



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

**(21) PI 0820669-4 A2**



**(22) Data do Depósito:** 09/12/2008

**(43) Data da Publicação Nacional:** 04/08/2020

---

**(54) Título:** COMPOSTOS ORGÂNICOS

**(51) Int. Cl.:** A61K 31/4965; A61P 11/00; C07D 241/26; C07D 403/12; C07D 487/10; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 10/12/2007 EP 07122739.1.

**(71) Depositante(es):** NOVARTIS AG.

**(72) Inventor(es):** GURDIP BHALAY; EMMA BUDD; GRAHAM CHARLES BLOOMFIELD; STEPHEN PAUL COLLINGWOOD; ANDREW DUNSTAN; LEE EDWARDS; PETER GEDECK; CATHERINE HOWSHAM; PETER HUNT; THOMAS ANTHONY HUNT; PAUL OAKLEY; NICHOLA SMITH.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2008067110 de 09/12/2008

**(87) Publicação PCT:** WO 2009/074575 de 18/06/2009

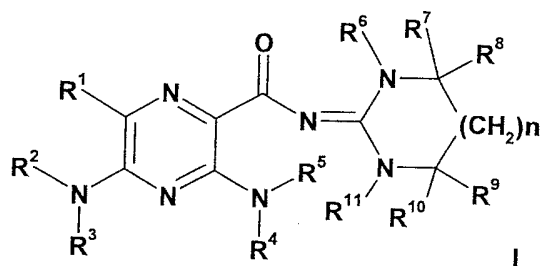
**(85) Data da Fase Nacional:** 10/06/2010

**(57) Resumo:** COMPOSTOS ORGÂNICOS A presente invenção refere-se a um composto de Fórmula I em forma livre ou de sal ou solvato, onde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 e R11 têm os significados conforme indicado na especificação, é útil para tratar doenças as quais respondem ao bloqueio de canais de sódio epiteliais. Também são descritos composições farmacêuticas que contêm os compostos e processos para preparar os compostos.

# Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS ORGÂNICOS".

A presente invenção refere-se a compostos orgânicos, sua preparação e uso como farmacêuticos.

5 Em um aspecto, a invenção proporciona compostos de acordo com a Fórmula I:



ou solvatos, hidratos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

10  $R^1$  é H, halogênio, grupamento  $C_1$ - $C_8$ -alquila,  $C_1$ - $C_8$ -haloalquila,  $C_1$ - $C_8$ -haloalcóxi,  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico, nitro, ciano, um grupamento carbocíclico aromático de  $C_6$ - $C_{15}$  membros, ou um grupamento  $C_1$ - $C_8$ -alquil substituído por um grupamento carbocíclico aromático de  $C_6$ - $C_{15}$  membros;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são cada um selecionados de modo independente entre H e  $C_1$ - $C_6$  alquila;

15  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são cada um selecionados de modo independente entre H;  $SO_2R^{16}$ ; arila opcionalmente substituída por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $C_3$ - $C_{10}$  carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; grupamento  $C_3$ - $C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z;  $C_1$ - $C_8$  alquil opcionalmente substituído por um grupamento arila o qual é opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z, um grupamento  $C_3$ - $C_{10}$  carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z ou um grupamento  $C_3$ - $C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou é representado pela fórmula 2:

25  $-(C_0-C_6 \text{ alquilenos})-A-(C_0-C_6 \text{ alquilenos})-B-(X-R^{12})_q-R^{22}$ , em que os grupamentos alquilenos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;

ou  $R^6$  e  $R^7$  junto com os átomos aos quais eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados entre N, O e S, e o grupamento heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z;  $SO_2R^{16}$ ; grupamento  $C_6-C_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $C_3-C_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $C_3-C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2;

ou  $R^7$  e  $R^8$  junto com o átomo de carbono ao qual eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 10 membros carbocíclico ou um grupamento de 3 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamentos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $SO_2R^{16}$ ; grupamento  $C_6-C_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $C_3-C_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $C_3-C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2;

ou  $R^9$  e  $R^{10}$  junto com o átomo de carbono ao qual eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 10 membros carbocíclico ou um grupamento de 3 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamentos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $SO_2R^{16}$ ; grupamento  $C_6-C_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $C_3-C_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $C_3-C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2;

ou  $R^8$  e  $R^9$  junto com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 10 membros cicloalquil ou um grupamento de 3 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico inclu-

indo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamentos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ; grupamento  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2;

ou  $\text{R}^{10}$  e  $\text{R}^{11}$  junto com os átomos aos quais eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados entre N, O e S, e o grupamento heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z;  $\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ; grupamento  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2;

A é selecionado entre uma ligação,  $-\text{NR}^{13}(\text{SO}_2)-$ ,  $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{13}-$ ,  $-(\text{SO}_2)-$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}-$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}-$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{13}-$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})$ , O e S;

B é selecionado entre uma ligação, grupamento  $-(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ alque- nil})-$ , grupamento  $-(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ alquini})-$ ,  $-\text{NH}-$ , arila, O-arila, NH-arila, um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  carbocíclico e um grupamento de 3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, em que os grupamentos arila, carbocíclico e heterocíclico são cada um opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;

X é selecionado entre uma ligação,  $-\text{NR}^{15}(\text{SO}_2)-$ ,  $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{15}-$ ,  $-(\text{SO}_2)-$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}-$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{15}-$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})$ , O e S;

$\text{R}^{12}$  é selecionado entre  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquilenos,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquilenos,  $-\text{C}_3\text{-C}_8$  cicloalquil-,  $-\text{C}_1\text{-C}_8$  alquilenos- $\text{C}_3\text{-C}_8$  cicloalquil-, e -aril-, em que os grupamentos alquilenos, cicloalquil e aril são opcionalmente substituídos por um ou

mais grupamentos Z;

$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  e  $R^{17}$  são cada um selecionados de modo independente entre H e  $C_1$ - $C_6$  alquila;

$R^{16}$  é selecionado entre  $C_1$ - $C_8$  alquila, aril e um grupamento de 3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S;

Z é selecionado de modo independente entre OH, arila, O-arila,  $C_7$ - $C_{14}$  aralquila, O- $C_7$ - $C_{14}$  aralquila,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi,  $NR^{19}(SO_2)R^{21}$ ,  $(SO_2)NR^{19}R^{21}$ ,  $(SO_2)R^{20}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{20}$ ,  $C(O)NR^{19}R^{20}$ ,  $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{18}$ ,  $NR^{19}C(O)OR^{20}$ ,  $NR^{19}R^{21}$ ,  $C(O)OR^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $OR^{19}$ , oxo, CN,  $NO_2$ , e halogênio, em que os grupamentos alquila, alcóxi, aralquil e aril são cada um opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados entre OH, halogênio,  $C_1$ - $C_4$  haloalquil e  $C_1$ - $C_4$  alcóxi;

$R^{18}$  e  $R^{20}$  são cada um selecionados de modo independente entre H e  $C_1$ - $C_6$  alquila;

$R^{19}$  e  $R^{21}$  são cada um selecionados de modo independente entre H;  $C_1$ - $C_8$  alquila;  $C_3$ - $C_8$  cicloalquila;  $C_1$ - $C_4$  alcóxi- $C_1$ - $C_4$  alquila; ( $C_0$ - $C_4$  alquil)-aryl opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos selecionados entre  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi e halogênio; grupamento ( $C_0$ - $C_4$  alquil)-de 3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos selecionados entre halogênio, oxo,  $C_1$ - $C_6$  alquil e  $C(O)C_1$ - $C_6$  alquila; ( $C_0$ - $C_4$  alquil)-O-aryl opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos selecionados entre  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi e halogênio; e grupamento ( $C_0$ - $C_4$  alquil)-O- de 3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos selecionados entre halogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila e  $C(O)C_1$ - $C_6$  alquila; em que os grupamentos alquil são opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio,  $C_1$ - $C_4$  alcóxi,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHC_1$ - $C_6$  alquil ou  $C(O)N(C_1$ - $C_6$  alquil)<sub>2</sub>; ou

$R^{19}$  e  $R^{20}$  junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão fixados

formam um grupamento de 5 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados entre N, O e S, o grupamento heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados entre OH; halogênio; arila; grupamento de 5 a 10 membros heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S; S(O)<sub>2</sub>-arila; S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos OH ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi; e C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, em que os grupamentos substituintes aril e heterocíclico são os próprios opcionalmente substituídos por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquil ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi;

R<sup>22</sup> é selecionado entre H, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcóxi, arila, O-arila, S(O)<sub>2</sub>-arila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, um grupamento C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> carbocíclico, um grupamento de 3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e O-(grupamento de 3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S), em que os grupamentos alquila, arila, carbocíclico e heterocíclico são cada um opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;

R<sup>23</sup> e R<sup>24</sup> são cada um selecionados de modo independente entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquil e C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila; ou

R<sup>23</sup> e R<sup>24</sup> junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados formam um grupamento de 5 a 10 membros heterocíclico, opcionalmente incluindo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados entre N, O e S, em que o grupamento heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z;

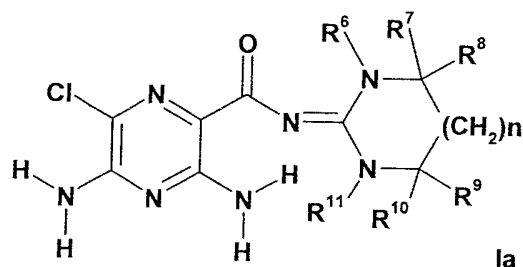
n é 0, 1 ou 2;

o e p são cada um de modo independente um inteiro de 0 a 6; e

q é 0, 1, 2 ou 3;

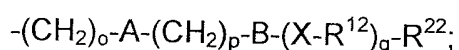
com a condição de que quando n é 0, no mínimo um de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> é diferente de H.

Em uma modalidade da invenção, é proporcionado um composto de acordo com a Fórmula Ia:



em que

- $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são cada um selecionados de modo independente entre H;  $SO_2R^{16}$ ; arila opcionalmente substituída por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $C_3-C_{10}$  carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; grupamento  $C_3-C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z;  $C_1-C_8$  alquil opcionalmente substituído por um grupamento arila, um grupamento  $C_3-C_{10}$  carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z ou um grupamento  $C_3-C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou é representado pela fórmula 2a:



- ou  $R^7$  e  $R^8$  junto com o átomo de carbono ao qual eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 7 membros carbocíclico ou um grupamento de 3 a 7 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamentos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $SO_2R^{16}$ ; grupamento  $C_6-C_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $C_3-C_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $C_3-C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2a;

- ou  $R^9$  e  $R^{10}$  junto com o átomo de carbono ao qual eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 7 membros carbocíclico ou um grupamento de 3 a 7 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamen-

tos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ; grupamento  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2a;

ou  $\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  junto com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 7 membros cicloalquil ou um grupamento de 3 a 7 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamentos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ; grupamento  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2a;

A é selecionado entre uma ligação,  $-\text{NR}^{13}(\text{SO}_2)-$ ,  $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{13}-$ ,  $-(\text{SO}_2)-$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}-$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}-$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{13}-$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})$ , O e S;

B é selecionado entre uma ligação, arila, um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  carbocíclico e um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  heterocíclico, em que os sistemas de anel são opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;

X é selecionado entre uma ligação,  $-\text{NR}^{15}(\text{SO}_2)-$ ,  $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{15}-$ ,  $-(\text{SO}_2)-$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}-$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{15}-$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})$ , O e S;

$\text{R}^{12}$  é selecionado entre H,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquila,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cicloalquila,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquil-  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cicloalquila,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquil-arila e arila, em que os grupamentos alquila, cicloalquila e arila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;

$\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$  e  $\text{R}^{17}$  são cada um selecionados de modo independente entre H e  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila;

$\text{R}^{16}$  é selecionado entre  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquila, aril e um grupamento de 3

a 14 membros heterocíclico;

Z é selecionado de modo independente entre OH, arila, O-arila, C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> araquila, O-C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> araquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, NR<sup>19</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>21</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, (SO<sub>2</sub>)R<sup>20</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)R<sup>20</sup>, C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>,  
 5 NR<sup>19</sup>C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>18</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)OR<sup>20</sup>, NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)R<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, OR<sup>19</sup>, oxo, CN, NO<sub>2</sub>, e halogênio, em que os grupamentos alquila, alcóxi, araquil e aril são cada um opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados entre OH, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquila e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi;

R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> e R<sup>20</sup> são cada um selecionados de modo independente  
 10 entre H e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>21</sup> é selecionado entre C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, aril e um grupamento de 3 a 14 membros heterocíclico;

R<sup>22</sup> é selecionado entre H e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila;

n é 0, 1 ou 2;

15 o e p são cada um de modo independente um inteiro de 0 a 6; e q é 0, 1, 2 ou 3;

com a condição de que quando n é 0, no mínimo um de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> é diferente de H.

Em uma modalidade adicional da invenção conforme definido  
 20 em qualquer parte acima, R<sup>6</sup> é selecionado entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila e (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-fenila, onde o grupamento fenila é opcionalmente substituído por OR<sup>23</sup>;

R<sup>23</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila; e

d é um inteiro de 1 a 5 (opcionalmente 2 a 4).

Em ainda uma modalidade adicional da invenção conforme definido  
 25 nido em qualquer parte acima, R<sup>7</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; e

R<sup>8</sup> é selecionado entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila; (CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>fenila, onde o grupamento fenila é opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos selecionados entre halo e OR<sup>24</sup>; (CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COOR<sup>25</sup>; (CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, onde o grupamento alquila é opcionalmente substituído por 1 a 3 grupamentos  
 30 selecionados entre OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila e fenila; e (CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>fenila;

R<sup>24</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, onde o grupamento alquila é opcionalmente substituído por 1 a 3 grupamentos selecionados entre OH e OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

alquila;

$R^{25}$  é H ou  $C_1-C_3$  alquila;

e é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 (opcionalmente 0, 1, 2, 3 ou 4);

f, g e h são cada um de modo independente um inteiro de 1 a 4;

5 e

i é 1 ou 2;

ou  $R^7$  e  $R^8$  junto com o átomo de carbono ao qual estão fixados formam um sistema de anel de 5 ou de 6 membros não aromático carbocíclico ou um sistema de anel de 5 ou de 6 membros não aromático heterocíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, os sistemas de anel sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $SO_2R^{16}$ ; grupamento  $C_6-C_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $C_3-C_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $C_3-C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2 ou 2a. Convenientemente, o sistema de anel definido por  $R^7$ ,  $R^8$  e o carbono ao qual estão fixados é opcionalmente substituído por  $C_1-C_3$  alquila, halo ou benzil.

Opcionalmente, f é 2 ou 3. Adicionalmente ou alternativamente, g pode ser 2 ou 3. Adicionalmente ou alternativamente, h pode ser 2, 3 ou 4. Adicionalmente ou alternativamente, i pode ser 1. Nas subdefinições imediatamente precedentes de f, g, h e i, cada subdefinição pode ser combinada com mais outras subdefinições ou podem ser combinadas com as definições para as variáveis relevantes dadas acima.

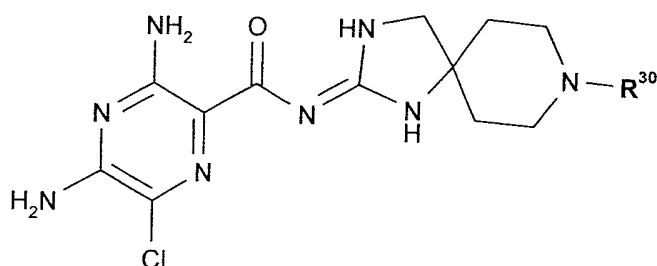
25 Em ainda uma modalidade adicional da invenção conforme definido em qualquer parte acima,  $R^9$  é H,  $C_1-C_6$  alquila ou fenila;

ou  $R^8$  e  $R^9$  junto com os átomos de carbono aos quais estão fixados formam um sistema de anel de 5, de 6 ou de 7 membros não aromático carbocíclico ou um sistema de anel de 5, de 6 ou de 7 membros não aromático heterocíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, os sistemas de anel sendo opcionalmente substituídos por  $C_1-C_3$  alquila, halo ou benzila.

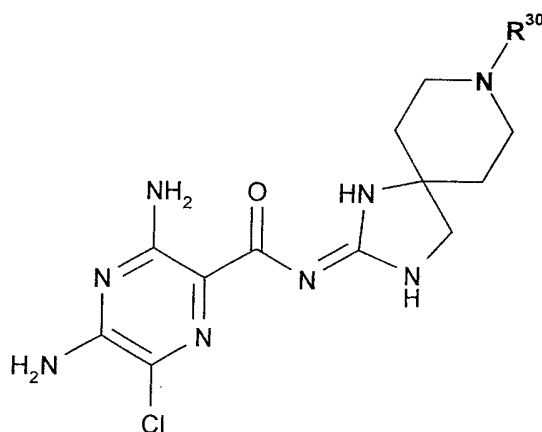
Em uma modalidade adicional da invenção conforme definido em qualquer parte acima,  $R^{11}$  é H,  $SO_2C_1-C_6$  alquila ou  $SO_2$ fenila.

Em uma modalidade adicional da invenção conforme definido em qualquer parte acima,  $R^6$  e  $R^{11}$  são ambos H.

- 5 Uma modalidade adicional da invenção proporciona um composto de acordo com a fórmula 1b



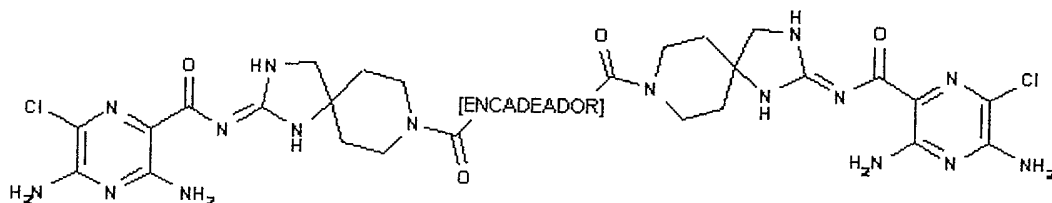
ou a fórmula 1c



em que  $R^{30}$  é  $-A-(C_0-C_6 \text{ alquilenos})-B-(X-R^{12})_q-R^{22}$

- 10 e A, B, X,  $R^{12}$ , q e  $R^{22}$  são conforme definido em qualquer parte aqui, neste requerimento de patente.

Um aspecto adicional da invenção proporciona um composto de fórmula 2



em que [ENCADEADOR] é selecionado entre  $C_1-C_6$  alquilenos,  $C_2-C_6$  alqueni-  
leno,  $C_2-C_6$  alquini-  
leno, um grupamento de 5 a 10 membros carbocíclico,

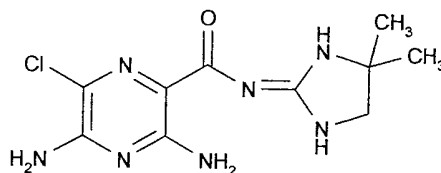
arila, e um grupamento de 5 a 10 membros heterocíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, os sistemas de anel sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos  $Z^1$ ; e

- $Z^1$  é selecionado de modo independente entre OH, arila, O-arila, benzila, O-benzila,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos OH,  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos OH ou  $C_1$ - $C_4$  alcóxi,  $NR^{19}(SO_2)R^{21}$ ,  $(SO_2)NR^{19}R^{20}$ ,  $(SO_2)R^{20}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{20}$ ,  $C(O)NR^{19}R^{20}$ ,  $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{18}$ ,  $NR^{19}C(O)OR^{20}$ ,  $NR^{19}R^{21}$ ,  $C(O)OR^{19}$ ,  $C(O)R^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $OR^{19}$ , oxo, CN,  $NO_2$ , e halogênio, em que  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  e  $R^{21}$  são todos conforme definido em qualquer parte aqui, neste requerimento de patente.

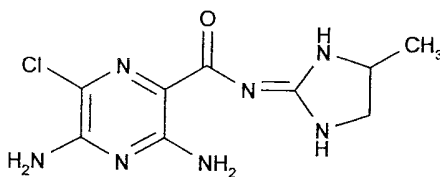
A pessoa versada reconhecerá que os compostos de Fórmula 2 são formas diméricas dos compostos de fórmula 1b ou 1c.

- Em ainda uma modalidade adicional da invenção conforme definido em qualquer parte acima, é proporcionado um composto de acordo com a Fórmula I selecionado entre:

