representativos são mostrados nas Tabelas 2 e 3 abaixo.

Tabela 2: Inibição de DPP-8 por Compostos da Presente Invenção (K_{IC} nM).

ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND

ND	ND	ND	ND	ND
ND	2,430	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	478
ND	ND	ND	ND	336
ND	ND	ND	ND	10,100
232	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND
20,000	ND	ND	13,500	> 30,000
ND	ND	ND	13,100	23,300
29,500	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	8,750	ND
516	559	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	5,130	ND	19,400
ND	ND	ND	ND	ND

Tabela 3: Inibição de DPP-9 por Compostos da Presente Invenção (K_{IC} nM).

ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND
ND	721	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	1,070
ND	ND	ND	ND	73
ND	ND	ND	ND	9,270
232	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND
4,350	ND	ND	2,960	23,900
ND	ND	ND	> 30,000	4,570

6,250	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	13,800	ND
608	432	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	2,870	ND	3,100
ND	ND	ND	ND	ND

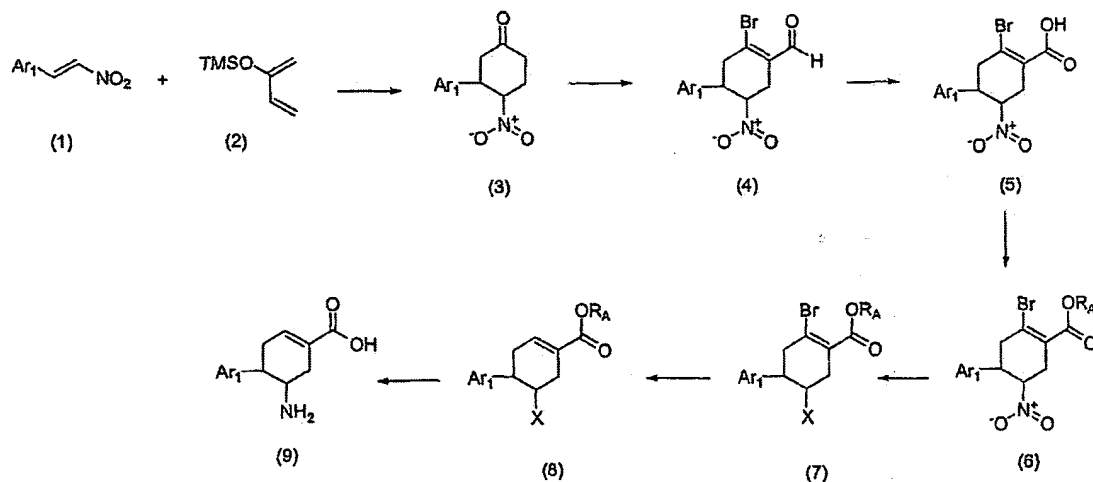
Métodos Sintéticos

Os compostos e os processos da presente invenção são mais bem compreendidos junto com os seguintes esquemas sintéticos, que juntos ilustram os métodos pelos quais os compostos da invenção podem ser preparados. A síntese de compostos de fórmula (I) onde os grupos R_1 , R_2 , Ar_1 , e G são como definido acima a não ser que de outro modo observado, são exemplificados nos esquemas 1-5,

Os compostos e os processos da presente invenção são mais bem compreendidos junto com os seguintes esquemas sintéticos, que juntos ilustram os métodos pelos quais os compostos da invenção podem ser preparados. Os materiais de partida pode ser obtidos a partir de fontes comerciais ou preparados por métodos bem estabelecidos na literatura conhecidos por aqueles versados na técnica.

Esta invenção pretende abranger OS compostos tendo a fórmula (I) quando preparados por processos sintéticos ou por processos metabólicos. A preparação dos compostos da invenção por processos metabólicos inclui aqueles ocorrendo no corpo humano ou animal (*in vivo*) ou os processos ocorrendo *in vitro*.

Esquema 1



Os compostos de fórmula (9) onde Ar_1 é como definido na fórmula (I), podem ser preparados como mostrado no Esquema 1.

5 Alquenos de fórmula (1), comprados ou preparados usando metodologias conhecidas por alguém versado na técnica, podem ser reagidos com dienos de fórmula (2) para gerar cicloalcanos de fórmula (3). A reação é geralmente conduzida em um solvente tal como, mas não limitado a, tolueno, a uma

10 temperatura a partir de aproximadamente 100°C a aproximadamente 150°C em um tubo lacrado. Aldeídos de fórmula (4) pode ser obtidos por reação de cicloalcanos de fórmula (3) com um agente desidratante tal como, mas não limitado a, tribrometo de fósforo, e um agente formilador tal como, mas não limitado a, N,N-dimetilformamida, na presença de um solvente tal

15 como, mas não limitado a, diclorometano. A reação é geralmente conduzida a uma temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente. Aldeídos de fórmula (3) podem ser oxidados a ácidos de fórmula (4) por reação

20 com um agente oxidante tal como, mas não limitado a, clorito de sódio na presença de um tampão de aproximadamente $\text{pH}=7$ e

um solvente tal como, mas não limitado a, dimetilsulfóxido. A esterificação de ácidos de fórmula (5) fornece ésteres de fórmula (6) onde R_A é alquila. Isto pode ser conseguido por reação de (5) com (trimetilsilil)diazometano. A redução de
5 compostos de fórmula (6) usando um agente redutor tal como, mas não limitado a, pó de zinco na presença de um ácido tal como, mas não limitado a, ácido acético, à temperatura ambiente fornecendo aminas de fórmula (7) onde X é NH_2 . A proteção das aminas para fornecer compostos de fórmula (7) onde X
10 é $-NHC(O)OR_B$ onde R_B é alquila, benzila ou benzila substituída pode ser conseguida por, por exemplo, reação com dicarbonato de di-terc-butil ou $R_BOC(O)Cl$ onde R_B é alquila, benzila ou substituída benzila. A desbrominação de compostos de fórmula (7) onde X é $-N(H)C(O)OR_B$ pode ser realizada por reação com ácido fórmico na presença um reagente de paládio
15 tal como, mas não limitado a, cloreto de bis (trifenilfosfina) paládio(II), para fornecer compostos de fórmula (8). Compostos de fórmula (8) onde X é $-N(H)C(O)OR_B$ onde R_B é benzila ou benzila substituída pode ser desprotegida para
20 fornecer compostos de fórmula (8) onde X é NH_2 por hidrogenação. Um exemplo de tal hidrogenação emprega uma fonte hidrogênio tal como, gás hidrogênio, na presença de catalisador tal como paládio em carbono. Compostos de fórmula (8) onde X é $-N(H)C(O)OR_B$ onde R_B é alquila pode ser convertido
25 aos compostos de fórmula (8) onde X é NH_2 por agitação com um ácido tal como, mas não limitado a, ácido trifluoracético. A saponificação de compostos de fórmula (8) onde X é $-NH_2$, usando condições que são conhecidas por alguém versado

na técnica (por exemplo, reação de (8) com uma base hidróxido tal como hidróxido de sódio) fornece compostos de fórmula (9).

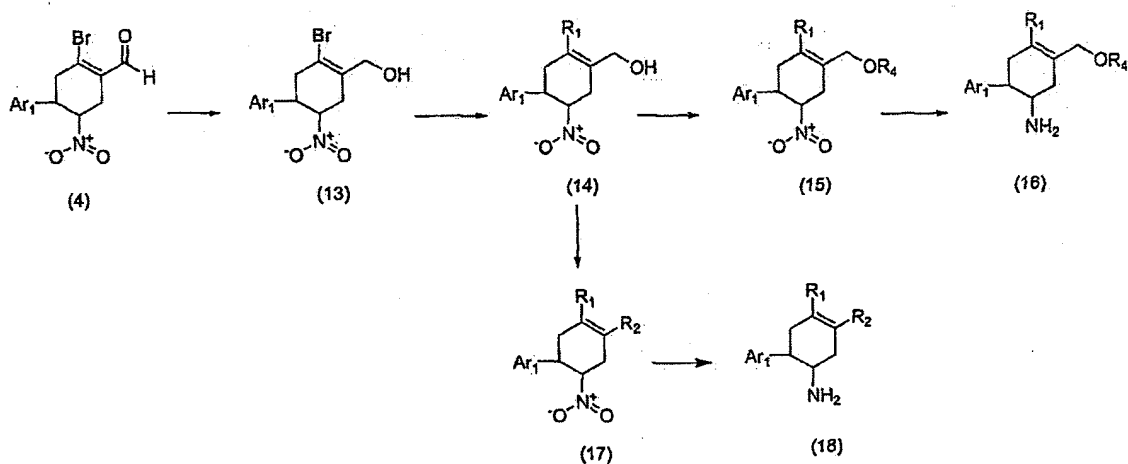
Esquema 2



Alquenos de fórmula (1) podem ser preparados como
5 definido no Esquema 2,

Ácidos de fórmula (10) podem ser reduzidos a álco-
ois de fórmula (11) pela reação com um agente redutor tal
como, mas não limitado a, hidreto de lítio alumínio em um
solvente tal como, mas não limitado a, tetraidrofurano, a
10 uma temperatura a partir de aproximadamente -78°C a aproxi-
madamente temperatura ambiente. Álcoois de fórmula (11)
quando submetidos a condições de oxidação tal como, mas não
limitado a, perrutenato de tetrapropilamônio, fornece aldeí-
dos de fórmula (12), que por sua vez podem ser tratados com
15 acetato de amônio e nitrometano em um solvente tal como, mas
não limitado a, tolueno, sob condições de aquecimento geram
alquenos de fórmula (1).

Esquema 3



Os compostos de fórmula (16) onde Ar_1 e R_4 são como

definidos na fórmula (I) e R_1 é hidrogênio, arila, heterociclo, heteroarila, cicloalquila ou cicloalquenila podem ser sintetizados como definido no Esquema 3. Compostos de fórmula (4) podem ser transformados a álcoois de fórmula (13) submetendo-se a um agente redutor tal como, mas não limitado a, boroidreto de sódio em um solvente tal como, mas não limitado a, álcool (por exemplo, etanol, 2-propanol, metanol e similares, ou mistura dos mesmos). A reação é geralmente conduzida a partir de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente. Compostos de fórmula (13) podem ser convertidos aos compostos de fórmula (14) onde R_1 é arila, heterociclo, heteroarila, cicloalquila ou cicloalquenila, quando reagidos com compostos de fórmula R_1X_1 onde X_1 é $-B(OH)_2$ ou $-Sn(\text{alquila})_3$ na presença de um reagente de paládio tal como, mas não limitado a, cloreto de (trifenilfosfina)paládio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), tris(dibenzilidinaacetona)dipaládio ou diacetato de paládio, opcionalmente na presença de um ligante de Pd adicionado tal como (dicicloexilfosfinil)bifenila, tri(2-furil)fosfina ou trifenil arsina ou trifurilfosfina, e opcionalmente em uma base tal como, mas não limitado a, K_3PO_4 aquoso 0,2 M. A reação é geralmente conduzida a uma temperatura a partir de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 150°C , em um solvente tal como, mas não limitado a, N,N-dimetilformamida.

Os compostos de fórmula (14) onde R_1 é hidrogênio podem ser obtidos pela reação de compostos de fórmula (13) com ácido fórmico na presença um reagente de paládio tal

como, mas não limitado a, cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II).

Álcoois de fórmula (14) podem ser convertidos aos compostos de fórmula (15) por tratamento com álcoois de fórmula R_4OH , na presença de trifenilfosfina e azidocarboxilato de di-t-butila, em um solvente tal como, mas não limitado a, tolueno. Redução de compostos de fórmula (14) por tratamento com um agente redutor tal como, mas não limitado a, pó de zinco na presença de um ácido tal como, mas não limitado a, ácido acético, à temperatura ambiente, forneceu aminas de fórmula (16).

Os compostos de fórmula (17) onde Ar_1 é como definido na fórmula (I), R_1 é hidrogênio, arila, heterociclo, heteroarila, cicloalquila ou cicloalquenila, e R_2 é $-CH_2-NR_3R_5$ onde R_3 e R_5 são hidrogênio, e Ar_1 é como definido na fórmula (I), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (14) via (a) tratamento com cloreto de metanosulfonila e uma base tal como, mas não limitado a, trietil amina, em um solvente tal como, mas não limitado a, diclorometano, e a uma temperatura a partir de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente temperatura ambiente; (b) tratamento do produto a partir de etapa (a) com sódio azida em um solvente tal como, mas não limitado a, N,N-dimetilformamida, à temperatura ambiente; e (c) reação do produto da etapa (b) com trifenilfosfina a uma temperatura a partir de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente $80^\circ C$.

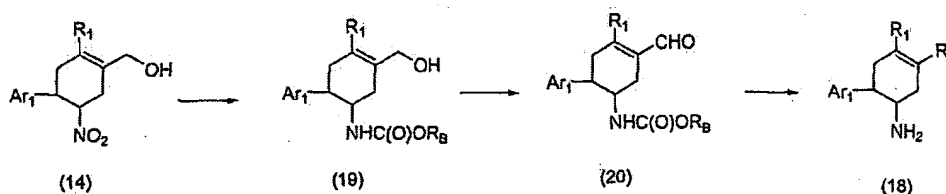
Os compostos de fórmula (17) onde R_1 é hidrogênio, arila, heterociclo, heteroarila, cicloalquila ou cicloalque-

nila, e R_2 é $-\text{CH}_2\text{-heterociclo}$ ou $-\text{CH}_2\text{-NR}_5\text{R}_5$, e Ar_1 , R_5 e R_5 são como definidos na fórmula (I), podem ser preparados pela reação do produto de etapa (a) como descrito acima, com uma amina de fórmula $\text{N(H)R}_5\text{R}_5$ ou um heterociclo contendo pelo menos um grupo NH no anel (por exemplo, piperazina não substituída ou substituída, piperidina, 1,3-tiazolidina, e similares).

Alternativamente, os compostos de fórmula (17) onde R_1 é hidrogênio, arila, heterociclo, heteroarila, cicloalquila ou cicloalquenila, e R_2 é $-\text{CH}_2\text{-heterociclo}$ e Ar_1 , R_5 e R_5 são como definidos na fórmula (I), podem ser preparados pela reação de compostos de fórmula (17) onde R_2 é $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ com um haleto ou triflato tendo fórmula heterociclo-X onde X é Cl, Br, I ou triflato, na presença de uma base tal como, mas não limitado a, trietilamina, a uma temperatura a partir de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 150°C .

Os compostos de fórmula (17) podem ser convertidos aos compostos de fórmula (18) pela reação com um agente redutor tal como, mas não limitado a, pó de zinco na presença de um ácido tal como, mas não limitado a, ácido acético, à temperatura ambiente.

Esquema 4

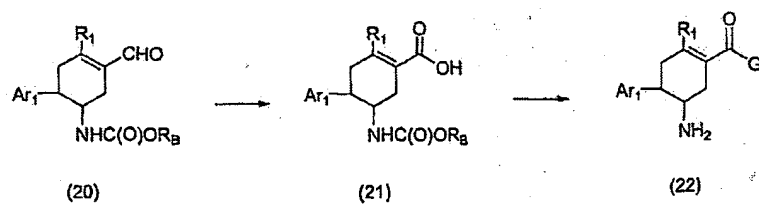


Os compostos de fórmula (18) onde R_1 é hidrogênio, arila, heterociclo, heteroarila, cicloalquila ou. cicloal-

quenila, e R_2 é $-\text{CH}_2\text{-heterociclo}$ ou $-\text{CH}_2\text{-NR}_5\text{R}_6$ e Ar_1 , R_5 e R_6 são como definidos na fórmula (I), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (14) como definido no Esquema 4.

Os compostos de fórmula (14) podem ser convertidos aos compostos de fórmula (19) usando as condições reacionais empregadas para a transformação de compostos de fórmula (6) aos compostos de fórmula (7) como mostrado no Esquema 1, Compostos de fórmula (19) quando (a) reagidos com um agente oxidante tal como, mas não limitado a, periodinano Dess-Martin em um solvente tal como, mas não limitado a, cloreto de metileno a aproximadamente temperatura ambiente; e (b) tratados de aldeídos obtidos a partir de etapa (a) com um ácido tal como, mas não limitado a, ácido trifluoracético se R_B for alquila, ou com uma fonte de hidrogênio tal como, mas não limitado a, gás hidrogênio, na presença de um catalisador tal como, mas não limitado a, paládio em carbono se R_B for benzila não substituída ou substituída, fornece compostos de fórmula (18).

Esquema 5

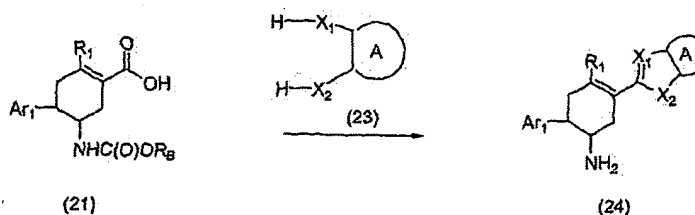


Os compostos de fórmula (22) onde Ar_1 , e G são como definidos na fórmula (I), e R_1 é hidrogênio, arila, heterociclo, heteroarila, cicloalquila ou cicloalquenila, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (20) como definido no Esquema 5. Compostos de fórmula (20) quando submetidos a condições de oxidação tal como a utilizada na

conversão de compostos de fórmula (4) os compostos de fórmula (5) mostrados no Esquema 1, fornece compostos de fórmula (21).

Os compostos de fórmula (21) podem ser convertidos aos compostos de fórmula (22) por (a) ativação da fração
5 ácida, por exemplo, com cloroformato de isobutila, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU), ou similares, opcionalmente na presença de uma base tal como trietilamina, com concorrente ou
10 subsequente adição da parceiro de acoplamento G-H; e (b) tratamento do produto de etapa (a) com um ácido tal como ácido trifluoracético se R_B for alquila, ou um fonte de hidrogênio tal como, mas não limitado a, gás hidrogênio, na presença de um catalisador tal como, mas não limitado a, paládio em carbono se R_B for não benzila substituída ou substituída.
15

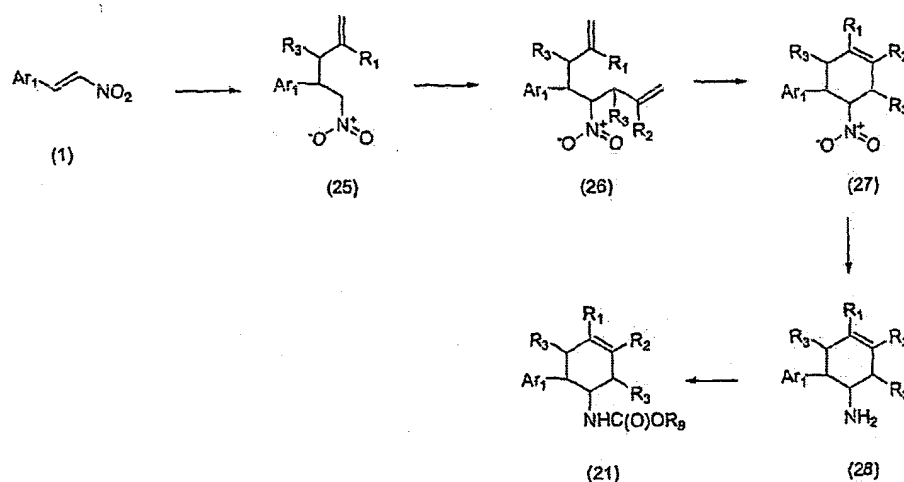
Esquema 6



Os compostos de fórmula (24) onde Ar_1 é como definido na fórmula (I), R_1 é hidrogênio, arila, heterociclo, heteroarila, cicloalquila ou cicloalquenila, e A é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em fenila, heteroarila monocíclica, arila bicíclica, heteroarila bicíclica e heterociclo bicíclico, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (21) como
20 definido no Esquema 6. Compostos de fórmula (21) pode ser
25

convertidos aos compostos de fórmula (24) através uma sequência de (a) condensação com um composto de fórmula (23) onde X_1 é NH, e X_2 é NH, O ou S, ou X_1 é NH, O ou S e X_2 é NH, na presença de um agente desidratante tal como ácido polifosfórico a uma temperatura a partir de aproximadamente 5 temperatura ambiente a aproximadamente 200°C, e (b) um opcional tratamento do produto de etapa (a) com um ácido tal como ácido trifluoracético se R_B for alquila, ou um fonte de hidrogênio tal como, mas não limitado a, gás hidrogênio, na 10 presença de um catalisador tal como, mas não limitado a, paládio em carbono se R_B for não benzila substituída ou substituída.

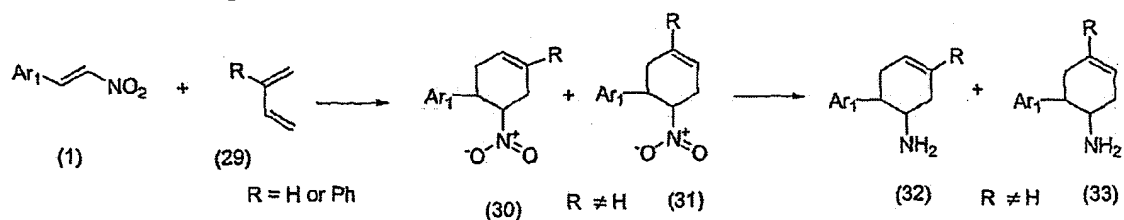
Esquema 7



Os compostos de fórmula (21) podem ser alternati- 15 vamente preparados como descrito no Esquema 7. A adição de Michael de um reagente organometálico alílico, por exemplo, alil cloreto de magnésio ou similares, a nitrositreno (1) fornece a olefina (25). A alquilação de (25) com um eletró- filo alílico, por exemplo, metil acrilado de 2-bromometila 20 ou similares, usando uma base tal como hidróxido de sódio ou

similares, leva à formação do dieno (26). A metátese da olefina (26) usando um catalisador de rutênio, molibdênio, ou tungstênio tal como catalisador de Grubbs de primeira ou segunda geração ou catMETium ou similares, produz cicloexeno (27). Redução do grupo nitro, por exemplo, usando hidrogenação catalítica ou metal de zinco ou metal férrico ou similares, fornece a amina (28), que é subsequentelemente protegida por reação com di-terc-butildicarbonato ou benzilcloroformato ou similares para dar (21). Composto (21) pode ser ainda processado como descrito no Esquema 5 ou Esquema 6.