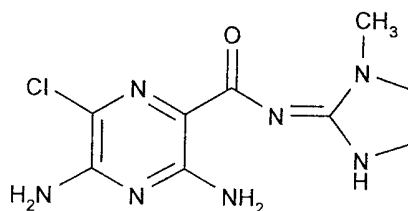
1



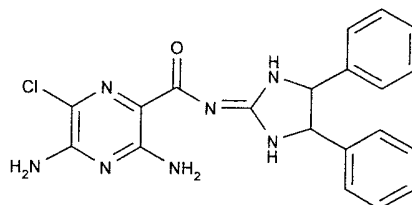
2



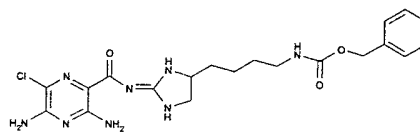
3



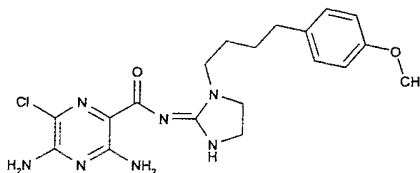
4



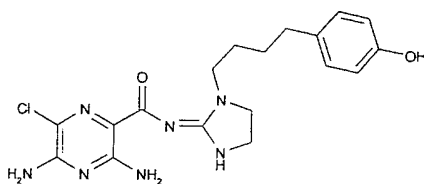
5



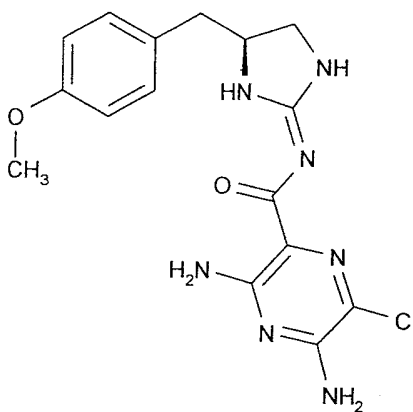
6



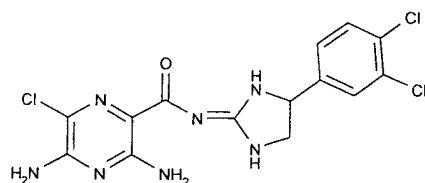
7



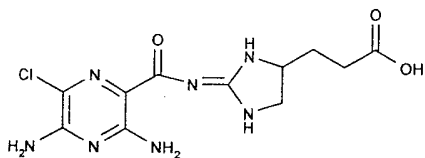
8



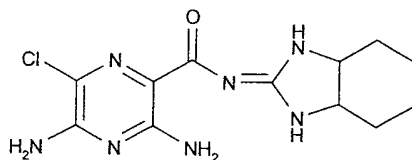
9



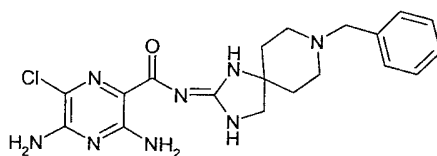
10



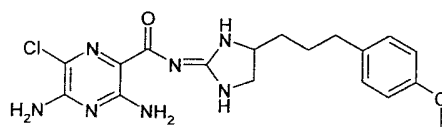
11



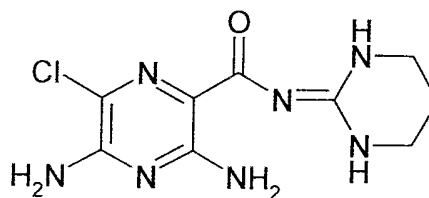
12



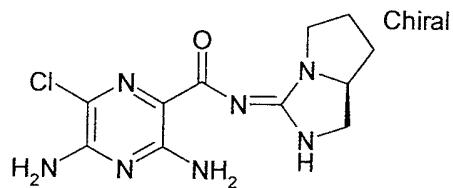
13



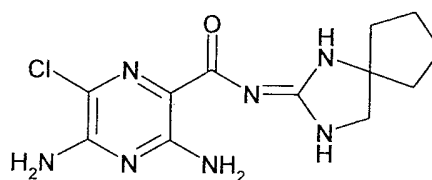
14



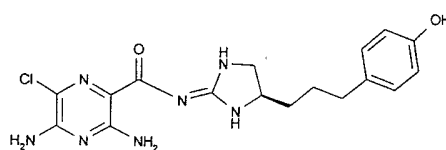
15



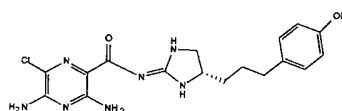
16



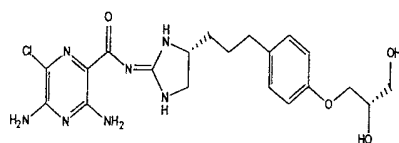
17



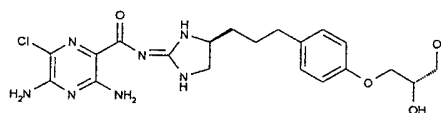
18



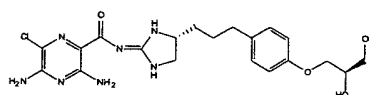
19



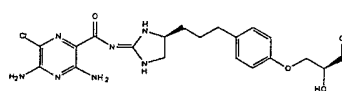
20



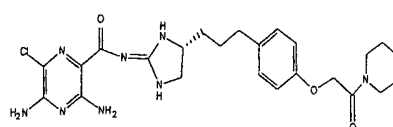
21



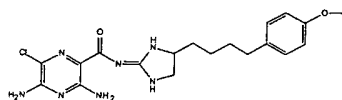
22



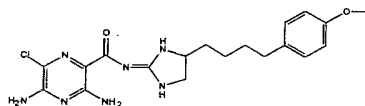
23



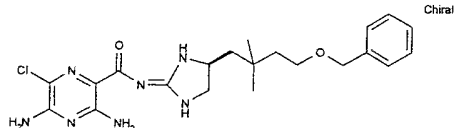
24



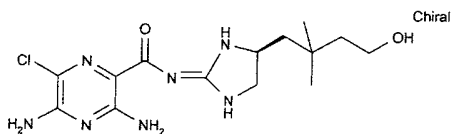
25



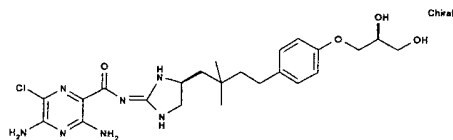
26



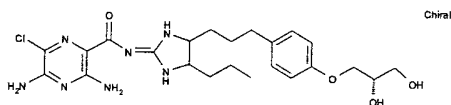
27



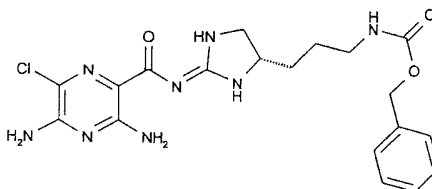
28



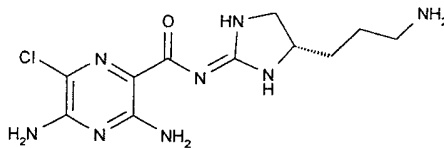
29



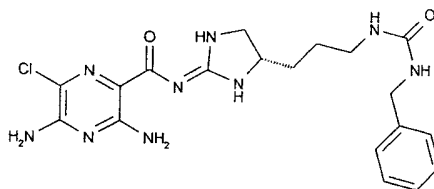
30



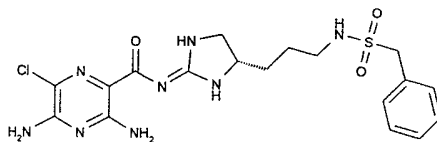
31



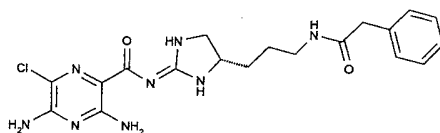
32



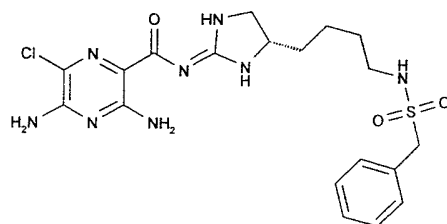
33



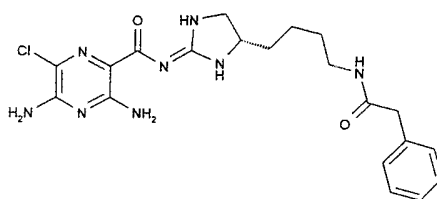
34



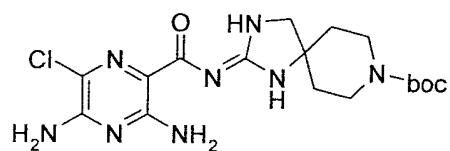
35



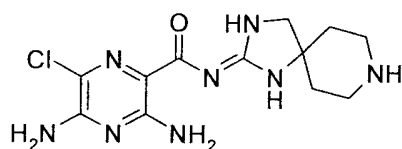
36



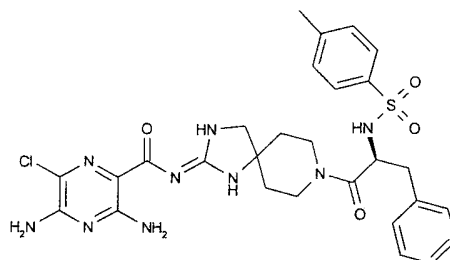
37



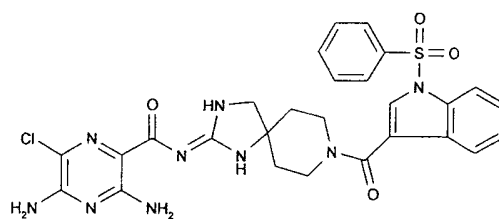
38



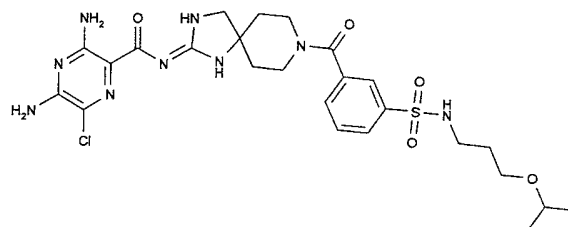
39



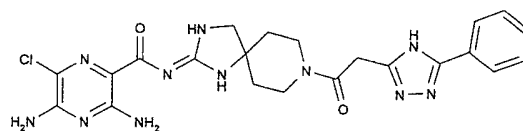
40



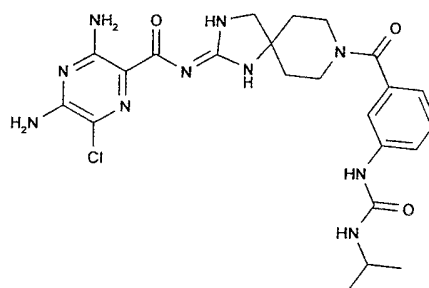
41



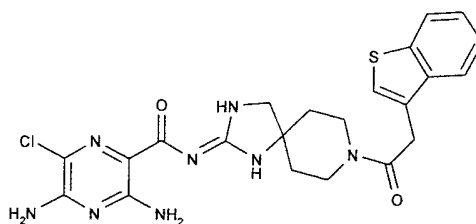
42



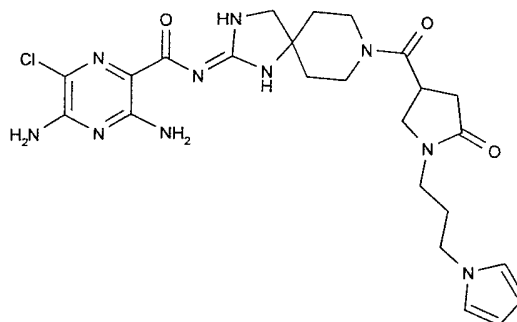
43



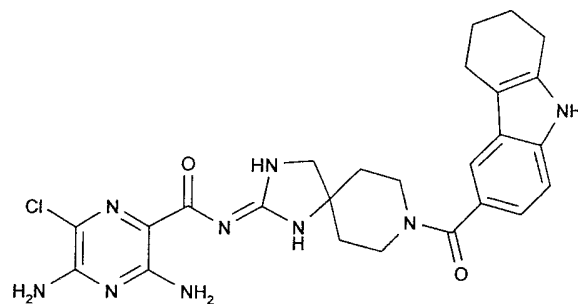
44



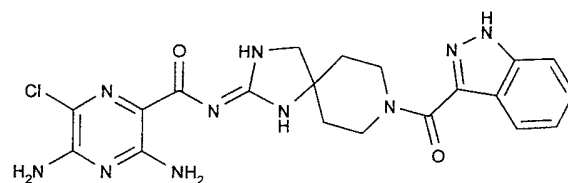
45



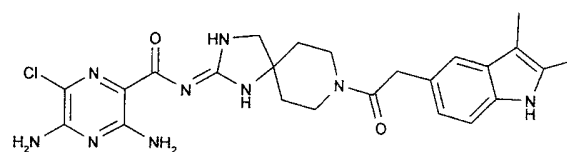
46



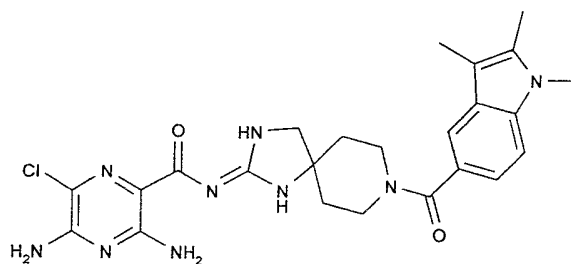
47



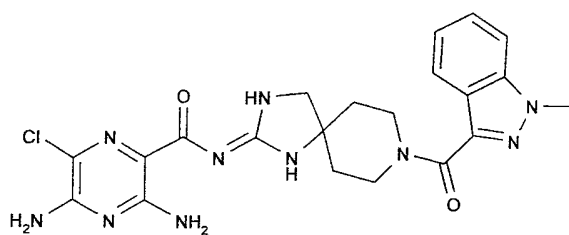
48



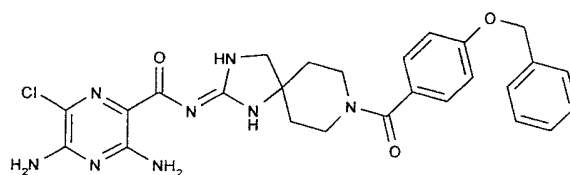
49



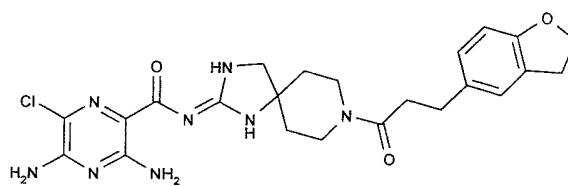
50



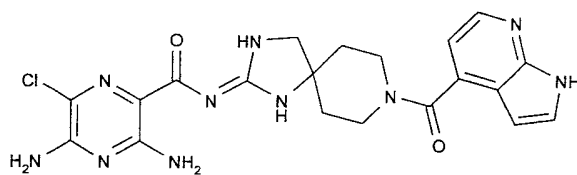
51



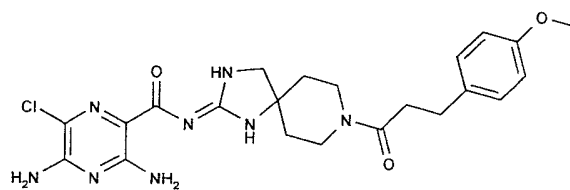
52



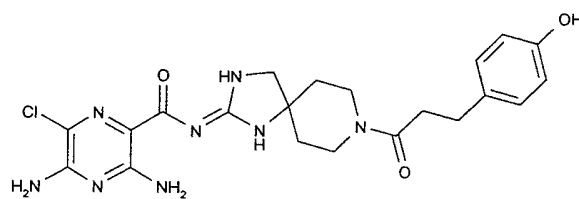
53



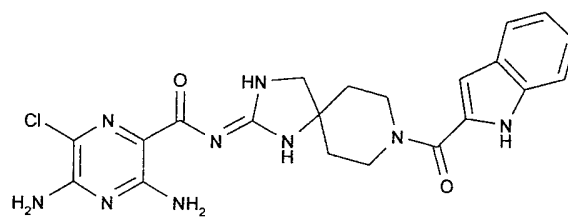
54



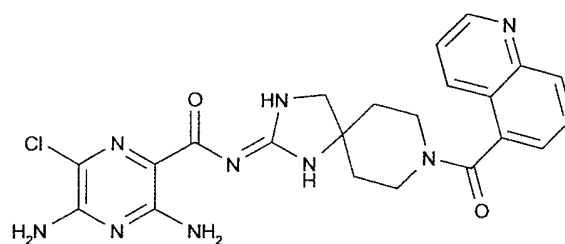
55



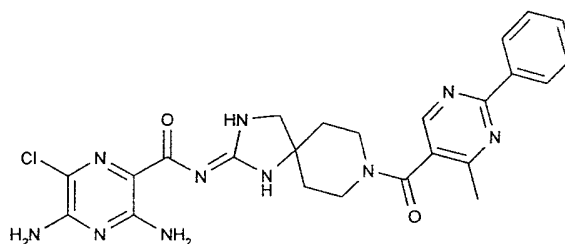
56



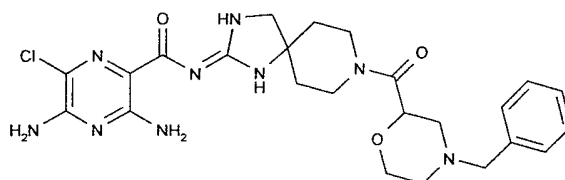
57



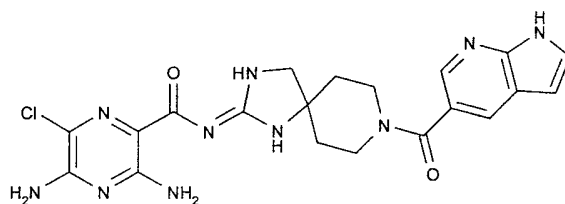
58



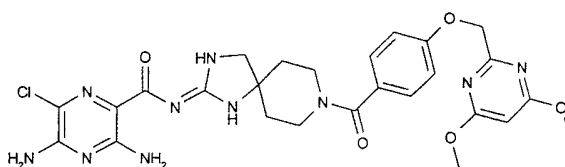
59



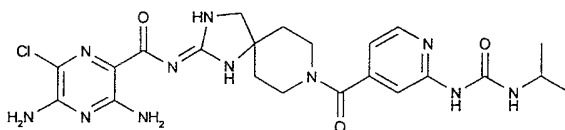
60



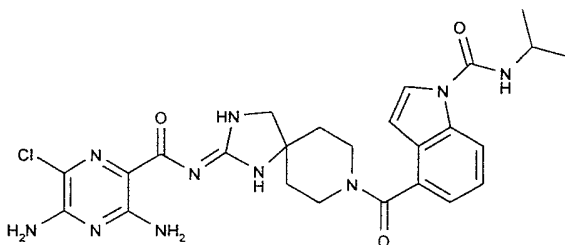
61



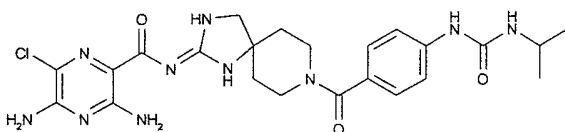
62



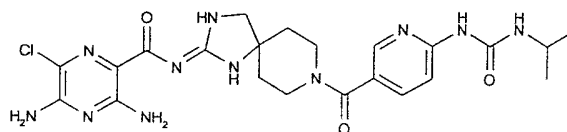
63



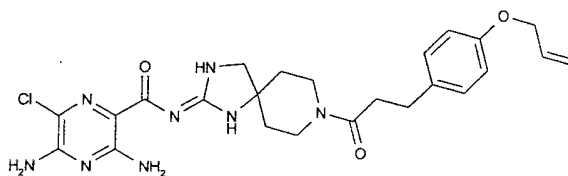
64



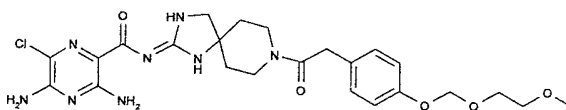
65



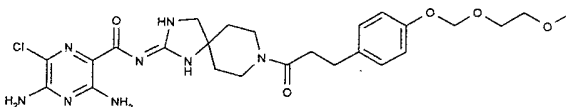
66



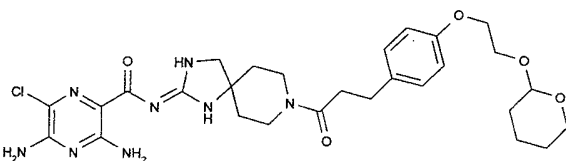
67



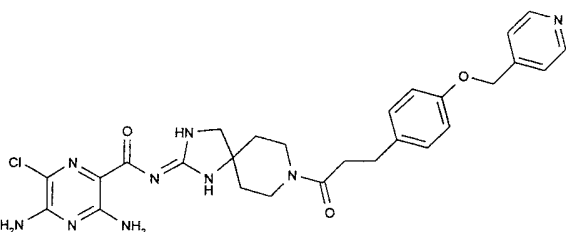
68



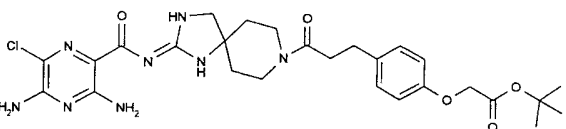
69



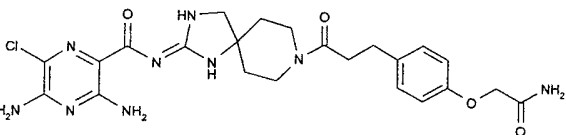
70



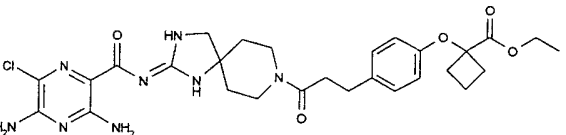
71



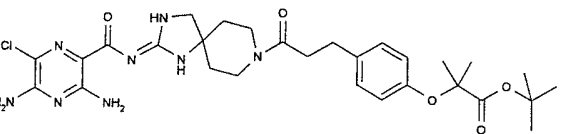
72



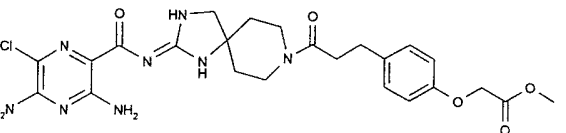
73



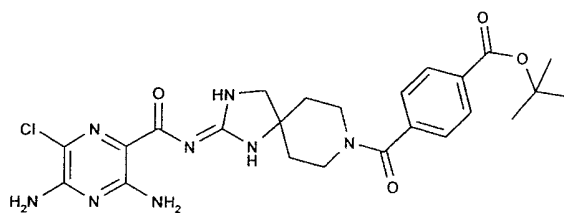
74



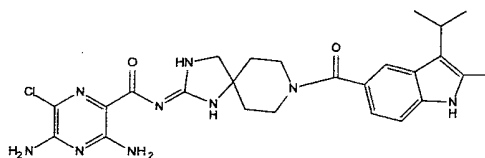
75



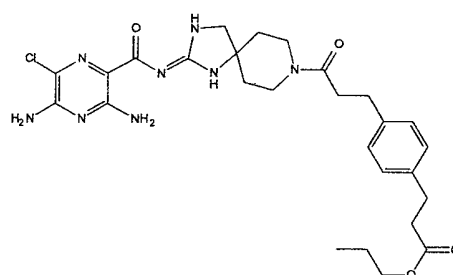
76



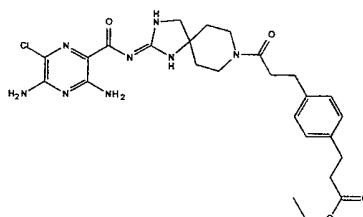
77



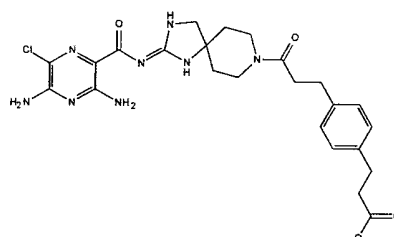
78



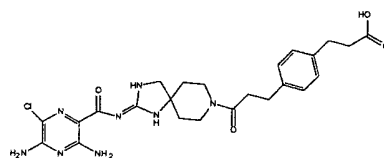
79



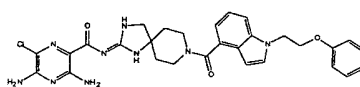
80



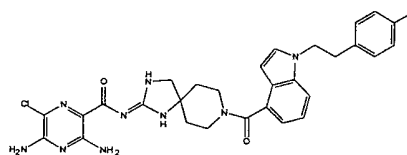
81



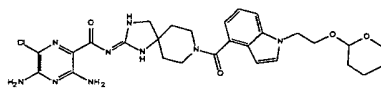
82



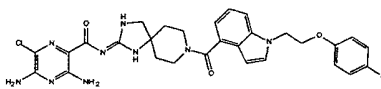
83



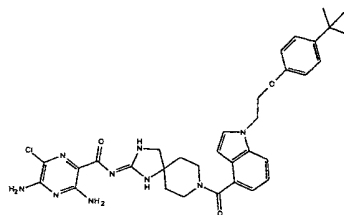
84



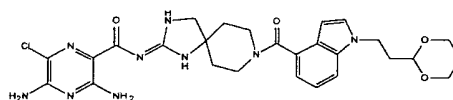
85



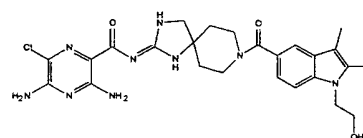
86



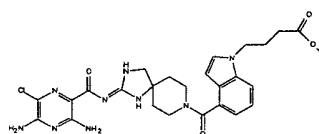
87



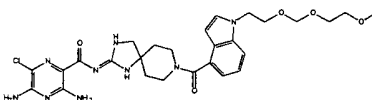
88



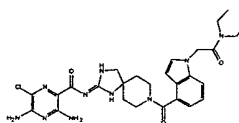
89



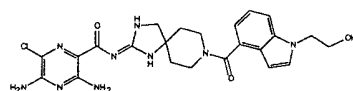
90



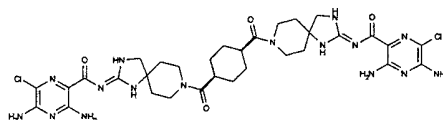
91



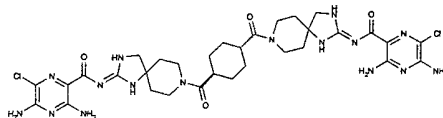
92



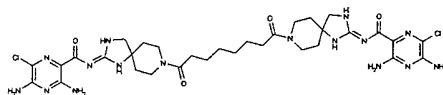
93



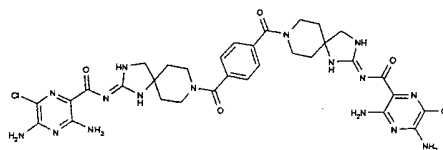
94



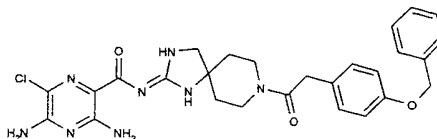
95



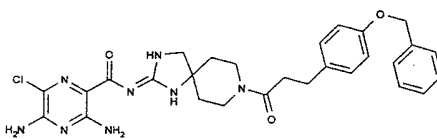
96



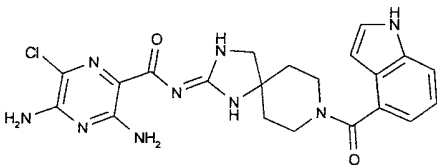
97



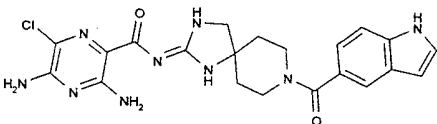
98



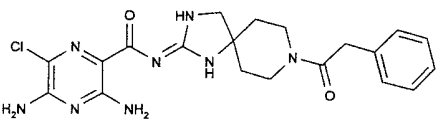
99



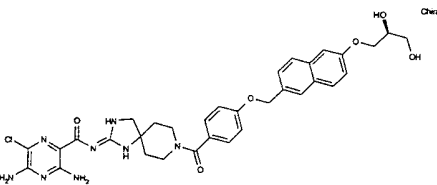
100



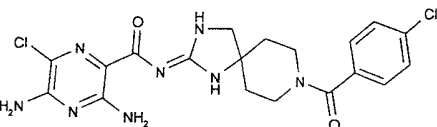
101



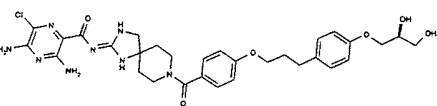
102



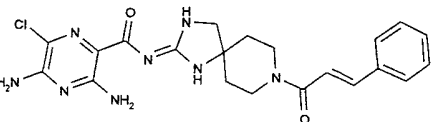
103



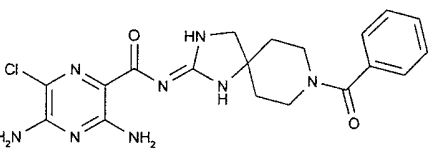
104



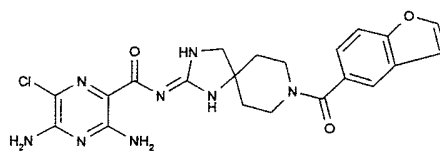
105



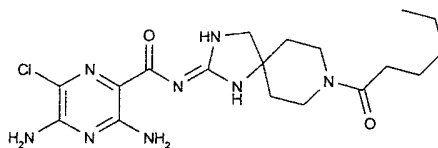
106



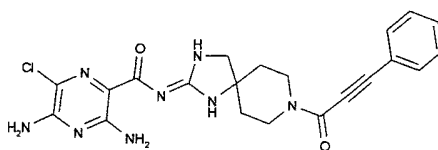
107



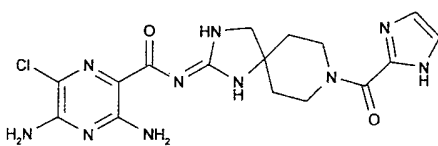
108



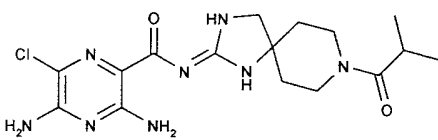
109



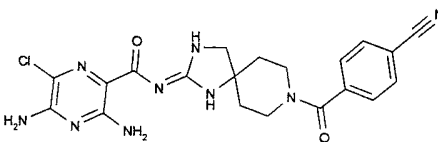
110



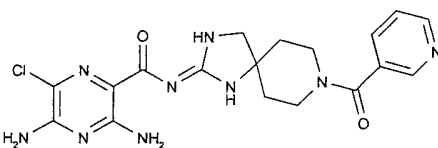
111



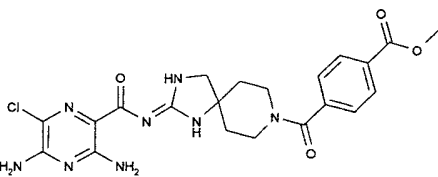
112



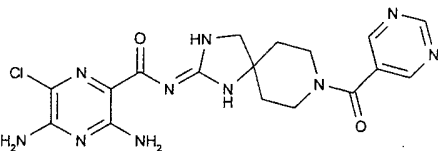
113



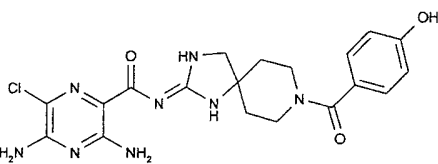
114



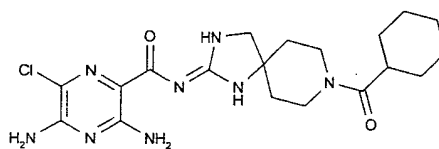
115



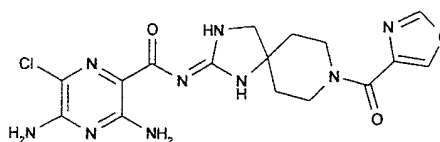
116



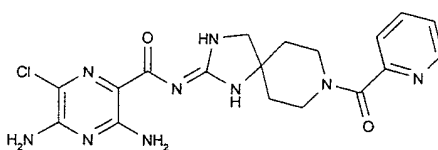
117



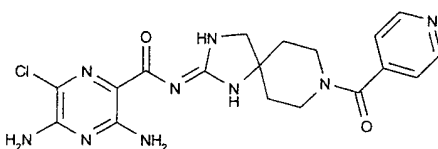
118



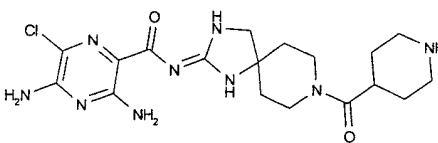
119



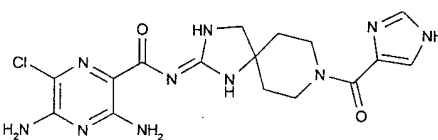
120



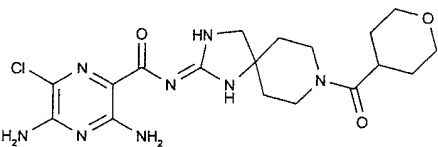
121



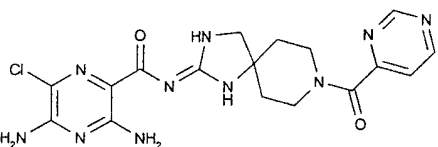
122



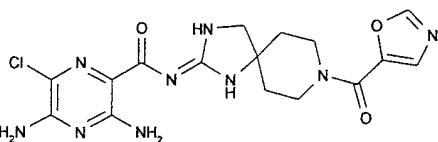
123



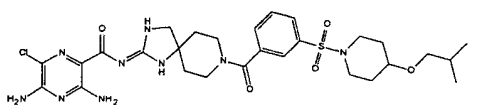
124



125

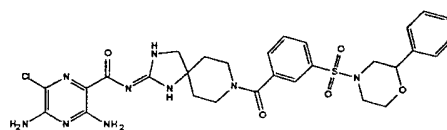


126

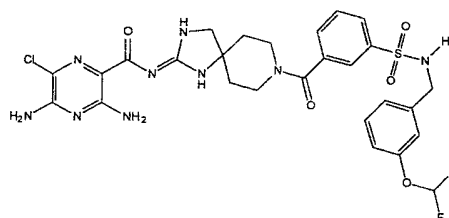




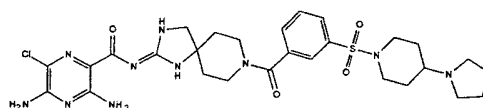
136



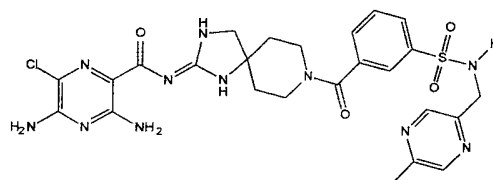
137



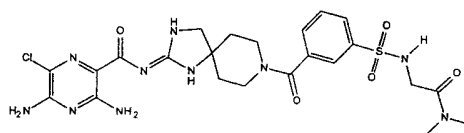
138



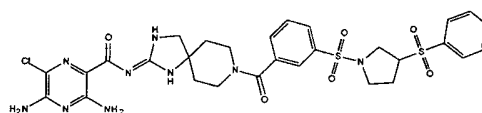
139



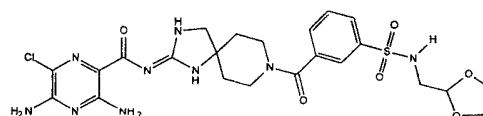
140



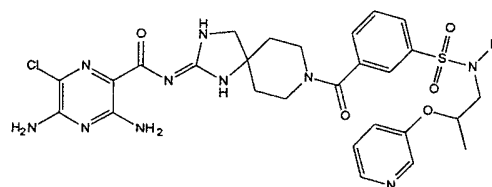
141



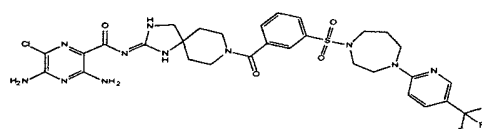
142



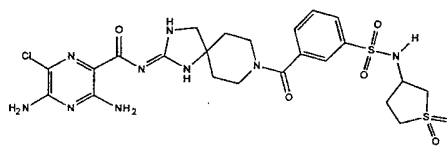
143



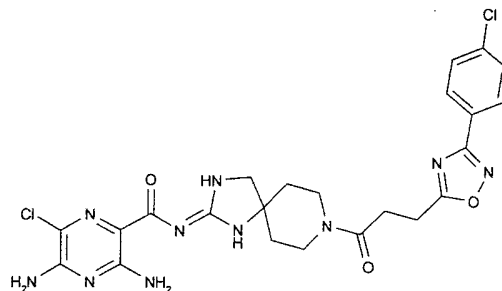
144



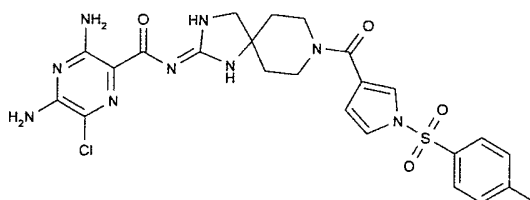
145



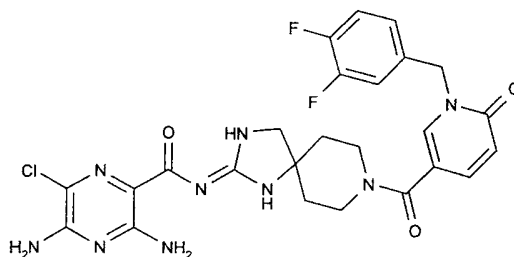
146



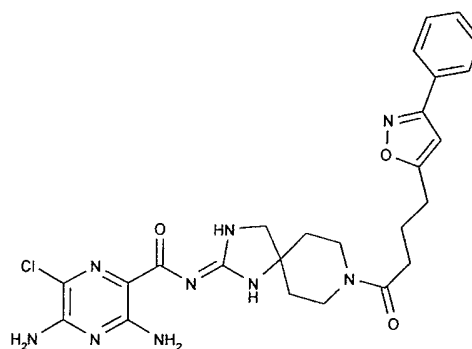
147



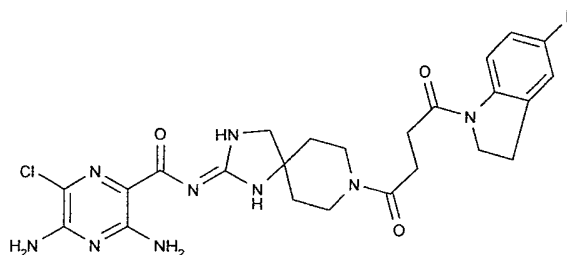
148



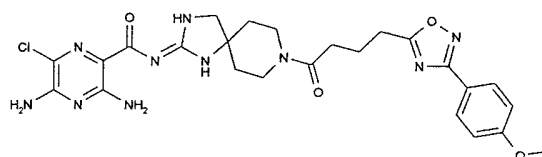
149



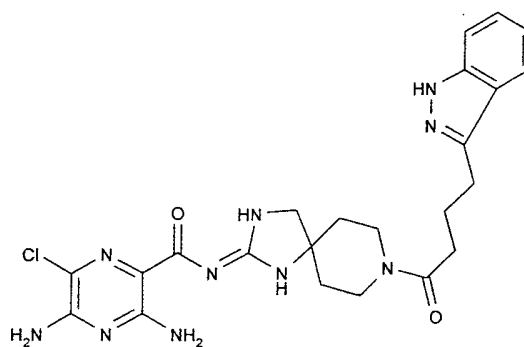
150



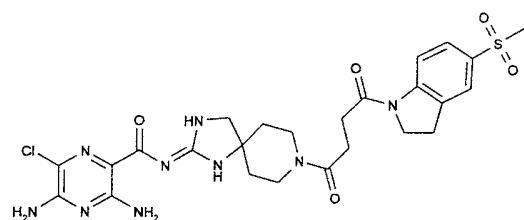
151



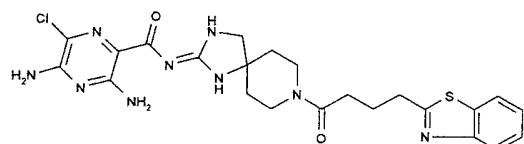
152



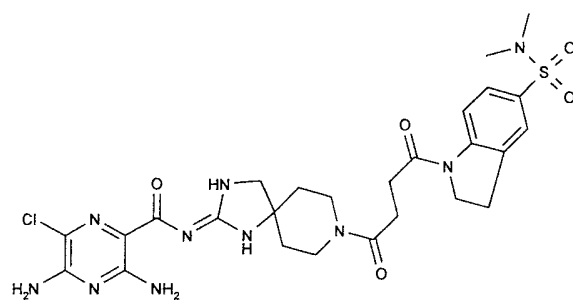
153



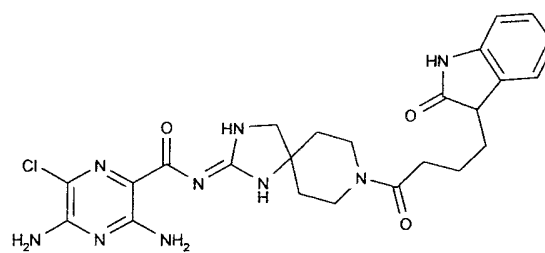
154



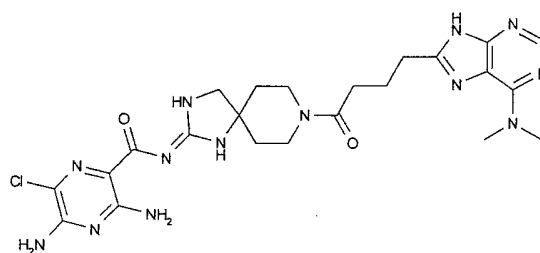
155



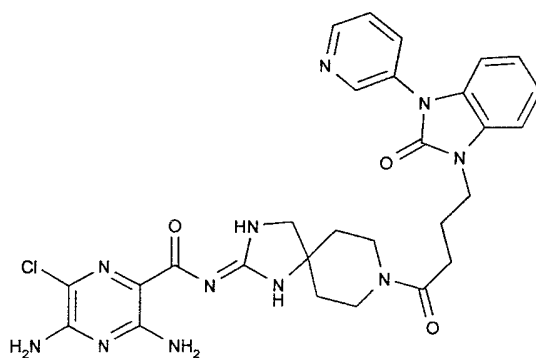
156



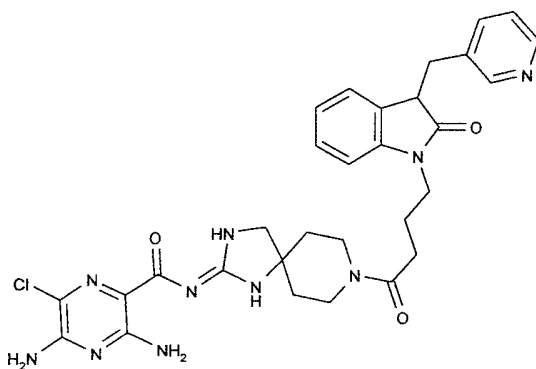
157



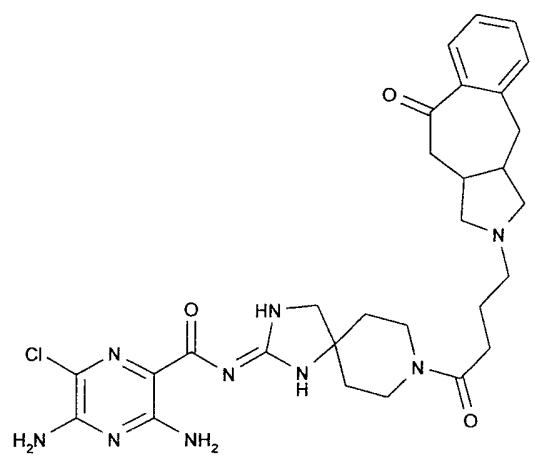
158



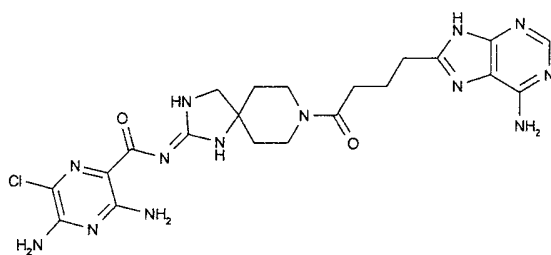
159



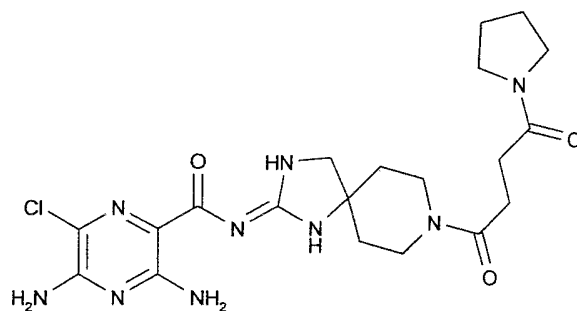
160



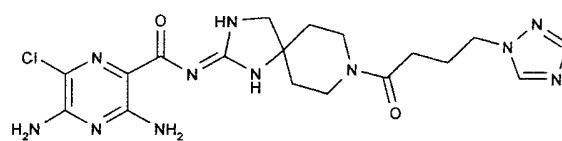
161



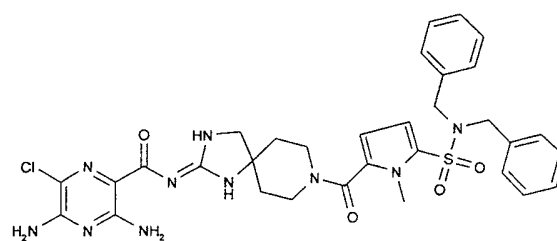
162



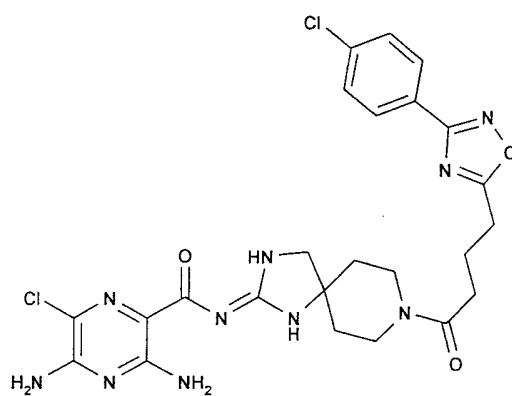
163



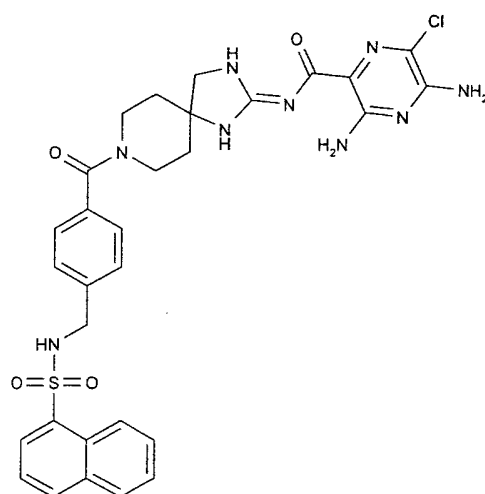
164



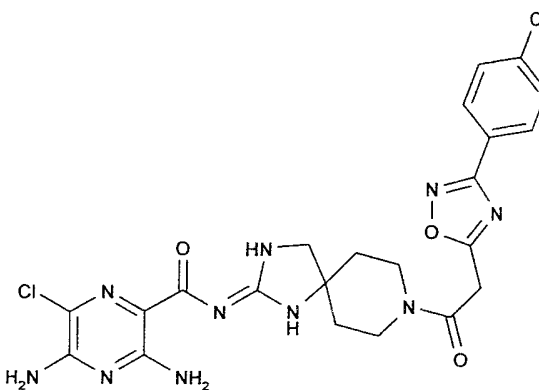
165



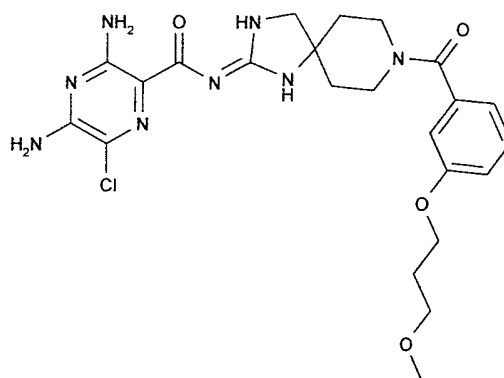
166



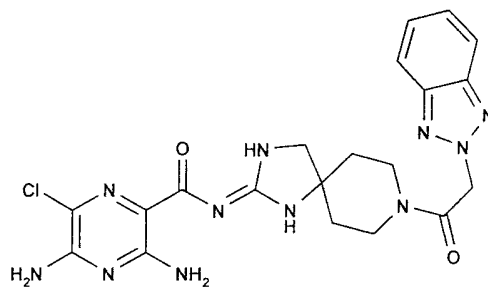
167



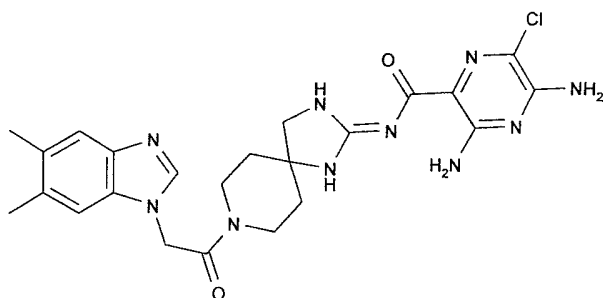
168



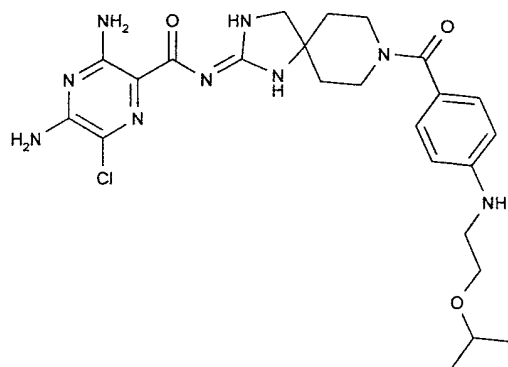
169



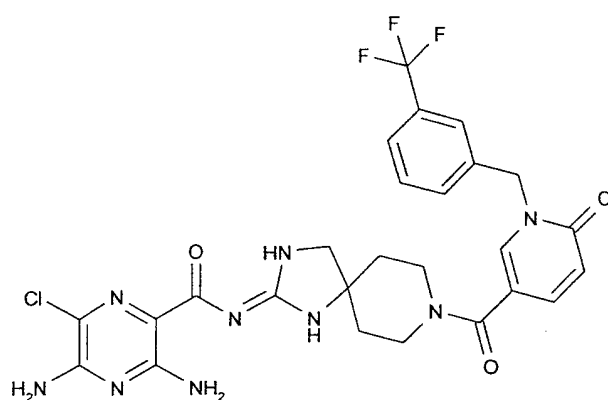
170



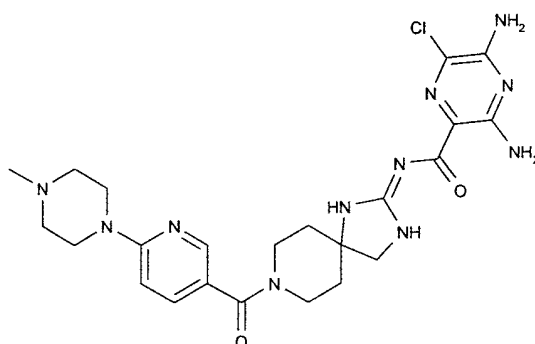
171



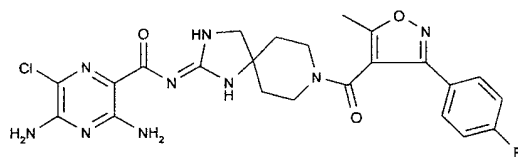
172



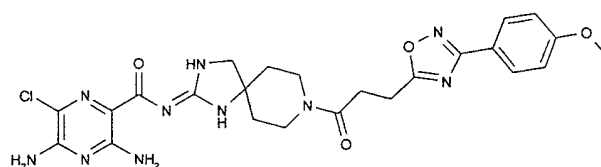
173



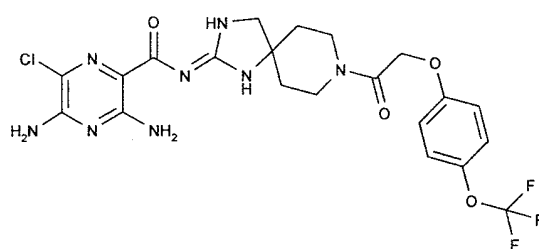
174



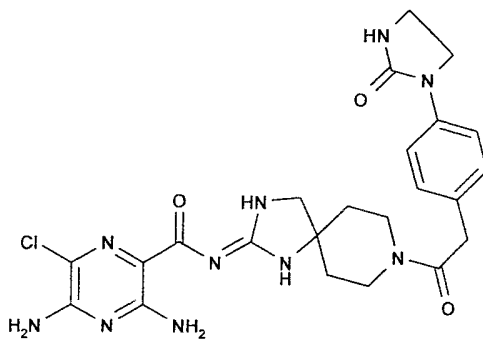
175



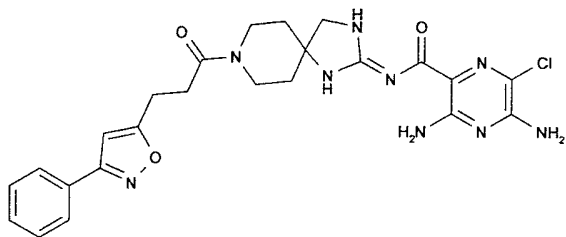
176



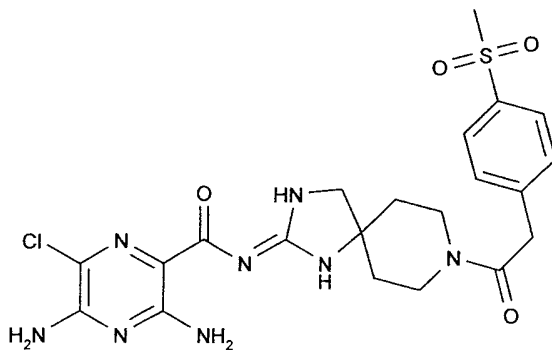
177



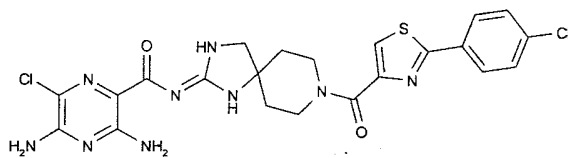
178



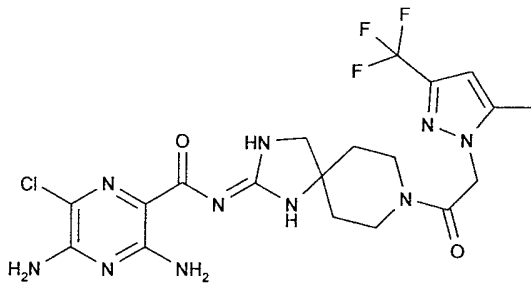
179



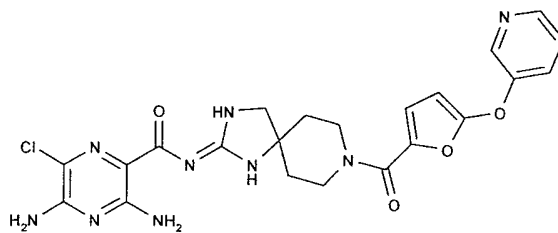
180



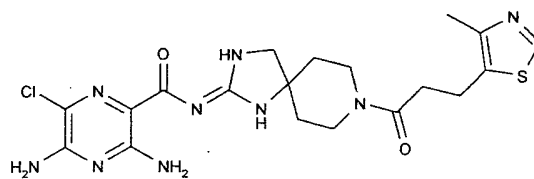
181



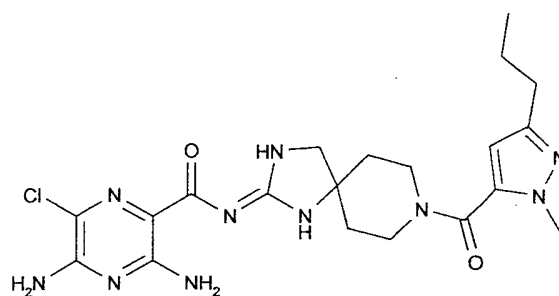
182



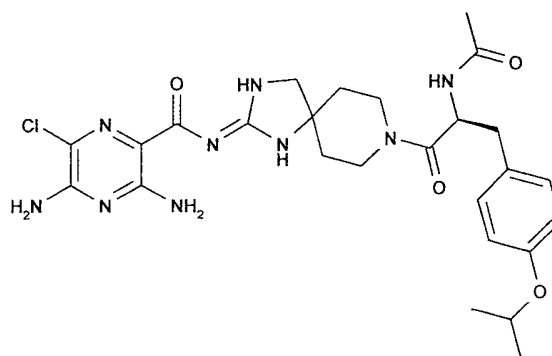
183



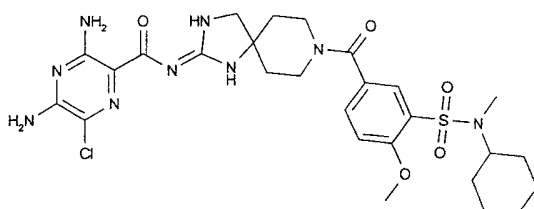
184



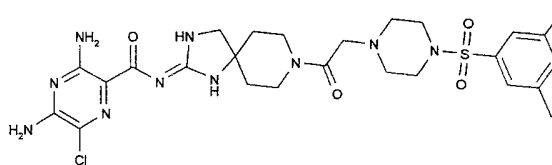
185



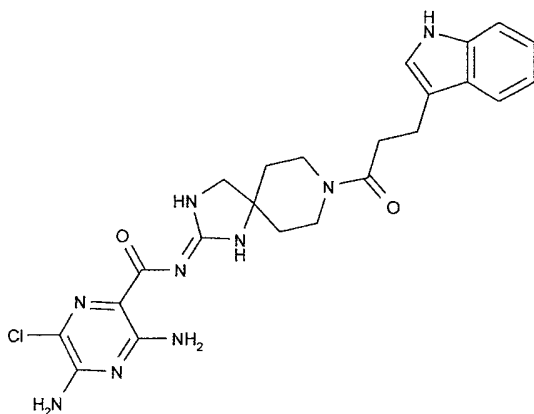
186



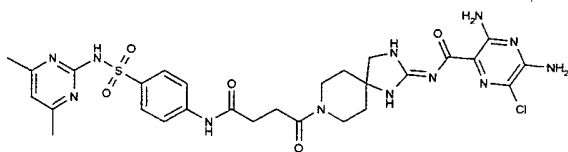
187



188

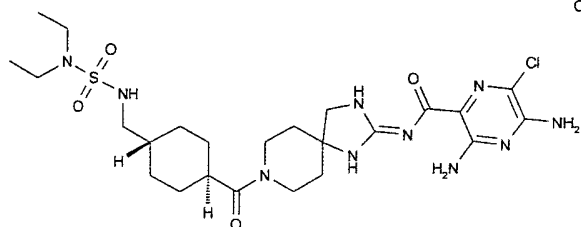


189

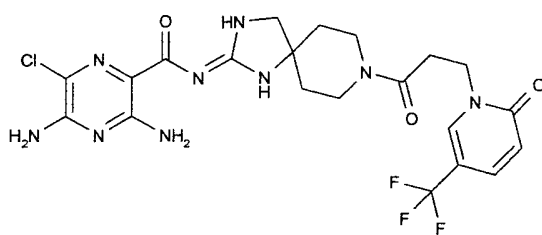


Chiral

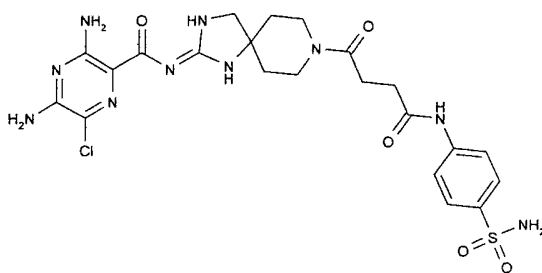
190



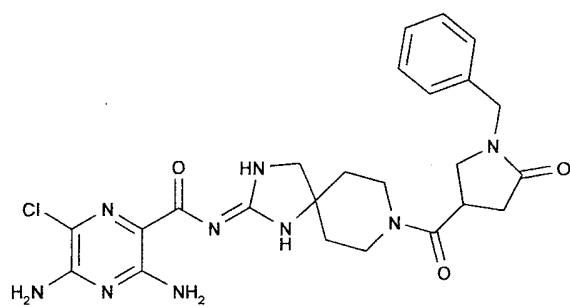
191



192

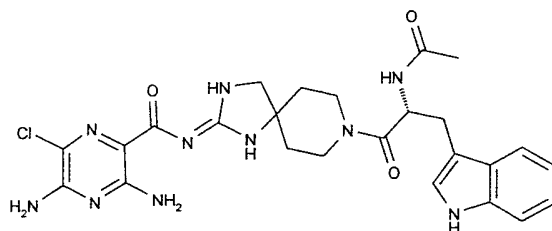


193

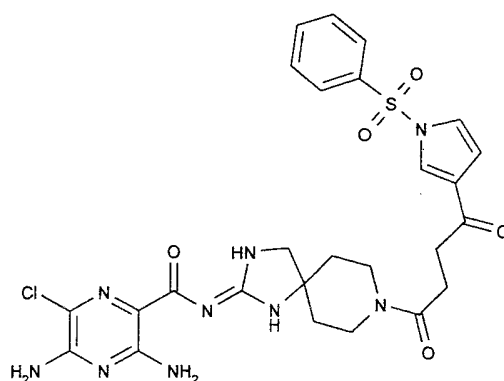


Chiral

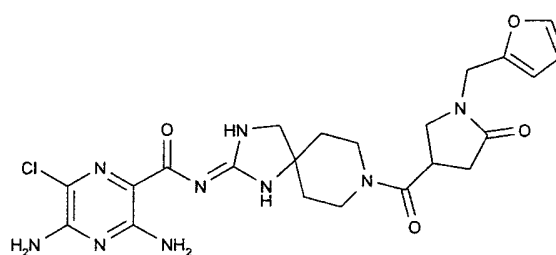
194



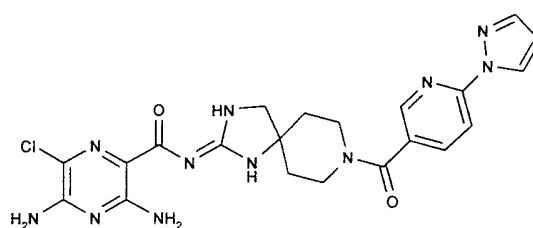
195



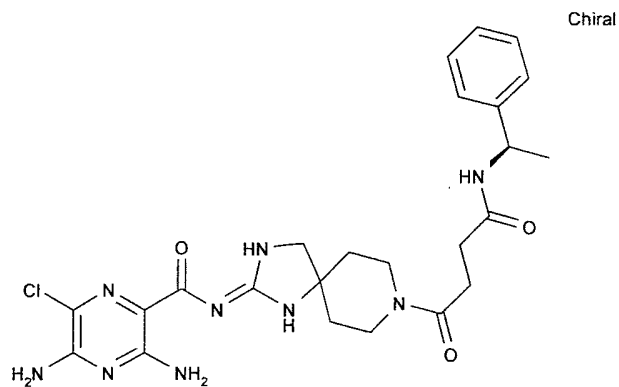
196



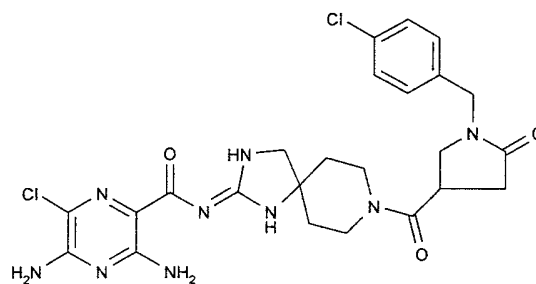
197



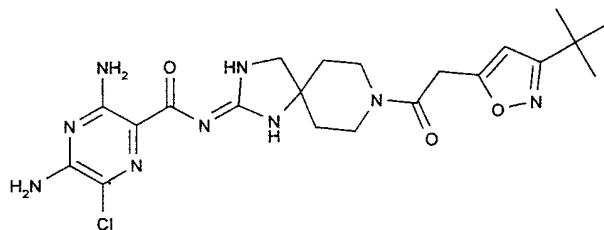
198



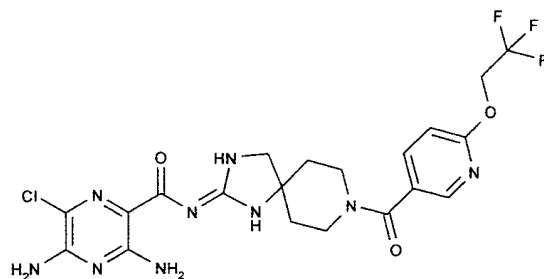
199



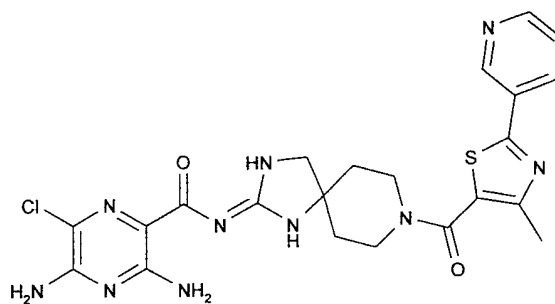
200



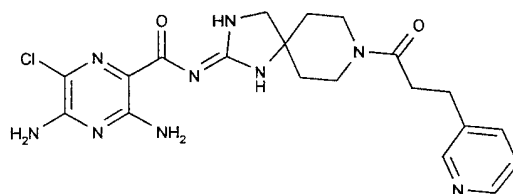
201



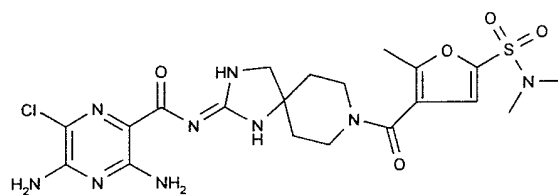
202



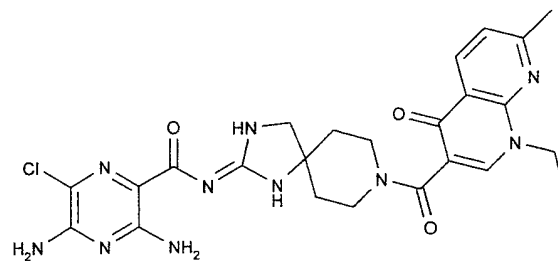
203



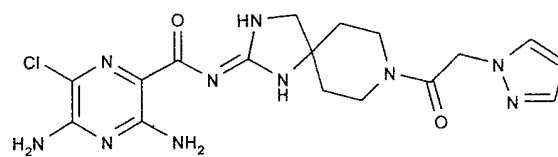
204



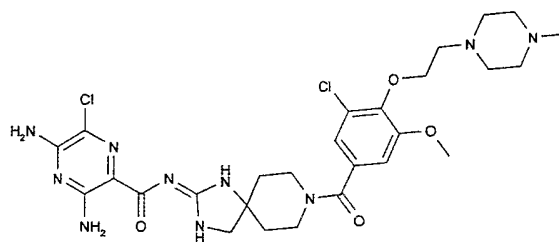
205



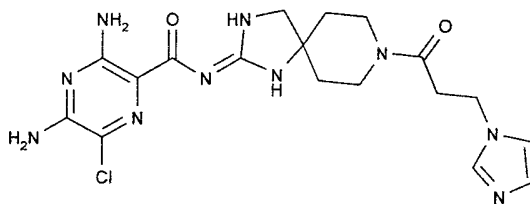
206



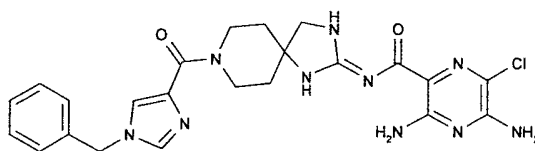
207



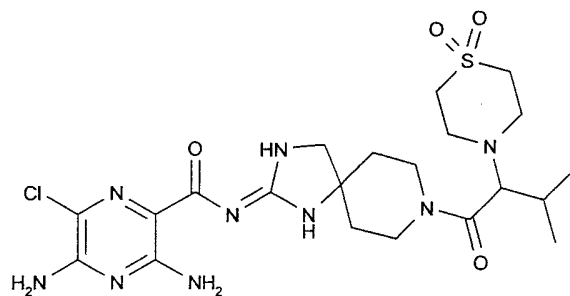
208



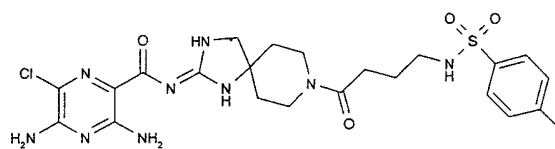
209



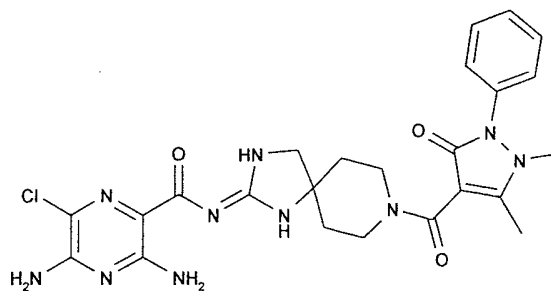
210



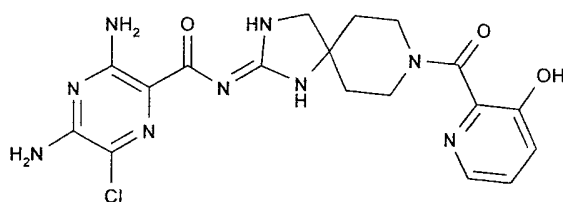
211



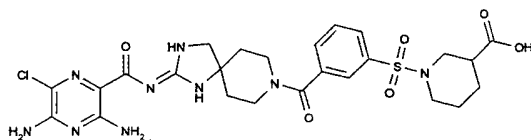
212



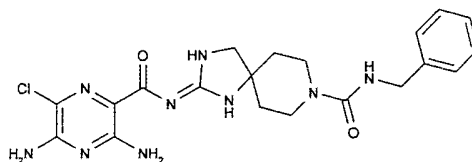
213



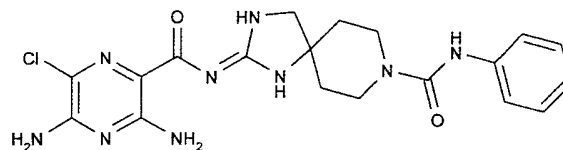
214



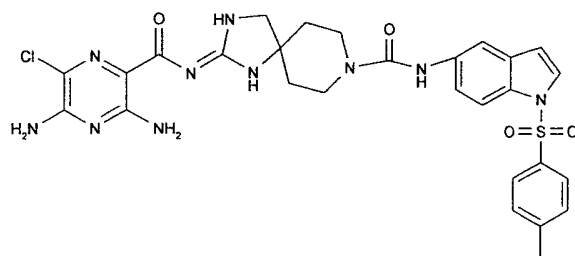
215



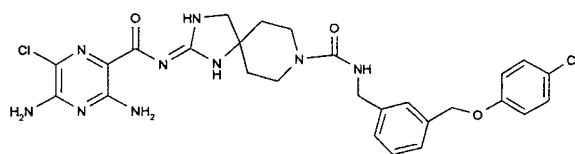
216



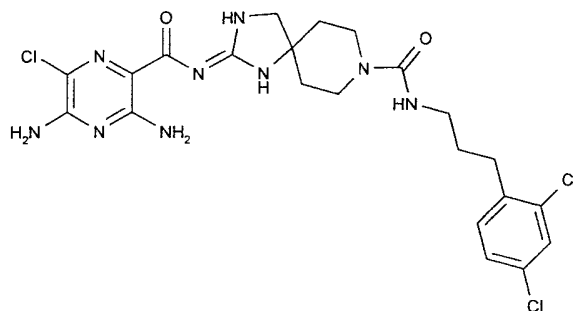
217



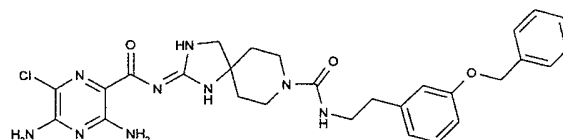
218



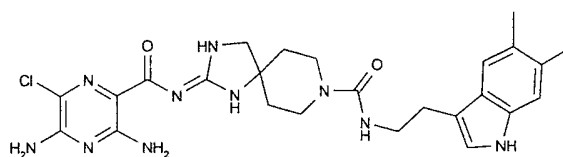
219



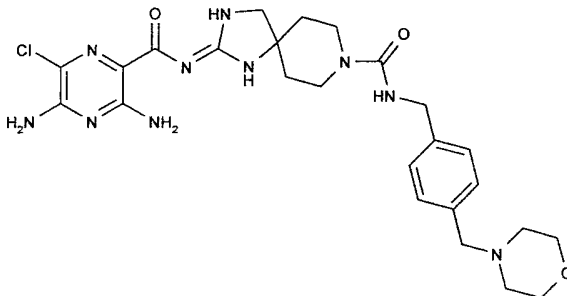
220



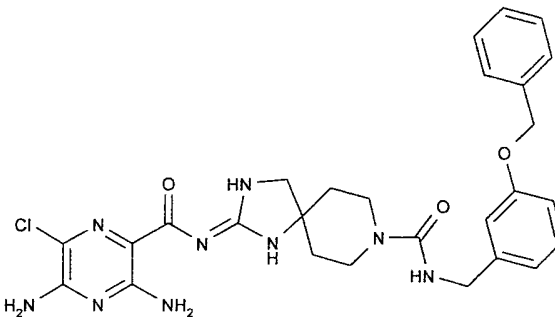
221



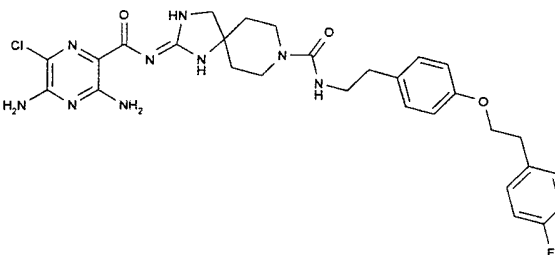
222



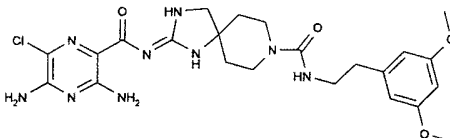
223



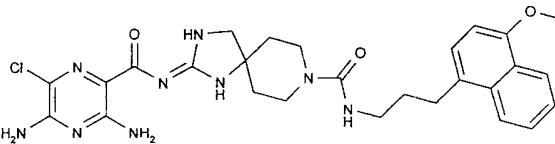
224



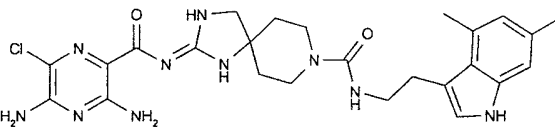
225



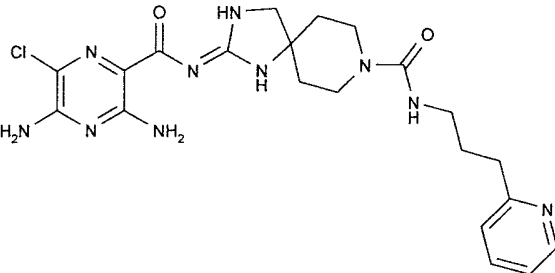
226



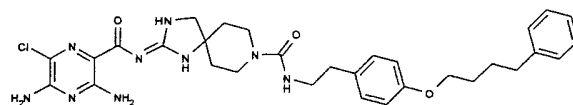
227



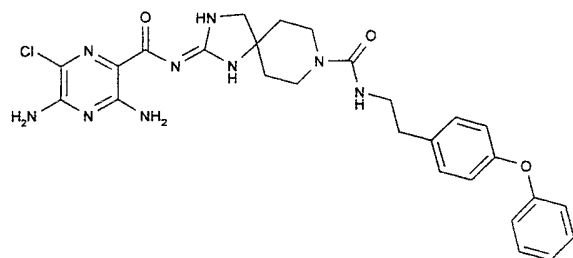
228



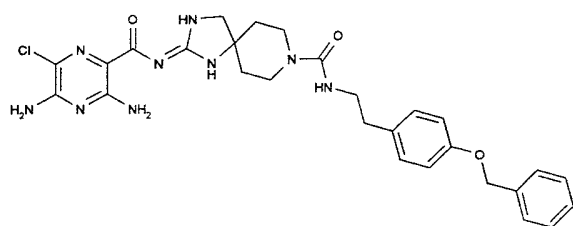
229



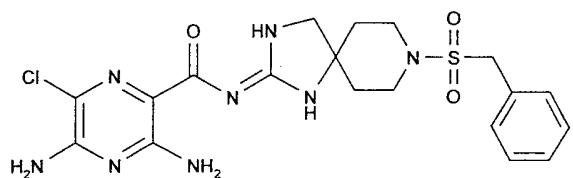
230



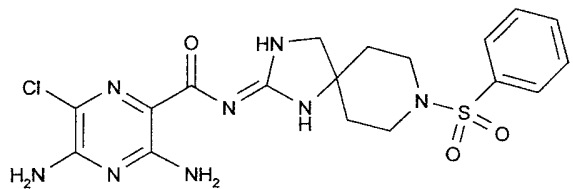
231



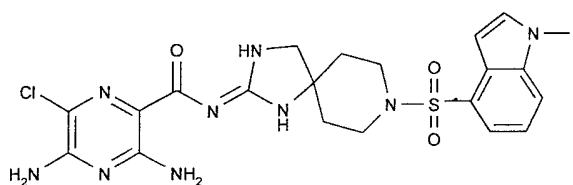
232



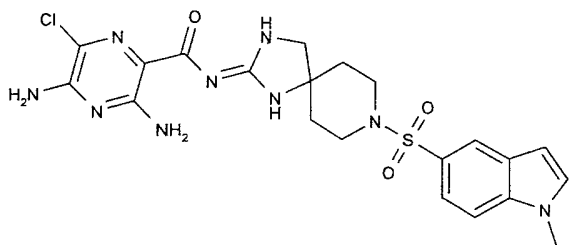
233



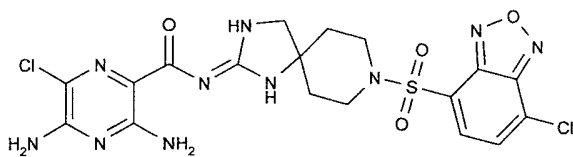
234



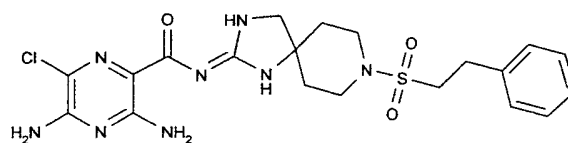
235



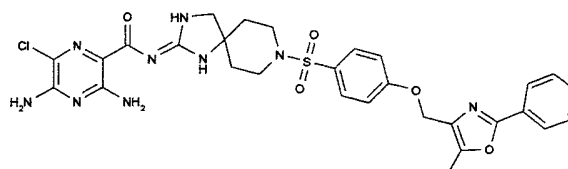
236



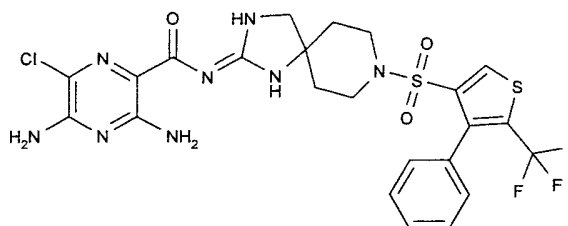
237



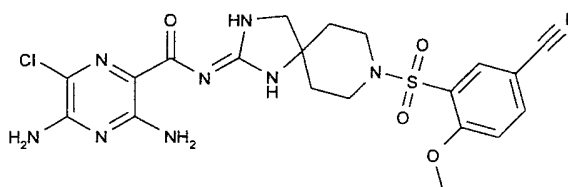
238



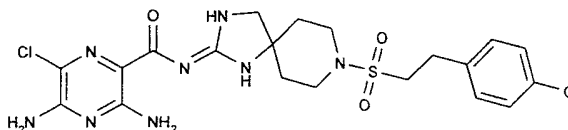
239



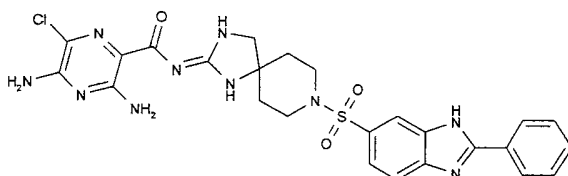
240



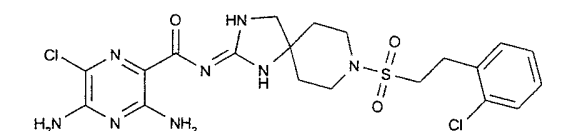
241



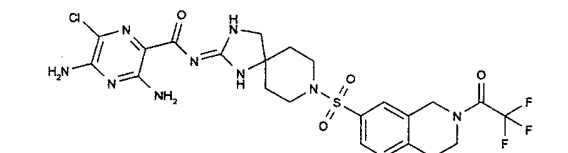
242



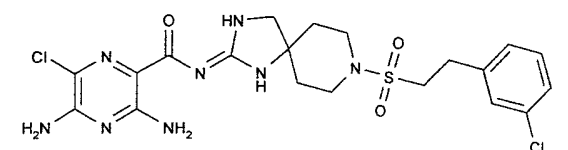
243



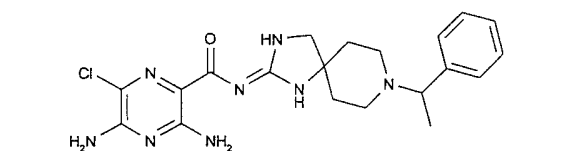
244



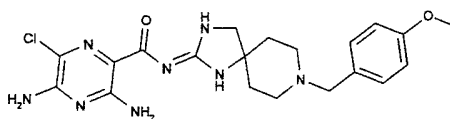
245



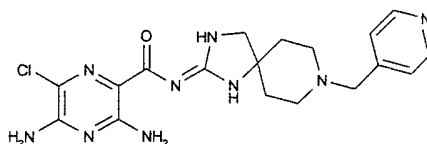
246



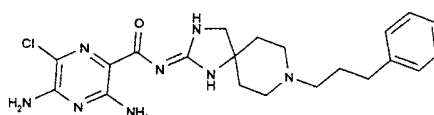
247



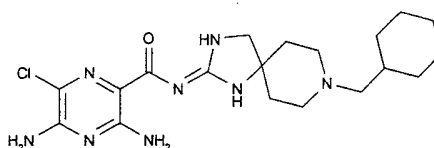
248



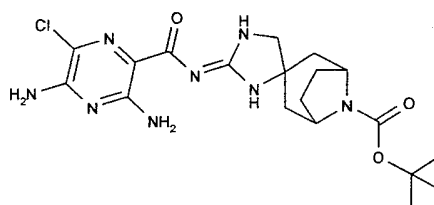
249



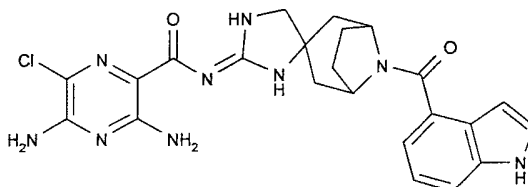
250



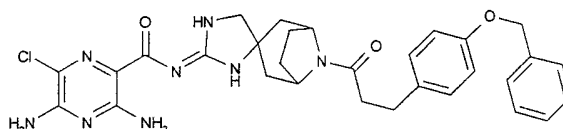
251



252



253



### Definições

Termos usados na especificação têm os seguintes significados:

"Opcionalmente substituído" significa que o grupamento referido pode ser substituído em uma ou mais posições por qualquer um ou qualquer combinação dos radicais listados nas partes que se seguem.

"Opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z" denota que o grupamento relevante pode incluir um ou mais substituintes, cada um selecionado de modo independente entre os grupamentos incluídos dentro da definição de Z. Deste modo, onde há dois ou mais grupamentos substituintes Z, estes podem ser os mesmos ou diferentes.

"Halo" ou "halogênio", conforme usado aqui, neste requerimento

de patente, podem ser flúor, cloro, bromo ou iodo.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alquila", conforme usado aqui, neste requerimento de patente, denota alquila de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 8 átomos de carbono. Se for especificado um número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> ou C<sub>3</sub>, então a definição deve ser alterada por conseguinte.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alcóxi", conforme usado aqui, neste requerimento de patente, denota alcóxi de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 8 átomos de carbono. Se for especificado um número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> ou C<sub>3</sub>, então a definição deve ser alterada por conseguinte.

O termo "alquileno" denota uma cadeia de hidrocarboneto saturada de cadeia reta ou ramificada contendo entre 1 e 8 átomos de carbono. Se for especificado um número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> ou C<sub>3</sub>, então a definição deve ser alterada por conseguinte.

"Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila" e "amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi" denotam amino anexado por um átomo de nitrogênio a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, por exemplo, NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, ou a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi, por exemplo, NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-. Se for especificado um número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> ou C<sub>3</sub>, então a definição deve ser alterada por conseguinte.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alquilamino" e "di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)amino" denotam C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila, conforme definido acima, anexado por um átomo de carbono a um grupo amino. Os grupos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil em di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)amino podem ser os mesmos ou diferentes. Se for especificado um número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> ou C<sub>3</sub>, então a definição deve ser alterada por conseguinte.

"Amino-(hidróxi)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila" denota amino anexado por um átomo de nitrogênio a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil e hidróxi anexado por um átomo de oxigênio ao mesmo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil. Se for especificado um número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> ou C<sub>3</sub>, então a definição deve ser alterada por conseguinte.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alquilcarbonila" e "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcoxycarbonila", conforme usado aqui, neste requerimento de patente, denotam C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi, respectivamente, conforme definido acima, anexados por um átomo

de carbono a um grupamento carbonila. Se for especificado um número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> ou C<sub>3</sub>, então a definição deve ser alterada por conseguinte.

5 "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cicloalquilcarbonila", conforme usado aqui, neste requerimento de patente, denota C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquila, conforme definido acima, anexado por um átomo de carbono a um grupamento carbonila. Se for especificado um número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> ou C<sub>3</sub>, então a definição deve ser alterada por conseguinte.

10 "C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>-Aralquila", conforme usado aqui, neste requerimento de patente, denota alquila, por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, conforme definido acima, substituído por um grupamento C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aromático carbocíclico, conforme definido aqui, neste requerimento de patente. Se for especificado um número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> ou C<sub>3</sub>, então a definição deve ser alterada por conseguinte.