Esquema 8



Os compostos de fórmula (32) e (33) podem ser sintetizados de acordo com Esquema 8. Nitroestireno (1) e 1,3-butadieno (tanto substituído como não substituído) de fórmula (29) submeteram-se a reação térmica de Diels-Alder para gerar regioisômeros de cicloexeno (30) e (31) quando $\text{R} \neq \text{H}$. O grupo nitro foi então reduzido com um metal apropriado, por exemplo, Zinco, para dar o produto desejado (32) e (33).

A presente invenção será agora ser descrita junto com certas modalidades preferidas, que não pretendem limitar seu escopo. Pelo contrário, a presente invenção cobre todas as alternativas, modificações, e equivalentes como podem ser incluídos no escopo das reivindicações. Experimentos de rotina, incluindo manipulação apropriada das condições reacionais, reagentes usados e sequência da via sintética, a pro-

teção de qualquer funcionalidade química que possa ser não compatível com as condições reacionais, e desproteção são incluídos no escopo da invenção. A síntese dos compostos de fórmula (I) pode ser conseguida por métodos análogos àqueles descritos acima e nos seguintes exemplos. Assim, os seguintes exemplos, que incluem as modalidades preferidas, ilustrarão a prática preferida da presente invenção, sendo compreendidos que os exemplos são para fins de ilustração de certas modalidades preferidas e são apresentados para fornecer o que acredita-se ser a descrição mais útil e prontamente compreendida de seus procedimentos e aspectos conceituais.

Os compostos da invenção foram nomeados por ACD/ChemSketch versão 5.06 (desenvolvida por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, EM, Canadá) ou foram dados nomes consistentes com a nomenclatura ACD.

Os compostos e os processos da presente invenção são mais bem compreendidos por referência aos seguintes exemplos, que são pretendidos como uma ilustração de e não uma limitação sobre o escopo da invenção. Ainda, todas as citações aqui são incorporadas por referência.

Experimentos

Exemplo 1

trans-6-(2-clorofenil)cicloex-3-en-1-amina

Exemplo 1A

trans-1-cloro-2-(6-nitrocicloex-3-en-1-il)benzeno

Uma solução de 10 mL de 1:1 1,3-butadieno e tolueno armazenada a -20°C e 2-cloro- β -nitroestireno (2,0 g, 11

mmol) foi adicionada a um tubo pressurizado e lacrado. A solução foi aquecida a 110°C e agitada por três dias. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada, e o resíduo foi cristalizado a partir de hexanos para dar o composto título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35-7,38 (m, 1H), 7,15-7,29 (m, 3H), 5,71-5,84 (m, 2H), 5,09-5,16 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 2H), 2,54-2,60 (m, 1H), 2,19-2,28 (m, 1H).

Exemplo 1B

10 trans-6-(2-clorofenil)cicloex-3-en-1-amina

A uma solução de Exemplo 1A (100 mg, 0,042 mmol) em 2 mL de uma solução de 1:1 HCl concentrado aquoso em metanol a 0°C, pó de Zn (32 mg, 0,5 mmol) foi adicionado em diversas porções. A solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante três horas.

Em seguida, a solução foi cuidadosamente basificada com NaHCO₃ saturado. A mistura foi extraída com acetato de etila, concentrada, tomada em diclorometano, e filtrada através de Celite. A concentração do filtrado deu o composto título. ¹H RMN (300 MHz, C₅D₅N) δ ppm 7,41-7,43 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 5,70-5,73 (m, 2H), 3,49-3,54 (m, 2H), 2,55-2,58 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 2H), EM (ESI+) m/z 208 (M+H)⁺

Exemplo 2

25 trans-6-(2,4-diclorofenil)cicloex-3-en-1-amina

Exemplo 2A

trans-2,4-dicloro-1- (6-nitrocicloex-3-en-1-il) benzeno

Uma solução de 10 mL de 1:1 1,3-butadieno em tolueno armazenada a -20°C e 2,4-cloro- β -nitroestireno (2,0 g, 9,6 mmol) foi adicionada a um tubo pressurizado e lacrado. A solução foi aquecida a 110°C e agitada por três dias. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada e o resíduo foi cristalizado a partir de hexanos para dar o composto título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,38-7,39 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 5,71-5,83 (m, 2H), 5,04-5,13 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H).

Exemplo 2B

trans-6-(2,4-diclorofenil)cicloex-3-en-1-amina

A uma solução de Exemplo 2A (100 mg, 0,037 mmol) em 2 mL de uma solução de 1:1 HCl concentrado aquoso em metanol a 0°C , Pó de Zn (32 mg, 0,5 mmol) foi adicionado em diversas porções. A solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante três horas, depois do que a solução foi cuidadosamente basificada com NaHCO_3 saturado. A mistura foi extraída com acetato de etila, concentrada, tomada em diclorometano, e filtrada através de Celite. A concentração do filtrado deu o composto título. ^1H RMN (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ ppm 7,48 (s, 1H), 7,31-7,33 (m, 2H), 5,68-5,73 (m, 2H), 3,28-3,37 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 2H), EM (ESI+) m/z 243 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 3

trans-6-(2-cloro-4-fluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

Exemplo 3^a

trans-2-cloro-4-flúor-1-(6-nitrocicloex-3-en-1-il)

benzeno

Uma solução de 10 mL de 1:1 1,3-butadieno em tolueno armazenada a -20°C e 2-cloro-4-flúor- β -nitroestireno (2,0 g, 10 mmol) foi adicionada a um tubo pressurizado e lacrado. A solução foi aquecida a 110°C e agitada por três dias. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada e o resíduo foi cristalizado a partir de hexanos para dar o composto título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,23-7,28 (m, 1H), 7,11-7,25 (m, 3H), 6,94-7,01 (m, 1H), 5,73-5,83 (m, 2H), 5,04-5,13 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 2,71-2,82 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H).

Exemplo 3Btrans-6-(2-cloro-4-fluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

A uma solução de Exemplo 3A (100 mg, 0,039 mmol) em 2 mL de 1:1 HCl concentrado aquoso em metanol a 0°C , Pó de Zn (32 mg, 0,5 mmol) foi adicionado em diversas porções. A solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante três horas, depois do que a solução foi cuidadosamente basicificada com NaHCO_3 saturado. A mistura foi extraída com acetato de etila, concentrada, tomada em diclorometano, e filtrada através de Celite. A concentração do filtrado deu o composto título. ^1H RMN (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ ppm 7,33-7,35 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 5,68-5,77 (m, 2H), 3,22-3,37 (m, 2H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 2H). EM (ESI+) m/z 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 4

Composto trans-6-(2-clorofenil)-3-fenilcicloex-3-en-1-amina com trans-6-(2-clorofenil)-4-fenilcicloex-3-en-1-

aminaExemplo 4A1-fenil-2-(trimetilsilil)etanol

Ao benzaldeído (2,17 g, 20,4 mmol) em 20 mL de
 5 éter, solução 1M de (trimetilsilil)metil cloreto de magnésio
 em éter (28,6 mL) foi adicionado a 0°C. Depois de duas horas
 de agitação a 0°C, uma solução saturada de NH₄Cl foi adicio-
 nada e a mistura foi extraída com éter (3x). O extrato orgâ-
 nico combinado foi seco (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada
 10 para dar o produto título (4,12 g).

Exemplo 4B1-fenil-2-(trimetilsilil)etanona

O Exemplo 4A (4,12 g) em 60 mL de CH₂Cl₂ foi trata-
 do com dicromato de piridínio (11,5 g, 1,5 eq.). Depois de
 15 uma hora de agitação à temperatura ambiente, mais 3,2 g de
 dicromato de piridínio foram adicionados. Depois da reação
 ocorrida, a mistura foi filtrada através de Celite.

O filtrado foi concentrado e filtrado através de
 um plugue de sílica gel. O filtrado foi concentrado novamen-
 20 te, e o óleo resultante foi purificado por cromatografia de
 coluna (eluindo com acetato de etila/hexano 5-10%) para dar
 o composto título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm-0,01 (s,
 9H), 2,67 (s, 2H), 7,33-7,41 (m, 2 H), 7,42-7,49 (m, 1H),
 7,79-7,85 (m, 2H).

25 Exemplo 4C2-fenil-2-(trimetilsilil)but-3-em-2-ol

O Exemplo 4B (422 mg, < 2,3 mmol) em 4,5 mL de
 éter foi resfriado a 0°C. Então, solução de vinil brometo de

magnésio (1M em tetraidrofurano, 4,4 mL) foi adicionado à solução. Depois da reação ocorrida, uma solução saturada de NH_4Cl foi adicionada e a mistura foi extraída com éter (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados, e concentrados. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (eluindo com 5-10% acetato de etila/hexano) para dar o composto título (328 mg, 65% duas etapas). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,01 (s, 9 H), 1,51 (d, $J=14,7$ Hz, 1 H), 1,58 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 5,17 (dd, $J=10,61$, 1,25 Hz, 1 H), 5,35 (dd, $J=17,16$, 0,94 Hz, 1 H), 6,34 (dd, $J=17,16$, 10,61 Hz, 1 H), 7,30-7,37 (m, 1 H), 7,39-7,46 (m, 2 H), 7,53-7,59 (m, 2 H).

Exemplo 4D

(1-metilenoprop-2-enil)benzeno

O Exemplo 4C (409 mg, 1,85 mmol) foi misturado em 4 mL de ácido acético saturado com acetato de sódio e então aquecida a 60°C . Depois de agitação por 45 minutos a 60°C , a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e então adicionada em uma mistura de NaHCO_3 saturado e éter. A mistura foi extraída com éter (3x). O extrato orgânico combinado foi seco (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada para dar o produto título (167 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,14-5,34 (m, 4 H), 6,62 (dd, $J=17,29$, 11,19 Hz, 1 H), 7,29-7,37 (m, 5 H).

Exemplo 4E

Composto trans-1-cloro-2-[-6-nitro-4-fenilcicloex-3-en-1-il] benzeno com trans-1-cloro-2-[6-nitro-3-fenilcicloex-3-en-1-il]benzeno

O Exemplo 4D (104 mg, 0,8 mmol), 2-cloro- β -

nitroestireno (124 mg, 0,67 mmol) e 1,2 mL de tolueno foram misturados em um tubo de reação pressurizado. O tubo foi aquecido a 125°C e agitado por dois dias. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada, e então purificada por cromatografia de coluna (eluindo com 10% acetato de etila/hexanos) para gerar o composto título como uma mistura (126 mg, 60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,5 e 2,7 (m, 1 H), 2,75-3,07 (m, 2 H), 3,2-3,3 e 3,1-3,15 (m, 1 H), 4,07-4,35 (m, 1 H), 5,16-5,35 (m, 1 H), 6,11 e 6,18 (m, 1 H), 7,16-7,29 (m, 3 H), 7,29-7,42 (m, 6 H).

Exemplo 4F

Composto trans-6- (2-clorofenil)-3-fenilcicloex-3-en-1-amina com trans-6-(2-clorofenil)-4-fenilcicloex-3-en-1-amina

Ao Exemplo 4E (110 mg, 0,35 mmol), pó de zinco (106 mg, 7 eq.) em 2 mL de metanol, 1 mL de 1,4-dioxano, 2 mL de HCl 6N foram adicionados. A mistura foi então aquecida a 75°C. Depois da reação ocorrida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa, eluindo com 0-70% acetoni-trila/água com 0,1% ácido trifluoracético para dar o produto título. ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,40-2,61 (m, 1 H), 2,62-3,01 (m, 3 H), 3,62-3,84 (m, 1 H), 3,91-4,11 (m, 1 H), 6,29 e 6,14 (dd, m, 37: 63, 1 H), 7,20-7,39 (m, 4 H), 7,39-7,47 (m, 3 H), 7,48-7,57 (m, 2 H). EM (DCI) m/z 284/286 (M+H)⁺.

Exemplo 5

trans-6-(2,4)-diclorofenil)-3-fenilciloex-3-en-1-

amina com trans-6-(2,4)-diclorofenil)-4-fenilcicloex-3-en-1-
amina

O composto título foi sintetizado pela substituição de 2-cloro- β -nitroestireno no Exemplo 4E com 2,4-
5 dicloro- β -nitroestireno como uma mistura. ^1H RMN (500 MHz, DMSOd6) δ ppm 2,09-2,30 (m, 1 H), 2,32-2,49 (m, 1 H), 2,53-2,81 (m, 2 H), 3,13-3,4 (m, 2 H), 6,17 (d, $J=2,18$ Hz, 1 H), 7,20-7,37 (m, 3,35 H), 7,38-7,47 (m, 3 H), 7,47-7,55 (m, 1 H), 7,59 (dd, $J=3,74, 2,18$ Hz, 0,65 H). EM (DCI) m/z 318
10 (M+H) $^+$.

Exemplo 6

trans-6-(2,4)-clorofenil)-3-(2,4)-metoxifenil) ci-
cloex-3-en-1-amina com trans-6-{2-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)
cicloex-3-en-1-amina

15 Exemplo 6A

1,1-dióxido de 3-(4-metoxifenil)-2,3-diidrotiofeno

Borato de 4-Metoxifenildiazônio (688 mg, 3,1 mmol), 2,5-diidrotiofeno-1,1-dióxido (465 mg, 3,94 mmol), e acetato de paládio(II) (20,8 mg, 3 mol%) foram misturados em
20 6 mL de metanol e então aquecidos a refluxo. Duas porções adicionais da borato de diazônio (300 mg e 400 mg) com 20 mg de acetato de paládio(II) foram adicionadas depois de uma hora e cinco horas, respectivamente. Depois de agitação durante a noite a refluxo, a mistura reacional foi resfriada à
25 temperatura ambiente, concentrada, e purificada por cromatografia de coluna (eluindo com 40-45% acetato de etila/hexano) para dar o composto título (644 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,14 (dd, $J=13,90, 4,75$ Hz, 1 H), 3,69

(dd, $J = 13,73, 8,65$ Hz, 1 H), 3,80 (s, 3H), 4,25-4,35 (m, 1 H), 6,65-6,78 (m, 2 H), 6,89 (d, $J = 8,48$ Hz, 2 H), 7,15 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H). EM (DCI) m/z 242 ($M+NH_4$)⁺.

Exemplo 6B

5 1,1-dióxido de 3-(4-metoxifenil)-2,5-diidrotiofeno

O Exemplo 6A (617 mg) foi misturado com 10 mL de CH_2Cl_2 e 3,75 mL de trietil amina e então aquecido a refluxo e agitado por seis horas e meia. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada para dar o composto título.

10 ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,83 (s, 3 H), 3,97-4,04 (m, 2 H), 4,11 (q, $J = 1,58$ Hz, 2 H), 6,18-6,25 (m, $J = 1,86, 1,86$ Hz, 1 H). 6,91 (d, $J = 8,82$ Hz, 2 H), 7,30 (d, $J = 8,82$ Hz, 2 H).

Exemplo 6C

15 Composto trans-1- cloro-2- [3- (4-metoxifenil) -6-nitrocicloex-3-en-1-il] benzeno com trans-1- cloro-2- [4-(4-metoxifenil)-6-nitrocicloex-3-en-1-il]benzeno

O Exemplo 6B (258 mg, 1,04 mmol), diidroquinona (5 mg), e 2-cloro- β -nitroestireno (136 mg, 0,74 mmol) foram

20 misturados em 2 mL de tolueno em um tubo de reação pressurizado. O tubo foi aquecido a 125°C durante a noite. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada, e então purificada por cromatografia de coluna (eluindo com 10% acetato de etila/hexano) para dar o composto título (178 mg).

25 ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,31-2,72 (m, 1 H), 2,71-2,87 (m, 0,34 H), 2,87-3,03 (m, 2 H), 3,04-3,28 (m, 1,66 H), 3,81 e 3,83 (s, 3 H), 4,09-4,34 (m, 1 H), 5,13-5,36 (m, 1 H), 6,02 e 6,09 (m, 1 H), 6,82-6,94 (m, 2 H), 7,16-7,44 (m, 6

H). EM (DCI) m/z 361 ($M+NH_4$)⁺.

Exemplo 6D

trans-6-(2-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)cicloex-3-en-1-amina e trans-6-(2-clorofenil)-3-(4-metoxifenil) ciclo-
 5 ex-3-en-1-amina

O Exemplo 6C (163 mg, 0,47 mmol) e pó de zinco (310 mg, 10 eq.) foram misturados em 2 mL de 1,4-dioxano. Então 1,5 mL de HCl 6N foram adicionados. A mistura foi aquecida a 70°C e agitada por uma hora. A mistura foi então
 10 resfriada à temperatura ambiente, vertido em uma mistura de NaHCO₃ saturado e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas, e concentradas para dar o composto título. ¹H RMN
 15 (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,13-2,28 (m, 0,62 H), 2,33-2,93 (m, 3,4 H), 3,33-3,52 (m, 2 H), 3,79 e 3,77 (s, 3 H), 5,99-6,12 (m, 1 H), 6,81-6,93 (m, 2 H), 7,18-7,41 (m, 4 H), 7,40-7,50 (m, 2 H). EM (DCI) m/z 314 ($M+H$)⁺.

Exemplo 7

20 4-([trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-fenilcicloex-1-en-1-il]metoxi)benzonitrila

Exemplo 7A

trans-3-(2,4-diclorofenil)-4-nitrocicloexanona

Em um tubo de alta pressão, 2,4-dicloro-β-
 25 nitroestireno (3,14 g, 14,4 mmol) e 2-trimetilsiloxi-1,3-butadieno (5 mL, 28,8 mmol) foram dissolvidos em tolueno (10 mL). O tubo foi lacrado e aquecido a 120°C por dois dias. o produto bruto foi obtido depois que o solvente foi removido

sob pressão reduzida.

A uma solução de CH_2Cl_2 (5 mL) do produto bruto à temperatura ambiente, ácido trifluoracético (5 mL) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi agitada por dez minutos e então concentrada sob pressão reduzida para dar o produto bruto como óleo marrom escuro. O resíduo foi cromatografado em uma coluna Biotage flash 40 M eluindo com hexano 70%/acetato de etila 30% para gerar o composto título (2,54g, 61%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,14-7,35 (m, 3H), 5,13-5,34 (m, 1H), 4,19-4,36 (m, 1H), 2,43-2,87 (m, 6H). EM (DCI) m/z 305 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Exemplo 7B

trans-2-bromo-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-1-eno-1-carbaldeído

A uma solução fria (0°C) De CH_2Cl_2 (30 mL) e N,N-dimetilformamida (2,33 mL, 30 mmol), PBr_3 (2,36 mL, 25 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi agitada a 0°C por uma hora e então o Exemplo 7A (2,88 g, 10 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado por gotejamento. A reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Foi cuidadosamente interrompida com gelo, basificada com NaHCO_3 sólido até o pH ter alcançado 7, e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas combinadas de acetato de etila foram lavadas com água e salmoura, secas sobre sulfato de sódio, filtrada, concentradas sob pressão reduzida, e purificadas por cromatografia flash com acetato de etila 30%/hexano para fornecer o composto título (1,3 g, 34%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,03 (s, 1H), 7,38-7,50

(m, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 5,02-5,16 (m, 1H), 4,17-4,32 (m, 1H), 2,80-3,35 (m, 4H). EM (DCI) m/z 397 (M+H)⁺.

Exemplo 7C

5 [trans-2-bromo-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-1-en-1-il]metanol

A uma solução fria (0°C) de etanol/2-propanol (3 mL/3 mL) de Exemplo 7B (758 mg, 2 mmol) sob fluxo de N₂, NaBH₄ (80 mg, 2,1 mmol) foram adicionados. A mistura reacio-
10 nal foi agitada e a temperatura foi deixada aumentar de 0°C à temperatura ambiente durante duas horas. A solução foi tratada com NH₄Cl saturado, e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e então filtrada. O filtrado foi concen-
15 trado sob pressão reduzida e então purificado por cromatografia flash com acetato de etilã 30%/hexano para fornecer o composto título (642 mg, 84%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39-7,51 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,11-7,22 (m, 1H), 5,04-5,20 (m, 1H), 4,31-4,45 (m, 2H), 4,14-4,27 (m, 1H),
20 2,59-3,32 (m, 4H). EM (DCI) m/z 399 (M+H)⁺.

Exemplo 7D

[trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitro-2-fenilcicloex-1-en-1-il]metanol

Em um tubo de alta pressão, Exemplo 7C (114 mg, 0,3 mmol), ácido fenilborônico (44 mg, 0,45 mmol), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (11 mg, 0,015 mmol) e Na₂CO₃ 2N (0,3 mL, 0,6 mmol) foram dissolvidos em uma mistu-
25 ra de 1,2-dimetoxietano/etanol/H₂O (1,4 mL/0,4 mL/0,6 mL). O

tubo foi lacrado, aquecido a 85°C e agitado por quatro horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de Celite, e lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia flash, eluindo com acetato de etila 30%/hexano para fornecer o composto título (82 mg, 73%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,09-7,51 (m, 8H), 5,15-5,31 (m, 1H), 4,12-4,28 (m, 1H), 4,00-4,14 (m, 2H), 2,95-3,17 (m, 2H), 2,77-2,90 (m, 1H), 2,40-2,60 (m, 1H). EM (DCI) m/z 395 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 7E

4-([trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitro-2-fenilcicloex-1-en-1-il]metóxi)benzonitrila

Em um tubo de alta pressão, o Exemplo 7D (52 mg, 0,137 mmol), 4-cianofenol (21 mg, 0,172 mmol), trifenilfosfina (58 mg, 0,22 mmol) e azodicarboxilato de di-t-butila (51 mg, 0,22 mmol) foram dissolvidos em tolueno (1 mL). O tubo agitado foi lacrados e aquecido a 85°C durante a noite. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia flash (eluindo com acetato de etila 30%/hexano para fornecer o composto título (45 mg, 68%)). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,48-7,59 (m, 2H), 7,29-7,45 (m, 4H), 7,21-7,28 (m, 4H), 6,74-6,89 (m, 2H), 5,18-5,31 (m, 1H), 4,38-4,55 (m, 2H), 4,16-4,30 (m, 1H), 3,01-3,15 (m, 2H), 2,82-2,99 (m, 1H), 2,47-2,65 (m, 1H). EM (ESI) m/z 478 (M+H)⁺.

Exemplo 7F

4-([trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-fenilcicloex-

1-en-1-il]metóxi)benzonitrila

A uma solução de Exemplo 7E (42 mg, 0,088 mmol) em uma mistura de metanol/ácido acético (0,75 mL/0,75 mL), pó de Zn (57 mg, 0,88 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por trinta minutos, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e ácido trifluoracético 0,1% para fornecer o composto título (30 mg, 76%)). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,44-7,53 (m, 2H), 7,24-7,39 (m, 4H), 7,12-7,23 (m, 4H), 6,68-6,82 (m, 2H), 4,40-4,51 (m, 1H), 4,27-4,40 (m, 1H), 2,68-2,88 (m, 2H), 2,45-2,64 (m, 2H). EM (ESI) m/z 449 (M+H)⁺.

Exemplo 8

15 4- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metóxi)benzonitrila

Exemplo 8A

[trans-4- (2,4-diclorofenil) -5-nitro-2-piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metanol

20 Em um tubo de alta pressão, o Exemplo 7C (485 mg, 1,27 mmol), 3-piperidina ácido borônico (233 mg, 1,91 mmol), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (45 mg, 0,064 mmol), e Na₂CO₃ 2N (1,27 mL, 2,54 mmol) foram dissolvidos em mistura de 1,2-dimetoxietano/etanol/H₂O (5,6 mL/1,6 mL/2,4 mL). O tubo foi lacrado, aquecido a 85°C, e agitado durante a noite. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de Celite, e lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e pu-

25

rificado por cromatografia flash (eluindo com acetato de etila 30%/hexano) para fornecer o composto título (310 mg, 64%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,28-7,74 (m, 7H), 5,16-5,30 (m, 1H), 4,11-4,31 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 2H), 2,98-3,21 (m, 2H), 2,73-2,88 (m, 1H), 2,38-2,60 (m, 1H). EM (DCI) m/z 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 8B

4-([trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitro-2-piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metóxi)benzonitrila

10 Em um tubo de alta pressão, Exemplo 8A (52 mg, 0,137 mmol), 4-cianofenol (21 mg, 0,172 mmol), trifenilfosfina (58 mg, 0,22 mmol) e azodicarboxilato de di-*t*-butila (51 mg, 0,22 mmol) foram dissolvidos em tolueno (1 mL). O tubo agitado foi lacrado e aquecido a 85°C durante a noite.

15 A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia flash (eluindo com acetato de etila 30%/hexano) para fornecer o composto título (43 mg, 68%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,61-7,76 (m, 2H), 7,35-7,61 (m, 7H), 6,78-7,00 (m, 2H), 5,22-5,35 (m, 1H), 4,35-4,48 (m, 2H), 4,19-4,31 (m, 1H), 3,07-3,20 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 2,50-2,67 (m, 1H). EM (ESI) m/z 480 ($\text{MH}-\text{H}$) $^+$.

Exemplo 8C

25 4-([trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metoxii benzonitrila

A uma solução de Exemplo 8B (40 mg, 0,083 mmol) em uma mistura de metanol/ácido acético (0,5 mL/0,5 mL), pó de Zn (54 mg, 0,83 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente.

A mistura reacional foi agitada por trinta minutos, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetoni-trila/água e ácido trifluoracético 0,1%) para fornecer o
 5 composto título (20 mg, 53%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,34-7,54 (m, 2H), 6,25-6,98 (m, 9H), 5,82-5,96 (m, 2H), 5,73-5,83 (m, 1H), 3,30-3,47 (m, 1H), 1,28-1,80 (m, 4H). EM (ESI) m/z 450 (M+H) $^+$.

Exemplo 9

10 3-{[5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metóxi}benzoato de trans-metila

Exemplo 9A

3-{[trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitro-2-piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metóxi}benzoato de metila

15 Em um tubo de alta pressão, Exemplo 8A (52 mg, 0,137 mmol), metil éster de ácido 3-hidróxi-benzóico (27 mg, 0,172 mmol), trifenilfosfina (58 mg, 0,22 mmol) e azodicarboxilato de di-*t*-butila (51 mg, 0,22 mmol) foram dissolvidos em tolueno (1 mL). O tubo agitado foi lacrado e aquecido a
 20 85°C durante a noite. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia flash (eluindo com acetato de etila 30%/hexano) para fornecer o composto título (39 mg, 56%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 8,41-8,73 (m, 2H), 7,14-7,75 (m, 8H), 6,95-7,10 (m, 1H), 5,18-5,35 (m, 1H), 4,36-4,51 (m, 2H), 4,19-4,33 (m, 1H), 3,87-3,92 (m, 3H), 3,04-3,18 (m, 2H), 2,79-2,96 (m, 1H), 2,49-2,65 (m, 1H). EM (ESI) m/z 513 (M+H) $^+$.

Exemplo 9B

3- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metóxi}benzoato de metila

A uma solução de Exemplo 9A (35 mg, 0,068 mmol) em
 5 mistura de metanol/ácido acético (0,5 mL/0,5 mL) pó de Zn
 (45 mg, 0,68 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A
 mistura reacional foi agitada por trinta minutos, filtrada,
 concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromato-
 grafia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetoni-
 10 trila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o
 composto título (25 mg, 76%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 ppm 8,54-8,72 (m, 1H), 7,89-8,11 (m, 2H), 6,96-7,72 (m, 8H),
 4,46-4,58 (m, 2H), 3,80-3,87 (m, 4H), 3,59-3,72 (m, 1H),
 2,53-2,88 (m, 4H). EM (ESI) m/z 483 (M+H)⁺.

15 Exemplo 10

trans-6-(2,4-diclorofenil)-4-piridin-3-il-3-[(piridin-4-ilóxi)metil]cicloex-3-en-1-amina

Exemplo 10A

3-{trans-5-(2,4-diclorofenil)-4-nitro-2-[piridin-4-ilóxi)metil]cicloex-1-en-1-il}piperidina

20

A um tubo de alta pressão, Exemplo 8A (52 mg, 0,137 mmol), 4-hidróxi-piperidina (17 mg, 0,172 mmol), tri-
 fenilfosfina (58 mg, 0,22 mmol) e azodicarboxilato de di-t-
 butila (51 mg, 0,22 mmol) foram dissolvidos em tolueno (1
 25 mL). O tubo agitado foi lacrado e aquecido a 85°C durante a
 noite. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambi-
 ente, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cro-
 matografia flash(eluindo com acetato de etila 30%/hexano)

para fornecer o composto título (30 mg, 48%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,49-8,81 (m, 4H), 7,68-7,84 (m, 1H), 7,40-7,61 (m, 2H), 7,11-7,35 (m, 4H), 5,21-5,41 (m, 1H), 4,60-4,76 (m, 2H), 4,21-4,37 (m, 1H), 2,84-3,29 (m, 4H). EM (ESI) m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 10B

trans-6-r2,4-diclorofenil)-4-piridin-3-il-3-[(piridin-4-ilóxi)metil]cicloex-3-en-1-amina

A uma solução de Exemplo 10A (25 mg, 0,055 mmol) em mistura de metanol/ácido acético (0,5 mL/0,5 mL), pó de Zn (36 mg, 0,55 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por trinta minutos, filtrada, concentrada sob pressão reduzida, e purificado por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetoneitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título 9 (15 mg, 64%). ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,46-8,81 (m, 3H), 7,35-8,25 (m, 8H), 4,64-4,83 (m, 2H), 3,57-3,75 (m, 2H), 2,50-2,97 (m, 4H). EM (ESI) m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 11

ácido 1-{[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-4-carboxílico

Exemplo 11A

[trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-1-en-1-il]metanol

Em um tubo de alta pressão bem agitado, Exemplo 7C (380 mg, 1,06 mmol), ácido fórmico (0,08 mL, 2,12 mmol), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (38 mg, 0,053 mmol) e tributilamina (0,76 mL, 3,18 mmol) foram dissolvidos

em N,N-dimetilformamida (2 mL). O tubo agitado foi lacrado e aquecido a 80°C durante a noite. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de Celite e então extraída com acetato de etila. A combinados acetato de etila solução foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia flash (eluindo com acetato de etila 30%/hexano) para fornecer o composto título (210 mg, 80%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35-7,46 (m, 1H), 7,13-7,30 (m, 2H), 5,75-5,88 (m, 1H), 5,03-5,18 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 2H), 3,98-4,09 (m, 1H), 2,51-3,04 (m, 4H). EM (DCI) m/z 319 (M+NH₃)⁺.

Exemplo 11B

1- {[trans-4- (2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-1-en-1-il]metil}piperidina-4-carboxilato de etila

A uma solução fria (0°C) de CH₂Cl₂ (1 mL) de Exemplo 11A (61 mg, 0,2 mmol), cloreto de metanosulfonila (0,017 mL, 0,22 mmol) e trietilamina (0,035 mL, 0,25 mmol) foram adicionados. Depois de ser agitada a 0°C por cinco minutos, mais trietilamina (0,035 mL, 0,25 mmol) e isonipecotato de etila (0,037 mL, 0,24 mmol) foram adicionados à mistura reacional. A reação foi agitada de 0°C à temperatura ambiente durante a noite, foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (65 mg, 73%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35-7,42 (m, 1H),

7,16-7,25 (m, 2H), 5,64-5,80 (m, 1H), 4,99-5,15 (m, 1H), 4,08-4,21 (m, 2H), 3,93-4,07 (m, 1H), 2,11-3,05 (m, 1H), 1,74-2,01 (m, 4H), 1,19-1,32 (m, 3H). EM (ESI) m/z 441 (M+H)⁺.

Exemplo 11C

5 1- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-4-carboxilato de etila

A uma solução de Exemplo 11B (60 mg, 0,136 mmol) em mistura de metanol/ácido acético (0,5 mL/0,5 mL), pó de Zn (89 mg, 1,36 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente.

10 A mistura reacional foi agitada por trinta minutos, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (50 mg, 89%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ

15 ppm 7,85-8,03 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,46-7,61 (m, 2H), 5,97-6,16 (m, 1H), 4,02-4,22 (m, 2H), 3,65-3,95 (m, 3H), 2,82-3,04 (m, 2H), 1,68-2,69 (m, 13H), 1,12-1,29 (m, 3H). EM (ESI) m/z Todos (M+H)⁺.

Exemplo 11D

20 ácido 1- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-4-carboxílico

A uma solução de Exemplo 11C (36 mg, 0,088 mmol) em mistura de tetraidrofurano/H₂O (0,3 mL/0,15 mL), LiOH (23 mg, 0,53 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante a noite. Foi acidificada com HCl 2N em éter até pH=3 e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título-

lo (25 mg, 75%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,90-8,07 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,47-7,58 (m, 2H), 6,01-6,14 (m, 1H), 3,66-3,96 (m, 2H), 2,57-3,04 (m, 4H), 1,65-2,46 (m, 9H). EM (ESI) m/z 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Exemplo 12

N-([trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil)-3-cloro-4-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxamida

Exemplo 12A

10 metanosulfonato de [trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-1-en-1-il]metila

A uma solução fria (0°C) de CH_2Cl_2 (20 mL) solução de Exemplo 11A (1,56 g, 5,17 mmol), cloreto de metanosulfonila (0,49 mL, 6,2 mmol) e trietilamina (1,8 mL, 12,91 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada de 0°C à temperatura ambiente durante a noite. Foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto título bruto. EM (DSI) m/z 397 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Exemplo 12B

20 1-[trans-4-(azidometil)-6-nitrocicloex-3-en-1-il]-2,4-diclorobenzeno

A uma solução de Exemplo 12A bruto (5,17 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 mL) NaN_3 (3,36 g, 51,7 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada sob pressão reduzida, e purificada por cromatografia flash (eluindo com acetato de etila 30%/ hexa-

no) para fornecer o composto título (1,04 g, 62% para dois etapas). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,40 (s, 1H), 7,16-7,29 (m, 2H), 5,86 (m, 1H), 5,05-5,17 (m, 1H), 3,99-4,11 (m, 1H), 3,71-3,89 (m, 2H), 2,57-2,90 (m, 4H). EM (DCI) m/z 344 (M+ NH_4) $^+$.

Exemplo 12C

[trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-1-en-1-il]metilamina

A uma solução de Exemplo 12B (700 mg, 2,14 mmol) em mistura de tetraidrofurano/ H_2O (15 mL/1,5 mL), trifenilfosfina (1,12 mg, 4,28 mmol) foi adicionada à temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida a 65°C por cinco horas. Foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida, azeotropizada com tolueno, e purificada por cromatografia flash (eluindo com 10% metanol/ CH_2Cl_2) para fornecer o composto título. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,41-7,48 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,26-5,38 (m, 1H), 3,93-4,04 (m, 1H), 3,17-3,42 (m, 4H), 2,72-2,84 (m, 2H). EM (DCI) m/z 301 (M+H) $^+$.

Exemplo 12D

3-cloro-N-([trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-1-en-1-il]metil)-4-(metilsulfonil)miofeno-2-carboxamida

A uma solução de Exemplo 12C (33 mg, 0,11 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL), cloreto de 3-cloro-4-metanosulfonil-tiofeno-2-carbonila (43 mg, 0,16 mmol) e diisopropiletil amina (0,05 mL, 0,33 mmol) foram adicionadas. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia

líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (48 mg, 84%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,39 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 5,04-5,17 (m, 1H), 3,98-4,19 (m, 3H), 3,18-3,21 (m, 3H), 2,51-2,95 (m, 3H), 2,16-2,35 (m, 1H). EM (ESI) m/z 523 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 12E

N- {[trans-5-amino-4- (2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-3-cloro-4-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxamida

10 A uma solução de Exemplo 12D (40 mg, 0,077 mmol) em mistura de metanol/ácido acético (0,5 mL/0,5 mL), pó de Zn (50 mg, 0,77 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por trinta minutos, filtrada, concentrada sob pressão reduzida, e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (25 mg, 66%). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35-7,47 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 3,82-4,06 (m, 3H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,43-2,62 (m, 2H), 2,24-2,42 (m, 2H). EM (ESI) m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 13

N- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-5-bromonicotinamida

25 Exemplo 13A

5-bromo-N- {[trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-1-en-1-il]metil}nicotinamida

A uma solução de Exemplo 12C (33 mg, 0,11 mmol) em

CH₂Cl₂ (1 mL), cloreto de 5-bromo-nictinoila (37 mg, 0,16 mmol) e diisopropiletil amina (0,05 mL, 0,33 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi concentrada sob pressão redu-
 5 zida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (38 mg, 71%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 5,82 (m,
 10 1H), 5,03-5,18 (m, 1H), 4,00-4,21 (m, 3H), 2,51-2,98 (m, 4H). EM (ESI) m/z 486 (M+H)⁺.

Exemplo 13B

N-[[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil-5-bromonicotinamida

15 A uma solução de Exemplo 12D (35 mg, 0,072 mmol) em mistura de metanol/ácido acético (0,5 mL/0,5 mL), pó de Zn (47 mg, 0,72 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por trinta minutos, filtra-
 20 da, concentrada sob pressão reduzida, e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (30 mg, 91%). ¹H RMN (400 MHz, ME₂O-D₄) δ ppm 8,96 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36-7,50 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,97-4,01 (m, 2H), 3,82-
 25 3,95 (m, 1H), 3,48-3,64 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,25-2,41 (m, 2H). EM (ESI) m/z 456 (M+H)⁺.

Exemplo 14

ácido 3- [[trans-5-amino-4- (2,4-diclorofenil)-2-

piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metoxi)benzóico

A uma solução de Exemplo 9B (18 mg, 0,037 mmol) em mistura de tetraidrofurano/H₂O (0,5 mL/0,25 mL), LiOH (9,4 mg, 0,22 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante a noite. Foi acidificada com HCl 2N em éter até o pH=3 e purificada por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (14 mg, 80%). ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 8,65-8,76 (m, 2H), 8,25-8,33 (m, 1H), 7,81-7,91 (m, 1H), 7,48-7,65 (m, 3H), 7,30-7,44 (m, 3H), 7,01-7,10 (m, 1H), 4,48-4,59 (m, 2H), 4,00-4,12 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 1H), 2,60-3,02 (m, 4H). EM (ESI) m/z 469 (M+H)⁺.

Exemplo 15

ácido 4-[(trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}amino)carbonil]benzóico

Exemplo 15A

4-[(trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-1-en-1-il]metil}amino)carbonil]benzoato de metila

A uma solução de Exemplo 12C (33 mg, 0,11 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL), metil éster de ácido 4-clorocarbonil-benzóico (33 mg, 0,16 mmol) e diisopropiletil amina (0,05 mL, 0,33 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (41 mg, 81%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06-8,10 (m, 2H),

7,86-7,92 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,15-7,26 (m, 2H),
5,73-5,82 (m, 1H), 5,02-5,13 (m, 1H), 4,01-4,13 (m, 3H),
2,50-2,95 (m, 3H). EM (ESI) m/z 463 (M+H)⁺.

Exemplo 15B

5 ácido 4-[(trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}amino)carbonil]benzóico

A uma solução de Exemplo 15A (35 mg, 0,076 mmol) em mistura de metanol/ácido acético (0,5 mL/0,5 mL), pó de Zn (49 mg, 0,76 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente.
10 A mistura reacional foi agitada por 30 minutos, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (10 mg, 32%). ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ
15 ppm 8,06-8,16 (m, 2H), 7,88-7,97 (m, 2H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 2H), 7,10-7,24 (m, 1H), 5,78-5,87 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 2H), 3,83-3,95 (m, 1H), 3,49-3,62 (m, 1H), 2,25-2,61 (m, 4H). EM (ESI) m/z 419 (M+H)⁺.

Exemplo 16

20 1-1 [trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]]metil}piperidin-4-ol

Exemplo 16A

25 1- {[trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-4-ol

A uma solução fria (0°C) de CH₂Cl₂ (1 mL) solução de Exemplo 11A (61 mg, 0,2 mmol), cloreto de metanosulfonila (0,017 mL, 0,22 mmol) e trietilamina (0,035 mL, 0,25 mmol) foram adicionados. Depois de ter sido agitada a 0°C por cin-

co minutos, mais trietilamina (0,035 mL, 0,25 mmol) e piperidin-4-ol (25 mg, 0,24 mmol) foram adicionados à mistura reacional. A reação foi deixada aquecer de 0°C à temperatura ambiente durante a noite. Foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com
 5 água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (54 mg, 69%). EM (DCI) m/z 386 (M+H)⁺.

10 Exemplo 16B

1- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-4-ol

A uma solução de Exemplo 16A (50 mg, 0,13 mmol) em mistura de metanol/ácido acético (0,5 mL/0,5 mL), pó de Zn
 15 (85 mg, 1,3 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por trinta minutos, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o
 20 composto título (35 mg, 76%). ¹H RMN (300MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,54-7,61 (m, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 6,14-6,34 (m, 1H), 3,89-4,02 (m, 1H), 3,73-3,84 (m, 1H), 3,51-3,69 (m, 1H), 2,36-3,13 (m, 3H), 1,91-2,19 (m, 1H). EM (ESI) m/z 356 (M+H)⁺.

Exemplo 17

25 ácido (3S)-1- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-3-carboxílico

Exemplo 17A

(3S)-1- {[trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-

1-en-1-il}metilpiperidina-3-carboxilato de etila

A uma solução fria (0°C) de CH₂Cl₂ (1 mL) solução de Exemplo 11A (141 mg, 0,47 mmol), cloreto de metanosulfonila (0,041 mL, 0,57 mmol) e trietilamina (0,173 mL, 1,23 mmol) foram adicionados. Depois de ter sido agitada a 0°C por cinco minutos, mais trietilamina (0,080 mL, 0,571 mmol) e nipecotato de (S)-(+)-etila (94 mg, 1,2 mmol) foram adicionados à mistura reacional. A solução foi agitada de 0°C à temperatura ambiente durante a noite. Foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada sob pressão reduzida, e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (115 mg, 55%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,40 (d, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 5,75-5,65 (m, 1H), 5,15-5,00 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,08-3,95 (m, 1H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,63-2,50 (m, 4H), 2,30-2,10 (m, 3H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,23 (t, 3H). EM (DCI) m/z 441 (M+H)⁺.

Exemplo 17B(3S)-1-{[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}piperidina-3-carboxilato de etila

A uma solução de Exemplo 17A (75 mg, 0,16 mmol) em uma mistura de metanol/ácido acético (1,0 mL/1,0 mL), pó de Zn (170 mg, 2,60 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por trinta minutos, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70%

acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (60 mg, 86%). EM (DCI) m/z 411 (M+H)⁺.