15 "Grupamento C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico ", conforme usado aqui, neste requerimento de patente, denota um grupamento carbocíclico tendo 3 a 15 átomos de carbono no anel que é saturado ou parcialmente saturado, tal como um C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquila. Exemplos de grupamentos C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocíclico incluem mas não estão limitados a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-  
20 hexila, ciclo-heptila ou ciclo-octila ou um grupamento bicíclico, tal como biciclooctila, biciclononila incluindo indanila e indenila e biciclododecila. Se for especificado um número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub>, então a definição deve ser alterada por conseguinte.

25 "Grupamento arila" ou "C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aromático carbocíclico ", conforme usado aqui, neste requerimento de patente, denota um grupamento aromático tendo 6 a 15 átomos de carbono no anel. Exemplos de grupamentos C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aromáticos carbocíclicos incluem, mas não estão limitados a, fenila, fenileno, benzenotriila, naftila, naftileno, naftalenotriila ou antrileno. Se for especificado um número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>10</sub>, então a  
30 definição deve ser alterada por conseguinte.

"Grupamento de 4 a 8 membros heterocíclico", "grupamento de 5 a 6 membros heterocíclico", "grupamento de 3 a 10 membros heterocíclico",

“grupamento de 3 a 14 membros heterocíclico”, “grupamento de 4 a 14 membros heterocíclico” e “grupamento de 5 a 14 membros heterocíclico”, se refere, respectivamente, a anéis de 4 a 8 membros, de 5 a 6 membros, de 3 a 10 membros, de 3 a 14 membros, de 4 a 14 membros e de 5 a 14 membros heterocíclicos contendo no mínimo um anel heteroátomo selecionado entre o grupamento consistindo de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o qual pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado (aromático). O grupamento heterocíclico inclui grupamentos de anel único, grupamentos de anéis fundidos e grupamentos ligados por ponte. Exemplos de grupamentos heterocíclicos semelhantes incluem, mas não estão limitados a, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano, tetra-hidropirano, 1,4-dioxana, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol, 8-azabicyclo[3.2.1]octano ou tiazol.

Um segundo aspecto da presente invenção proporciona o uso de um composto de fórmula (I) em qualquer uma das modalidades supracitadas, em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas ou hidratação da mucosa.

Uma modalidade da presente invenção proporciona o uso de um composto de fórmula (I) em qualquer uma das modalidades supracitadas, em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica selecionada entre fibrose cística, discinesia ciliar primária, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, infecções do trato respiratório, carcinoma pulmonar, xerostomia e ceratoconjuntivite seca.

Deve ser entendido que qualquer uma e todas as modalidades da presente invenção podem ser tomadas em conjunto com qualquer outra modalidade para descrever modalidades adicionais da presente invenção.

Além disso, quaisquer elementos de uma modalidade pretendem ser combinados com qualquer um e todos os outros elementos de quaisquer das modalidades descrever modalidades adicionais. Deve ser entendido por aqueles versados na técnica que combinações de substituintes onde não possíveis não são um aspecto da presente invenção.

Do início ao fim desta especificação e nas reivindicações que se seguem, a menos que o contexto requiera de modo diverso, a palavra "compreendem", ou variações, tais como "compreende" ou "compreendendo", serão entendidas como implicando a inclusão de um inteiro determinado ou etapa ou grupo de inteiros ou etapas mas não a exclusão de qualquer outro inteiro ou etapa ou grupo de inteiros ou etapas.

Compostos de fórmula (I) específicos especialmente preferenciais são os descritos nas partes que se seguem nos Exemplos.

Os compostos representados por fórmula (I) podem ser capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do composto de fórmula (I) incluem os de ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos hidrohálicos, tais como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico e ácido butírico; hidróxi ácidos alifáticos, tais como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tais como ácido maleico ou ácido succínico; ácidos aromáticos carboxílicos, tais como ácido benzoico, ácido *p*-clorobenzoico, ácido difenilacético, ácido para-bifenil benzoico ou ácido trifenilacético; hidróxi ácidos aromáticos, tais como ácido *o*-hidroxibenzoico, ácido *p*-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico; ácidos cinâmicos, tais como ácido 3-(2-naftalenil)propenoico, ácido para-metóxi cinâmico ou ácido para-metil cinâmico; e ácidos sulfônicos, tais como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (I) por meio de procedimentos de formação de sais

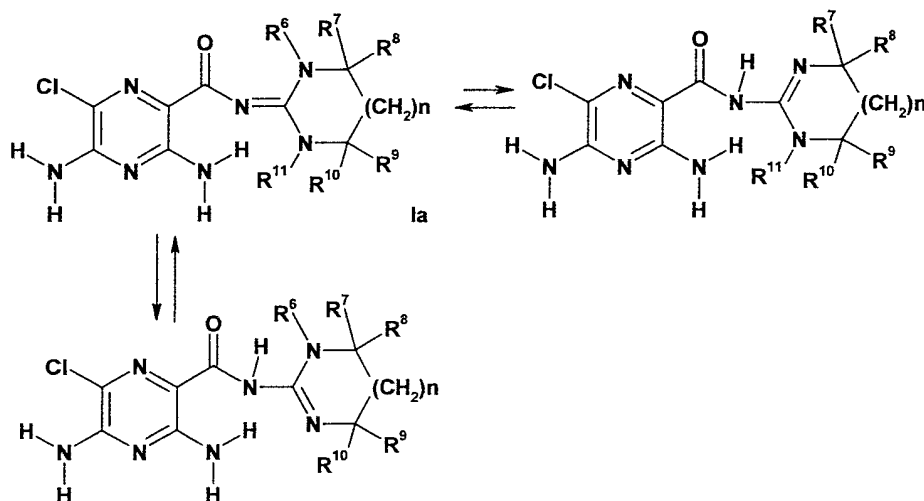
conhecidos.

Compostos de fórmula (I) os quais podem conter grupamentos acidíferos, por exemplo, carboxila, também são capazes de formar sais com bases, em particular, bases farmacologicamente aceitáveis, tais como aqueles de conhecimento geral na técnica; os sais adequados referidos incluem 5 sais de metal, particularmente sais de metais de álcali ou de metais terrosos alcalinos, tais como sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio; ou sais com amônia ou aminas orgânicas farmacologicamente aceitáveis ou bases heterocíclicas, tais como etanolaminas, benzilaminas ou piridina. Estes sais podem 10 ser preparados a partir de compostos de fórmula (I) por meio de procedimentos de formação de sais conhecidos.

Estereoisômeros são os compostos onde há um átomo de carbono assimétrico. Os compostos existem em formas isoméricas opticamente 15 ativas individuais ou como misturas das mesmas, por exemplo, como misturas diastereoméricas. A presente invenção engloba tanto isômeros *R* e *S* opticamente ativos individuais, bem como misturas dos mesmos. Isômeros individuais podem ser separados por métodos de conhecimento geral daqueles versados na técnica, por exemplo, cromatografia líquida de alto desempenho quiral (HPLC).

20 Tautômeros são um de dois ou mais isômeros estruturais que existem em equilíbrio e são prontamente convertidos de uma forma isomérica em outra.

Mais especificamente, por exemplo, compostos de Fórmula Ia onde  $R^6$  e/ou  $R^{11}$  são hidrogênio podem existir em uma ou ambas das seguintes formas tautoméricas: 25



Compostos de acordo com a Fórmula I podem existir em formas tautoméricas correspondentes.

Exemplos de tautômeros incluem mas não estão limitados aos compostos definidos nas reivindicações.

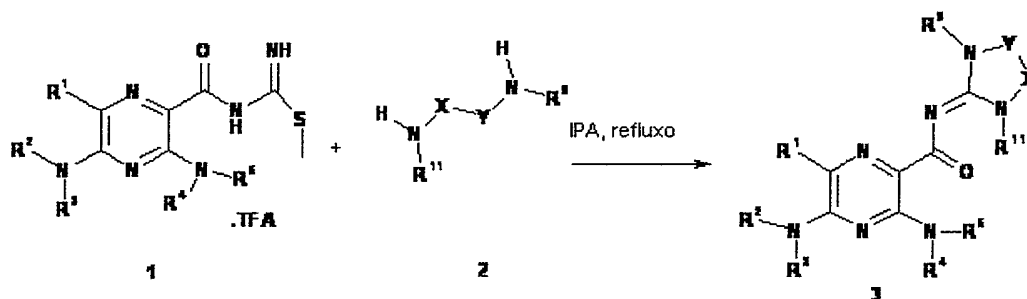
- 5 Os compostos da invenção podem existir tanto em formas não solvatadas quanto solvatadas. O termo "solvato" é usado aqui, neste requerimento de patente, para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solventes farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo "hidrato" é empregado quando o referido solvente é água.
- 10

### Síntese

Geralmente, compostos de acordo com a Fórmula I podem ser sintetizados pelas vias descritas no Esquema 1 e nos Exemplos.

- Por exemplo, o intermediário 1 pode ser reagido com o intermediário 2 em um solvente orgânico para proporcionar o composto 3 o qual pode ser isolado como a base livre. A base livre pode ser então convertida em uma forma de sal por tratamento com um ácido apropriado.
- 15

- Intermediários podem ser preparados a partir de métodos de conhecimento daqueles versados na técnica ou estão disponíveis comercialmente.
- 20

Esquema 1

No Esquema 1,  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  e  $R^{11}$  são conforme definido acima;  $Y$  é  $CR^7R^8$ ;  $X$  é  $CR^9R^{10}$ ;  $n$  é 0; e  $R^7, R^8, R^9$  e  $R^{10}$  também são conforme definido acima. Para compostos onde  $n$  é 1 ou 2, então os grupos de ligação de metileno ou etileno apropriados são inseridos entre  $X$  e  $Y$  no reagente de diamina 2.

Os compostos de Fórmula 1 e Fórmula 2 acima podem ser preparados de acordo com vias convencionais descritas na literatura.