Exemplo 17C

ácido (3S)-1- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}piperidina-3-carboxílico

A uma solução de Exemplo 17B (55 mg, 0,13 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano/H₂O (1,0 mL/0,5 mL), LiOH (19 mg, 0,80 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante a noite. Foi acidificada com 2N HCl em éter até pH=3 e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (32 mg, 63%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,0-3,90 (m, 1H) 3,85-3,70 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,20-2,8 (m, 3H), 2,75-2,55 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 2H). EM (APCI) m/z 383 (M+H)⁺.

Exemplo 18

ácido (3R)-1- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}piperidina-3-carboxílico

Exemplo 18A

(3R)-1- {[trans-4-(2,4-diclorofenil)-5-nitrocicloex-1-en-1-il]metil}piperidina-3-carboxilato de etila

A uma solução fria (0°C) de CH₂Cl₂ (3 mL) solução de Exemplo 11A (150 mg, 0,50 mmol), cloreto de metanosulfonila (0,043 mL, 0,58 mmol) e trietilamina (0,173 mL, 1,23 mmol) foram adicionados. Depois de ter sido agitada a 0°C por cinco minutos, mais trietilamina (0,080 mL, 0,571 mmol)

e nipecotato de (R)-(+)-etil (94 mg, 1,2 mmol) foram adicionados à mistura reacional. A solução foi agitada e deixada aquecer de 0°C à temperatura ambiente durante a noite. Foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (125 mg, 57%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39 (d, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 5,70-5,60 (m, 1H), 5,15-5,00 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 4H), 2,30-2,15 (m, 3H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,27 (t, 3H). EM (DCI) m/z 441 (M+H)⁺.

Exemplo 18B

(3R)-1-{[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}piperidina-3-carboxilato de etila

A uma solução de Exemplo 18A (100 mg, 0,24 mmol) em uma mistura de metanol/ácido acético (1,0 mL/1,0 mL), pó de Zn (170 mg, 2,6 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (78 mg, 78%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,62 (br s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,39 (br s, 1H), 6,30-6,20 (m, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,8-3,5 (m, 4H), 3,15-2,80 (m, 4H), 2,75-2,40 (m, 3H), 2,35-

2,20 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,30 (t, 3H). EM (DCI) m/z 411 (M+H)⁺.

Exemplo 18C

ácido (3R)-1- {[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil) cicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-3-carboxílico

A uma solução de Exemplo 18B (71 mg, 0,13 mmol) em mistura de tetraidrofurano/H₂O (1,0 mL/0,5 mL), LiOH (25 mg, 1,03 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante a noite. Foi acidificada com 2N HCl em éter até pH=3 e purificada por cromatografia líquida de alta pressão (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título (35 mg, 53%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,05-3,85 (m, 1H) 3,82-3,70 (m, 2H), 3,63-3,48 (m, 1H), 3,20-2,8 (m, 3H), 2,75-2,55 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,07-1,89 (m, 2H). EM (APCI) m/z 383 (M+H)⁺.

Exemplo 19

trans-3- {[3-(trifluormetil)-5,6-diidro[1,2,4] triazol[4,3-a] pirazin-7(8H)-il] metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-3-en-1-amina

Exemplo 19A

trans-4-nitro-3-(2,4,5-trifluorfenil)cicloexanona
2,4,5-Trifluor-β-nitroestireno (7,8 g, 38,4 mmol) e 2-trimetilsiloxi-1,3-butadieno (8,18g, 57,6 mmol) foram misturados em tolueno (10 ml). A reação foi aquecida a 120°C durante a noite. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada e tratado com ácido trifluora-

cético (10 mL) e CH_2Cl_2 (10 mL) a 0°C . A solução foi agitada por 30 minutos, então NaHCO_3 saturado foi adicionado para ajustar pH (-7). A mistura foi extraída com acetato de etila (3x) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com
 5 água e salmoura, e então concentrados. Uma quantidade mínima de cloreto de metileno foi adicionada ao resíduo para induzir a cristalização. O cristais foram coletados por filtração e o líquido de origem foi submetida à cromatografia de coluna (eluindo com 25 % acetato de etila/hexano). O material
 10 recristalizado e cromatografado foi combinado para render o composto título (7,0, 70%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,29-2,82 (m, 6 H), 3,73-3,89 (m, 1 H), 5,06-5,29 (m, 1 H), 6,86-7,12 (m, 2 H). EM (ESI) m/z 214 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Exemplo 19B

15 trans-2-bromo-5-nitro-4- (2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-eno-1-carbaldeído

PBr_3 (4,56 mL, 48 mmol) foi adicionado a uma solução fria (0°C) de N,N-dimetilformamida (4,5 mL, 58,2 mmol) em CH_2Cl_2 (45 mL). A mistura foi agitada a 0°C por uma hora
 20 e então o Exemplo 19A (5,3 g, 19,4 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi resfriada a 0°C e NaHCO_3 saturado foi adicionado. Foi então extraída por CH_2Cl_2 (3X) e lavada com salmoura. A camada orgânica foi combinada, concentrada e submetida
 25 à cromatografia de coluna (eluindo com 20 % acetato de etila/hexano) para render o composto título: 2,9 g (41%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,93-3,35 (m, 4 H), 3,68-4,00 (m, $J=6,10$ Hz, 1 H), 4,85-5,23 (m, 1 H), 6,83-7,14 (m, 2 H),

10,02 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 364, 366 (M+H)⁺.

Exemplo 19C

[trans-2-bromo-5-nitro-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il]metanol

5 Ao Exemplo 19B (2 g, 5,5 mmol) em CH₂Cl₂ (12 mL), triacetoxiboroidreto de sódio (3,5 g, 16,5 mmol) foi adicionado. Depois de agitação durante a noite, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (50 mL) e NaHCO₃ saturado foram adicionados. A mistura foi extraída com acetato
10 de etila (3X). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, concentrados e purificados por cromatografia flash (eluindo com 25 % acetato de etila em hexano) para render o composto título (1,56 g, 78 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,68-3,14 (m, 4 H), 3,62-3,91 (m, 1 H), 4,36
15 (s, 2 H), 4,97-5,21 (m, 1 H), 6,84-7,10 (m, 2 H). EM (ESI) m/z 366, 368 (M+H)⁺.

Exemplo 19D

[trans-5-nitro-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metanol

20 O Exemplo 19C (2,3 g, 6,4 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL). Tributyl amina (4,6 mL, 19,3 mmol) foi adicionada seguida por HCOOH (0,6 mL, 12,8mmol). dicloreto de Bis(trifenilfosfina)paládio(II) (23 mg, 0,03 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 80°C por du-
25 rante a noite. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada, concentrada, e submetida à cromatografia de coluna (eluindo com 50 % acetato de etila/hexano) para obter o composto título (1 g, 60 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm

2,24-2,62 (m, 2 H), 2,71-2,84 (m, 3 H), 3,41-3,73 (m, 1 H), 4,96-5,21 (m, 1 H), 5,80 (d, $J=2,37$ Hz, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 6,82-7,12 (m, 2 H). EM (ESI) m/z 288 (M+H)⁺.

Exemplo 19E

5 metanosulfonato de [trans-5-nitro-4- (2,4,5-trifluor-
fenil) cicloex-1-en-1-il]metila

O Exemplo 19D (270 mg, 0,94 mmol) e trietil amina (0,33 mL, 2,35 mmol) foram misturados em CH₂Cl₂ (2 mL). A mistura foi resfriada a 0°C e cloreto de metanosulfonila
10 (0,087 mL, 1,18 mmol) foram adicionados. Foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada por uma hora. A mistura foi concentrada e submetida à cromatografia de coluna (eluindo com 40 % acetato de etila/hexano) para obter o composto título (280 mg, 82 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,41-2,65
15 (m, 2 H), 2,75-2,92 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,50-3,71 (m, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,95-5,13 (m, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 6,83-7,12 (m, 2 H). EM (ESI) m/z 366 (M+H)⁺.

Exemplo 19F

20 trans-3-{[3-(trifluormetil)-5,6-diidro[1,2,4] tri-
azol [4,3- α] pirazin-7(8H)-il]metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)
cicloex-3-en-1-amina

Etapa A

O Exemplo 19E (66mg, 0,18 mmol), 3-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazina (preparados
25 como descrito em D. Kim et al, J. Med. Chem. 2005, 48, 141-151). 41,6 mg, 0,216 mmol), e trietil amina (62,6 mL, 0,45 μ mol) foram misturados em 1 mL de cloreto de metileno e agitados por dois dias. A mistura foi então purificada por cro-

matografia flash (eluindo com 60-70% acetato de etila/hexano) para dar a nitro amina desejada.

Etapa B

O intermediário da etapa A (18,4 mg), pó de zinco
 5 (60 mg) foi misturado em 0,8 mL cada de ácido acético e metanol e então aquecido a 75°C por duas horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado e então purificado por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa (eluindo
 10 com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para dar o composto título. ¹H RMN (400MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,23-2,36 (m, 1 H), 2,46-2,55 (m, J=4,60 Hz, 2 H), 2,68 (dd, J=17,34, 4,76 Hz, 1 H), 3,03 (t, J=5,52 Hz, 2 H), 3,24-3,29 (m, 3 H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,24 (t, J=5,37 Hz, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 7,19-7,29 (m, 1 H), 7,35-7,46 (m, 1H).). EM (ESI) m/z 432 (M+H)⁺.

Exemplo 20

trans-3- [(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

20 Exemplo 20A

trans-4-bromo-3- (hidroximetil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-ilcarbamato de terc-butila

Exemplo 19C (2,5 g, 6,87 mmol) foi dissolvido em metanol (5 mL). Ácido acético (5 mL) e zinco (3,57 g, 8 eq.)
 25 foram adicionados. A mistura reacional foi aquecida a 80°C por duas horas, resfriada à temperatura ambiente, e filtrada. O filtrado foi lavado com hidróxido de amônio. A mistura foi extraída com acetato de etila (3x). O extrato orgânico

combinados foi seco sobre Na_2SO_4 , e concentrado. O concentrado foi dissolvido em tetraidrofurano (10 mL), e dicarbonato de di-terc-butila (1,43 g, 1,1 eq.) foi adicionado. Depois de trinta minutos, a mistura reacional foi concentrada e submetida à cromatografia de coluna (eluindo com 20 % acetato de etila/hexano) para dar o composto título (2,54 g, 85% para 2 etapas). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23-1,46 (s, 9 H), 2,15-2,32 (m, 1H), 2,61-2,91 (m, 3 H), 3,30 (d, $J=5,80$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 4,20-4,44 (m, 3 H), 6,81-6,97 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 436, 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 20B

trans-3-(hidroximetil)-6-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-3-en-1-ilcarbamato de terc-butila

O Exemplo 20A (2,8 g, 6,4 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL). Tributyl amina (4,6 mL, 19,3 mmol) foi adicionada seguida por HCOOH (0,6 mL, 12,8mmol). Dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (23 mg, 0,03 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 80°C por durante a noite. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada, concentrada e submetida à cromatografia de coluna (eluindo com 25 % acetato de etila/hexano) para dar o composto título (1,6 g, 70 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,21-1,43 (s, 9 H), 1,91-2,21 (m, 2 H), 2,24-2,56 (m, 3 H), 2,94-3,19 (m, 1 H), 3,97-4,04 (m, 2 H), 5,74 (s, 1 H), 6,76-6,99 (m, 1 H), 7,04-7,22 (m, $J=1,00$ Hz, 1 H). EM (ESI) m/z 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 20C

trans-3-formil-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-

1-ilcarbamato de terc-butila

O Exemplo 20B (2 g, 5,6 mmol) e periodinano de Dress-Martin (3,3 g, 8,4 mmol) foram misturados em CH₂Cl₂ (10 mL). A solução foi agitada por duas horas. A mistura foi
 5 filtrada, concentrada, e submetida à cromatografia de coluna (eluindo com 20 % acetato de etila/hexano) para obter o composto título (1,6 g, 81%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm
 1,14-1,28 (m, 9 H), 2,05-2,15 (m, 1 H), 2,57-2,73 (m, 2 H),
 3,02-3,12 (m, J=7,02 Hz, 1 H), 3,22 (d, J=7,02 Hz, 1 H),
 10 3,76-3,93 (m, J=5,49 Hz, 1 H), 6,84 (d, J=9,46 Hz, 1 H),
 6,98 (s, 1 H), 7,27-7,64 (m, 2 H), 9,48 (s, 1 H). EM (ESI)
 m/z 356 (M+H)⁺.

Exemplo 20D

trans-3-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-6-(2,4,5-
 15 trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

Etapa A

O Exemplo 20C (50 mg, 0,14 mmol) e N-acilpiperizina (0,17mmol) foram misturados em 1 mL cada de metanol e metanol tampão (pH = 4, acetato de sódio: ácido acético,
 20 1:1). A mistura foi agitada por 0,5 hora e NaCNBH₃ (25 mg, 0,19 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por duas horas, filtrada, e purificada por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa (eluindo com 0% a 70% acetoni-
 trila/ 0,1% ácido trifluoracético aquoso).

25 Etapa B

O intermediário da etapa A (50 mg) foi tratado com ácido trifluoracético/CH₂Cl₂ (1mL:1mL) e agitado por uma hora. o produto foi purificado por cromatografia líquida de

alta pressão de fase reversa (eluindo com 0% a 70% acetoni-
trila/ 0,1% ácido trifluoracético aquoso). ^1H RMN (500 MHz,
metanol- d_4) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 2,34-2,52 (m, 1 H), 2,51-
2,64 (m, 2 H), 2,72 (dd, $J=16,78$, 5,19 Hz, 1 H), 3,28-3,43
5 (m, 6 H), 3,72-3,94 (m, 5 H), 6,17 (s, 1 H), 7,20-7,31 (m, 1
H), 7,34-7,46 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 21

trans-3-(3,4-diidroisoquinolin-2(1H)ilmetil)-6-(2,4,5-
trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

10 O composto título foi sintetizado usando o proce-
dimento como descrito no Exemplo 19F pela substituição de
1,2,3,4-tetraidroisoquinolina por 3-trifluormetil-5,6,7,8-
tetraidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazina. ^1H RMN (400 MHz,
metanol- d_4) δ ppm 2,44-2,55 (m, 1 H), 2,61 (br s, 2 H), 2,75
15 (dd, $J=16,88$, 4,91 Hz, 1 H), 3,24 (br s, 2 H), 3,32-3,40 (m,
1 H), 3,6 (muito br s, 2H), 3,86-3,92 (m, 1 H), 3,95 (s, 2
H), 4,44 (br s, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 7,20-7,36 (m, 5 H),
7,38-7,46 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 373 ($\text{MH}-\text{H}$) $^+$.

Exemplo 22

20 N- ([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]metil)-N-fenilamina

O composto título foi sintetizado usando o proce-
dimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de
anilina por N-acilpiperizina. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ
25 ppm 2,21-2,35 (m, 1 H), 2,39-2,50 (m, 2 H), 2,54-2,63 (m, 1
H) 3 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,68-3,83 (m, 3 H), 5,87 (s, 1 H),
6,70-6,82 (m, $J=8,13$, 8,13 Hz, 3 H), 7,11-7,27 (m, 3 H),
7,30-7,43 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 23

4-([trans-3-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]metil)amino)benzamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 4-aminobenzamida por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,28 (s, 1 H), 2,46 (s, 2 H), 2,52-2,62 (m, 1 H), 3,17-3,28 (m, 1 H), 3,72-3,86 (m, 3 H), 4,81 (nenhum, 12 H), 5,84 (s, 1 H), 6,63 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 7,16-7,27 (m, 1 H), 7,32-7,44 (m, 1 H), 7,68 (d, J=8,59 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z 375 (M+H)⁺.

Exemplo 24

N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]metil)-N-benzilamina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D, pela substituição de benzilamina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,30-2,72 (m, 4 H), 3,19-3,26 (m, 1 H), 3,70 (s, 2 H), 3,75-3,89 (m, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 6,06 (d, J=1,70 Hz, 1 H), 7,17-7,32 (m, 1 H), 7,33-7,45 (m, 1 H), 7,45-7,57 (m, 5 H). EM (ESI) m/z 347 (M+H)⁺.

Exemplo 25

N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-
1-en-1-il]metil)piridin-2-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 2-aminopiridina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,26-2,41 (m, 1 H), 2,39-2,52 (m, 2 H), 2,52-

2,63 (m, 1 H), 3,75-3,90 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 6,90-6,99 (m, 1 H), 7,10 (d, J=9,15 Hz, 1 H), 7,19-7,31 (m, 1 H), 7,33-7,44 (m, 1 H), 7,85-7,91 (m, J=5,76 Hz, 1 H), 7,92-8,02 (m, 1 H), 7,93-8,02 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 334 (M+H)⁺.

5

Exemplo 26

N- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-[4-(metilsulfonil)fenil]amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 4-metilsulfonilanilina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,12-2,31 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,17-3,28 (m, 1 H), 3,70-3,88 (m, 3 H), 5,85 (s, 1 H), 6,72 (d, J= 9,15 Hz, 2 H), 7,13-7,29 (m, 1 H), 7,31-7,43 (m, 1 H), 7,63 (d, J= 8,82 Hz, 2 H). EM (ESI) m/z 411 (M+H)⁺.

15

Exemplo 27

4-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil)amino)-N,N-dimetilbenzamida

Exemplo 27A

3-[(dimetilamino)carbonil]fenilcarbamato de terc-butila

ácido 3-N-BOC-aminobenzóico (200 mg, 0,84mmol), N,N-dimetilamina (2M em tetraidrofurano, 1,2 mL, 2,52 mmol), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (352 mg, 1,1 mmol), e trietilamina (0,24 mL, 1,68 mmol) foram misturados em N,N-dimetilformamida (1 mL). A mistura foi agitada por duas horas à temperatura ambiente. Água (10 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combina-

25

das foram secas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em sílica gel (eluindo com 30% acetato de etila em hexano) para render o composto título (178 mg, 80 %). ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,52 (s, 9 H), 3,00 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 7,02 (d, $J=7,46$ Hz, 1 H), 7,33 (t, $J=8,14$ Hz, 1 H), 7,42-7,49 (m, 1 H), 7,51 (t, $J=1,70$ Hz, 1 H). EM (DCI) m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 27B

3-amino-N,N-dimetilbenzamida

10 O Exemplo 27A (50 mg) foi tratado com ácido trifluoracético/ CH_2Cl_2 (1mL:1mL) e agitado por uma hora. A mistura foi concentrada à secura sob pressão reduzida para dar o composto título. ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm 3,66 (d, 6 H), 7,43 (d, $J=1,70$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J=7,80$, 2,37 Hz, 1 H), 7,52-7,58 (m, 1 H), 7,63 (d, $J=7,80$ Hz, 1 H). EM (DCI) m/z 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 27C

4-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil)amino-N,N-dimetilbenzamida

20 O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de Exemplo 27B por N-acilpiperizina. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,13-2,34 (m, $J=2,15$ Hz, 1 H), 2,39-2,50 (m, 2 H), 2,50-2,62 (m, 1 H), 2,99 (s, 6 H), 3,19-3,29 (m, 1 H), 3,70-25 3,85 (m, 3 H), 5,84 (s, 1 H), 6,64 (d, $J=8,90$ Hz, 2 H), 7,13-7,28 (m, 3 H), 7,31-7,60 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 404 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Exemplo 28

N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-

1-en-1-il}metil}-N-[2-(metilsulfonil)fenil]amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 2-metilsulfonilanilina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,43-2,50 (m, 2 H), 2,51-2,62 (m, 1 H), 3,08 (s, 3 H), 3,20-3,28 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 6,81 (t, J= 7,52 Hz, 1 H), 6,87 (d, J= 8,29 Hz, 1 H), 7,17-7,27 (m, 1 H), 7,32-7,41 (m, 1 H), 7,44-7,50 (m, 1 H), 7,71 (dd, J= 7,98, 1,53 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z 411 (M+H)⁺.

Exemplo 29

ácido 4- ([trans-5-amino-4- (2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il]metil)aminolbenzóico

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de terc-butil 4-aminobenzoato de por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,14-2,31 (m, 1 H), 2,41-2,50 (m, 2 H), 2,49-2,62 (m, 1 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,70-3,87 (m, 3 H), 5,84 (s, 1 H), 6,62 (d, J= 8,90 Hz, 2 H), 7,16-7,26 (m, 1 H), 7,31-7,42 (m, 1 H), 7,78 (d, J= 8,90 Hz, 2 H). EM (ESI) m/z 376 (M+H)⁺.

Exemplo 30

6- ([trans-5-amino-4- (2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il]metil)amino)nicotinamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 6-aminonicotinamida por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,29-2,40 (m, 1 H), 2,41-2,51 (m, 2 H),

2,52-2,63 (m, 1 H), 3,21-3,30 (m, 1 H), 3,80-3,87 (m, 1 H),
 4,07 (s, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 7,07 (d, J= 9,51 Hz, 1 H),
 7,19-7,28 (m, 1 H), 7,31-7,45 (m, 1 H), 8,28 (dd, J= 9,36,
 1,99 Hz, 1 H), 8,45 (d, J= 1,84 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z 377
 5 (M+H)⁺.

Exemplo 31

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
 1-en-1-il]metil)amino)benzamida

O composto título foi sintetizado usando o proce-
 10 dimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 3-
 aminobenzamida por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, meta-
 nol-d₄) δ ppm 2,21-2,34 (m, J= 9,51 Hz, 1 H), 2,45 (s, 2 H),
 2,57 (dd, J= 17,18, 4,91 Hz, 1 H), 3,20-3,29 (m, 1 H), 3,71-
 3,85 (m, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 6,84 (dd, J= 8,13, 1,69 Hz, 1
 15 H), 7,08-7,17 (m, 2 H), 7,17-7,26 (m, 2 H), 7,30-7,41 (m, 1
 H). EM (ESI) m/z 375 (M+H)⁺.