Compostos de fórmula (I), em forma livre, podem ser convertidos em forma de sal, e vice versa, em algumas maneiras convencionais entendidas por aqueles versados na técnica. Os compostos em forma livre ou de sal podem ser obtidos sob a forma de hidratos ou solvatos contendo um solvente usado para cristalização. Compostos de fórmula (I) podem ser recuperados a partir de misturas da reação e purificados em uma maneira convencional. Isômeros, tais como estereoisômeros, podem ser obtidos em uma maneira convencional, por exemplo, por cristalização fracionária ou síntese assimétrica a partir de matérias-primas assimetricamente substituídas correspondentemente, por exemplo, opticamente ativas.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados, por exemplo, usando as reações e técnicas descritas abaixo e nos Exemplos. As reações podem ser realizadas em um solvente apropriado aos reagentes e materiais empregados e adequados para as transformações sendo efetuadas. Será entendido por aqueles versados na técnica da síntese orgânica que a funcionalidade presente sobre a molécula deve ser consistente com as transformações propostas. Isto algumas vezes requer um critério para modificar a ordem das etapas sintéticas ou para selecionar um esquema de pro-

cesso em particular em relação a outro de modo a obter um composto desejado da invenção.

Os vários substituintes sobre os intermediários sintéticos e produtos finais mostrados nos esquemas de reação a seguir podem estar presentes em suas formas totalmente elaboradas, com grupamentos de proteção adequados onde requerido conforme entendido por uma pessoa versada na técnica, ou em formas precursoras as quais podem posteriormente ser elaboradas em suas formas finais por métodos familiares para uma pessoa versada na técnica. Os substituintes também podem ser adicionados em vários estágios do início ao fim da sequência sintética ou depois do completamento da sequência sintética. Em muitos casos, manipulações de grupamentos funcionais usados comumente podem ser usadas para transformar um intermediário em outro intermediário, ou um composto de fórmula (I) em outro composto de fórmula (I). Exemplos de semelhantes manipulações são conversão de um éster ou uma cetona em um álcool; conversão de um éster em uma cetona; interconversões de ésteres, ácidos e amidas; alquilação, acilação e sulfonilação de alcoóis e aminas; e muitos outros. Substituintes também podem ser adicionados usando reações comuns, tais como alquilação, acilação, halogenação ou oxidação. As manipulações referidas são de conhecimento geral na técnica, e muitos trabalhos de referência resumem procedimentos e métodos para as manipulações referidas. Alguns trabalhos de referência os quais dão exemplos e referências à literatura primária de síntese orgânica para muitas manipulações de grupamentos funcionais, bem como outras transformações comumente usadas na técnica da síntese orgânica são *March's Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); *Comprehensive Organic Transformations*, Larock, Ed., VCH (1989); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); e *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). Também será reconhecido que outra consideração importante no planejamento de qualquer via sintética neste campo é a escolha criteriosa do grupamento protetor usado para proteção dos grupamentos funcionais reativos presentes nos compos-

tos descritos nesta invenção. Múltiplos grupamentos protetores dentro da mesma molécula podem ser escolhidos de tal modo que cada um destes grupamentos protetores possa ou ser removido sem remoção de outros grupamentos protetores na mesma molécula, ou vários grupamentos protetores podem ser removidos usando a mesma etapa de reação, dependendo do resultado desejado. Um relato autorizado descrevendo muitas alternativas para o profissional treinado é Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1999).

#### Atividade farmacológica

Com respeito a seu bloqueio de canais de sódio epiteliais (E-NaC), compostos de fórmula (I), em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, nas partes que se seguem alternadamente referidos como "agentes da invenção", são úteis no tratamento de condições as quais respondem ao bloqueio de canais de sódio epiteliais, particularmente condições que se beneficiam de hidratação da mucosa.

Doenças mediadas por bloqueio de canais de sódio epiteliais, incluem doenças associadas com a regulação de volumes de fluido através de membranas epiteliais. Por exemplo, o volume de líquido da superfície das vias aéreas é um regulador-chave do clearance mucociliar e da manutenção da saúde pulmonar. O bloqueio de canais de sódio epiteliais estimulará o acúmulo de fluido sobre o lado da mucosa do epitélio das vias aéreas deste modo promovendo o clareamento de muco e prevenindo o acúmulo de muco e escarro em tecidos respiratórios (incluindo vias aéreas pulmonares). As doenças referidas incluem doenças respiratórias, tais como fibrose cística, discinesia ciliar primária, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), asma, infecções do trato respiratório (agudas e crônicas; virais e bacterianas) e carcinoma pulmonar. Doenças mediadas por bloqueio de canais de sódio epiteliais também incluem doenças diferentes de doenças respiratórias que são associadas com regulação de fluido anormal através de um epitélio, talvez envolvendo fisiologia anormal dos líquidos da superfície protetora sobre sua superfície, por exemplo, xerostomia (boca seca) ou ceratoconjuntivite seca (olho seco). Além disso, bloqueio de canais de sódio

epiteliais no rim pode ser usado para promover diurese e deste modo induzir um efeito hipotensivo.

Tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

- 5                   Asma inclui tanto asma intrínseca (não alérgica) quanto asma extrínseca (alérgica), asma branda, asma moderada, asma grave, bronquite asmática, asma induzida por exercício, asma ocupacional e asma induzida depois de infecção bacteriana. O tratamento da asma também deve ser entendido como englobando o tratamento de sujeitos, por exemplo, de menos
- 10 de 4 ou 5 anos de idade, apresentando sintomas de sibilância e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças com sibilância", uma categoria estabelecida de pacientes de grande preocupação médica e atualmente frequentemente identificados como asmáticos incipientes ou de fase precoce. (Por conveniência esta condição asmática em particular é referida como "sín-
- 15 drome da criança com sibilância".)

- A eficácia profilática no tratamento da asma será evidenciada por redução da frequência ou gravidade do ataque sintomático, por exemplo, de ataque asmático agudo ou broncoconstritor, melhora na função pulmonar ou melhora da hiperreatividade das vias aéreas. Pode ser adicionalmente
- 20 evidenciado por necessidade reduzida de outra terapia sintomática, isto é, terapia para ou pretendida para restringir ou abortar ataque sintomático quando ocorre, por exemplo, anti-inflamatório (por exemplo, corticosteroide) ou broncodilatador. Em particular, o benefício profilático na asma pode ser evidente em sujeitos propensos a "*morning dipping*". "*Morning dipping*" é
- 25 uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma percentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, entre as horas de cerca de 4 a 6 da manhã, isto é, em um horário normalmente substancialmente distante de qualquer terapia sintomática contra asma administrada previamente.

- 30                   Doença pulmonar obstrutiva crônica inclui bronquite crônica ou dispneia associada com isso, enfisema, bem como exacerbação de hiperreatividade das vias aéreas consequente a terapia com outro fármaco, em parti-

cular, terapia com outro fármaco inalado. A invenção também é aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, catarral, crupal, crônica ou fitoide.

Os agentes da invenção também podem ser úteis como bloqueadores de canais iônicos sensíveis a ácido (ASIC). Portanto podem ser úteis no tratamento de condições as quais respondem ao bloqueio do canal de canais iônicos sensíveis a ácido.

A adequabilidade de bloqueador de canais de sódio epiteliais como um tratamento de uma doença que se beneficia de hidratação da mucosa, pode ser testada determinando o efeito inibitório do bloqueador de canais sobre ENaC em um ensaio celular adequado. Por exemplo, células únicas ou epitélios confluentes, expressando endogenamente ou projetados para superexpressar ENaC podem ser usadas para testar a função de canais usando técnicas eletrofisiológicas ou estudos do fluxo iônico. Vide métodos descritos em: Hirsh *et al.*, *J Pharm Exp Ther* (2004); Moody *et al.*, *Am J Physiol Cell Physiol* (2005).

Bloqueadores de canais de sódio epiteliais, incluindo os compostos de fórmula (I), também são úteis como agentes coterapêuticos para uso em combinação com outras substâncias de fármacos, tais como substâncias de fármacos anti-inflamatórios, broncodilatadores, antihistamínicos ou anti-tussivos, particularmente no tratamento de fibrose cística ou doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas tais como as mencionadas acima, por exemplo, como potencializadores da atividade terapêutica de semelhantes fármacos ou como um meio de reduzir a dosagem requerida ou potenciais efeitos colaterais de semelhantes fármacos.

O bloqueador de canais de sódio epiteliais pode ser misturado com a outra substância de fármaco em uma composição farmacêutica fixa ou pode ser administrada separadamente, antes, simultaneamente com ou depois da outra substância de fármaco.

Por conseguinte, a invenção inclui como um aspecto adicional uma combinação de bloqueador de canais de sódio epiteliais com agentes osmóticos (salina hipertônica, dextrano, manitol, Xilitol) + modificadores de

função do CFTR, tanto selvagens quanto mutantes (corretores + potencializadores), por exemplo, os descritos na patente internacional No. WO 2007/021982, na patente internacional No. WO 2006/099256, na patente internacional No. WO 2006/127588, na patente internacional No. WO 2004/080972, na patente internacional No. WO 2005/026137, na patente internacional No. WO 2005/035514, na patente internacional No. WO 2005/075435, na patente internacional No. WO 2004/111014, na patente internacional No. WO 2006/101740, na patente internacional No. WO 2004/110352, na patente internacional No. WO 2005/120497 e na patente dos Estados Unidos No. US 2005/0176761, uma substância de fármaco anti-inflamatório, broncodilatador, antihistamínico, anti-tussivo, antibiótico ou de DNase, o referido bloqueador de canais de sódio epiteliais e a referida substância de fármaco estando na mesma composição farmacêutica ou em composição farmacêutica diferente.

Antibióticos adequados incluem antibióticos de macrolida, por exemplo, tobramicina (TOBI™).

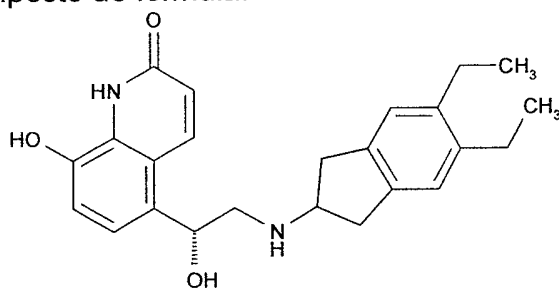
Substâncias de fármacos de DNase adequadas incluem dornase alfa (Pulmozyme™), uma solução altamente purificada de desoxirribonuclease humana recombinante I (rhDNase), a qual cliva seletivamente DNA. Dornase alfa é usada para tratar fibrose cística.

Outras combinações úteis de bloqueadores de canais de sódio epiteliais com fármacos anti-inflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores de quimocina, por exemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5, tais como antagonistas da Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D; antagonistas da Takeda, tais como cloreto de *N*-[[4-[[[6,7-di-hidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetra-hidro-*N,N*-dimetil-2H-piran-4-amínio (TAK-770); e antagonistas de CCR-5 descritos na Patente dos Estados Unidos No. USP 6.166.037 (particularmente reivindicações 18 e 19), na patente internacional No. WO 00/66558 (particularmente reivindicação 8), na patente internacional No. WO 00/66559 (particularmente reivindi-

cação 9), na patente internacional No. WO 04/018425 e na patente internacional No. WO 04/026873.

Fármacos anti-inflamatórios adequados incluem esteroides, em particular, glucocorticosteroides, tais como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona, ou esteroides descritos na patente internacional No. WO 02/88167, na patente internacional No. WO 02/12266, na patente internacional No. WO 02/100879, na patente internacional No. WO 02/00679 (especialmente os dos Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), na patente internacional No. WO 03/35668, na patente internacional No. WO 03/48181, na patente internacional No. WO 03/62259, na patente internacional No. WO 03/64445, na patente internacional No. WO 03/72592, na patente internacional No. WO 04/39827 e na patente internacional No. WO 04/66920; agonistas de receptores de glicocorticoides não esteroides, tais como os descritos na patente alemã No. DE 10261874, na patente internacional No. WO 00/00531, na patente internacional No. WO 02/10143, na patente internacional No. WO 03/82280, na patente internacional No. WO 03/82787, na patente internacional No. WO 03/86294, na patente internacional No. WO 03/104195, na patente internacional No. WO 03/101932, na patente internacional No. WO 04/05229, na patente internacional No. WO 04/18429, na patente internacional No. WO 04/19935 e na patente internacional No. WO 04/26248; antagonistas de LTD<sub>4</sub>, tais como montelukast e zafirlukast; inibidores de PDE4, tais como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), e os revelados na patente internacional No. WO 92/19594, na patente internacional No. WO 93/19749, na patente internacional No. WO 93/19750, na patente internacional No. WO 93/19751, na patente internacional No. WO 98/18796, na patente internacional No. WO 99/16766, na patente internacional No. WO 01/13953, na paten-

te internacional No. WO 03/104204, na patente internacional No. WO 03/104205, na patente internacional No. WO 03/39544, na patente internacional No. WO 04/000814, na patente internacional No. WO 04/000839, na patente internacional No. WO 04/005258, na patente internacional No. WO 04/018450, na patente internacional No. WO 04/018451, na patente internacional No. WO 04/018457, na patente internacional No. WO 04/018465, na patente internacional No. WO 04/018431, na patente internacional No. WO 04/018449, na patente internacional No. WO 04/018450, na patente internacional No. WO 04/018451, na patente internacional No. WO 04/018457, na patente internacional No. WO 04/018465, na patente internacional No. WO 04/019944, na patente internacional No. WO 04/019945, na patente internacional No. WO 04/045607 e na patente internacional No. WO 04/037805; antagonistas de receptores de adenosina A2B tais como os descritos na patente internacional No. WO 02/42298; e agonistas de beta-2 adrenoceptores, tais como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol, carmoterol e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e compostos (em forma livre ou de sal ou solvato) de fórmula (I) da patente internacional No. WO 0075114, cujo documento é incorporado aqui, a este requerimento de patente, por meio de referência, preferencialmente compostos dos Exemplos dos mesmos, especialmente um composto de fórmula:



correspondente a indacaterol e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, bem como compostos (em forma livre ou de sal ou solvato) de fórmula (I) da patente internacional No. WO 04/16601, e também compostos da patente europeia No. EP 1440966, da patente japonesa No. JP 05025045, da patente internacional No. WO 93/18007, da patente internacional No. WO 99/64035, da patente dos Estados Unidos No. USP 2002/0055651, da paten-

te internacional No. WO 01/42193, da patente internacional No. WO 01/83462, da patente internacional No. WO 02/66422, da patente internacional No. WO 02/70490, da patente internacional No. WO 02/76933, da patente internacional No. WO 03/24439, da patente internacional No. WO 03/42160, da patente internacional No. WO 03/42164, da patente internacional No. WO 03/72539, da patente internacional No. WO 03/91204, da patente internacional No. WO 03/99764, da patente internacional No. WO 04/16578, da patente internacional No. WO 04/22547, da patente internacional No. WO 04/32921, da patente internacional No. WO 04/33412, da patente internacional No. WO 04/37768, da patente internacional No. WO 04/37773, da patente internacional No. WO 04/37807, da patente internacional No. WO 04/39762, da patente internacional No. WO 04/39766, da patente internacional No. WO 04/45618, da patente internacional No. WO 04/46083, da patente internacional No. WO 04/80964, da patente internacional No. WO 04/108765 e da patente internacional No. WO 04/108676.

Fármacos broncodilatadores adequados incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular, brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), e glicopirrolato, mas também os descritos na patente europeia No. EP 424021, na patente dos Estados Unidos No. USP 3,714,357, na patente dos Estados Unidos No. USP 5.171,744, na patente internacional No. WO 01/04118, na patente internacional No. WO 02/00652, na patente internacional No. WO 02/51841, na patente internacional No. WO 02/53564, na patente internacional No. WO 03/00840, na patente internacional No. WO 03/33495, na patente internacional No. WO 03/53966, na patente internacional No. WO 03/87094, na patente internacional No. WO 04/018422 e na patente internacional No. WO 04/05285.

Fármacos duplos anti-inflamatórios e broncodilatadores adequados incluem duplos agonista de beta-2 adrenoceptor / antagonistas muscarínicos tais como os revelados na patente dos Estados Unidos No. USP 2004/0167167, na patente internacional No. WO 04/74246 e na patente internacional No. WO 04/74812.

Substâncias de fármacos antihistamínicos adequados incluem cloridreto de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridreto de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina e tefenadina, bem  
5 como os revelados na patente japonesa No. JP 2004107299, na patente internacional No. WO 03/099807 e na patente internacional No. WO 04/026841.

De acordo com o precedente, a invenção também proporciona como um aspecto adicional um método para o tratamento de uma condição  
10 responsiva a bloqueio de canais de sódio epiteliais, por exemplo, doenças associadas com a regulação dos volumes de fluidos através das membranas epiteliais, particularmente uma doença obstrutiva das vias aéreas, o qual compreende administrar a um sujeito, particularmente um sujeito humano, que necessite do mesmo, um composto de fórmula (I), em forma livre ou sob  
15 a forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto a invenção proporciona um composto de fórmula (I), em forma livre ou sob a forma de um sal farmaceuticamente aceitável, para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma  
20 condição responsiva a bloqueio de canais de sódio epiteliais, particularmente uma doença obstrutiva das vias aéreas, por exemplo, fibrose cística e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Os agentes da invenção podem ser administrados por qualquer via apropriada, por exemplo, por via oral, por exemplo, sob a forma de um comprimido ou cápsula; por via parenteral, por exemplo, por via intravenosa;  
25 por inalação, por exemplo, no tratamento de uma doença obstrutiva das vias aéreas; por via intranasal, por exemplo, no tratamento de rinite alérgica; topicamente na pele; ou por via retal. Em um aspecto adicional, a invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), em forma livre ou sob a forma de um sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente junto com um diluente ou veículo para os  
30 mesmos farmaceuticamente aceitáveis. A composição pode conter um agente co-terapêutico, tal como um fármaco anti-inflamatório, broncodilatador,

antihistamínico ou anti-tussivo conforme acima descrito. As composições referidas podem ser preparadas usando diluentes ou excipientes convencional e técnicas conhecidas na arte galênica. Portanto formas de dosagens orais podem incluir comprimidos e cápsulas. Formulações para administração tópica podem tomar a forma de cremes, pomadas, géis ou sistemas de liberação transdérmica, por exemplo, emplastros. Composições para inalação podem compreender aerosol ou outras formulações atomizáveis ou formulações de pó seco.

Quando a composição compreende uma formulação de aerosol, preferencialmente contém, por exemplo, um propelente de hidro-fluoroalcano (HFA), tal como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura destes, e podem conter um ou mais co-solventes conhecidos na arte, tais como etanol (até 20% em peso), e/ou um ou mais tensoativos, tais como ácido oleico ou trioleato de sorbitano, e/ou um ou mais agentes de volume, tais como lactose. Quando a composição compreende uma formulação de pó seco, preferencialmente contém, por exemplo, o composto de fórmula (I) tendo um diâmetro de partícula até 10 micra, opcionalmente junto com um diluente ou veículo, tal como lactose, da distribuição do tamanho de partícula desejado e um composto que ajuda a proteger contra deterioração do desempenho do produto devido a umidade, por exemplo, estearato de magnésio. Quando a composição compreende uma formulação nebulizada, preferencialmente contém, por exemplo, o composto de fórmula (I) quer dissolvido, ou suspenso, em um veículo contendo água, um co-solvente, tal como etanol ou propileno glicol e um estabilizante, o qual pode ser um tensoativo.

Aspectos adicionais da invenção incluem:

(a) um composto de fórmula (I) em forma inalável, por exemplo, em um aerosol ou outra composição atomizável ou em particulado inalável, por exemplo, forma micronizada;

(b) um medicamento inalável compreendendo um composto de fórmula (I) em forma inalável;

(c) um produto farmacêutico compreendendo um composto de fórmula (I) em forma inalável em associação com um dispositivo para inala-

ção; e

(d) um dispositivo para inalação contendo um composto de fórmula I em forma inalável.

5 Dosagens de compostos de fórmula (I) empregadas para praticar a presente invenção logicamente variarão dependendo, por exemplo, da condição em particular a ser tratada, do efeito desejado e do modo de administração. Em geral, dosagens diárias adequadas para administração por inalação são da ordem de 0,005 a 10 mg, ao passo que para administração oral as doses diárias adequadas são da ordem de 0,05 a 100 mg.

#### 10 Uso Farmacêutico e Teste

Compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, nas partes que se seguem referidos alternativamente como "agentes da invenção", são úteis como farmacêuticos. Em particular, os compostos têm boa atividade bloqueadora de ENaC e podem ser testados nos seguintes testes.

#### Cultura celular

Células Epiteliais Bronquiais Humanas (HBECs) (Cambrex) foram cultivadas sob condições de interface ar-líquido para proporcionar um fenótipo mucociliar bem diferenciado.

20 HBECs foram cultivadas usando uma modificação do método descrito por Gray e colegas (Gray *et al.*, 1996). As células foram semeadas em frascos plásticos T-162 e foram cultivadas em meio de crescimento de células epiteliais bronquiais (BEGM; Cambrex) suplementado com extrato de pituitária bovina (52 µg/mL), hidrocortisona (0,5 µg/mL), fator de crescimento epidermal recombinante humano (0,5 ng/mL), epinefrina (0,5 µg/mL), transferrina (10 µg/mL), insulina (5 µg/mL), ácido retinoico (0,1 µg/mL), triiodotironina (6,5 µg/mL), gentamicina (50 µg/mL) e anfotericina B (50 ng/mL). O meio foi trocado a cada 48 horas até as células estarem 90% confluentes. As células foram em seguida passadas e semeadas ( $8,25 \times 10^5$  células/ inserto)

30 sobre insertos de policarbonato Snapwell (Costar) em meios de diferenciação contendo 50% de DMEM em BEGM com os mesmos suplementos que acima mas sem triiodotironina e uma concentração de ácido retinoico final de

50 nM (ácido retinoico all-trans). As células foram mantidas submergidas pelos primeiros 7 dias em cultura, depois de cujo tempo elas foram expostas a uma interface de ar apical pelo restante do período de cultura. Neste momento, o meio foi trocado para meio DMEM:F12 contendo 2% em v/v de Ultroser G pelo restante da cultura. Anfotericina B foi removida de todos os meios 3 alimentações antes do uso nas Câmaras Ussing. As células foram usadas entre os dias 7 e 21 depois do estabelecimento da interface apical-ar. Em todos os estágios da cultura, as células foram mantidas a 37°C em 5% de CO<sub>2</sub> em uma incubadora a ar.

#### 10 Medições de corrente de curto-circuito (ISC)

Insertos de Snapwell foram montados em Câmaras de Difusão Vertical (Costar) e foram banhados com solução de Ringer continuamente gaseificada (5% de CO<sub>2</sub> em O<sub>2</sub>; pH 7,4) mantida a 37°C contendo (em mM): 120 NaCl, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 3.3 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,8 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1,2 CaCl<sub>2</sub>, 1,2 MgCl<sub>2</sub>, e 10 glucose. A osmolaridade da solução era entre 280 e 300 mOsmol/kg de H<sub>2</sub>O para todas as soluções salinas fisiológicas usadas. As células foram sujeitadas por voltagem (N.T.: *voltage clamped*) para 0 mV (modelo EVC4000; WPI). A RT foi medida aplicando um pulso de 1 ou 2 mV em intervalos de 30 s e calculando a RT pela lei de Ohm. Os dados foram registrados usando uma estação de trabalho PowerLab (ADInstruments).

Compostos de teste foram preparados como uma solução a 10 mM de estoque em DMSO (95%). Diluições seriais de 3 vezes foram recém preparadas em um veículo apropriado (H<sub>2</sub>O destilada ou solução de Ringer). A concentração inicial foi adicionada à câmara apical como um concentrado de 1000x em 5 µL, resultando em uma concentração final de 1x o volume de 5 mL da câmara de Ussing. Adições subsequentes de composto foram acrescentadas em um volume de 3.3 µL da solução de matéria-prima diluída serialmente a 1000x. No completamento do experimento de concentração-resposta, amilorida (10 µM) foi adicionada dentro da câmara apical para possibilitar que fosse medida a corrente sensível a amilorida total. Uma IC<sub>50</sub> controle de amilorida foi estabelecida no início de cada experimento.

Os resultados são expressos como a % de inibição média da

ISC sensível a amilorida. Curvas de concentração-resposta foram plotadas e valores de  $IC_{50}$  gerados usando GraphPad Prism 3.02. Insertos celulares foram tipicamente realizados em duplicata e a  $IC_{50}$  foi calculada sobre os dados da % de inibição média.

- 5 Compostos dos Exemplos abaixo aqui, neste requerimento de patente, geralmente têm valores de  $IC_{50}$  abaixo de 10  $\mu M$  nas medições de dados descritas acima. Por exemplo, os compostos dos Exemplos mostrados abaixo têm os valores de  $IC_{50}$  indicados.

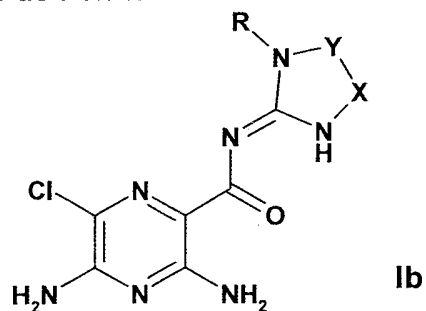
| Ex | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |
|----|-----------------------|
| 5  | 0,065                 |
| 11 | 1,686                 |
| 19 | 0,018                 |
| 23 | 0,0335                |
| 25 | 0,270                 |
| 26 | 0,011                 |
| 29 | 0,005                 |
| 32 | 0,018                 |
| 34 | 0,095                 |
| 35 | 0,031                 |
| 39 | 0,0055                |
| 40 | 0,0055                |
| 41 | 0,0095                |
| 42 | 0,011                 |
| 43 | 0,013                 |
| 44 | 0,0295                |
| 45 | 0,0426                |
| 48 | 0,0165                |
| 58 | 0,143                 |
| 61 | 0,3465                |
| 62 | 0,013                 |
| 64 | 0,0255                |
| 65 | 0,0395                |

| Ex  | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |
|-----|-----------------------|
| 70  | 0,074                 |
| 71  | 0,042                 |
| 76  | 0,012                 |
| 86  | 0,008                 |
| 91  | 0,0885                |
| 94  | 0,009                 |
| 96  | 0,037                 |
| 99  | 0,019                 |
| 118 | 0,175                 |
| 126 | 0,025                 |
| 128 | 0,0115                |
| 141 | 0,002                 |
| 146 | 0,006                 |
| 147 | 0,016                 |
| 185 | 0,062                 |
| 215 | 0,036                 |
| 220 | 0,0085                |
| 228 | 0,0935                |
| 232 | 0,054                 |
| 235 | 0,364                 |
| 238 | 0,119                 |
| 246 | 0,025                 |
| 252 | 0,028                 |

A invenção é ilustrada pelos seguintes Exemplos.