Exemplo 32

4-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
 1-en-1-il]metil)piperazina-1-carboxilato de etila

O composto título foi sintetizado usando o proce-
 20 dimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 1-
 etoxycarbonilpiperazina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (500
 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,28 (t, J= 7,02 Hz, 3 H), 2,38-2,48
 (m, 1 H), 2,52-2,60 (m, 2 H), 2,71 (dd, J= 16,78, 5,19 Hz, 1
 25 H), 3,20-3,29 (m, 8 H), 3,77 (s, 2 H), 3,81-3,90 (m, 1 H),
 4,18 (q, J= 7,22 Hz, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 7,20-7,31 (m, 1
 H), 7,34-7,50 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 398 (M+H)⁺.

Exemplo 33

trans-3-{[2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il] metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 19F pela substituição de 2-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,2-a]pirazina (preparado como descritos em D. Kim et al, J. Med. Chem. 2005, 48, 141-151,) por 3-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm

2,31-2,39 (m, 1 H), 2,49-2,57 (m, 2 H), 2,71 (dd, J= 17,09, 4,88 Hz, 1 H), 3,22 (t, J= 5,49 Hz, 2 H), 3,27 (dd, J= 7,48, 2,29 Hz, 1 H), 3,46 (s, 2 H), 3,79-3,87 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,19-4,24 (m, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 7,21-7,28 (m, 1 H), 7,38-7,45 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 431 (M+H)⁺.

Exemplo 34

N-[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-1,3-benzodioxol-5-ilamina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 3,4-(metilenodióxi)anilina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,23-2,39 (m, 1 H), 2,44-2,52 (m, 2 H), 2,58 (dd, J= 17,95, 5,98 Hz, 1 H), 3,17-3,27 (m, 1 H), 3,68-3,81 (m, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 5,95 (s, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 6,57 (dd, J= 8,44, 2,30 Hz, 1 H), 6,70 (d, J= 2,15 Hz, 1 H), 6,81 (d, J= 8,29 Hz, 1 H), 7,18-7,28 (m, 1 H), 7,30-7,40 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 376 (M+H)⁺.

Exemplo 35

N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-

1-en-1-il}metil}-N-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilamina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 3,4-etilenodióxi anilina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,26-2,38 (m, 1 H), 2,43-2,52 (m, 2 H), 2,59 (dd, J= 16,72, 5,68 Hz, 1 H), 3,16-3,27 (m, 1 H), 3,71-3,83 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,20-4,29 (m, 4 H), 5,97 (s, 1 H), 6,67-6,73 (m, 1 H), 6,76 (d, J= 2,45 Hz, 1 H), 6,88 (d, J= 8,59 Hz, 1 H), 7,18-7,29 (m, 1 H), 7,31-7,41 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 391 (M+H)⁺.

Exemplo 36

trans-3- [(4-fenilpiperazin-1-il) metil]-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 1-fenilpiperazina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,42-2,54 (m, 1 H), 2,53-2,62 (m, 2 H), 2,75 (dd, J= 16,88, 4,30 Hz, 1 H), 3,41-3,58 (m, 9 H), 3,84-3,90 (m, 3 H), 6,22 (s, 1 H), 6,94 (t, J= 7,36 Hz, 1 H), 7,03 (d, J= 7,98 Hz, 2 H), 7,22-7,33 (m, 3 H), 7,36-7,46 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 402 (M+H)⁺.

Exemplo 37

1- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il}metil}piperidin-4-carboxamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D, pela substituição de isonipecotamida por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,89-2,16 (m, 4 H), 2,36-2,48 (m, 1 H), 2,57

(s, 2 H), 2,69 (dd, J= 6,72, 4,76 Hz, 1 H), 2,98 (s, 1 H), 3,25-3,35 (m, 4 H), 3,62 (s, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,81-3,91 (m, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 7,18-7,35 (m, 1 H), 7,34-7,48 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 368 (M+H)⁺.

5 Exemplo 38

trans-1-{[5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-1-prolinamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 1-prolinamida por N-acilpiperizina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,00-2,16 (m, 2 H), 2,23 (d, J= 7,32 Hz, 1 H), 2,38 (s, 1 H), 2,48-2,69 (m, 3 H), 3,19-3,29 (m, 4 H), 3,55-3,97 (m, 3 H), 4,09-4,21 (m, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 7,22-7,31 (m, 1 H), 7,33-7,51 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 354 (M+H)⁺.

15 Exemplo 39

trans-5-amino-N-fenil-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-eno-1-carboxamida

Exemplo 39A

ácido trans-5-{(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-eno-1-carboxílico

Ao Exemplo 20C (1 g, 2,8 mmol) em dimetil sulfóxido (4 mL) tampão Na₂HPO₄ (pH = 7, 4 mL) foi adicionado seguido por NaClO₂ (633 mg, 7 mmol). A reação foi agitada por duas horas e então HCl 1M foi adicionado à mistura até pH -
25 2. Foi extraída com acetato de etila (3x), lavada com água e salmoura, e concentrada para dar o composto título (1 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (s, 9 H), 2,09-2,30 (m, 1 H), 2,48-2,58 (m, 2 H), 2,91-3,08 (m, 1 H), 3,72-

3,93 (m, 1 H), 6,73-6,86 (m, 2 H), 7,21-7,55 (m, J= 10,74 Hz, 2 H), 12,26 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 372 (M+H)⁺.

Exemplo 39B

trans-5-amino-N-fenil-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-eno-1-carboxamida

Etapa A

O Exemplo 39A (50 mg, 0,13mmol), anilina (0,16 mmol), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (57 mg, 0,17 mmol) e trietilamina (26 µL, 0,26 mmol) foram misturados em N,N-dimetilformamida (0,5 mL). A mistura foi agitada por duas horas à temperatura ambiente. Foi purificada por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa (eluindo com 0% a 70% acetonitrila/água com 0,1% ácido trifluoracético).

Etapa B

O intermediário da etapa A (50 mg) foi tratado com ácido trifluoracético/CH₂Cl₂ (1mL:1mL) e agitado por uma hora. O produto foi purificado por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa (eluindo com 0% a 70% acetonitrila/ 0,1% ácido trifluoracético aquoso). ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,46-2,57 (m, 1 H), 2,57-2,78 (m, 2 H), 3,03 (dd, J= 17,09, 4,58 Hz, 1 H), 3,30-3,37 (m, 1 H), 3,79-3,87 (m, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 7,12 (t, J= 7,48 Hz, 1 H), 7,23-7,30 (m, 1 H), 7,33 (t, J= 7,93 Hz, 2 H), 7,40-7,49 (m, 1 H), 7,58 (d, J= 8,54 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z 347 (M+H)⁺.

Exemplo 40

trans-5-amino-N-benzil-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-eno-1-carboxamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de benzilamina por anilina. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,37-2,50 (m, 1 H), 2,55-2,66 (m, 2 H), 2,89-3,00 (dd, $J=17,09, 4,58$ Hz, 1 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 7,19-7,32 (m, 6 H), 7,35-7,48 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 361 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 41

4-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
10 1-en-1-il]carbonil)amino)benzamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de 4-aminobenzamida por anilina. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,45-2,56 (m, 1 H), 2,64-2,77 (m, 2 H), 3,05 (dd, $J=16,42, 4,76$ Hz, 1 H), 3,31-3,38 (m, 1 H), 3,77-3,89 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 7,19-7,33 (m, 1 H), 7,40-7,50 (m, 1 H), 7,73 (d, $J=8,90$ Hz, 2 H), 7,87 (d, $J=8,90$ Hz, 2 H). EM (ESI) m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 42

2-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
20 1-en-1-il]metil)amino)benzamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 2-aminobenzamida por N-acilpiperizina. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,21-2,33 (m, 1 H), 2,46 (s, 2 H), 2,58 (dd, $J=16,42, 5,37$ Hz, 1 H), 3,19-3,29 (m, 1 H), 3,72-3,82 (m, $J=5,52$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 6,64 (t, $J=7,67$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J=7,98$ Hz, 1 H), 7,13-7,26 (m, 1

H), 7,27-7,41 (m, 2 H), 7,58 (dd, J= 7,98, 1,53 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z 375 (M+H)⁺.

Exemplo 43

trans-3-(7,8-diidro[1,3]dioxol[4,5-g]isoquinolin-
5 6(5H)ilmetil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 5,6,7,8-tetraidro-[1,3] dioxol [4,5-g] isoquinolina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,42-2,53
10 (m, 1 H), 2,60 (s, 2 H), 2,73 (dd, J=16,57, 5,22 Hz, 1 H), 3,12 (s, 2 H), 3,30-3,41 (m, 4 H), 3,84-3,94 (m, 3 H), 4,31 (s, 1 H), 5,96 (s, 2 H), 6,21 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 7,14-7,31 (m, 1 H), 7,35-7,47 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 416 (M+H)⁺.

15 Exemplo 44

2- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]metil}-1,2,3,4-tetraidroisoquinolona-7-carboxamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo 1,2,3,4-
20 tetraidro-isoquinolina-6-carboxílico ácido amida por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,42-2,56 (m, 1 H), 2,56-2,66 (m, 2 H), 2,69-2,81 (m, J=1 7,80, 4,60 Hz, 1 H), 3,33-3,41 (m, 4 H), 3,55-3,72 (m, 1 H), 3,86-3,94 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,19-
25 7,33 (m, 1 H), 7,36-7,47 (m, 2 H), 7,73-7,99 (m, 2 H). EM (ESI) m/z 416 (M+H)⁺.

Exemplo 45

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-

1-en-1-il]metil}amino)-N-isopropilbenzamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D pela substituição de 4-amino-N-isopropil-benzamida por N-acilpiperizina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,24 (d, J= 6,71 Hz, 6 H), 2,20-2,31 (m, 1 H), 2,45 (s, 2 H), 2,56 (dd, J= 16,78, 5,49 Hz, 1 H), 3,20-3,29 (m, 1 H), 3,72-3,82 (m, 3 H), 4,13-4,24 (m, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 6,79 (dd, J= 7,78, 1,98 Hz, 1 H), 6,99-7,08 (m, 2 H), 7,13-7,27 (m, 2 H), 7,32-7,41 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 418 (M+H)⁺.

Exemplo 46ácido 3- ([trans-5-amino-4- (2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il]metil}amino)benzóico

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo 3-aminobenzoato de terc-butila por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,20-2,33 (m, 1 H), 2,46 (s, 2 H), 2,58 (dd, J= 16,26, 5,22 Hz, 1 H), 3,20-3,27 (m, J= 6,44 Hz, 1 H), 3,70-3,83 (m, 3 H), 4,81 (s, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 6,82-6,90 (m, J= 7,36, 1,84 Hz, 1 H), 7,14-7,25 (m, 2 H), 7,31-7,41 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 311 (M+H)⁺.

Exemplo 47N-[3- ([trans-5-amino-4- (2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il]metil}amino)fenil]acetamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo 4-aminoacetanilida por N-acilpiperizina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,11 (s, 3 H), 2,21-2,32 (m, 1 H), 2,43-2,50

(m, $J = 5,19$ Hz, 2 H), 2,50-2,59 (m, 1 H), 3,21-3,29 (m, 1 H), 3,73-3,81 (m, 3 H), 5,87 (s, 1 H), 6,47-6,53 (m, 1 H), 6,61-6,67 (m, 1 H), 7,08 (t, $J = 8,09$ Hz, 1 H), 7,16-7,26 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,33-7,42 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 389 (M+H)⁺.

5

Exemplo 48

1-acetil-N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il]metil}indolin-6-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo 1-acetil-
 10 6-amino-2, 3-diidro-(1H)-indol por N-acilpiperizina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,22 (s, 3 H), 2,25-2,36 (m, 1 H), 2,40-2,52 (m, 2 H), 2,58 (dd, $J = 17,24, 5,03$ Hz, 1 H), 3,14-3,27 (m, 3 H), 3,73-3,90 (m, 3 H), 4,13 (t, $J = 8,39$ Hz, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 6,82 (dd, $J = 8,54, 1,53$ Hz, 1 H), 6,92
 15 (s, 1 H), 7,18-7,28 (m, 1 H), 7,29-7,40 (m, 1 H), 8,03 (d, $J = 8,54$ Hz, 1 H). EM (ESI) m/z 416 (M+H)⁺.

Exemplo 49

1-[3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il]metil)amino)fenil]etanona

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo 3'-aminoacetofenona por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,14-2,34 (m, $J = 9,21$ Hz, 1 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,52-2,62 (m, 4H), 3,20-3,27 (m, 1 H), 3,72-3,84 (m, 3
 25 H), 5,87 (s, 1 H), 6,80-6,93 (m, 1 H), 7,16-7,29 (m, 4 H), 7,30-7,40 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 374 (M+H)⁺.

Exemplo 50

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-

1-en-1-il]metil)amino)-N-metilbenzamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo 3-aminobenzoilmetilamida por N-acilpiperizina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,28 (s, 1 H), 2,38-2,49 (m, 2 H), 2,56 (dd, J= 16,78, 5,49 Hz, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 3,21-3,28 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 6,79 (dd, J= 8,09, 2,29 Hz, 1 H), 7,00 (d, J= 7,63 Hz, 1 H), 7,07 (d, J= 1,83 Hz, 1 H), 7,13-7,26 (m, 2 H), 7,29-7,45 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 390 (M+H)⁺.

Exemplo 512-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-7-carbonitrila

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo 7-ciano-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,42-2,68 (m, 3 H), 2,75 (dd, J=16,94, 5,03 Hz, 1 H), 3,34-3,40 (m, 6 H), 3,62 (dd, J=14,49, 7,48 Hz, 2 H), 3,84-3,94 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,40-4,58 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 7,22-7,32 (m, 1 H), 7,38-7,45 (m, 1 H), 7,48 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,61-7,74 (m, 2 H). EM (ESI) m/z 398 (M+H)⁺.

Exemplo 52ácido [3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil)amino)fenil]acético

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo ácido (3-aminofenil)acético por N-acilpiperizina. ¹H RMN (500 MHz,

metanol-d₄) δ ppm 2,14-2,32 (m, 1 H), 2,36-2,50 (m, 2 H), 2,56 (dd, J=16,48, 5,49 Hz, 1 H), 3,20-3,27 (m, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 3,71-3,80 (m, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 6,54-6,68 (m, 3 H), 7,09 (t, J=7,78 Hz, 1 H), 7,17-7,26 (m, 1 H), 7,32-7,42 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 391 (M+H)⁺.

Exemplo 53

N- ([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil)-N-[3-metóxi-5-(trifluormetil)fenil]amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo 3-metóxi-5-(trifluormetil)anilina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,26 (d, J= 10,07 Hz, 1 H), 2,35-2,52 (m, 2 H), 2,58 (dd, J= 17,24, 5,34 Hz, 1 H), 3,17-3,26 (m, 1 H), 3,72-3,82 (m, 6 H), 5,86 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 7,16-7,27 (m, 1 H), 7,33-7,42 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 431 (M+H)⁺.

Exemplo 54

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil)amino)benzonitrila

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo 3-aminobezonitrila por N-acilpiperizina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,11-2,31 (m, J= 16,78, 9,46 Hz, 1 H), 2,46 (s, 2 H), 2,56 (dd, J= 16,78, 4,88 Hz, 1 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,68-3,84 (m, 3 H), 5,84 (s, 1 H), 6,82-6,94 (m, 3 H), 7,17-7,27 (m, 2 H), 7,32-7,42 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 358 (M+H)⁺.

Exemplo 55

N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-

1-en-1-il]metil}-N-(3-metilfenil)amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo m-toluidina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄)

5 δ ppm 2,25 (s, 3 H), 2,40-2,49 (m, 3 H), 2,51-2,65 (m, 1 H),
 3,15-3,26 (m, 1 H), 3,68-3,82 (m, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 6,50-
 6,62 (m, J= 6,10 Hz, 3 H), 7,05 (t, J= 8,14 Hz, 1 H), 7,15-
 7,29 (m, 1 H), 7,30-7,44 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 347 (M+H)⁺.

Exemplo 56

10 N- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
 1-en-1-il]metil}-N-(3-clorofenil)amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo 3-cloroanilina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-

15 d₄) δ ppm 2,27 (s, 1 H), 2,39-2,48 (m, 2 H), 2,56 (dd, J= 17,18, 6,14 Hz, 1 H), 3,16-3,28 (m, 1 H), 3,70-3,82 (m, 3 H), 5,84 (s, 1 H), 6,47-6,64 (m, 3 H), 7,04 (t, J= 7,98 Hz, 1 H), 7,17-7,26 (m, 1 H), 7,29-7,44 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 367, 369 (M+H)⁺.

20 Exemplo 57

N- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
 1-en-1-il]metil}-N-(3-fluorfenil)amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 20D substituindo 3-flúor-

25 anilina por N-acilpiperizina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,17-2,32 (m, 1 H), 2,40-2,51 (m, 2 H), 2,52-2,62 (m, J=7,98 Hz, 1 H), 3,17-3,27 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 3 H), 5,84 (s, 1 H), 6,20-6,35 (m, 2 H), 6,37-6,45 (m, 1 H), 6,96-

7,12 (m, 1 H), 7,17-7,27 (m, 1 H), 7,29-7,55 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 351 (M+H)⁺.

Exemplo 58

2- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Exemplo 58A

trans-3- [(1,3-dioxo-1,3- diidro-2H- isoindol-2-ilmetil]-6- (2,4,5-trifluorfenil) cicloex-3-en-1-ilcarbamato de terc-butila

10 O Exemplo 20B (404 mg, 1,13 mmol), trifenilfosfina (455 mg, 1,6 eq.) e ftalamida (222 mg, 1,4 eq.) foram misturados em 3,5 mL de tolueno. Então, di-terc-butilazodicarboxilato (DBAD, 398 mg, 1,6 eq.) foram adicionados. O frasco reacional recebeu uma descarga de argônio e foi então aque-

15 cido a 90°C. Depois de agitação durante a noite a 90°C, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada e o óleo resultante foi purificada por cromatografia de coluna (eluindo com 20% a 40% acetato de etila em hexano) para dar o composto título (684 mg).

20 Exemplo 58B

2- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

O Exemplo 58A (35,5 mg) em 0,75 mL de CH₂Cl₂ foi tratado com 0,75 mL de ácido trifluoracético. Depois de agi-

25 tação por duas horas, a mistura foi purificada por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para dar o composto título. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm

2,22-2,32 (m, 1 H), 2,40-2,49 (m, 2 H), 2,56 (dd, $J = 17,24$, 5,03 Hz, 1 H), 3,19-3,27 (m, 1 H), 3,72-3,82 (m, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 5,83 (s, 1 H), 7,17-7,25 (m, 1 H), 7,31-7,40 (m, 1 H), 7,81-7,86 (m, 2 H), 7,86-7,92 (m, 2 H). EM (ESI) m/z 387 (M+H)⁺.

5

Exemplo 59

trans-3- fenoximetil)-6- (2,4,5-trifluorfenil) cicloex-3-en-1-amina

Etapa A

O Exemplo 20B (50 mg, 0,14 mmol), trifenilfosfina (58 mg, 0,220 mmol) e fenol (0,17 mmol) foram misturados em 1 mL de tolueno seco. Então, di-terc-butilazodicarboxilato (21 mg, 0,22 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi aquecida a 90°C por duas horas, resfriada à temperatura ambiente, e purificada por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa (eluindo com 0% a 70% acetonitrila/água com 0,1% ácido trifluoracético).

Etapa B

O intermediário a partir da etapa A (50 mg) foi tratado com ácido trifluoracético/CH₂Cl₂ (1mL:1mL) e agitado por uma hora. O produto foi purificado por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa (eluindo com 0% a 70% acetonitrila/ água com 0,1% ácido trifluoracético). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,25-2,41 (m, 1 H), 2,47-2,53 (m, 2 H), 2,69 (dd, $J = 17,95$, 5,68 Hz, 1 H), 3,22-3,30 (m, 1 H), 3,70-3,86 (m, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 6,89-6,98 (m, 3 H), 7,15-7,31 (m, 3 H), 7,35-7,45 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 334 (M+H)⁺.

Exemplo 60

trans-3-{[4-(metilsulfonyl)fenóxi]metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 59 pela substituição de 4-metilsulfonylphenol por phenol. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,29-2,44 (m, 1 H), 2,46-2,56 (m, 2 H), 2,61-2,75 (m, 1 H), 3,08 (s, 3 H), 3,22-3,30 (m, 1 H), 3,75-3,88 (m, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 6,05 (s, 1 H), 7,11-7,19 (m, 2 H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 1 H), 7,77-7,96 (m, 2 H). EM (ESI) m/z 411 (M+H)⁺.

Exemplo 61

3-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metóxi}benzamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 59 pela substituição de 3-hydroxybenzamide por phenol. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,27-2,43 (m, 1 H), 2,51 (s, 2 H), 2,66-2,75 (m, J=7,06 Hz, 1 H), 3,73-3,91 (m, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 7,08-7,17 (m, 1 H), 7,19-7,29 (m, 1 H), 7,34-7,42 (m, 2 H), 7,42-7,48 (m, 2 H). EM (ESI) m/z 377 (M+H)⁺.

Exemplo 62

2-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-carboxamida

O composto título foi sintetizado como descrito no Exemplo 39B pela substituição de amida de ácido 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-carboxylic por aniline. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,49 (s, 1 H), 2,64 (s, 2 H),

2,73-2,85 (m, 1 H), 2,99 (t, J= 5,65 Hz, 2 H), 3,31-3,40 (m, 3 H), 3,89 (t, J= 5,95 Hz, 3 H), 6,11 (s, 1 H), 7,21-7,34 (m, 2 H), 7,40-7,50 (m, 1 H), 7,65-7,76 (m, 2 H). EM (ESI) m/z 430 (M+H)⁺.

5 Exemplo 63

1- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonilipiperidina-4-carboxamida

O composto título foi sintetizado como descrito no Exemplo 39B pela substituição de isonipecotamida por anilina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,53-1,72 (m, 2 H), 1,83-1,92 (m, 2 H), 2,39-2,64 (m, 3 H), 2,75 (dd, J=17,09, 4,88 Hz, 1 H), 3,27-3,37 (m, 6 H), 3,80-3,89 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 7,14-7,31 (m, 1 H), 7,35-7,52 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 382 (M+H)⁺.

15 Exemplo 64

N- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-6-tien-3-ilpirimidin-4-amina

Exemplo 64A

20 trans-3-(aminometil)-6-(2,4,5- trifluorfenil) cicloex-3-em-1-ilcarbamato de terc-butila

Uma solução de Exemplo 58A (650 mg, 1,07 mmol) em 3 mL cada de CH₂Cl₂ e metanol foi tratada com hidrato de hidrazina (336 µL). Acetato de etila e NaOH 1M foram adicionados. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada a vácuo para dar o composto título.

Exemplo 64B

4-cloro-6-tien-3-ilpirimidina

Ácido tiofeno-3-borônico (2,6g, 20 mmol) foi com-

binado com 4,6-dicloropirimidina (3,6g, 24 mmol, 1,2 eq),
 dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (200 mg), e 3,0
 g carbonato de sódio em um frasco pressurizado resselável.
 60 mL de um solvente misturado (N,N-dimetil formami-
 5 da/dimetil éter/metanol/água 1:1:0,3:0,4 mL) foram adiciona-
 dos, e a solução foi borbulhada com nitrogênio antes de la-
 crar. A mistura reacional foi aquecida a 130°C por três ho-
 ras. A mistura reacional bruta foi resfriada, particionada
 entre água e acetato de etila. O material orgânico foi lava-
 10 do com salmoura e seco sobre sulfato de sódio. Depois de
 concentrar a meio-volume a vácuo, a pasta resultante foi
 deixada em repouso durante a noite, e então filtrada para
 coletar um sólido branco, que foi lavado com um pequeno vo-
 lume de acetato de etila. Os combinados orgânicos filtrados
 15 foram cromatografados em sílica gel (eluindo com um gradien-
 te de 0%→5%→20% acetato de etila em hexanos) para produzir
 uma segunda leva de material sólido. O rendimento combinado
 para os dois lotes foi de 1,83 g (rendimento de 46%).

Exemplo 64C

20 trans-3-{[(6-tien-2-ilpirimidin-4-il)amino]metil}-
6-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-3-en-1-ilcarbamato de terc-
butila

O Exemplo 64A (67 mg, 0,188 mmol), Exemplo 64B (50
 mg, 0,253 mmol), e diisopropiletil amina (94 µL, 0,54 mmol)
 25 foram misturados em 1,5 mL de isopropanol. O tubo reacional
 foi aquecido a 100°C e agitado por dez minutos em um reator
 de microondas. A mistura foi resfriada à temperatura ambien-
 te, e então purificada por cromatografia líquida de alta

pressão de fase reversa (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para dar o composto título (37 mg).

Exemplo 64D

5 N- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il}metil}-6-tien-3-ilpirimidin-4-amina

O Exemplo 64C (35 mg) em 0,75 mL de CH₂Cl₂ foi tratado com 0,75 mL de ácido trifluoracético. Depois de agitação por duas horas, a mistura foi purificada por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa (eluindo com 0-
10 70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para dar o composto título. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,29-2,39 (m, 1 H), 2,41-2,53 (m, 2 H), 2,58 (dd, J= 16,78, 4,88 Hz, 1 H), 3,23-3,31 (m, 1 H), 3,74-3,88 (m, 1 H), 4,26 (s, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,17-7,28 (m, 1 H), 7,32-
15 7,43 (m, 1 H), 7,62 (d, J= 5,19 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J= 5,03, 2,90 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H). EM (ESI) m/z Todos (M+H)⁺.

Exemplo 65

20 4- {[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il}metlioxilbenzamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 59 pela substituição de 4-hidroxibenzamida por fenol. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,28-2,40 (m, J= 16,78 Hz, 1 H), 2,42-2,59 (m, 2 H),
25 2,64-2,74 (m, 1 H), 3,23-3,31 (m, 2 H), 3,71-3,89 (m, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 7,01 (d, J= 8,85 Hz, 1 H), 7,17-7,30 (m, 1 H), 7,32-7,45 (m, 1 H), 7,85 (d, J= 8,85 Hz, 2 H). EM (ESI) m/z 311 (M+H)⁺.

Exemplo 66

N-(3-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metoxi}fenil)-N,N-dimetilamina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 59 pela substituição de 4-N,N'-dimetilaminofenol por fenol. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,29-2,43 (m, 1 H), 2,45-2,56 (m, 2 H), 2,70 (dd, J=16,94, 5,03 Hz, 1 H), 3,22 (s, 6 H), 3,26-3,31 (m, 1 H), 3,74-3,88 (m, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 6,93-7,01 (m, 1 H), 7,03-7,07 (m, 2 H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 7,35-7,48 (m, 2 H). EM (ESI) m/z 376 (M+H)⁺.

Exemplo 67

trans-3-[(1,3-benzodioxol-3-ilóxi)metil]-o-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 59 pela substituição de sesamol por fenol. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,23-2,40 (m, 1 H), 2,44-2,52 (m, 2 H), 2,68 (dd, J= 17,18, 5,52 Hz, 1 H), 3,20-3,29 (m, 1 H), 3,73-3,86 (m, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 5,94-5,99 (s, 2 H), 6,39 (dd, J= 8,29, 2,45 Hz, 1 H), 6,53 (d, J= 2,46 Hz, 1 H), 6,70 (d, J= 8,29 Hz, 1 H), 7,08-7,30 (m, 1 H), 7,32-7,45 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 377 (M+H)⁺.

Exemplo 68

trans-3-{[2-(metilsulfonil)fenoxi]metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 59 pela substituição de 2-

metilsulfonilfenol por fenol. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,34-2,47 (m, 1 H), 2,48-2,60 (m, 2 H), 2,78 (dd, $J=17,03, 5,06$ Hz, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,26-3,30 (m, 1 H), 3,74-3,89 (m, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 7,11-7,33 (m, 3 H), 7,33-7,45 (m, 1 H), 7,63-7,72 (m, 1 H), 7,92 (dd, $J=7,83, 1,69$ Hz, 1 H). EM (ESI) m/z 412 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 69

N-(3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il]metoxi}fenil)acetamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 59 pela substituição de 3-acetamidofenol por fenol. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,12 (s, 3 H), 2,24-2,41 (m, $J=9,82$ Hz, 1 H), 2,47-2,55 (m, 2 H), 2,67 (dd, $J=16,72, 5,06$ Hz, 1 H), 3,26-3,29 (m, 1 H), 3,73-3,87 (m, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 6,69 (dd, $J=8,13, 1,99$ Hz, 1 H), 6,84-6,95 (m, 1 H), 7,11-7,27 (m, 2 H), 7,34-7,45 (m, 1 H), 7,48 (t, $J=2,15$ Hz, 1 H). EM (ESI) m/z 391 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 70

ácido 3-([trans -5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il]metóxi)-4-fluorbenzóico

Exemplo 70A

4-flúor-3-hidroxibenzoato de terc-butila

Ácido 4-Flúor-3-hidroxibenzóico (500 mg, 3,2 mmol) foi agitado em tolueno (4 mL) e aquecido a 80°C. N,N-dimetilformamida di-t-butil acetal (1,9 ml, 7,97 mmol) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada por 2 horas a, e então concentrada. Foi purificada por cromatografia de co-

luna (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para dar o composto título (300 mg, 44 %). EM (DCI) m/z 213 (M+H)⁺.

Exemplo 70B

5 ácido 3- {[trans-5-amino-4- (2,4,5- trifluorfenil) cicloex-1-en-1-il}metoxi)-4-fluorbenzóico

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 59 pela substituição de Exemplo 70A por fenol. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm
 10 2,36-2,46 (m, J= 17,09 Hz, 1 H), 2,44-2,56 (m, 2 H), 2,74 (dd, J= 16,63, 5,03 Hz, 1 H), 3,25-3,28 (m, 1 H), 3,73-3,90 (m, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 6,05 (s, 1 H), 7,12-7,29 (m, 2 H), 7,34-7,44 (m, 1 H), 7,61-7,71 (m, 1 H), 7,76 (dd, J= 8,24, 1,83 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z 420 (M+H)⁺.

15 Exemplo 71

trans-3- {[2-cloro-5-(trifluormetil)fenóxi]metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 59 pela substituição de 2-
 20 cloro-5-(trifluormetil)fenol por fenol. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,32-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,60 (m, 2 H), 2,78 (dd, J= 17,09, 5,19 Hz, 1 H), 3,26-3,29 (m, 1 H), 3,75-3,90 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 6,09 (s, 1 H), 7,19-7,31 (m, 2 H), 7,34-7,45 (m, 2 H), 7,59 (d, J= 8,24 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z
 25 436, 438 (M+H)⁺.

Exemplo 72

trans-3-[(1-naftilóxi)metil]-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 59 pela substituição de 1-naftol por fenol. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,40-2,50 (m, 1 H), 2,51-2,58 (m, 2 H), 2,73 (dd, $J = 17,09, 5,19$ Hz, 1 H), 3,30-3,38 (m, 1 H), 3,65-3,99 (m, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 6,95 (d, $J = 7,67$ Hz, 1 H), 7,14-7,31 (m, 1 H), 7,32-7,53 (m, 5 H), 7,81 (d, $J = 7,36$ Hz, 1 H), 8,24 (d, $J = 7,98$ Hz, 1 H). EM (ESI) m/z 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 73

10 3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil)amino)benzamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de 3-aminobenzamida por anilina. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,47-2,60 (m, 1 H), 2,60-2,78 (m, 2 H), 3,05 (dd, $J = 46,94, 5,34$ Hz, 1 H), 3,31-3,39 (m, 1 H), 3,78-3,88 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 7,20-7,32 (m, 1 H), 7,39-7,49 (m, 2 H), 7,61 (d, $J = 7,93$ Hz, 1 H), 7,79 (dd, $J = 8,09, 1,37$ Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Exemplo 74

trans-N- [3-(acetilamino) fenil]-5-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)cicloex-1-eno-1-carboxamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de N-(3-aminofenil)acetamida por anilina. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,11 (s, 3 H), 2,38-2,54 (m, 1 H), 2,60-2,79 (m, 2 H), 3,03 (dd, $J = 18,46, 6,26$ Hz, 1 H), 3,31-3,39 (m, 1 H), 3,78-3,88 (m, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,41-

7,48 (m, 1 H), 7,49-7,56 (m, J= 2,14 Hz, 5 H). EM (ESI) m/z 403 (M+H)⁺.

Exemplo 75

trans-5- amino-N-1,3- benzodioxol -5-il-4-(2,4,5-
5 trifluorfenil)cicloex-1-eno-1-carboxamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de 3,4-(metilenodióxi)anilina por anilina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,41-2,52 (m, 1 H), 2,58-2,74 (m, 2 H), 3,01
10 (dd, J= 17,55, 5,34 Hz, 1 H), 3,31-3,36 (m, 1 H), 3,78-3,86 (m, 1 H), 5,94 (s, 2 H), 6,68-6,74 (m, 1 H), 6,78 (d, J= 8,54 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J= 8,39, 1,98 Hz, 1 H), 7,20 (d, J= 2,14 Hz, 1 H), 7,22-7,33 (m, 1 H), 7,40-7,48 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 391 (M+H)⁺.

15 Exemplo 76

6-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]carbonil)amino)nicotinamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de 6-
20 aminonicotinamida por anilina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,46-2,60 (m, J= 3,07 Hz, 1 H), 2,60-2,81 (m, 2 H), 3,07 (dd, J= 17,185 4,91 Hz, 1 H), 3,30-3,44 (m, 1 H), 3,78-3,90 (m, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,20-7,35 (m, 1 H), 7,38-7,52 (m, 1 H), 8,14-8,31 (m, 2 H), 8,83 (s, 1 H). EM (ESI) m/z
25 391 (M+H)⁺.

Exemplo 77

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]carbonil)amino)-N-metilbenzamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de 3-aminobenzoilmetilamida por anilina. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,41-2,55 (m, 1 H), 2,58-2,79 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 3,05 (dd, J= 17,09, 4,88 Hz, 1 H), 3,32-3,39 (m, 1 H), 3,77-3,89 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 7,18-7,33 (m, 1 H), 7,39-7,49 (m, 2 H), 7,53 (d, J= 7,93 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J= 7,48, 1,68 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 404 (M+H)⁺.

Exemplo 78

10 trans-3-([2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de 2-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]pirazina (preparado como descritos em D. Kim et al, J. Med. Chem. 2005, 48, 141-151) por anilina. ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,37-2,56 (m, 1 H), 2,59-2,68 (m, 2 H), 2,84 (dd, J= 16,95, 4,75 Hz, 1 H), 3,33-3,41 (m, 1 H), 3,74-3,94 (m, 1 H), 4,03-4,28 (m, 4 H), 4,87 (s, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 7,18-7,36 (m, 1 H), 7,37-7,51 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 445 (M+H)⁺.

Exemplo 79

25 trans-3-{[3-(trifluormetil)-5,6-diidro[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de 3-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4] triazol[4,3-a] pira-

zina (preparado como descritos em D. Kim et al, J. Med. Chem. 2005, 48, 141-151) por anilina. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,43-2,58 (m, 1 H), 2,59-2,70 (m, 2 H), 2,87 (dd, $J = 17,49, 4,91$ Hz, 1 H), 3,32-3,40 (m, 1 H), 3,81-3,94 (m, 1 H), 4,07-4,18 (m, 2 H), 4,31 (t, $J = 5,37$ Hz, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 7,19-7,32 (m, 1 H), 7,36-7,49 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 80

3-({[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil}amino)N,N-dimetilbenzamida

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de Exemplo 27B por anilina. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,44-2,54 (m, 1 H), 2,60-2,74 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 3,33-3,35 (m, 1 H), 3,76-3,88 (m, 1 H), 3,96-3,99 (m, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 7,17 (d, $J = 7,63$ Hz, 1 H), 7,23-7,33 (m, 1 H), 7,39-7,50 (m, 2 H), 7,65-7,70 (m, $J = 7,02$ Hz, 1 H), 7,72-7,75 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 81

trans-3-(piperidin-1-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de piperidina por anilina. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,54-1,64 (m, 4 H), 1,68-1,76 (m, 2 H), 2,36-2,50 (m, 1 H), 2,50-2,62 (m, 2 H), 2,73 (dd, $J = 17,09, 4,58$ Hz, 1 H), 3,27-3,34 (m, 1 H), 3,53-3,62 (m, 4 H), 3,73-3,93 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,21-7,31 (m, 1 H), 7,37-7,52 (m, 1 H). EM

(ESI) m/z 338 (M+H)⁺.

Exemplo 82

trans-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluor-
fenil)cicloex-3-en-1-amina

5 O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de morfolina por anilina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,33-2,67 (m, 3 H), 2,77 (dd, J= 16,72, 4,76 Hz, 1 H), 3,18-3,40 (m, 1 H), 3,60-3,72 (m, 8 H), 3,78-3,92 (m, 1 H), 6,02
10 (s, 1 H), 7,18-7,30 (m, 1 H), 7,34-7,50 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 341 (M+H)⁺.

Exemplo 83

(1R,6S)-3- {[2-(trifluormetil) -5,6- diidroimidazo
[1,2-a]pirazin-7 (8H)-il] carbonil}-6- (2,4,5-trifluorfenil)
15 cicloex-3-en-1-amina

Exemplo 83A-1

Metil(4S,5R)-5-[(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-
trifluorfenil)cicloex-1-eno-1-carboxila

Uma solução de Exemplo 39A (510mg) foi dissolvida
20 em metanol (1 mL) e CH₂Cl₂ (1 mL). Então, solução de (trime-
tilsilil)diazometano (0,4 mL, 2M em éter) foi adicionada.
Depois de dez minutos, ácido acético (0,2 mL) foi adiciona-
do. A mistura foi concentrada, filtrada através de um plugue
de sílica gel, e purificada por cromatografia (Coluna: Chi-
25 ralcel AD, Mobile Phase: hexano/etanol/metanol = 95/2,5/2,5)
para dar o composto título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (s, 9 H), 2,18-2,28 (m, 1 H), 2,41-2,50 (m, 1 H), 2,57-2,67 (m, 1 H), 2,86 (d, J= 16,48 Hz, 1 H), 3,10-3,18 (m, 1

H), 3,76 (s, 3 H), 4,02 (s, 1 H), 4,37 (d, J= 7,63 Hz, 1 H), 6,86-6,94 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H). EM (DCI) m/z 403 ($M+NH_4$)⁺.

Exemplo 83A-2

5 (4R,5S)-5- [(terc-butoxicarbonil) amino]-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-eno-1-carboxilato de metila

Uma solução de Exemplo 39A (510mg) foi dissolvida em metanol (1 mL) e CH₂Cl₂ (1 mL), e então solução de (tri-metilsilil)diazometano (0,4 mL, 2M em éter) foi adicionada.

10 Depois de dez minutos, ácido acético (0,2 mL) foi adicionado. A mistura foi concentrada, filtrada através de um plugue de sílica gel, e purificada por cromatografia (Coluna: Chiralcel AD, Mobile Phase: hexano/etanol/metanol = 95/2,5/2,5) para dar o composto título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm
15 1,31 (s, 9 H), 2,18-2,28 (m, 1 H), 2,41-2,50 (m, 1 H), 2,57-2,67 (m, 1 H), 2,86 (d, J= 16,48 Hz, 1 H), 3,10-3,18 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 4,02 (s, 1 H), 4,37 (d, J= 7,63 Hz, 1 H), 6,86-6,94 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H). EM (DCI) m/z 403 ($M+NH_4$)⁺.

Exemplo 83A-3

20 (4R,5S)-5- [(terc-butoxicarbonil) amino]-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-eno-1-carboxilato de metila

Procedimento Alternativo de Solução:

25 Uma solução de Exemplo 39A (510mg) foi dissolvida em metanol (1 mL) e CH₂Cl₂ (1 mL), e então solução de (tri-metilsilil)diazometano (0,4 mL, 2M em éter) foi adicionada. Depois de dez minutos, ácido acético (0,2 mL) foi adicionado. A solução resultante foi concentrada a vácuo e particio-

nada entre acetato de etila e bicarb. O extrato orgânico foi lavado com salmoura e seco sobre sulfato de sódio. O material bruto foi desprotegido usando o procedimento de Etapa B em Exemplo 20D; e o produto foi particionado entre bicarbonato de sódio e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O produto bruto (410 mg) foi dissolvido em 30 ml de etanol. 420 mg (0,8 eq) de dibenzoil ácido (D)-tartárico foram adicionados, e a mistura foi agitada até tornar-se homogênea. A solução resultante foi deixada em repouso durante a noite e o produto cristalino foi coletado por filtração (rendimento de 39%, ee >98%). O sólido cristalino foi dissolvido em tetraidrofurano (10 mL). Então, dicarbonato de di-terc-butila (1,1 eq.) e solução saturada de bicarbonato de sódio (5 mL) foram adicionados. Depois de trinta minutos, a mistura reacional foi concentrada e submetida à cromatografia de coluna (eluindo com 20 % acetato de etila/hexano) para dar o composto título.

Exemplo 83B-1

ácido (4S,5R)-5- [(terc-butoxicarbonil) amino]-4-(2,4,5- trifluorfenil)cicloex-1-eno-1-carboxílico

O Exemplo 83A-1 (872 mg, 2,26 mmol) em metanol (4 mL) e tetraidrofurano (4 mL) foi tratado com solução 2N de NaOH (5,6 mL) e agitada à temperatura ambiente por cinco horas. O volume da mistura foi reduzido a vácuo e a mistura resultante foi acidificada com HCl 2N. A mistura foi extraída com acetato de etila (3x). O extrato orgânico combinado foi seco (Na_2SO_4) e concentrado para dar o composto título.

Exemplo 83B-2

ácido (4R,5S)-5- [(terc-butoxicarbonil) amino]-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-eno-1-carboxílico

O Exemplo 83A-2 (872 mg, 2,26 mmol) em metanol (4 mL) e tetraidrofurano (4 mL) foi tratado com 2N NaOH solução (5,6 mL) e agitada à temperatura ambiente por cinco horas. O volume da mistura foi reduzido a vácuo e a mistura resultante foi acidificada com HCl 2N. A mistura foi extraída com acetato de etila (3x). O extrato orgânico combinado foi seco (Na₂SO₄) e concentrado para dar o composto título.

10 Exemplo 83C

(1R,5S)-3- {[2-(trifluormetil) -5,6- diidroimidazo [1,2-a]pirazin-7 (8H)-il]carbonil}-6- (2,4,5- trifluorfenil) cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado como usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de Exemplo 83B-1, por exemplo, 39A, e substituindo 2-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,2-a]pirazina (preparado como descritos em D. Kim et al, J. Med. Chem. 2005, 48, 141-151) por anilina. ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,37-2,56 (m, 1 H), 2,59-2,68 (m, 2 H), 2,84 (dd, J=16,95, 4,75 Hz, 1 H), 3,33-3,41 (m, 1 H), 3,74-3,94 (m, 1 H), 4,03-4,28 (m, 4 H), 4,87 (s, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 7,18-7,36 (m, 1 H), 7,37-7,51 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 445 (M+H)⁺.