EXEMPLOS

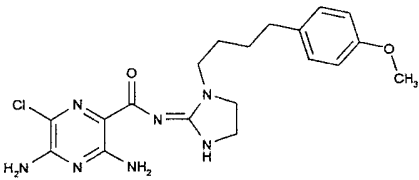
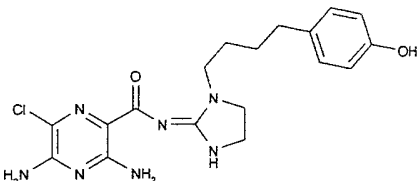
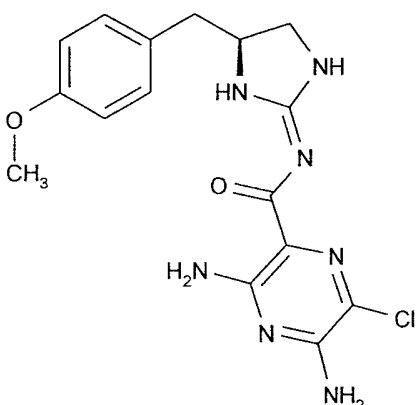
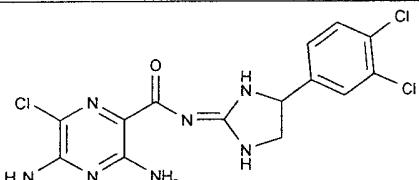
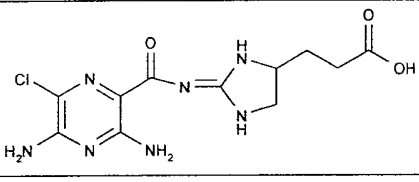
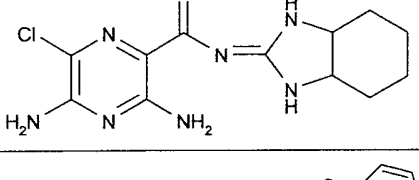
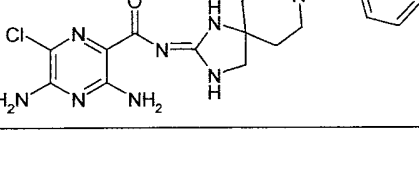
## Compostos de Fórmula Ib

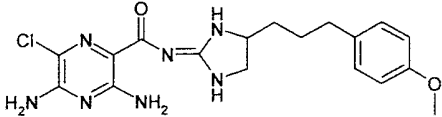
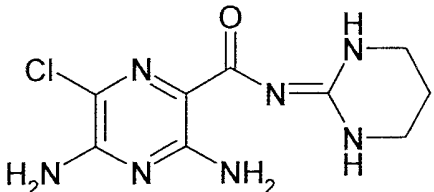
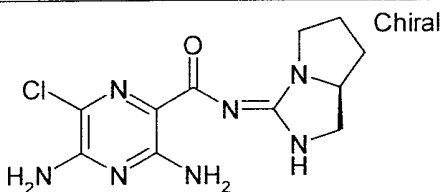
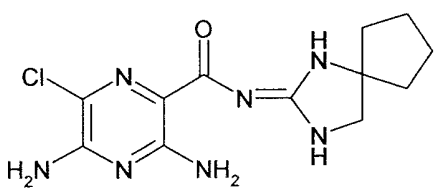
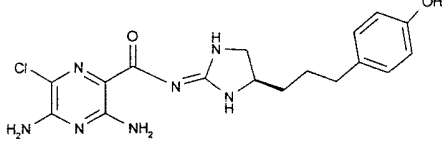
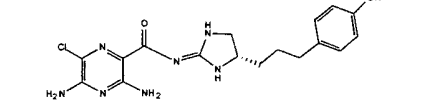
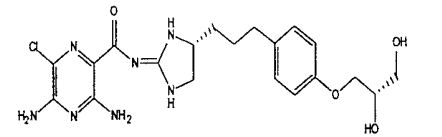
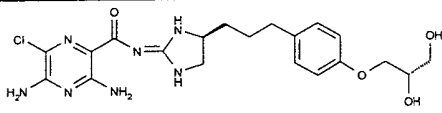
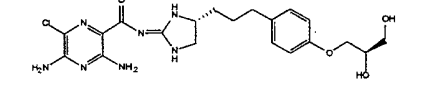
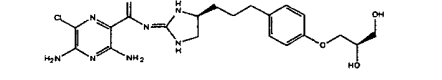


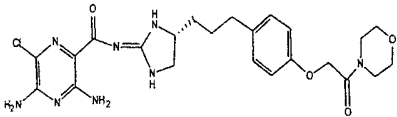
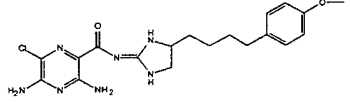
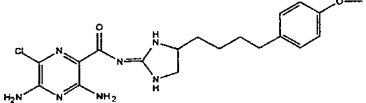
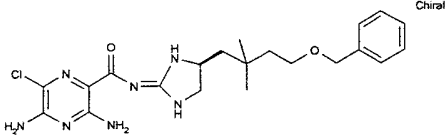
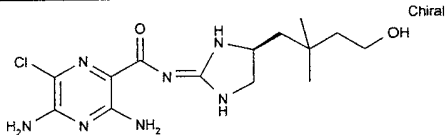
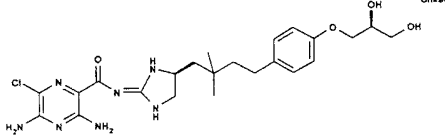
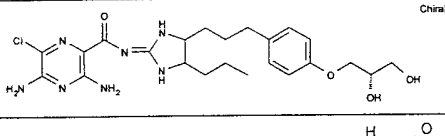
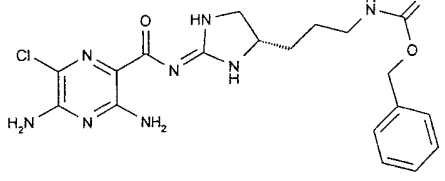
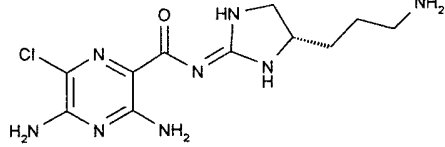
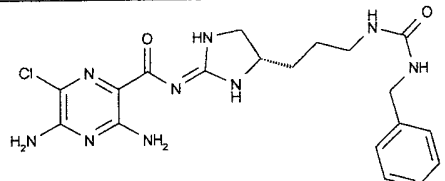
são mostrados na tabela 1. Méodos para preparar os compostos referidos são descritos nas partes que se seguem. A tabela também mostra dados de espectrometria de massa  $[M+H]^+$ .

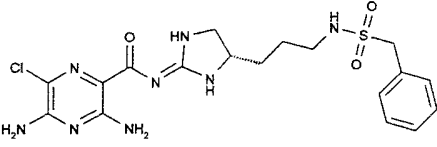
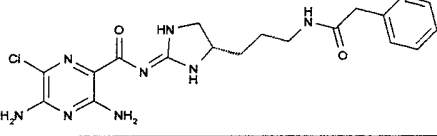
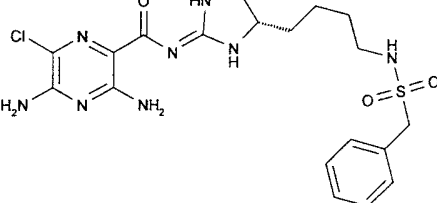
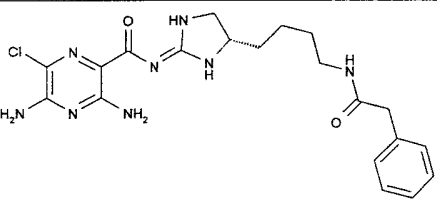
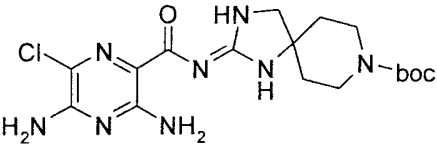
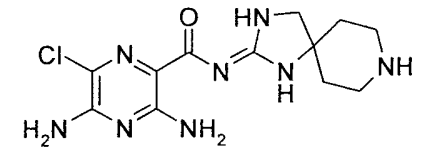
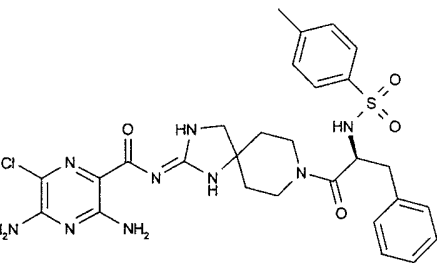
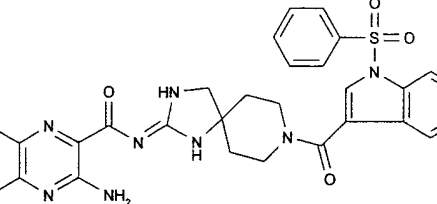
Tabela 1

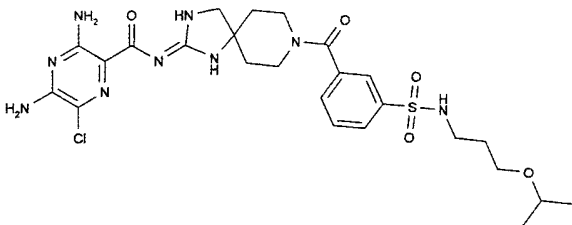
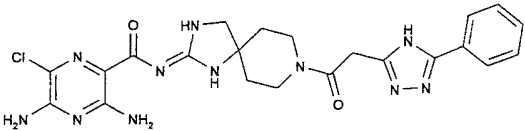
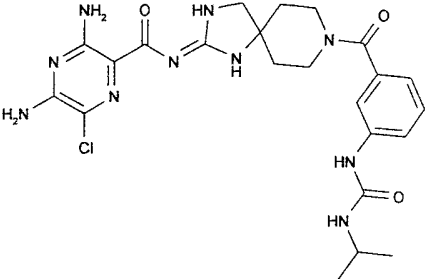
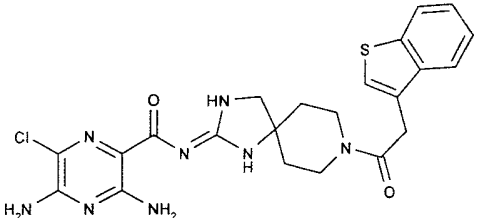
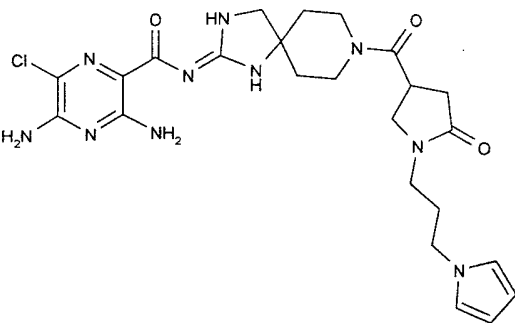
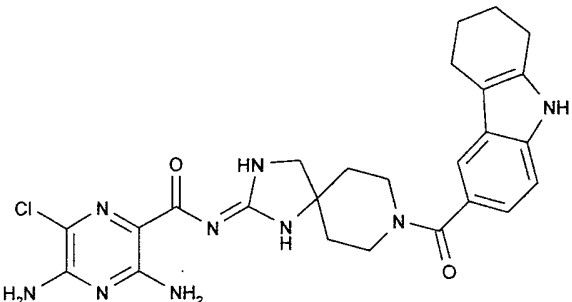
| Ex. | Estrutura | M/s<br>$[M+H]^+$ |
|-----|-----------|------------------|
| 1   |           | 284              |
| 2   |           | 270              |
| 3   |           | 270              |
| 4   |           | 408              |
| 5   |           | 461              |

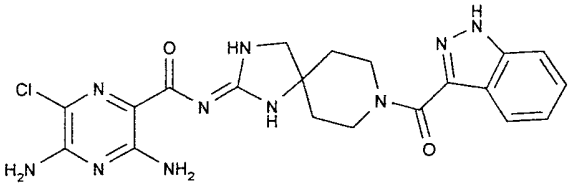
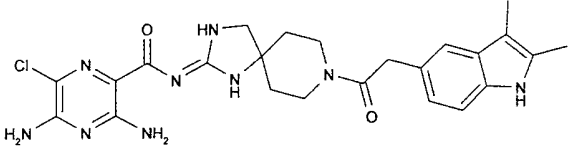
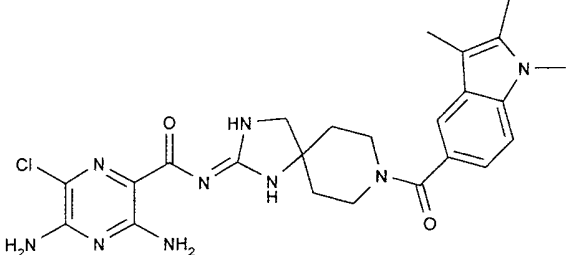
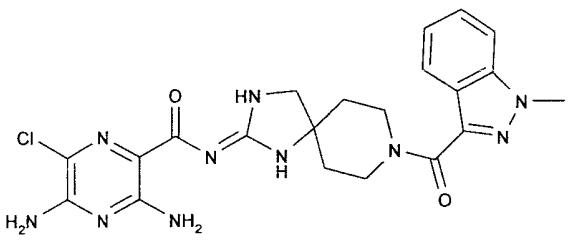
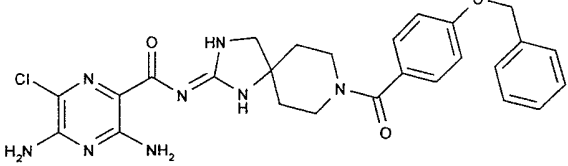
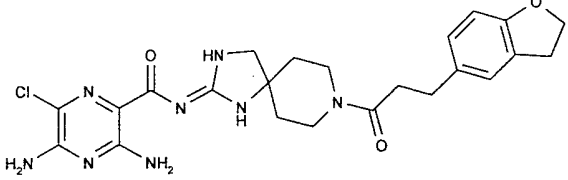
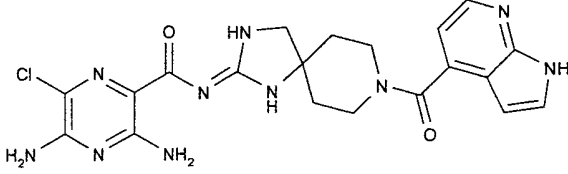
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 6   |    | 418                       |
| 7   |    | 404                       |
| 8   |   | 376/378                   |
| 9   |  | 400                       |
| 10  |  | 328                       |
| 11  |  | 310                       |
| 12  |  | 415                       |

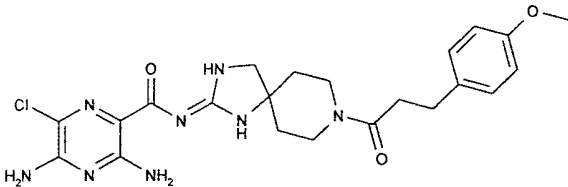
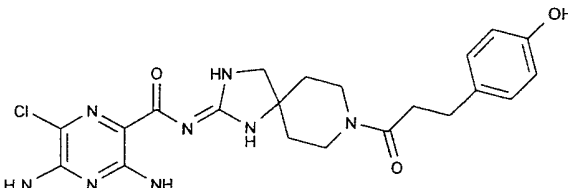
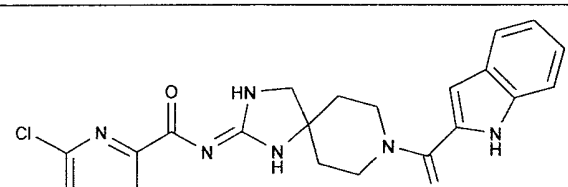
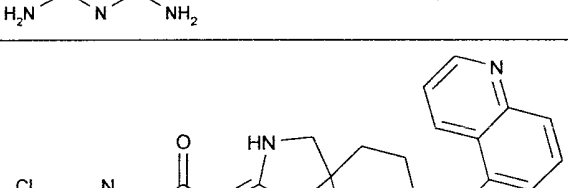
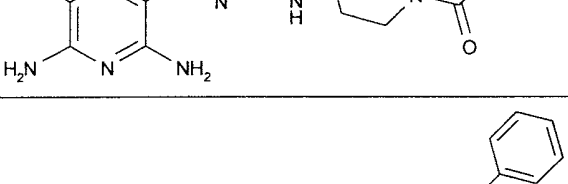
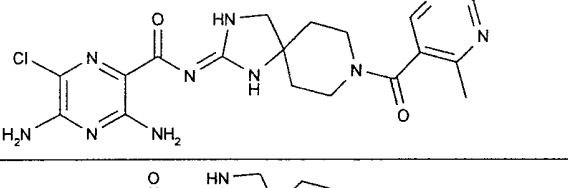
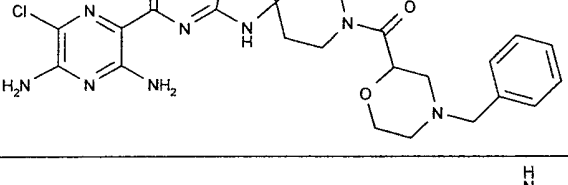
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 13  |    | 404                       |
| 14  |    | 270                       |
| 15  |    | 296                       |
| 16  |   | 310                       |
| 17  |  | 390                       |
| 18  |  | 390                       |
| 19  |  | 464                       |
| 20  |  | 464                       |
| 21  |  | 464                       |
| 22  |  | 464                       |

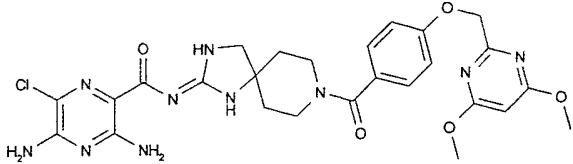
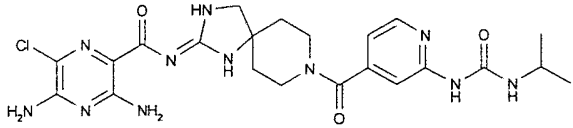
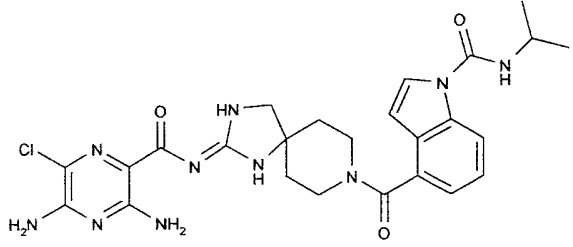
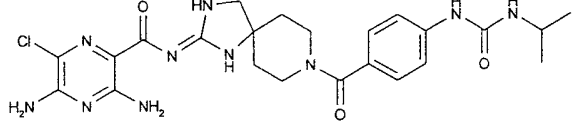
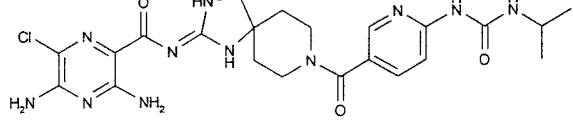
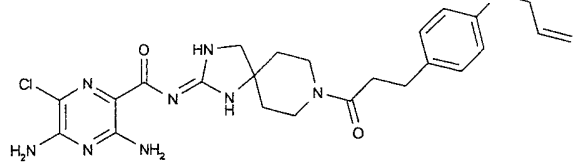
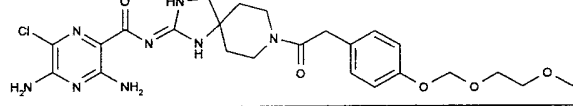
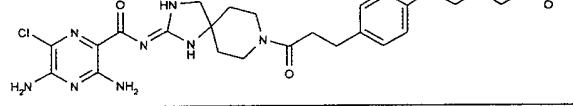
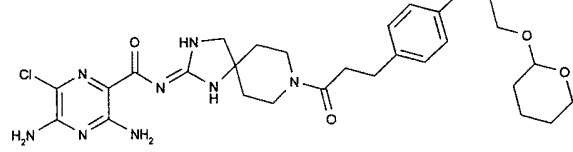
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 23  |    | 517                       |
| 24  |    | 418,2                     |
| 25  |    | 418,2                     |
| 26  |    | 446                       |
| 27  |   | 356                       |
| 28  |  | 506                       |
| 29  |  | 506,37                    |
| 30  |  | 447,1                     |
| 31  |  | 313,1                     |
| 32  |  | 446,1                     |

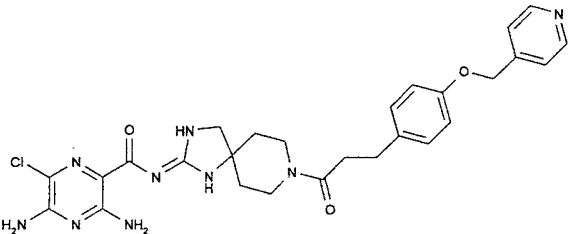
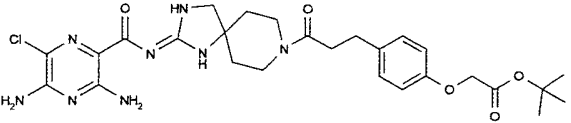
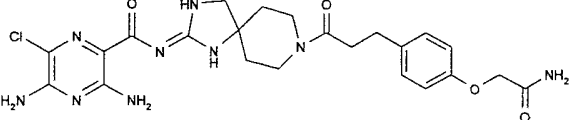
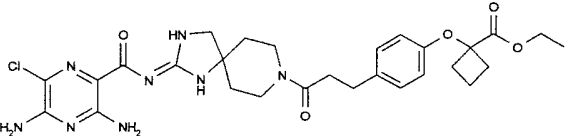
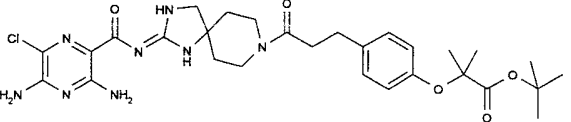
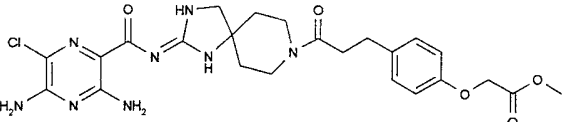
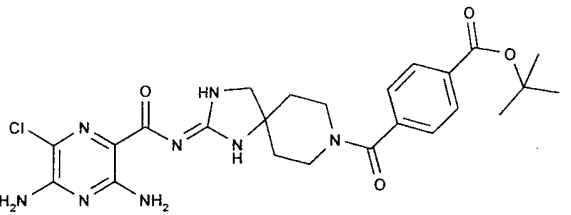
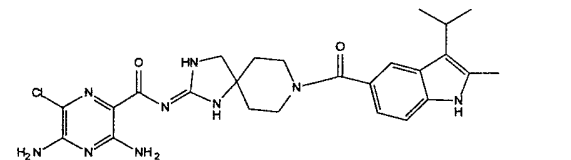
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 33  |    | 467,0                     |
| 34  |    | 430,98                    |
| 35  |    | 481,0                     |
| 36  |   | 445,1                     |
| 37  |  | 425                       |
| 38  |  | 325                       |
| 39  |  | 626,4                     |
| 40  |  | 607,42                    |

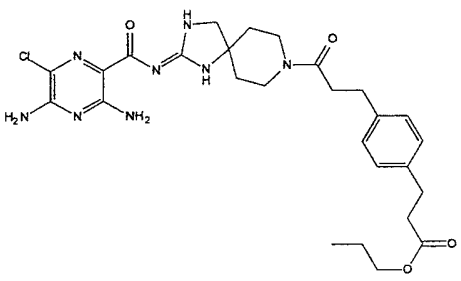
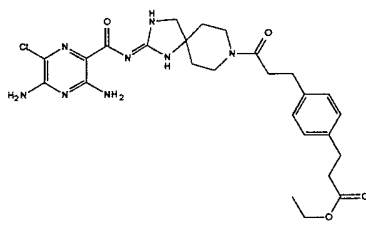
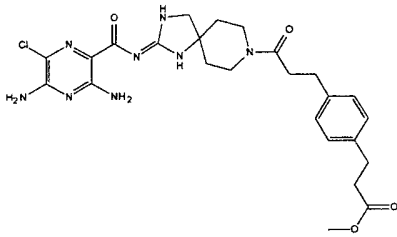
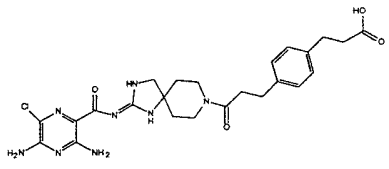
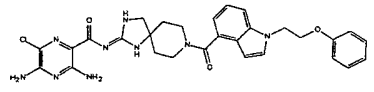
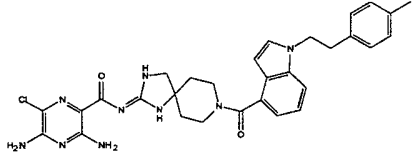
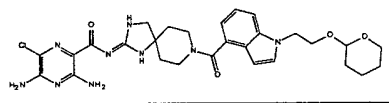
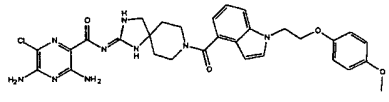
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 41  |    | 607,98                    |
| 42  |    | 510,4                     |
| 43  |    | 529,05                    |
| 44  |   | 499,0                     |
| 45  |   | 542,91                    |
| 46  |  | 552,1                     |

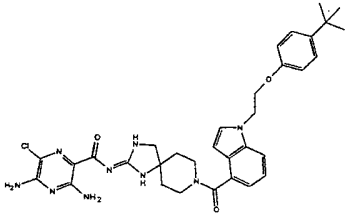
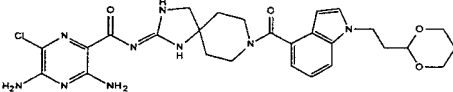
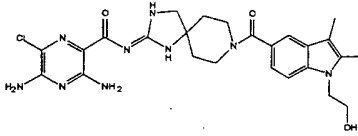
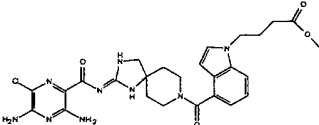
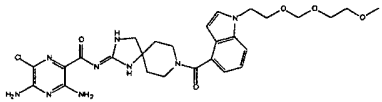
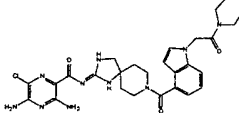
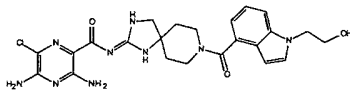
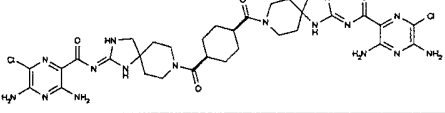
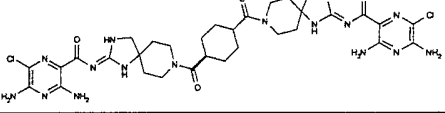
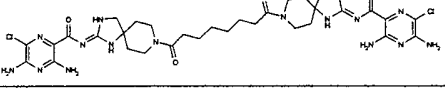
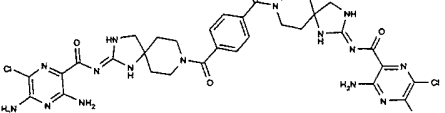
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 47  |    | 469,17                    |
| 48  |    | 510,23                    |
| 49  |   | 510,1                     |
| 50  |  | 483,1                     |
| 51  |  | 535,1                     |
| 52  |  | 499,1                     |
| 53  |  | 469,14                    |

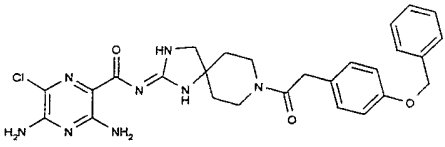
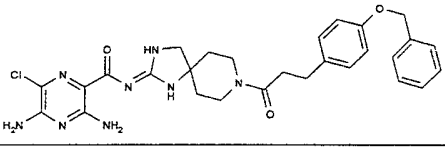
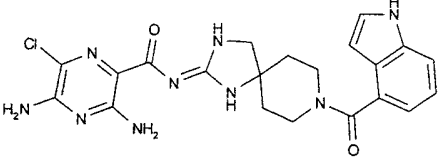
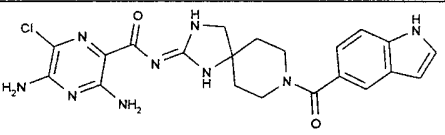
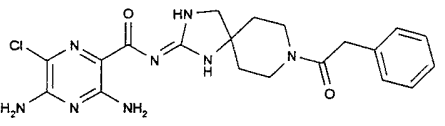
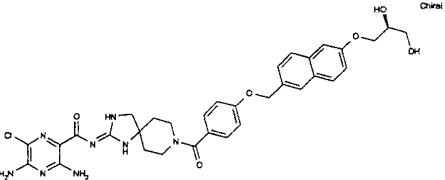
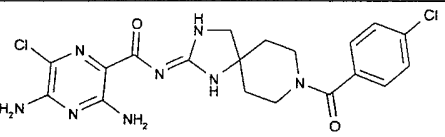
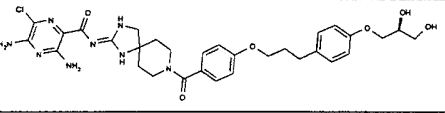
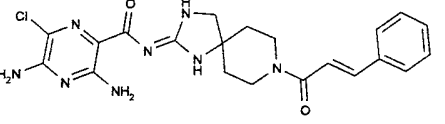
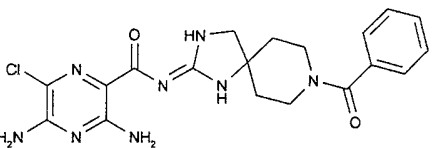
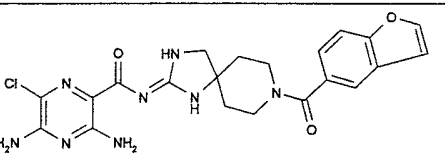
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 54  |    | 487,0                     |
| 55  |    | 472,98                    |
| 56  |   | 468,1                     |
| 57  |  | 480,1                     |
| 58  |  | 521,1                     |
| 59  |  | 528,2                     |
| 60  |  | 469,08                    |

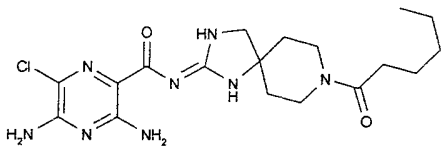
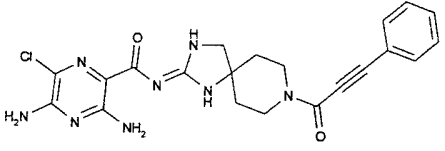
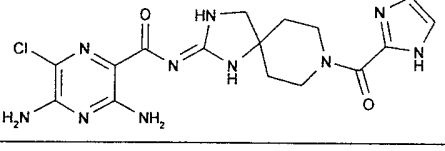
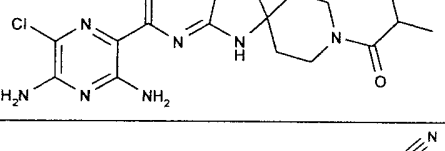
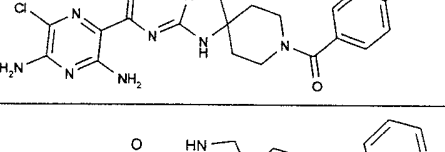
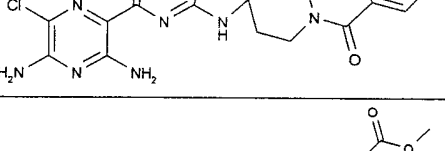
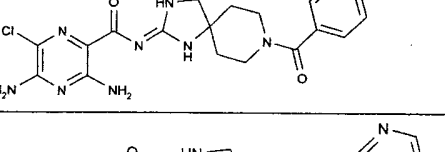
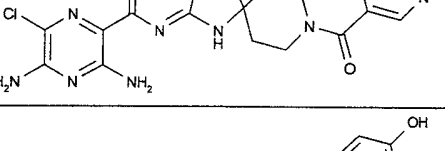
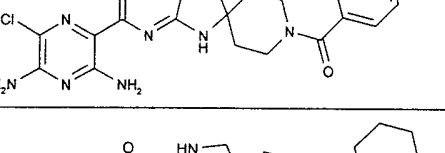
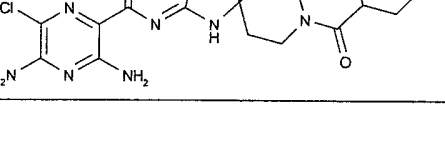
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 61  |    | 597,07                    |
| 62  |    | 530,21                    |
| 63  |   | 553,54                    |
| 64  |  | 529,54                    |
| 65  |  | 530,46                    |
| 66  |  | 513,40                    |
| 67  |  | 547,42                    |
| 68  |  | 561,04                    |
| 69  |  | 601,10                    |