Exemplo 84

25 (1S,6R) -3-{[2-(trifluormetil) -5,6- diidroimidazo [1,2-α]pirazin-7 (8H)-il] carbonil}-6- (2,4,5-trifluorfenil) cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi sintetizado usando procedi-

mento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de Exemplo 83B-2, por exemplo, 39A, e substituindo 2-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-imidazo [1,2-a] pirazina (preparado como descritos em D. Kim et al, J. Med. Chem. 2005, 48, 141-151,) por anilina. ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,37-2,56 (m, 1 H), 2,59-2,68 (m, 2 H), 2,84 (dd, $J=16,95$, 4,75 Hz, 1 H), 3,33-3,41 (m, 1 H), 3,74-3,94 (m, 1 H), 4,03-4,28 (m, 4 H), 4,87 (s, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 7,18-7,36 (m, 1 H), 7,37-7,51 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H). EM (ESI) m/z 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Exemplo 85

trans-3-([4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il}carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

15

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de 1-piperonilpiperazina por anilina. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,40-2,69 (m, 3 H), 2,83 (dd, $J=17,64$, 5,37 Hz, 1 H), 3,31-3,40 (m, $J=4,30$ Hz, 8 H), 3,79-3,90 (m, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 6,03 (s, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,86-6,95 (m, 1 H), 6,96-7,03 (m, 2 H), 7,19-7,31 (m, 1 H), 7,34-7,46 (m, 1 H).

20

EM (ESI) m/z 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 86

trans-3-(piperazin-1-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

25

O composto título foi sintetizado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de piperazina por anilina. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,42-2,69 (m, 3 H), 2,82 (dd, $J=17,24$, 4,73 Hz, 1 H), 3,25-3,38 (m, 5 H), 3,77-3,99 (m, 5 H), 6,12 (s, 1 H), 7,17-7,32

(m, 1 H), 7,32-7,49 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 340 (M+H)⁺.

Exemplo 87

(1S,6R)-3- ([3-(trifluormetil) -5,6-diidro [1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il] carbonil)-6-(2,4,5-trifluor-fenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de Exemplo 83B-2, por exemplo, 39A, e substituindo 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4] triazol [4,3-a] pirazina (D. Kim et al, J. Med. Chem. 2005, 48, 141-151) por anilina. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,43-2,58 (m, 1 H), 2,59-2,70 (m, 2 H), 2,87 (dd, J= 17,49, 4,91 Hz, 1 H), 3,32-3,40 (m, 1 H), 3,81-3,94 (m, 1 H), 4,07-4,18 (m, 2 H), 4,31 (t, J= 5,37 Hz, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 7,19-7,32 (m, 1 H), 7,36-7,49 (m, 1 H).

Exemplo 88

(1S,6R)-3- (1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi produzido usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de tiazolidina por anilina, e substituindo Exemplo 83B-2, por exemplo, 39A. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,44-2,53 (m, 1 H), 2,53-2,70 (m, 2 H), 2,84 (dd, J= 16,94, 5,03 Hz, 1 H), 3,09 (t, J= 6,41 Hz, 2 H), 3,31-3,37 (m, 1 H), 3,78-3,94 (m, 3 H), 4,66 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,20-7,32 (m, 1 H), 7,38-7,49 (m, 1 H). EM (ESI) m/z 343 (M+H)⁺.

Exemplo 89

(1S,6R)-3-(3,4-diidroisoquinolin-2(1H)ilcarbonil)-

6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O composto título foi produzido usando o procedimento como descrito no Exemplo 39B pela substituição de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina por anilina, e substituindo

5 Exemplo 83B-2, por exemplo, 39A. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,43-2,54 (m, 1 H), 2,54-2,69 (m, 2 H), 2,78 (d, $J = 14,34$ Hz, 1 H), 2,93 (t, $J = 5,49$ Hz, 2 H), 3,32-3,40 (m, 1 H), 3,82-3,95 (m, 3 H), 4,77 (s, 2 H), 6,09 (s, 1 H), 7,11-7,23 (m, 4 H), 7,23-7,32 (m, 1 H), 7,40-7,51 (m, 1 H).

10 EM (ESI) m/z 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 90trans-6-(2,4-diclorofenil)cicloexano-1-amina

A uma solução de Exemplo 2B (100 mg, 0,041 mmol) em 1:1 em metanol (2 mL), duas gotas de HCl concentrado e

15 paládio em carbono 10% (10 mg) foram adicionados. A solução foi borbulhada com nitrogênio e submetida a uma atmosfera de H_2 durante um período de doze horas. A solução foi filtrada através de Celite e concentrada para dar o composto título.

^1H RMN (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ ppm 7,26 (s, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 3,96-3,99 (m, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 2,94-2,96 (m, 1H),

20 2,06-2,08 (m, 1H), 1,80-1,83 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,25-1,39 (m, 3H). EM (ESI+) m/z 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 91

(1S,2R)-5-([2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo

25 [1,2- α]pirazin-7(8H)-il] carbonil}-2-(2,4,5-trifluorfenil)
cicloexanamina

O Exemplo 84 (20 mg), Pd/C 10% (30 mg) foram misturados em 2 mL de etanol e hidrogenados a 55°C sob 50 psi

de H₂ durante a noite. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa (eluindo com 0-70% acetonitrila/água e 0,1% ácido trifluoracético) para dar o composto título. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,59-1,71 (m, 1H), 1,79-1,99 (m, 4H), 2,19 e 2,37 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,12 (m, 0,6H), 3,47 e 3,62 (m, 1H), 4,0-4,3 (m, 4,4H), 4,7-4,9 (sobreposto com pico de água em metanol-d₄), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,41 e 7,33 (m, 1H), 7,61 e 7,60 (s, 1H). EM (ESI) m/z 447 (M+H)⁺.

Exemplo 92

(1S,6R)-3-[5-(etilsulfonil)-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

O Exemplo 83B-2 (20 mg, 0,054 mmol) foi combinado com (25 mg, 0,12 mmol) de 2-amino-4-etilsulfonil-fenol e triturados juntos em um tubo reacional. Ácido polifosfórico (-0,2 ml) foi adicionado e os ingredientes foram misturados vigorosamente. A mistura foi aquecida a 140°C por 50 minutos, onde o gás evaporou, e a mistura se tornou preta. Depois de resfria à temperatura ambiente, 1 ml de água foi adicionado, e a solução resultante foi purificada por HPLC de fase reversa (eluindo com 0-70% acetonitrila/água com 0,1% ácido trifluoracético) para fornecer o composto título como um sal de ácido trifluoracético. EM (ESI⁺) m/z 437 (m+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,24 (t, 3H, J= 8Hz), 2,7-2,85 (m, 3H), 3,28 (q, 2H, J= 8Hz), 3,45 (m, 2H), 3,98 (dt, 1H, J= 6,12Hz), 7,30 (m, 2H), 7,45 (dt, 1H, J= 6,7Hz), 7,86 (d, 1H, J= 1,0Hz), 7,98 (dd, 1H, J= 2,10Hz), 8,23 (d, 1H, J=2Hz).

Exemplo 93

2-[(4R,5S)-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il][1,3]tiazol[5,4-b]piridin-5-ol

O sal de ácido trifluoracético do composto título
 5 foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo
 92 pela substituição de 3-amino-6-metoxi)piridina-2-tiol por
 2-amino-4-etilsulfonil-fenol. EM (ESI⁺) m/z 378 (m+H)⁺. ¹H
 RMN (CD₃OD) δ 2,7-2,8 (m, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,95 (dt, 1H,
 J= 6,12Hz), 6,72 (d, 1H, J= 1,0Hz), 6,78 (br s, 1H), 7,27
 10 (dt, 1H, J= 6,8Hz), 7,47 (dt, 1H, J= 6,7Hz), 8,05 (d, 1H, J= 10Hz).

Exemplo 94

(1s,6R)-3-(5-metoxi[1,3]tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina

15 O sal de ácido trifluoracético do composto título
 foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo
 92 pela substituição de 3-amino-6-metoxi)piridina-2-tiol por
 2-amino-4-etilsulfonil-fenol. EM (ESI⁺) m/z 392 (m+H)⁺. ¹H
 RMN (CD₃OD) δ 2,7-2,8 (m, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,97 (dt, 1H,
 20 J= 6,12Hz), 3,99 (s, 3H), 6,84 (br s, 1H), 6,91 (d, 1H, J= 1,0Hz), 7,29 (dt, 1H, J= 6,8Hz), 7,47 (dt, 1H, J= 6,7Hz),
 8,10 (d, 1H, J=10Hz).

Exemplo 95

25 2-[(4R,5S)-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) ciclo-
 ex-1-en-1-il]-N-metil[1,3]tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina

O sal de ácido trifluoracético do composto título
 foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo
 92 pela substituição de 5 amino-6-metilamino-pirimidina-4-

tiol (Brown, J. Appl. Chem. 1957, 110) por 2-amino-4-etilsulfonil-fenol. EM (ESI⁺) m/z 392 (m+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 2,7-2,8 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,96 (dt, 1H, J= 6,12Hz), 6,93 (br s, 1H), 7,29 (dt, 1H, J= 6,8Hz), 7,46 (dt, 1H, J= 6,7Hz), 8,41 (s, 1H).

Exemplo 96

1,2,4-Trifluor-5-(1-nitropent-4-en-2-il)benzeno

A um solução resfriada de (-40°C) de (E)-1,2,4-trifluor-5-(2-nitrovinil)benzeno (250 g, 1,23 mol) em THF (490 mL), alil cloreto de magnésio (800 mL, 1,6 mol, 2 M em THF) foi adicionado a uma taxa tal para manter a temperatura interna abaixo de -20°C. A solução foi agitada a -20°C por trinta minutos e então cuidadosamente extinta por adição de HCl 2M (1 L), enquanto mantendo-se a temperatura abaixo de -5°C. Metil t-butil éter (500 mL) foi adicionado, e a solução bifásica foi deixada aquecer a >10°C. As camadas foram separadas, e a orgânica foi lavada com H₂O (1 X 500 mL), NaHCO₃ saturado aquoso (1 X 500mL), e salmoura (1 X 500 mL). A camada orgânica foi concentrada a secura, e o produto bruto foram filtrado através de um plugue de sílica gel de 450 g (eluindo com 5% acetato de etila em hexano a uma taxa de fluxo de 90mL/min). Os primeiros 100 mL de eluente foram descartados, e os 2 L subseqüentes foram coletados e concentrados à secura para dar o composto título como um óleo (268 g, 89%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,05-6,90 (m, 2 H), 5,65 (dddd, J = 7,5, 7,5, 9,5, e 16,6, Hz, 1 H), 5,12-5,06 (m, 2 H), 4,63 (d, J= 7,5 Hz, 2 H), 3,75 (p, J= 7,5 Hz, 1 H), e 2,48 (t, J= 7,5 Hz, 2 H).

Exemplo 972- metileno-4-nitro-5- (2,4,5-trifluorfenil)oct-7-enoato de metila

A uma solução resfriada (5°C) e mecanicamente agitada de 1,2,4-trifluor-5- (1-nitropent-4-en-2-il) benzeno (266, 3 g, 1,09mol) e bromocrotonato (151 mL, 1,13 mol) em THF (270 mL), NaOH (322 mL, 1.61mol, 5 M) foi adicionado. A mistura bifásica resultante foi agitada vigorosamente por trinta minutos. A mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente, e foi então diluída com metil t-butil éter (950 mL). As camadas foram separadas, e a orgânica foi lavada com H₂O (2 x 500 mL) e salmoura (1 x 500 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título como uma mistura 1:1 de isômeros eritro e treo (365 g, 98%). Isômero treo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,00-6,86 (m, 2 H), 6,25 (s, 1 H), 5,66 (br s, 1 H), 5,57 (dddd, J= 6,8, 6,8, 10,5, e 17,3 Hz, 1 H), 5,12-4,97 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,50 (ddd, J = 5,4, 9,5 e 9,5 Hz, 1 H), 3,12 (ddd, J= 1,0, 2,7, e 14,0 Hz, 1 H), 2,72 (dd, J= 11,2 e 14,0 Hz, 1 H), 2,63-2,59 (m, 1 H), e 2,52-2,38 (m, 1 H). Isômero eritro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,09-6,91 (m, 2 H), 6,20 (br s, 1 H), 5,60 (br s, 1 H), 5,56-5,42 (m, 1 H), 5,09-4,91 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,55 (ddd, J= 6,1, 10,5, e 10,5 Hz, 1 H), 2,62-2,59 (m, 2 H), e 2,44-2,38 (m, 2 H).

Exemplo 98trans-5-nitro-4- (2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-enocarboxilato de metila

Um jato de gás dinitrogênio foi borbulhado através de uma solução mecanicamente agitada de 2-metileno-4-nitro-5-(2,4,5-trifluorfenil) oct-7-enoato de metila (98g, 285,7 mmol, 1:1 mistura de isômeros eritro e treo) em DCE (1,43 L) a 70°C. Uma solução de catalisador de Grubbs de segunda geração (9,7 g, 11,4 mmol) em DCE (61 mL) foi adicionada via bombeamento com seringa durante aproximadamente doze horas. A reação foi então resfriada a 55°C, e trietilamina (3,98 mL, 28,6 mmol) foi adicionada. Depois de oito horas, o banho de aquecimento foi removido, e DMSO (64 mL, 912 mmol) foi adicionado à reação. Depois de agitação por doze horas, a reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo bruto foi purificado por HPLC em SiO₂ gel (15% EtOAc em Hx) para dar o composto título como um sólido ceroso escuro (63g, 72%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,06-6,90 (m, 3H), 5,03 (ddd, J= 5,8, 10,5 e 10,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,64 (ddd, J= 6,1, 10,5, e 10,5 Hz, 1 H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 1H).

Exemplo 99

trans-5- amino-4- (2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-enocarboxilato de metila

Uma mistura de 5-nitro-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-enocarboxilato de trans-etila (500g, 1,59 mol) e pó de Fe (90 g, 1,6 mol) em etanol (3,2 L) e 2 M HCl (3,2 L) foi aquecida a 45°C, quando a temperatura interna da reação aumentou a 65°C durante o curso de 0,5 hora. Depois da temperatura interna ter caído a 45°C, uma segunda porção de pó de Fe (135 g, 2,4 mol) foi adicionada, resultando em um au-

mento na temperatura interna a 73°C. Depois de trinta minutos, uma terceira alíquota de pó de Fe (90g, 1,6 mol) foi adicionada, e a reação foi deixada agitar por uma hora, depois do que o banho de aquecimento foi removido. Hidróxido de amônio (~100 mL) foi então adicionado à mistura ambiente até o pH 8. A mistura foi filtrada através de celite, eluindo com EtOH fervente. O etanol foi removido sob pressão reduzida, e a aquosa foi acidificada com HCl concentrado a pH -3. A camada aquosa foi então lavada com dietil éter (3 x 1 L), e a camada orgânica escura combinada foi descartada. A camada aquosa foi basificada com hidróxido de amônio, e a emulsão resultante foi filtrada através de celite (eluindo com EtOH quente). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi particionado entre acetato de etila e saturado aquoso NaHCO₃. As camadas foram separadas, e a orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado aquoso, seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título como um óleo (344 g, 75%).

Exemplo 100

20 (4R,5S) -5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-enocarboxilato de metila

Trans-5 -amino-4- (2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-enocarboxilato de metila (108 g, 0,378 mol) dissolvido em 1,67 L de EtOH foi adicionado em ácido dibenzoil-D-tartárico (DBTA, 108g, 0,8 equivalente) em 4,16 L de EtOH com agitação à temperatura ambiente. A agitação foi continuada por duas horas. A precipitado foi coletado por filtração, lavada com 0,4 L de 30% EtOH/Hexanos, e então seco a vácuo para dar sal

de (4R,5S)-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-eno-1-carboxilato de metila DBTA bruto (106,07 g, 45%). O sal foi misturado com 2,4 L de EtOH, e a mistura foi aquecida a 80°C com agitação por um agitador mecânico. Depois de agitação
 5 por 50 minutos, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente. O sólido foi filtrado, lavado com 0,4 L de 40% EtOH/Hexanos e então seco a vácuo para dar 87,12 g de sal de (4R,5S)-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-eno-1-carboxilato de metila DBTA (82%).

10 Uma pequena alíquota (25 mg, 0,04 mmol) do sal acima foi combinada com BoC_2O (26 mg, 3 equiv.) em 2 mL de 1:1 THF: CH_2Cl_2 , então Et_3N (34,4 mL, 6 equivalentes) foram adicionados. Depois de três horas, a mistura reacional foi particionada entre EtOAc e NaHCO_3 aquoso. A camada de EtOAc
 15 foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para dar (4R,5S)-5-[(terc-butoxicarbonil) amino]-4-(2,4,5-trifluorfenil)-cicloex-1-eno-1-carboxilato de metila. A pureza ótica foi > 95% como determinado por HPLC analítico quiral usando uma coluna (R, R) Whelk-01 (Re-
 20 gis Technology, Inc., 25 cm x 4,6 mm) (eluindo com 5% a 8% isopropanol/hexanos a 0,8 a 1 mL/minuto). O isômero (4R,5S) desejado é lentamente eluído e o isômero (4S,5R) indesejado é rapidamente eluído.

Exemplo 101

25 ácido (4R,5S)-5-terc-Butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-cicloex-1-enecarboxílico

O sal de amina DBTA (167,8 g, 0,27 mol) foi dissolvido em THF (960 mL). A mistura foi resfriada a 0°C e

Et₃N (70 mL, 0,5 mol) foi adicionado seguido por (Boc)₂O (70,3 g, 0,32 mol). Depois de duas horas, a mistura reacional foi concentrada e solução saturado de NaHCO₃ (800 mL) foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila e o extrato orgânico combinado foi lavado com água, salmoura, seco sobre sulfato de sódio, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida para dar o éster como um sólido (118 g).

O éster acima (118 g) foi dissolvido em EtOH (520 mL) e a mistura foi resfriada a 0°C. Então, NaOH (2N, 668 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada por uma hora e então concentrada. HCl 6 N (230 mL) foi adicionado para trazer o pH -2, A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato orgânico combinado foi lavado com água, salmoura, seco sobre sulfato de sódio, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida para dar o ácido como um sólido (101,6 g).

Exemplo 102

terc-butil éster de ácido (1S,6R)-[3-(2-trifluorometil-5,6-diidro-8H-imidazo [1,2-a] pirazina-7-carbonil) -6-(2,4,5-trifluor-fenil)-cicloex-3-enil]-carbâmico

Ácido (1S,2R)-5-terc-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-cicloex-1-enecarboxílico (98,4 g) e EDCI (60,8 g 0,32 mol), HOBT (43 g, 0,32 mol) foram misturados em THF/DMF (120mL/120 mL). A mistura foi resfriada a 0°C e diisopropiletil amina (151,5 mL, 0,86 mol) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada por aproximados 20 minutos, e então sal HCl de 2-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-imidazo [1,2-a]pirazina (83,9 g, 0,32 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite, e concentrada a vácuo. Acetato

de etila (1000 mL) foi adicionado seguido por HCl 1M (750 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato orgânico combinado foi lavado com NaHCO₃ saturado (750 mL), água, e salmoura, seco sobre sulfato de sódio, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida para dar um óleo (153,6 g). A amida bruta (228 g) foi dissolvida em 470 mL de EtOH, e 1350 mL de hexanos foram adicionados com agitação. Depois de agitação durante a noite, o sólido foi coletado por filtração, lavado com 450 mL de 50% Et₂O/hexanos e então seco a vácuo a 45°C para dar 165,8 g (73%) de produto como um sólido branco.

Exemplo 103

(4R,5S)-[5-Amino-4-(2,4,5-trifluor-fenil)-cicloex-1-enil]-(2-trifluormetil-5,6-diidro-8H-imidazo [1,2-a] pirazin-7-il)-metanona, sal de tosilato

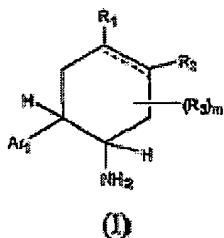
233,95 g de terc-butil éster de ácido (1S,6R)-[3-(2-Trifluormetil-5,6-(diidro-8H-imidazo [1,2-a] pirazina-7-carbonil)-6-(2,4,5-trifluor-fenil)-cicloex-3-enil]-carbâmico (0,429 mol) foram dissolvidos em 185 mL de MeOH, resfriados a 0°C, e então 554 mL de HCl 4N em dioxano foram adicionados. Mais 100 mL de HCl 4N em dioxano foram adicionados depois de trinta minutos. Depois de 1,5 hora, a mistura foi concentrada a vácuo. O sólido resultante foi dissolvido em um quantidade mínima de MeOH (aproximadamente 4 L), e esta solução foi lentamente vertida em Et₂O (20L) com agitação. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com 0,7 L de EtOAc, 0,5 L De Et₂O e então seco a vácuo a 45°C para dar 220 g do sal HCl. Este material foi dissolvido em 2,2L de

água, e agitado eficientemente a medida que 100g de NaHCO_3 foram cuidadosamente adicionados (o gás evapora). A mistura foi extraída com 1L de EtOAc; 50g de NaCl foram adicionados, e a solução foi extraída duas vezes com 200 mL de EtOAc. Os
5 combinados orgânicos foram lavados com salmoura, secos sobre Na_2SO_4 , e concentrados a vácuo para dar uma espuma levemente amarela. Este material foi dissolvido em 500 mL de EtOH. Esta solução foi agitada enquanto uma solução de 86 g de ácido p-toluenosulfônico em 200 mL de EtOH foi adicionada. A
10 mistura resultante foi semeada e agitada à temperatura ambiente por quatro horas. O sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com EtOH. Os filtrados combinados foram concentrados a meio volume, agitados por duas horas, e filtrados para coletar uma segunda leva de sólido, que foi lavada com EtOH. O processo foi repetido para dar uma terceira
15 leva de sólido. Os sólidos foram combinados e secos durante a noite em um forno a vácuo a uma temperatura de 40°C. O rendimento geral de sólido é de 250,7 g (82%).

Entende -se que a descrição detalhada acima e
20 exemplos acompanhantes são meramente ilustrativos e não devem ser considerados como limitações do escopo da invenção. Diversas mudanças e modificações incluindo, mas não limitadas a, aquelas relacionadas com as estruturas químicas, substituintes, derivados, intermediários, síntese, formulações e/ou métodos de uso da invenção, podem ser produzidas
25 sem se afastar do espírito da presente invenção e escopo da mesma.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco, ou uma combinação dos
5 mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

R₁ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e cicloalquenila; e R₂ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclo, arila, heteroarila, heterocicloalquila,
10 -alquilenila-OR₄, -alquilenila-O-alquilenila-R₄, -alquilenila-NR₅R₆, e -C(O)G; ou

R₁ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclo, arila, heteroarila, heterocicloalquila, -alquilenila-OR₄, -alquilenila-O-alquilenila-R₄, -alquilenila-NR₅R₆, e -C(O)G, e R₂ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila e cicloalquenila; onde

20 R₆ a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em R₄, -alquilenila-R₄, -C(O)R₄, -S(O)₂R₄, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂NR₄R₅, e -C(O)OR₄;

G é selecionado a partir do grupo consistindo em R_4 , -alquilenila- R_4 , $-NR_5R_4$, e $-N(R_5)(-alquilenila-R_4)$;

R_5 a cada ocorrência é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e haloalquila;

5 R_4 a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquênila, e heterociclo; onde a fração arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila, cicloalquênila, e heterociclo de heterocicloalquila, representada por

10 R_1 , R_2 , e R_4 , são cada uma independentemente não substituída ou substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em R_7 , alquila, alquênila, $-CN$, $-NO_2$, halo, etilenodióxi, metilenodióxi, oxo, $-OR_{7A}$, $-OC(O)R_{7A}$, $-OC(O)OR_{7A}$, $-OS(O)_2R_{7A}$, -

15 $S(alquila)$, $-S(O)alquila$, $-S(O)_2R_{7A}$, $-S(O)_2OR_{7A}$, $-S(O)_2NR_{7A}R_b$, $-C(O)R_{7A}$, $-C(O)OR_{7A}$, $-C(O)NR_{7A}R_b$, $-NR_{7A}R_b$, $-NOR_{7A}$, $-N(R_b)C(O)R_{7A}$, $-N(R_b)C(O)OR_{7A}$, $-N(R_b)S(O)_2R_{7A}$, $-N(R_b)C(O)NR_{7A}R_b$, -

$N(R_b)S(O)_2NR_{7A}R_b$, haloalquila, cianoalquila, nitroalquila, -alquilenila- OR_{7A} , -alquilenila- $OC(O)R_{7A}$, -alquilenila-

20 $OC(O)OR_{7A}$, -alquilenila- $OS(O)_2R_{7A}$, -alquilenila- $S(alquila)$, -alquilenila- $S(O)alquila$, -alquilenila- $S(O)_2R_{7A}$, -alquilenila- $S(O)_2OR_{7A}$, -alquilenila- $S(O)_2NR_{7A}R_b$, -alquilenila- $C(O)R_{7A}$, -alquilenila- $C(O)OR_{7A}$, -alquilenila- $C(O)NR_{7A}R_b$, -alquilenila-

$NR_{7A}R_b$, -alquilenila- NOR_{7A} , -alquilenila- $N(R_b)C(O)R_{7A}$, -

25 alquilenila- $N(R_b)C(O)OR_{7A}$, -alquilenila- $N(R_b)S(O)_2R_{7A}$, -alquilenila- $N(R_b)C(O)NR_{7A}R_b$, -alquilenila- $N(R_b)S(O)_2NR_{7A}R_b$ e -alquilenila- R_7 ;

R_{7A} a cada ocorrência é independentemente selecionado

nado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, $-R_7$ e $-alquilenila-R_7$; e

R_7 a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila e heterociclo;

cada R_3 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, e haloalquila;

--- é uma ligação simples ou dupla;

m é 6 quando --- é uma ligação simples; ou m é 4 quando --- é uma ligação dupla;

Ar_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em arila e heteroarila;

a arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalqueni-
la, e heterociclo representados por Ar_1 e R_7 , são indepen-
dentemente não substituídos ou substituídos com 1, 2, 3, 4 e
5 substituintes independentemente selecionados a partir do
grupo consistindo em alquila, alquenila, $-CN$, $-NO_2$, halo,
etilenodióxi, metilenodióxi, oxo, $-OR_a$, $-OC(O)alquila$, $-$
 $OC(O)Oalquila$, $-OS(O)_2alquila$, $-S(alquila)$, $-S(O)alquila$, $-$
 $S(O)_2alquila$, $-S(O)_2OR_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-$
 $C(O)NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, $-NOR_a$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-$
 $N(R_b)S(O)_2R_a$, $-N(R_b)C(O)NR_aR_b$, $-N(R_b)S(O)_2NR_aR_b$, haloalquila,
cianoalquila, nitroalquila, hidroxialquila, alcoxialquila,
haloalcóxialquila, $-alquilenila-OC(O)alquila$, $-alquilenila-$
 $OC(O)Oalquila$, $-alquilenila-OS(O)_2alquila$, $-alquilenila-$
 $S(alquila)$, $-alquilenila-S(O)alquila$, $-alquilenila-$
 $S(O)_2alquila$, $-alquilenila-S(O)_2OR_a$, $-alquilenila-S(O)_2NR_aR_b$,
 $-alquilenila-C(O)R_a$, $-alquilenila-C(O)OR_a$, $-alquilenila-$

$C(O)NR_aR_b$, $-alquilenila-NR_aR_b$, $-alquilenila-NOR_a$, -
 $alquilenila-N(R_b)C(O)R_a$, $-alquilenila-N(R_b)C(O)OR_a$, -
 $alquilenila-N(R_b)S(O)_2R_a$, $-alquilenila-N(R_b)C(O)NR_aR_b$, e -
 $alquilenila-N(R_b)S(O)_2NR_aR_b$;

5 R_a a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquenila e haloalquila, e

R_b a cada ocorrência é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e alquila.

10 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
 RACTERIZADO** pelo fato de que ~~====~~ é uma ligação dupla e m é 4.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
 RACTERIZADO** pelo fato de que ~~====~~ é uma ligação dupla; m é
 15 4; Ar_1 é arila, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila e heteroarila, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, arila, heterociclo, heteroarila, heterocicloalquila, $-alquilenila-OR_4$, $-alquilenila-NR_5R_6$ e $-C(O)G$.

20 4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
 RACTERIZADO** pelo fato de que ~~====~~ é uma ligação dupla; m é 4; Ar_1 é arila, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e arila, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e arila.

25 5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
 RACTERIZADO** pelo fato de que ~~====~~ é uma ligação dupla; m é 4; Ar_1 é fenila não substituída ou substituída, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fenila

não substituída e substituída, e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fenila não substituída e substituída.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CA-
5 RACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo consistindo em

trans-6-(2-clorofenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-6-(2,4-diclorofenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-6-(2-cloro-4-fluorfenil)cicloex-3-en-1-

10 amina;

trans-6-(2-clorofenil)-3-fenilcicloex-3-en-1-amina

composta com trans-6-(2-clorofenil)-4-fenilcicloex-3-en-1-
amina;

trans-6-(2,4-diclorofenil)-3-fenilcicloex-3-en-1-

15 amina com trans-6-(2,4-diclorofenil)-4-fenilcicloex-3-en-1-
amina; e

trans-6-(2-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)cicloex-3-

en-1-amina com trans-6-(2-clorofenil)-4-(4-
metoxifenil)cicloex-3-en-1-amina;

20 ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito,
pró-fármaco, sal de um pró-fármaco, ou uma combinação dos
mesmos.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
RACTERIZADO** pelo fato de que ~~-----~~ é uma ligação dupla; m é
25 4; Ar_1 é arila, R_1 é selecionado a partir do grupo consis-
tindo em hidrogênio, arila e heteroarila, e R_2 é -
alquilenila-OR₄

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-**

RACTERIZADO pelo fato de que ~~=====~~ é uma ligação dupla; m é 4; Ar₁ é fenila não substituída ou substituída, R₁ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, fenila e piridinila, e R₂ é -CH₂-OR₄ onde R₄ é selecionado a partir do grupo consistindo em fenila e piridinila; onde cada uma de fenila e piridinila como representada por R₁ e R₄ é independentemente não substituída ou substituída.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CA-RACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo consistindo em

4-{{trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-fenilcicloex-1-en-1-il]metóxi}benzonitrila;

4-{{trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metóxi}benzonitrila;

15 3-{{5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metóxi}benzoato de trans-metila;

trans-6-(2,4-diclorofenil)-4-piridin-3-il-3-[(piridin-4-ilóxi)metil]cicloex-3-en-1-amina;

20 Ácido 3-{{trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)-2-piridin-3-ilcicloex-1-en-1-il]metóxi}benzóico;

trans-3-(fenoximetil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-{{4-(metilsulfonil)fenóxi}metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

25 3-{{trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metóxi}benzamida;

4-{{trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metóxi}benzamida;

N-(3-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metóxi}fenila)-N,N-dimetilamina;

trans-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)metil]-6-(2,4,5-
5 trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-{[2-(metilsulfonil)fenóxi]metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

N-(3-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metóxi}fenila)acetamida;

10 Ácido 3-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metóxi}-4-fluorbenzóico;

trans-3-{[2-cloro-5-(trifluormetil)fenóxi]metil}-
6-(2,4,5- trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina; e

trans-3-[(1-naftilóxi)metil]-6-(2,4,5-
15 trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

ou um sal farmacologicamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco ou uma combinação dos mesmos.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-**
 20 **RACTERIZADO** pelo fato de que ~~-----~~ é uma ligação dupla; m é
 4; Ar₁ é arila, R₁ é hidrogênio, e R₂ é heterocicloalquila.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-**
RACTERIZADO pelo fato de que ~~-----~~ é uma ligação dupla; m é
 4; Ar₁ é fenila não substituída ou substituída, R₁ é hidro-
 25 gênio, e R₂ é heterocicloalquila onde a fração heterociclo-
 da heterocicloalquila é um anel não substituído ou substitu-
 ído selecionado a partir do grupo consistindo em piperidini-
 la, 5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il, piper-

zinila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il, 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il, pirrolidinila, e 1,3-diidroisoindol-2-il.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11,
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo consistindo em

Ácido 1-{[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piperidina-4-carboxílico;

10 1-{[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piperidin-4-ol;

Ácido (3S)-1-{[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piperidina-3-carboxílico;

15 Ácido (3R)-1-{[trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piperidina-3-carboxílico;

trans-3-{[3-(trifluormetil)-5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-(3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

25 4-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piperazina-1-carboxilato de etila;

trans-3-{[2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il]metil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-

en-1-amina;

trans-3-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

1-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piperidina-4-carboxamida;

trans-1-{[5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-1-prolinamida;

trans-3-(7,8-diidro[1,3]dioxol[4,5-g]isoquinolin-6(5H)-ilmetil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

2-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-7-carboxamida;

2-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-7-

carbonitrila;

2-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(4R,5S)-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-enocarboxilato de metila; e

Sal de tosilato de (4R,5S)-[5-Amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)-cicloex-1-enil]-(2-trifluormetil-5,6-diidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-metanona.

Ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco, ou uma combinação dos mesmos.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
RACTERIZADO** pelo fato de que ~~====~~ é uma ligação dupla; m é 4; Ar₁ é arila, R₁ é hidrogênio, e R₂ é -C(O)G onde G é -

NR_5R_4 ou $-\text{N}(\text{R}_5)(-\text{alquilenila}-\text{R}_4)$ onde R_4 é selecionado a partir do grupo consistindo em arila e heteroarila.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
RACTERIZADO** pelo fato de que ~~-----~~ é uma ligação dupla; m é
5 4; Ar_1 é fenila não substituída ou substituída, R_1 é hidrogênio, e R_2 é $-\text{C}(\text{O})\text{G}$ onde G é $-\text{NR}_5\text{R}_4$ ou $-\text{N}(\text{R}_5-\text{CH}_2-\text{R}_4)$; onde R_4 é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em fenila e piridinila.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14,
10 **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo consistindo em

trans-5-amino-N-fenila-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-eno-1-carboxamida;

trans-5-amino-N-benzil-4-(2,4,5-trifluorfenil) cicloex-1-eno-1-carboxamida;
15

4-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil)amino)benzamida;

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil)amino)benzamida;

20 trans-N-[3-(acetilamino)fenil]-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-eno-1-carboxamida;

trans-5-amino-N-1,3-benzodioxol-5-il-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-eno-1-carboxamida;

6-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil)amino)nicotinamida;
25

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil)amino)-N-metilbenzamida; e

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfe-

nil)cicloex-1-en-1-il]carbonil}amino)-N,N-dimetilbenzamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco, ou uma combinação dos mesmos.

5 16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
RACTERIZADO** pelo fato de que ~~----~~ é uma ligação dupla; m é 4; Ar₁ é arila, R₁ é hidrogênio, e R₂ é -C(O)G onde G é R₄.

10 17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
RACTERIZADO** pelo fato de que ~~----~~ é uma ligação dupla; m é 4; Ar₁ é arila, R₁ é hidrogênio, e R₂ é -C(O)G onde G é heterociclo.

15 18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
RACTERIZADO** pelo fato de que ~~----~~ é uma ligação dupla; m é 4; Ar₁ é fenila não substituída ou substituída, R₁ é hidrogênio, e R₂ é -C(O)G onde G é um anel heterociclo não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo consistindo em piperidinila, pirrolidinila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila, 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ila, 5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-ila, piperazinila, morfolinila, e 1,3-tiazolidin-3-ila.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo consistindo em

25 2-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]carbonil}-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-7-carboxamida;

1-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-

1-en-1-il]carbonil}piperidina-4-carboxamida;

trans-3-{[2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

5 trans-3-{[3-(trifluormetil)-5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-(piperidin-1-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

10 trans-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

(1R,6S)-3-{[2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

15 (1S,6R)-3-{[2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

trans-3-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

20 trans-3-(piperazin-1-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

(1S,6R)-3-{[3-(trifluormetil)-5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

25 (1S,6R)-3-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina; e

(1S,6R)-3-(3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco ou uma combinação dos mesmos.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
5 RACTERIZADO** pelo fato de que ~~----~~ é uma ligação dupla; m é 4; Ar₁ é arila, R₁ é hidrogênio, e R₂ é -alquilenila-NR₅R₆; onde R₅ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e haloalquila, e R₆ é selecionado a partir do grupo consistindo em R₄, -alquilenila-R₄, e -C(O)R₄; onde
10 R₄ é selecionado a partir do grupo consistindo em arila, heteroarila e heterociclo.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
RACTERIZADO** pelo fato de que ~~----~~ é uma ligação dupla; m é 4; Ar₁ é fenila não substituída ou substituída, R₁ é hidrogênio, e R₂ é -CH₂-NR₅R₆; onde R₅ é hidrogênio, e R₆ é R₄, -
15 CH₂-R₄, ou -C(O)R₄; onde R₄ é selecionado a partir do grupo consistindo em fenila, piridinila, 2,3-diidro-(1H)-indol-6-il, e pirimidinila; cada um dos quais é independentemente não substituído ou substituído.

20 22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo consistindo em

N-([trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil)-3-cloro-4-(metilsulfonil)tiofeno-2-
25 carboxamida;

N-([trans-5-amino-4-(2,4-diclorofenil)cicloex-1-en-1-il]metil)-5-bromonicotinamida;

Ácido

4-([trans-5-amino-4-(2,4-

diclorofenil)cicloex-1-en-1-

il]metil}amino)carbonil]benzónico;

N-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-fenilamina;

5 4-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)benzamida;

N-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-benzilamina;

10 N-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}piridin-2-amina;

N-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-[4-(metilsulfonil)fenil]amina;

4-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)-N,N-dimetilbenzamida;

15 N-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-[2-(metilsulfonil)fenil]amina;

Ácido 4-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)benzónico;

20 6-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)nicotinamida;

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)benzamida;

N-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-1,3-benzodioxol-5-ilamina;

25 N-{[trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilamina;

2-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)benzamida;

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)-N-isopropilbenzamida;

Ácido 3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)benzóico;

5 N-[3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)fenil]acetamida;

1-acetil-N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}indolin-6-amina;

10 1-[3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)fenil]etanona;

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)-N-metilbenzamida;

Ácido [3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)fenil]acético;

15 N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-[3-metóxi-5-(trifluormetil)fenil]amina;

3-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}amino)benzonitrila;

20 N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-(3-metilfenil)amina;

N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-(3-clorofenil)amina;

N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-N-(3-fluorfenil)amina; e

25 N-([trans-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-1-en-1-il]metil}-6-tien-3-ilpirimidin-4-amina;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco, ou uma combinação dos

mesmos.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
RACTERIZADO** pelo fato de que ~~----~~ é uma ligação dupla, m é
4, Ar₁ é arila, R₁ é hidrogênio, e R₂ é heteroarila ou hete-
5 rociclo.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
RACTERIZADO** pelo fato de que ~~----~~ é uma ligação dupla, m é
4, Ar₁ é fenila não substituída ou substituída, R₁ é hidro-
gênio, e R₂ é um anel não substituído ou substituído sele-
10 cionado a partir do grupo consistindo em 1,3-benzoxazol-2-
il, 1,3-benzotiazolil, [1,3]tiazol[5,4-b]piridin-2-il,
[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-2-il, [1,3]tiazol[4,5-b]piridin-2-
il, [1,3]oxazol[4,5-b]piridin-2-il, [1,3]tiazol[5,4-
d]pirimidin-2-il, [1,3]oxazol[5,4-d]pirimidin-2-il, 6,8-
15 diidrofuro[3,4-g][1,3]benzotiazol-2-il, 6,8-diidrofuro[3,4-
g][1,3]benzoxazol-2-il, [1,3]tiazol[5,4,h]quinolin-2-il,
[1,3]oxazol[5,4,h]quinolin-2-il, nafto[1,2-d][1,3]oxazol-2-
il, nafto[1,2-d][1,3]tiazol-2-il nafto[2,3-d][1,3]oxazol-2-
il, e nafto[2,3-d][1,3]tiazol-2-il.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24,
CARACTERIZADO pelo fato de que é selecionado a partir do
grupo consistindo em

(1S,6R)-3-[5-(etilsulfonil)-1,3-benzoxazol-2-il]-
6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

25 2-[(4R,5S)-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il][1,3]tiazol[5,4-b]piridin-5-ol;

(1S,6R)-3-(5-metóxi[1,3]tiazol[5,4-b]piridin-2-
il)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

2-[(4R,5S)-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]-N-metil[1,3]tiazol[5,4-b]pirimidin-7-amina;

2-[(4R,5S)-5-amino-4-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-
1-en-1-il]furo[3,4-g][1,3]benzotiazol-8(6H)-ona;

5 (1S,6R)-3-(7-cloro[1,3]tiazol[5,4-h]quinolin-2-
il)-6-(2,4,5-trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

(1S,6R)-3-[1,3]oxazol[4,5-b]piridin-2-il-6-(2,4,5-
trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

(1S,6R)-3-nafto[1,2-d][1,3]oxazol-2-il-6-(2,4,5-
10 trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina; e

(1S,6R)-3-nafto[2,3-d][1,3]oxazol-2-il-6-(2,4,5-
trifluorfenil)cicloex-3-en-1-amina;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, metabólito,
pró-fármaco, sal de um pró-fármaco ou uma combinação dos
15 mesmos.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-
RACTERIZADO** pelo fato de que ~~----~~ é uma ligação simples, m é
6, Ar₁ é fenila não substituída ou substituída, R₁ é hidro-
gênio e R₂ é selecionado a partir do grupo consistindo em
20 hidrogênio e -C(O)G; onde G é um anel heterociclo não subs-
tituído ou substituído selecionado a partir do grupo consis-
tindo em piperidinila, pirrolidinila, 1,2,3,4-
tetraidroisoquinolin-2-ila, 5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-
7(8H)-ila, 5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-ila,
25 piperazinila, morfolinila, e 1,3-tiazolidin-3-ila.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 26,
CARACTERIZADO pelo fato de que é selecionado a partir do
grupo consistindo em 6-(2,4-diclorofenil)cicloexano-1-amina;

e (1S,2R)-5-([2-(trifluormetil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil)-2-(2,4,5-trifluorfenil)cicloexanamina; ou um sal farmacêuticamente aceitável, metabólito, pró-fármaco, sal de um pró-fármaco, ou uma combinação dos mesmos.

28. Uso do composto de fórmula (I), **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para a inibição de DPP-IV.

29. Uso do composto de fórmula (I), **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios por inibição de DPP-IV.

30. Uso do composto de fórmula (I), **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de diabetes, diabetes tipo II, hiperglicemia, síndrome metabólica, hiperinsulinemia, ou obesidade.

31. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) associado a um veículo farmacêuticamente adequado.

32. Uso do composto de fórmula (I), **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças selecionadas a partir do grupo consistindo em doença cardiovascular, arteriosclerose, doenças cerebrovasculares, doenças e distúrbios do sistema nervoso central, esquizofrenia, ansiedade, transtorno bipolar, depressão, insônia, transtornos cognitivos, doenças e distúrbios gastrintestinais, câncer, inflamação e doenças inflamatórias, doenças e distúrbios respiratórios, distúrbios múscu-

lo-esqueléticos, osteoporose, sintomas da menopausa, doenças periodontais, gengivite, e diversas doenças imunomoduladoras.

RESUMO

"COMPOSTO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMO INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE-IV (DPP-IV), BEM COMO USO"

A presente invenção se refere a compostos, que inibem a dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) e são úteis para a prevenção ou tratamento de diabetes, especialmente diabetes tipo II, assim como hiperglicemia, síndrome metabólica, hiperinsulinemia, obesidade, arteriosclerose, diversas doenças imunomoduladoras, e outras doenças.