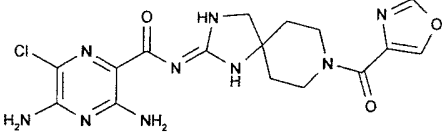
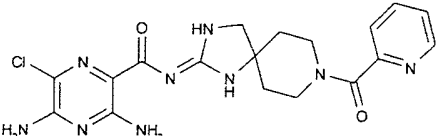
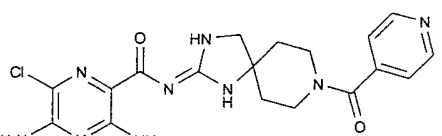
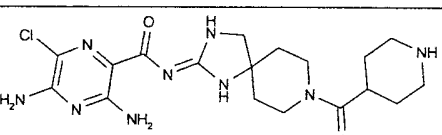
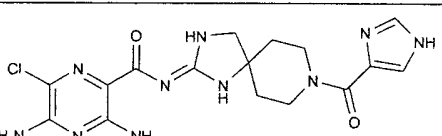
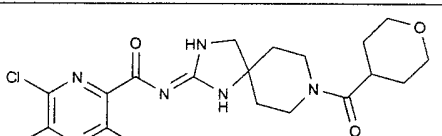
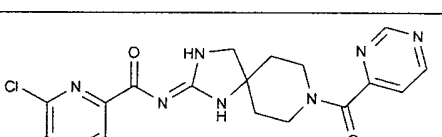
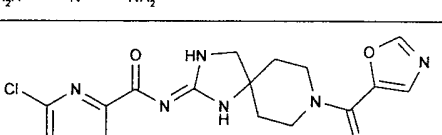
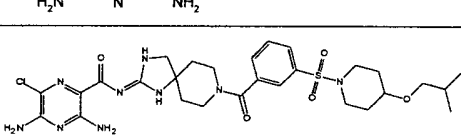
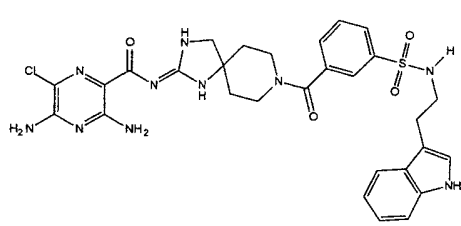
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 70  |    | 564,10                    |
| 71  |    | 587,50                    |
| 72  |    | 530,10                    |
| 73  |   | 599,10                    |
| 74  |  | 615,20                    |
| 75  |  | 545,10                    |
| 76  |  | 529,41                    |
| 77  |  | 524                       |

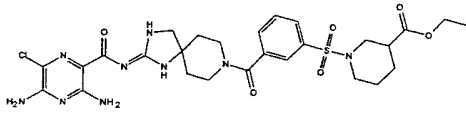
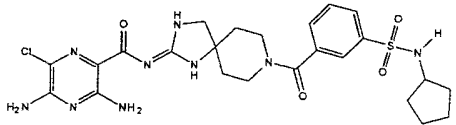
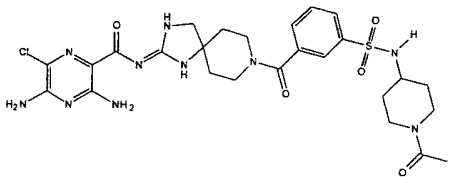
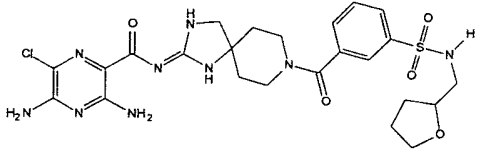
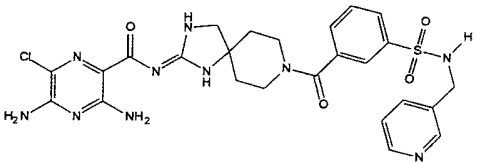
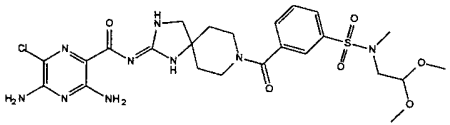
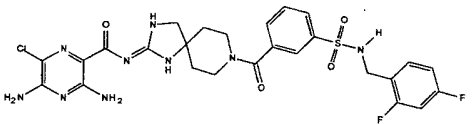
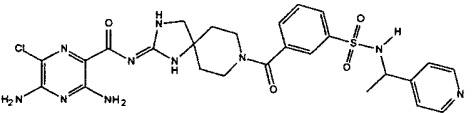
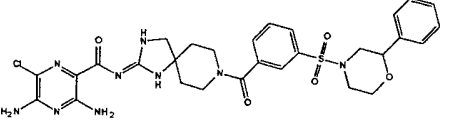
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 78  |    | 571                       |
| 79  |    | 557                       |
| 80  |  | 543                       |
| 81  |  | 529                       |
| 82  |  | 588                       |
| 83  |  | 586/588                   |
| 84  |  | 597                       |
| 85  |  | 618                       |

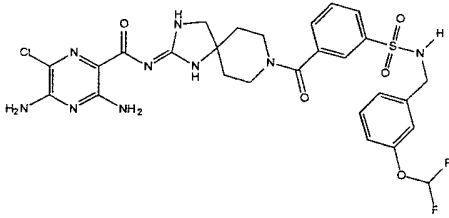
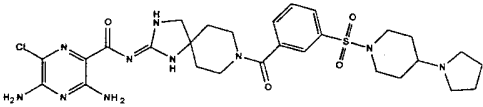
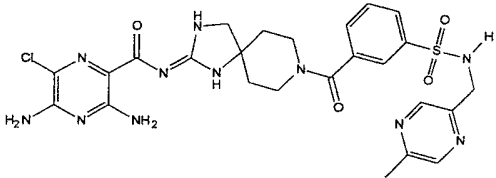
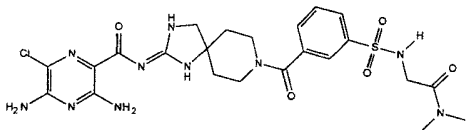
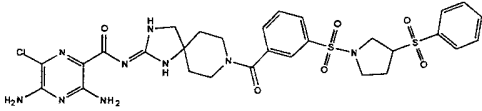
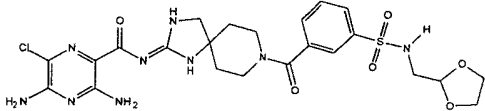
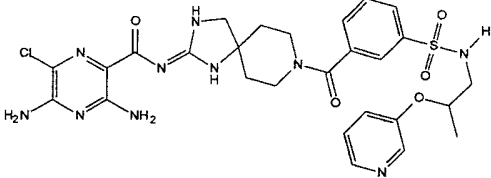
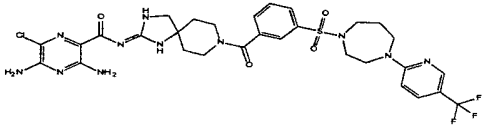
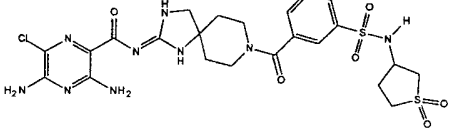
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup>     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 86  |    | 644/646                       |
| 87  |    | 582/584                       |
| 88  |    | 540                           |
| 89  |   | 568/570                       |
| 90  |  | 600/602                       |
| 91  |  | 581/583                       |
| 92  |  | 512/514                       |
| 93  |  | 785                           |
| 94  |  | [M+2H] <sup>2+</sup> =<br>393 |
| 95  |  | 787                           |
| 96  |  | 779                           |

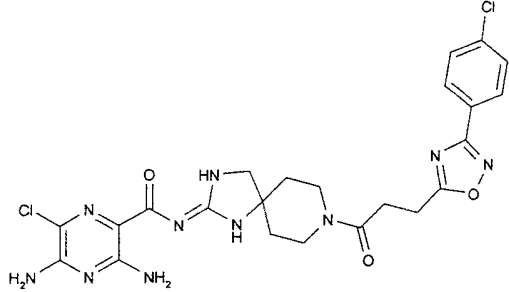
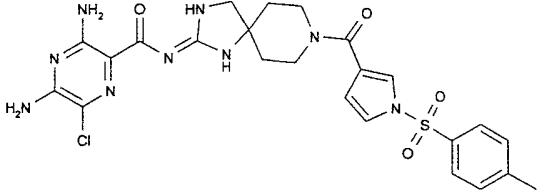
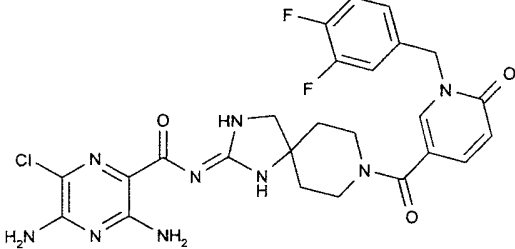
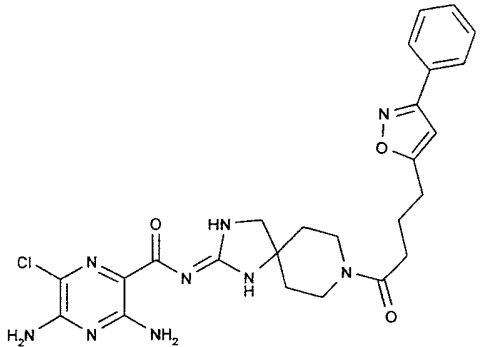
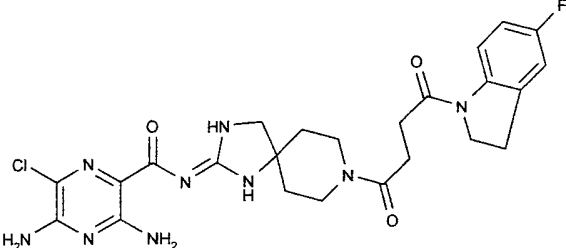
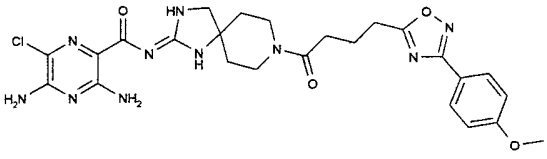
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 97  |    | 549                       |
| 98  |    | 563                       |
| 99  |    | 468                       |
| 100 |   | 468                       |
| 101 |  | 443                       |
| 102 |  | 675                       |
| 103 |  | 463                       |
| 104 |  | 653                       |
| 105 |  | 455                       |
| 106 |  | 429                       |
| 107 |  | 469                       |

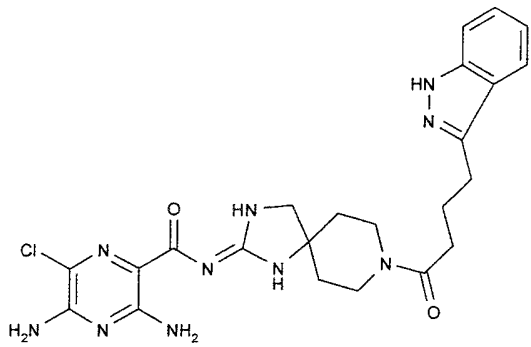
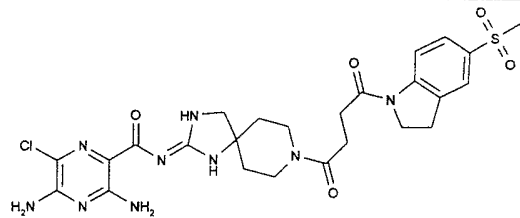
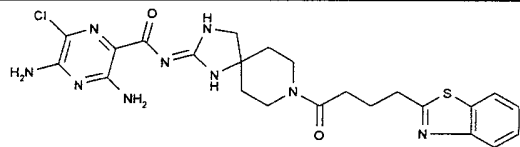
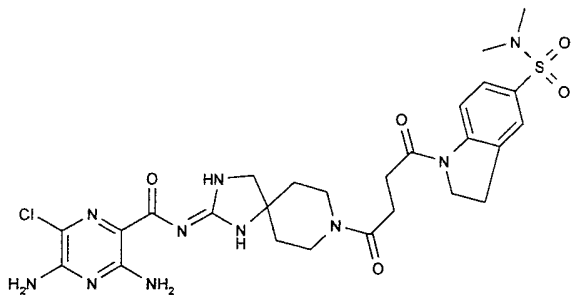
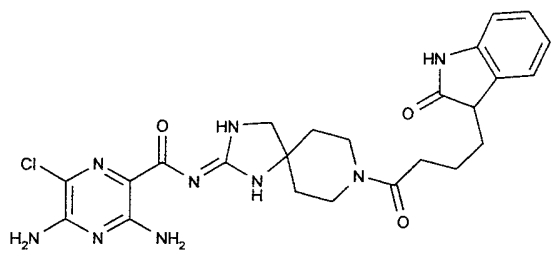
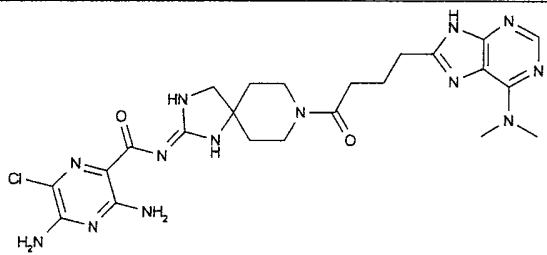
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 108 |    | 423                       |
| 109 |    | 453                       |
| 110 |    | 419                       |
| 111 |   | 395                       |
| 112 |  | 454                       |
| 113 |  | 430                       |
| 114 |  | 487                       |
| 115 |  | 431                       |
| 116 |  | 445                       |
| 117 |  | 435                       |

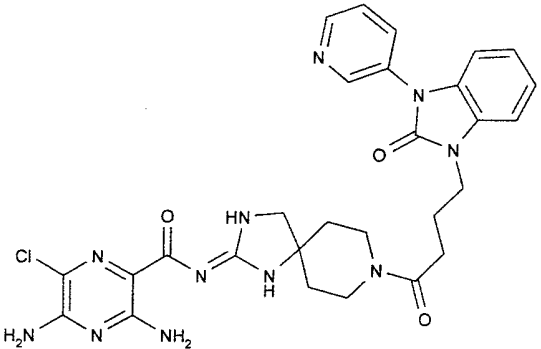
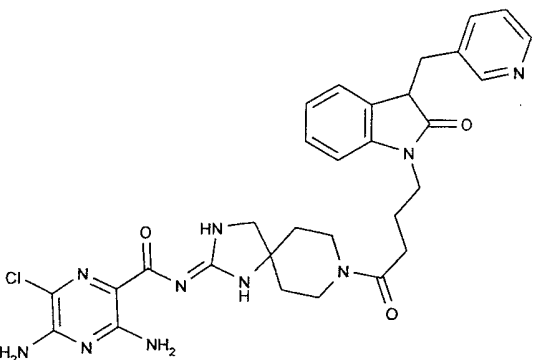
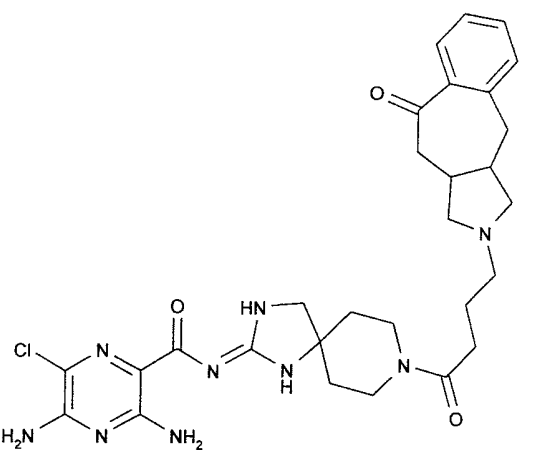
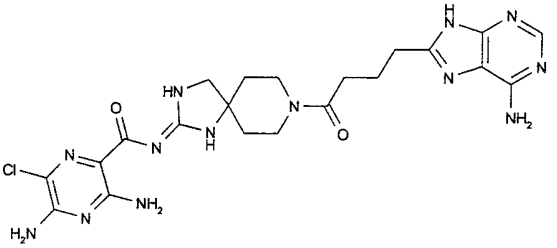
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 118 |    | 420                       |
| 119 |    | 430                       |
| 120 |    | 430                       |
| 121 |   | 436                       |
| 122 |  | 419                       |
| 123 |  | 437                       |
| 124 |  | 431                       |
| 125 |  | 420                       |
| 126 |  | 648,4                     |
| 127 |  | 651,3                     |

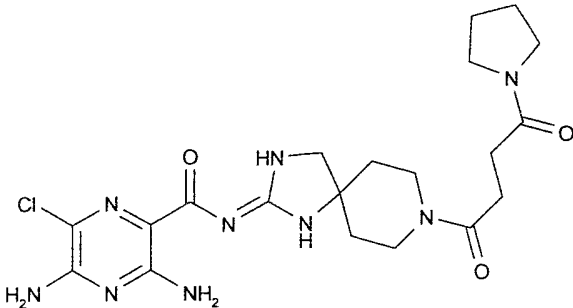
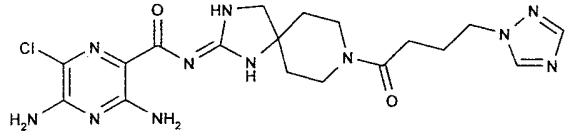
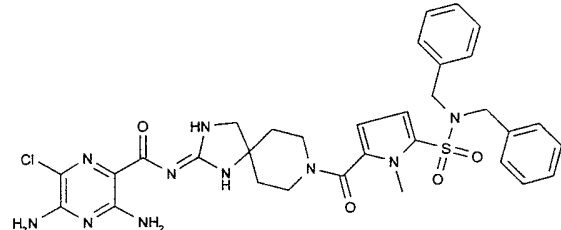
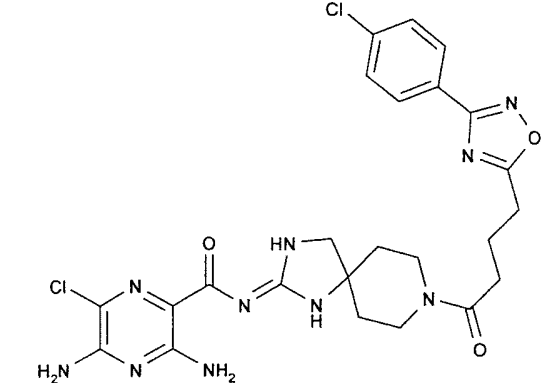
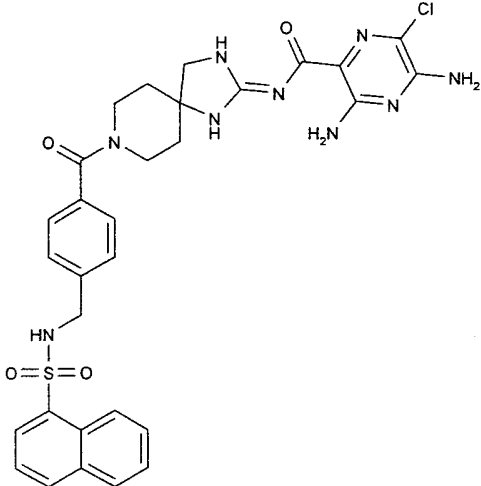
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 128 |    | 648,3                     |
| 129 |    | 576,3                     |
| 130 |    | 633,3                     |
| 131 |   | 592,3                     |
| 132 |  | 599,3                     |
| 133 |  | 610,3                     |
| 134 |  | 634,3                     |
| 135 |  | 613,3                     |
| 136 |  | 654,3                     |

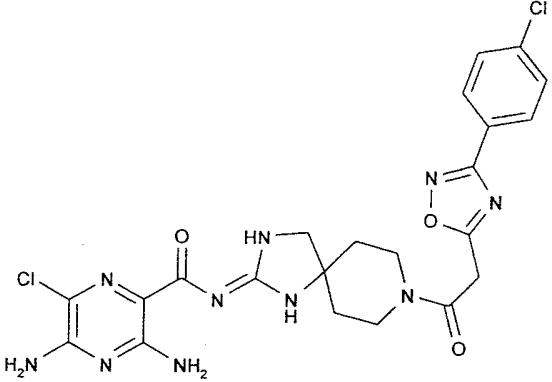
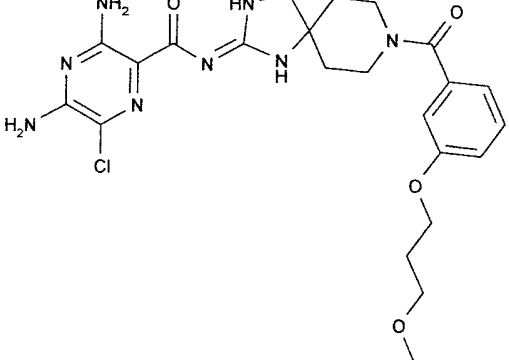
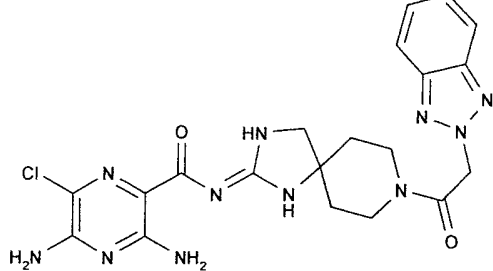
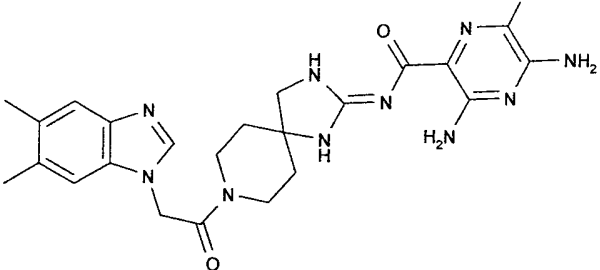
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 137 |    | 664,3                     |
| 138 |    | 645,4                     |
|     |   | 614,3                     |
| 140 |  | 593,4                     |
| 141 |  | 702,3                     |
| 142 |  | 594,3                     |
| 143 |  | 643,3                     |
| 144 |  | 736,4                     |
| 145 |  | 626,3                     |

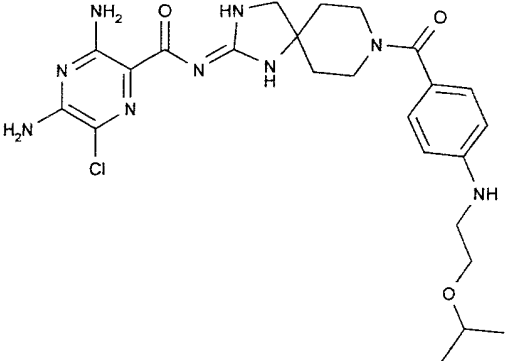
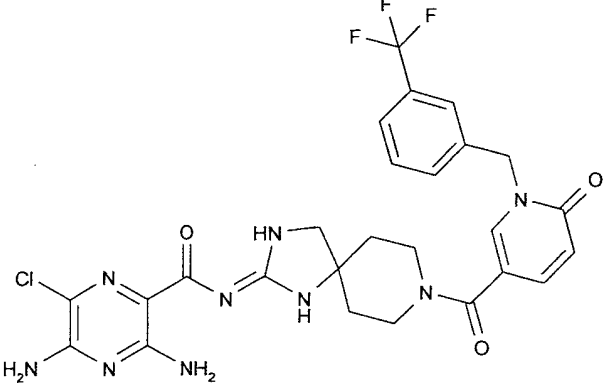
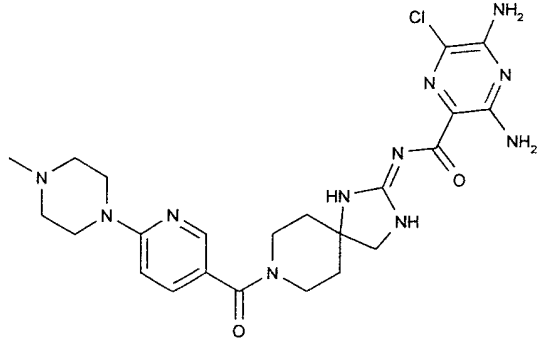
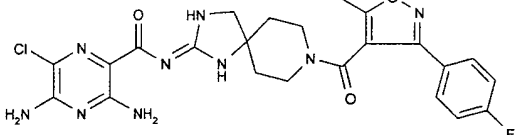
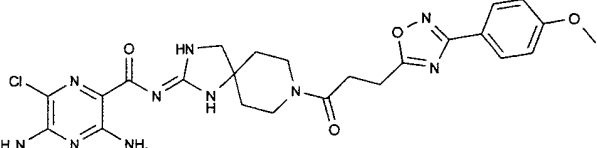
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 146 |     | 559,3                     |
| 147 |    | 572,08                    |
| 148 |    | 572,0                     |
| 149 |   | 538,4                     |
| 150 |  | 544,4                     |
| 151 |  | 569,4                     |

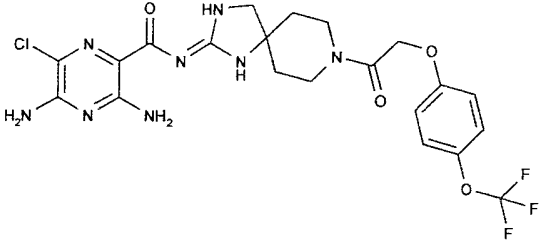
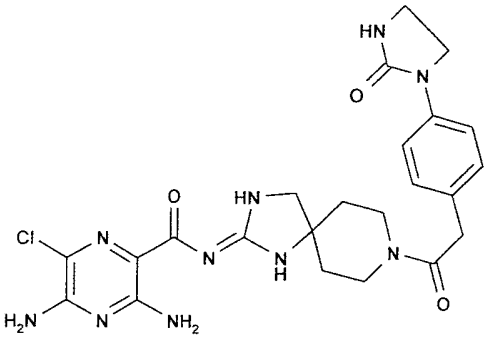
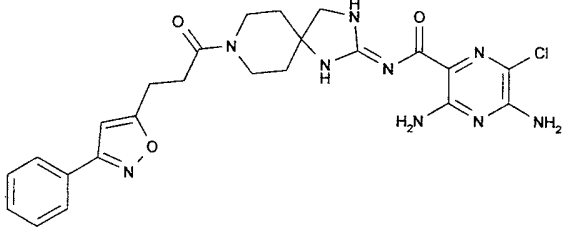
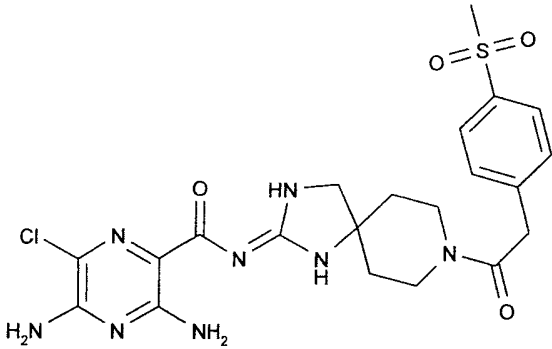
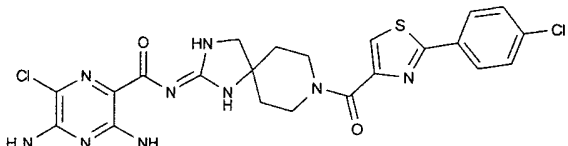
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 152 |    | 511,4                     |
| 153 |     | 604,3                     |
| 154 |   | 528,3                     |
| 155 |  | 633,4                     |
| 156 |  | 526,3                     |
| 157 |  | 556,4                     |

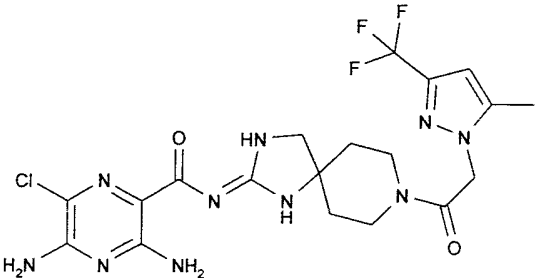
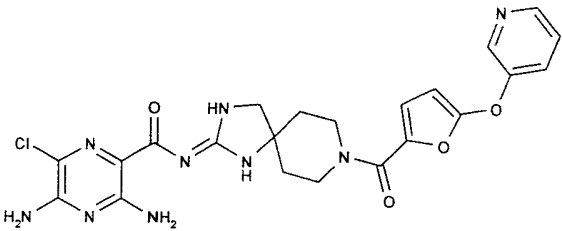
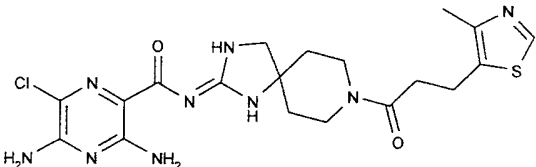
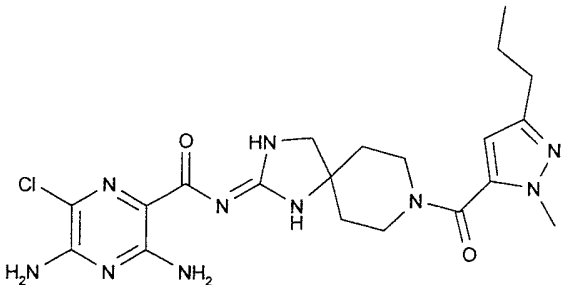
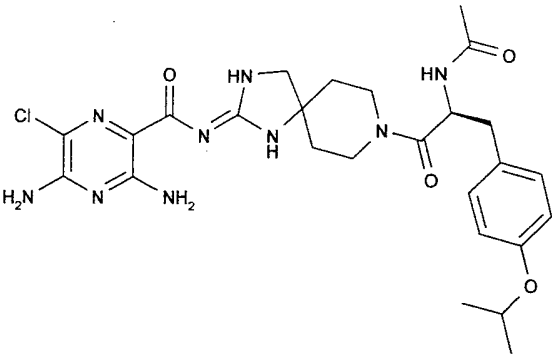
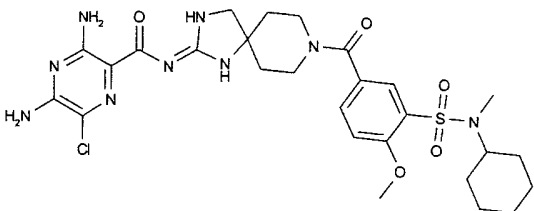
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 158 |    | 604,4                     |
| 159 |   | 617,4                     |
| 160 |  | 594,4                     |
| 161 |  | 528,4                     |

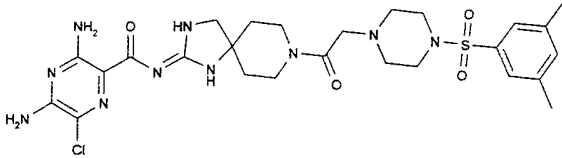
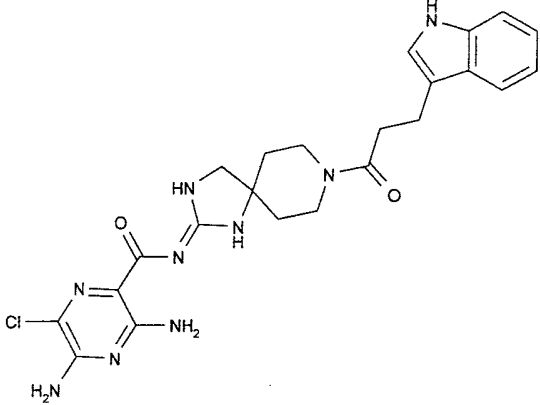
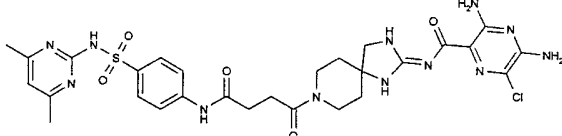
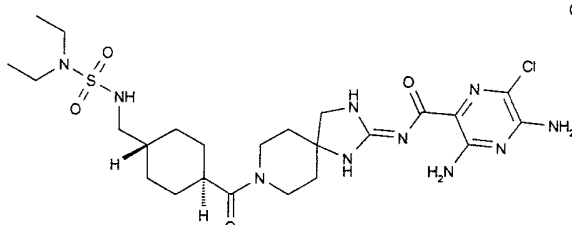
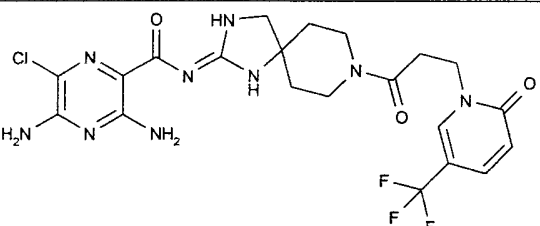
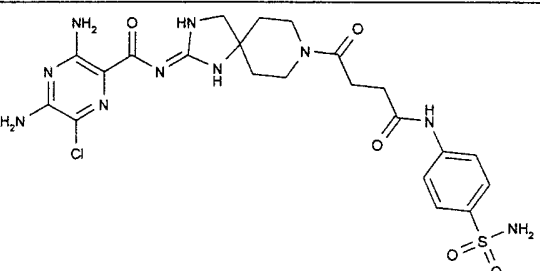
| Ex. | Estrutura                                                                           | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 162 |   | 478,3                     |
| 163 |   | 462,3                     |
| 164 |  | 691,04                    |
| 165 |  | 573,05                    |
| 166 |  | 648,06                    |

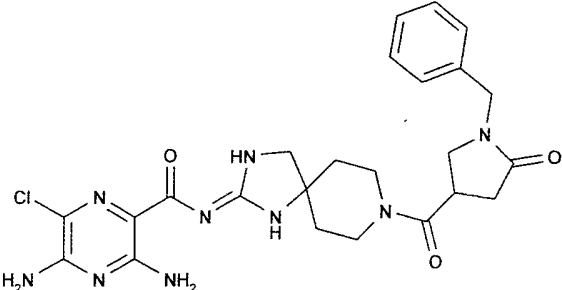
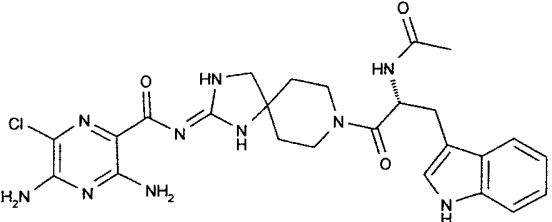
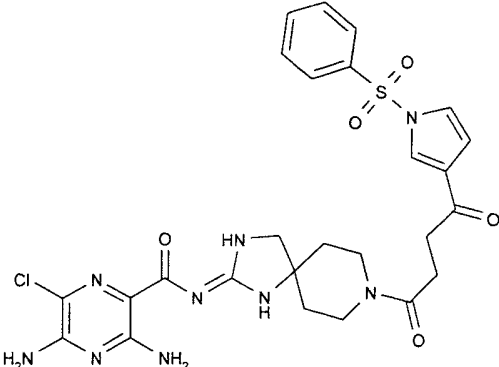
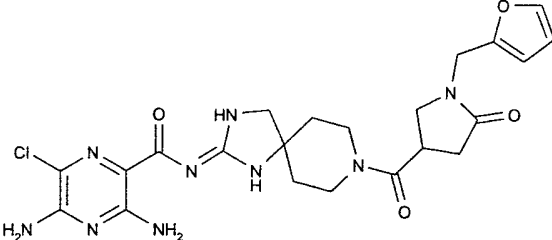
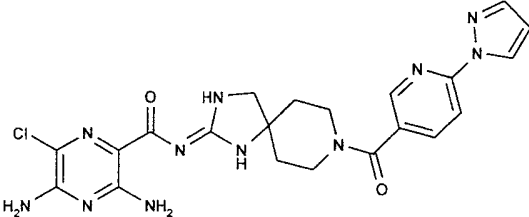
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 167 |    | 545,3                     |
| 168 |    | 517,07                    |
| 169 |   | 484,04                    |
| 170 |  | 511,04                    |

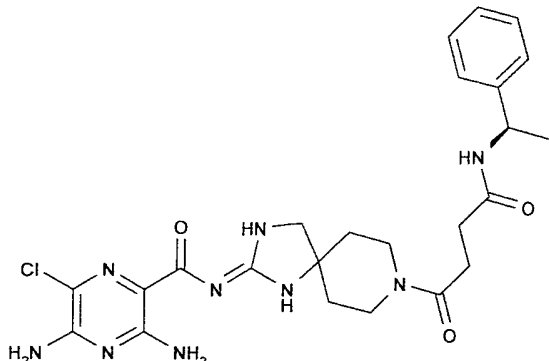
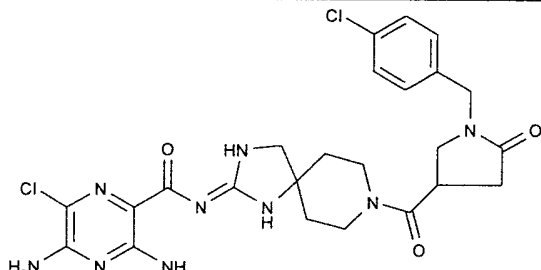
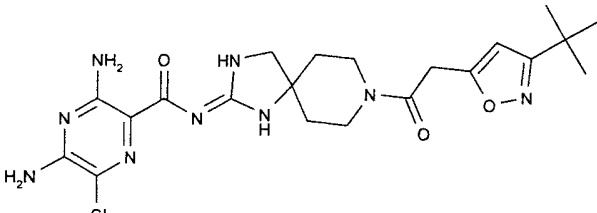
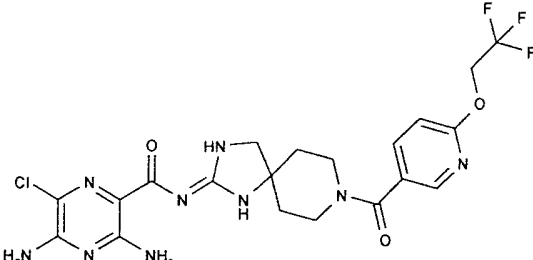
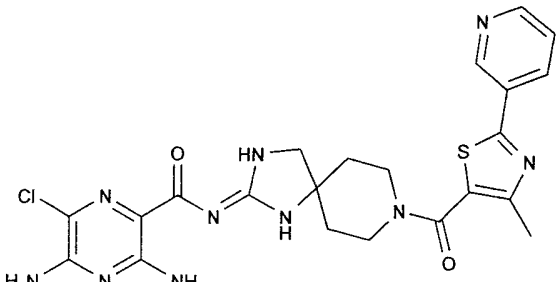
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 171 |     | 530,08                    |
| 172 |   | 603,99                    |
| 173 |  | 530,19                    |
| 174 |  | 527,99                    |
| 175 |  | 555,07                    |

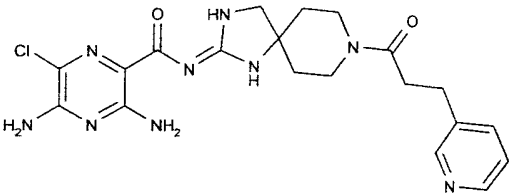
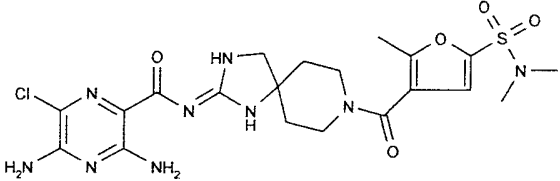
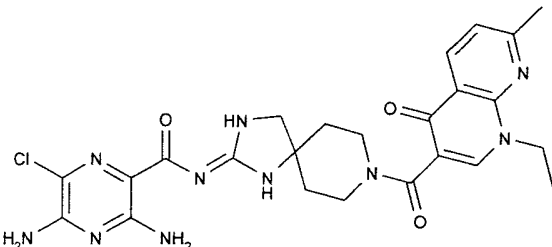
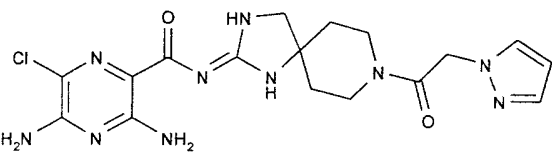
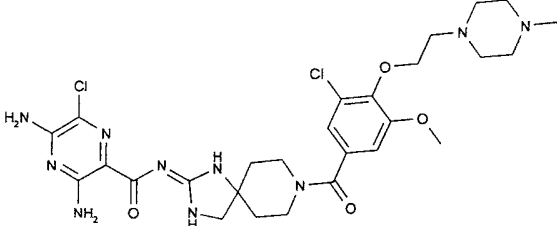
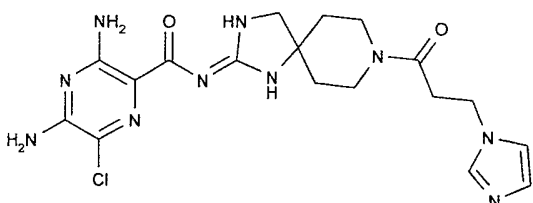
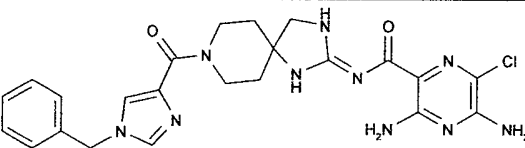
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 176 |    | 608,05                    |
| 177 |    | 527,07                    |
| 178 |  | 524,1                     |
| 179 |  | 520,99                    |
| 180 |  | 545,95                    |

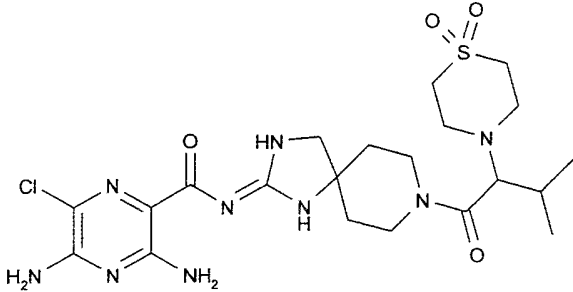
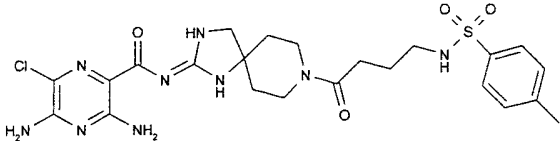
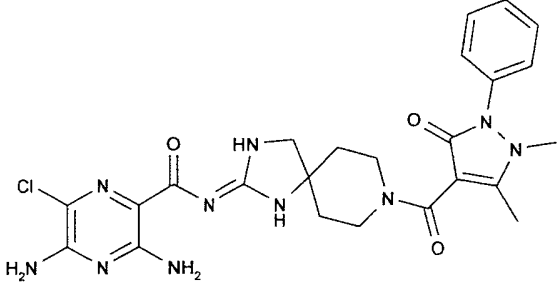
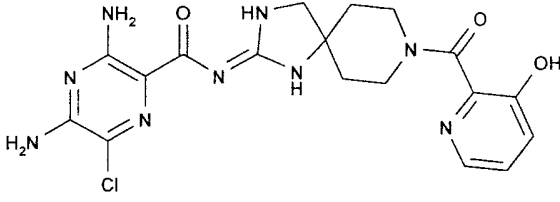
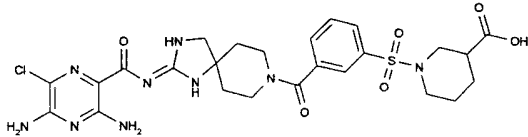
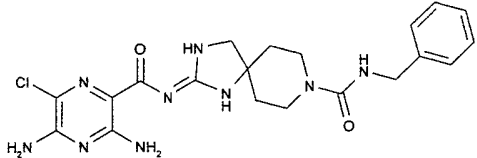
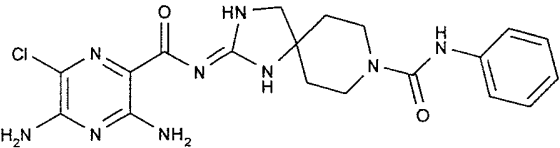
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 181 |    | 514,98                    |
| 182 |    | 512,01                    |
| 183 |   | 478,01                    |
| 184 |  | 475,08                    |
| 185 |  | 572,09                    |
| 186 |   | 634,09                    |

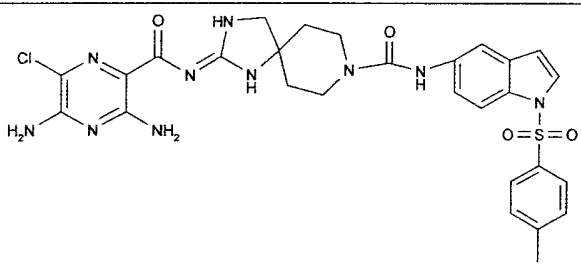
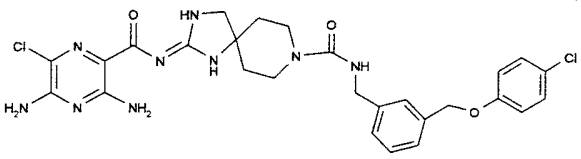
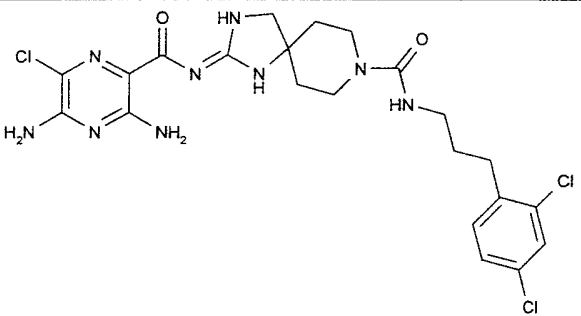
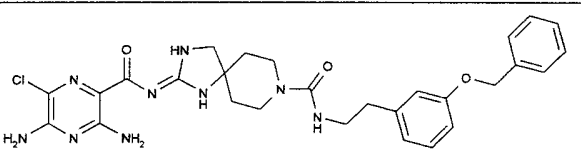
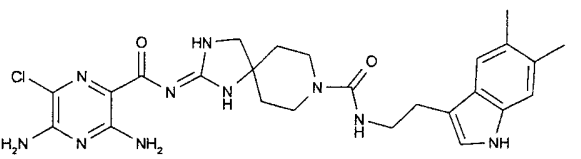
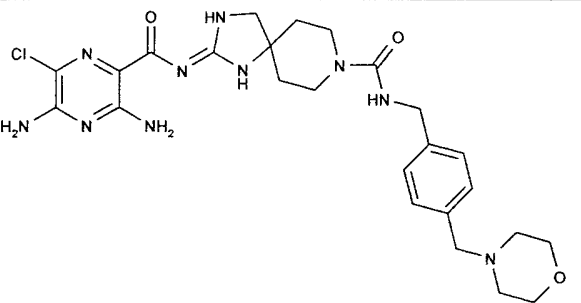
| Ex. | Estrutura                                                                                      | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 187 |              | 619,12                    |
| 188 |             | 496,02                    |
| 189 |            | 685,08                    |
| 190 | Chiral<br> | 599,2                     |
| 191 |            | 542,01                    |
| 192 |            | 579,03                    |

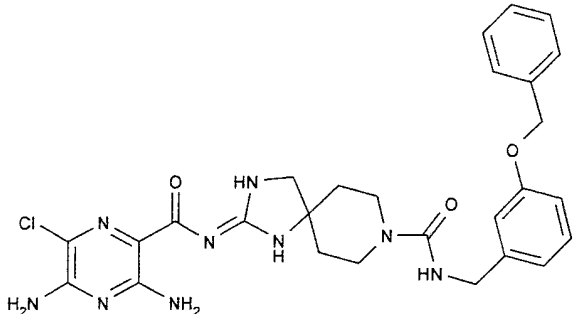
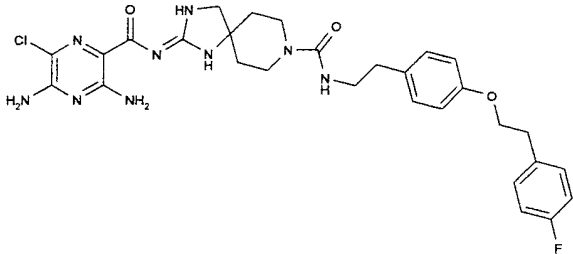
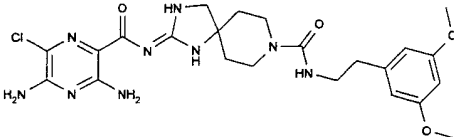
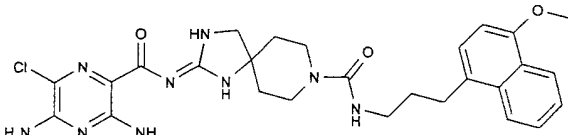
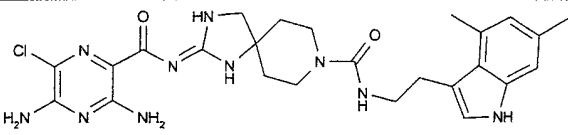
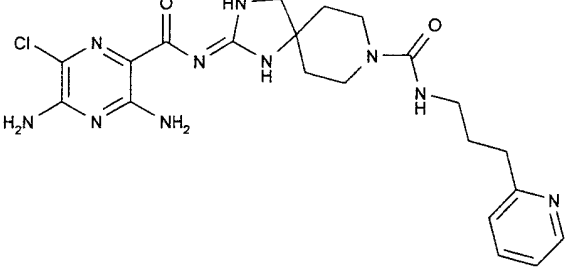
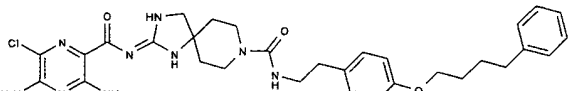
| Ex. | Estrutura                                                                                       | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 193 |               | 526,05                    |
| 194 | <p>Chiral</p>  | 553,09                    |
| 195 |              | 614,3                     |
| 196 |             | 516,06                    |
| 197 |              | 496,01                    |

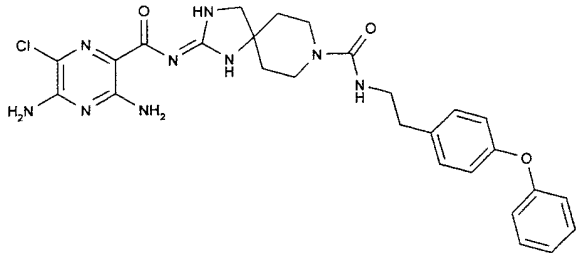
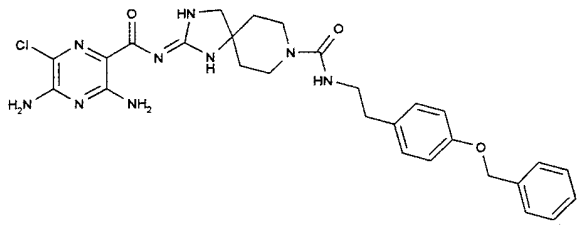
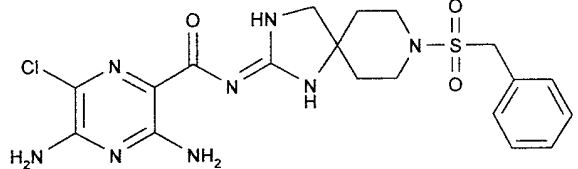
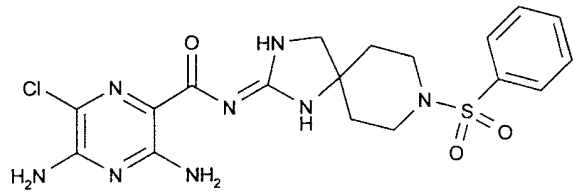
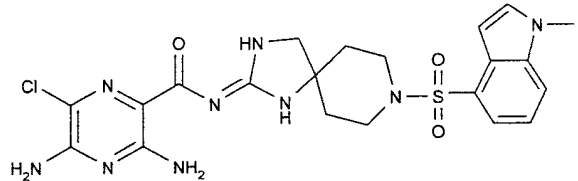
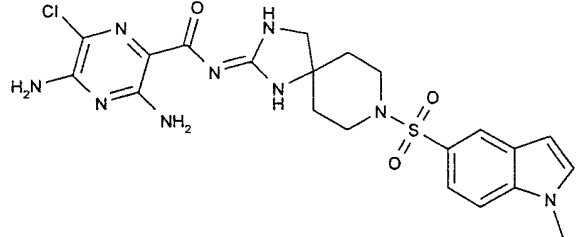
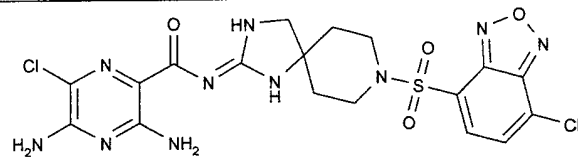
| Ex. | Estrutura                                                                                       | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 198 | <p>Chiral</p>  | 528,04                    |
| 199 |              | 560,14                    |
| 200 |             | 490,05                    |
| 201 |              | 528,06                    |
| 202 |             | 527,02                    |

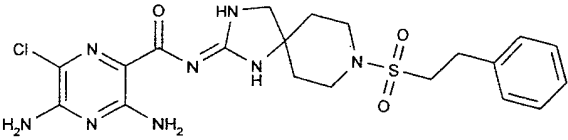
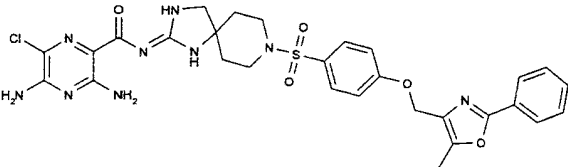
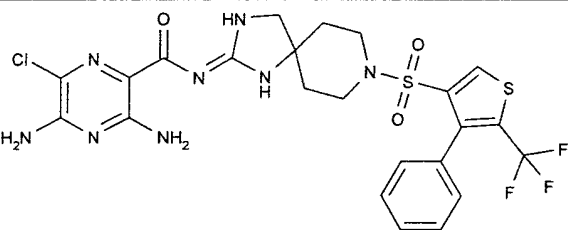
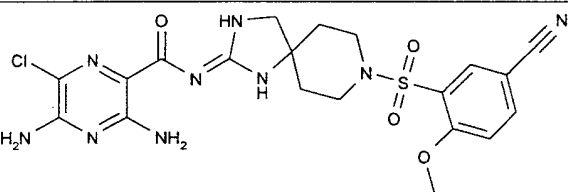
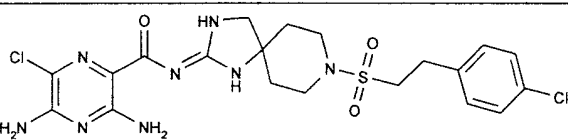
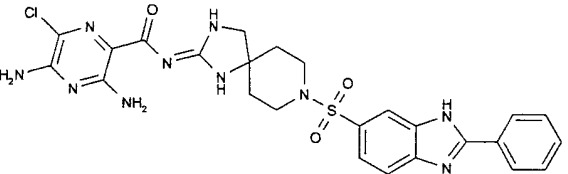
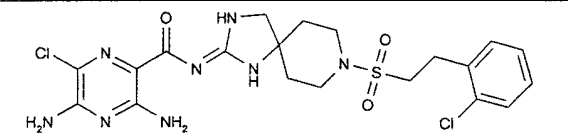
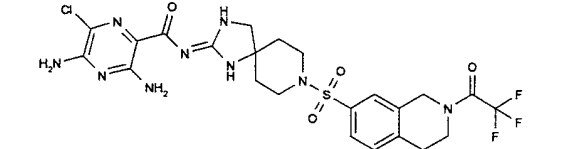
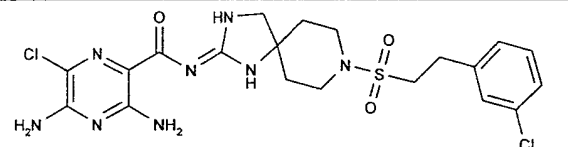
| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 203 |     | 458,1                     |
| 204 |    | 540,02                    |
| 205 |   | 539,11                    |
| 206 |  | 433,05                    |
| 207 |  | 635,19                    |
| 208 |   | 447,09                    |
| 209 |   | 509,09                    |

| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 210 |    | 542,00                    |
| 211 |    | 564,06                    |
| 212 |   | 539,11                    |
| 213 |  | 445,96                    |
| 214 |  | 620,1                     |
| 215 |   | 458,1                     |
| 216 |  |                           |

| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 217 |    | 637,1                     |
| 218 |    | 598,05                    |
| 219 |   | 554,0                     |
| 220 |  | 578,2                     |
| 221 |  | 539,2                     |
| 222 |  | 557,2                     |

| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 223 |    | 564,1                     |
| 224 |   | 610,2                     |
| 225 |   | 532,1                     |
| 226 |  | 566,1                     |
| 227 |  | 539,2                     |
| 228 |  | 487,1                     |
| 229 |  | 620,2                     |

| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 230 |    | 564,2                     |
| 231 |    | 578,2                     |
| 232 |   | 478,98                    |
| 233 |  |                           |
| 234 |  | 517,9                     |
| 235 |  | 518,1                     |
| 236 |  | 540,9                     |

| Ex. | Estrutura                                                                            | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 237 |    | 493,1                     |
| 238 |    | 652,2                     |
| 239 |    | 615,1                     |
| 240 |  | 520,1                     |
| 241 |  | 527,0                     |
| 242 |  | 581,1                     |
| 243 |  | 527,1                     |
| 244 |  | 616,1                     |
| 245 |  | 527,0                     |

| Ex. | Estrutura | M/s<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-----------|---------------------------|
| 246 |           | 429                       |
| 247 |           | 445                       |
| 248 |           | 416                       |
| 249 |           | 443                       |
| 250 |           | 421                       |
| 251 |           | 451                       |
| 252 |           | 494,15                    |
| 253 |           | 589,20                    |

### Condições Gerais

LCMS são registradas usando uma coluna Phenomenex Gemini de 50 mm x 3,0 mm, e 3 um. Métodos de baixo pH usam um gradiente de 5 a 95% de acetonitrilo em água – 0,1% de TFA, métodos de pH elevado usam 5 a 95% de acetonitrilo em água – 0,1% de NH<sub>3</sub>. [M+H]<sup>+</sup> se referem a pesos moleculares monoisotópicos.

|    |       |                                                                              |
|----|-------|------------------------------------------------------------------------------|
|    | 9-BBN | 9-Borabicyclo[3.3.1]nonano                                                   |
|    | DBU   | Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno                                             |
|    | DMF   | dimetilformamida                                                             |
|    | DMSO  | dimetil sulfóxido                                                            |
| 5  | DCM   | diclorometano                                                                |
|    | DEAD  | dietil azodicarboxilato                                                      |
|    | DIAD  | di-isopropil azodicarboxilato                                                |
|    | DIPEA | di-isopropiletilamina                                                        |
|    | EDCI  | 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida                                |
| 10 | EtOAc | acetato de etila                                                             |
|    | HATU  | 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio<br>hexafluorofosfato |
|    | HPLC  | cromatografia líquida de alta desempenho                                     |
|    | IPA   | Álcool isopropílico (iso-propanol)                                           |
| 15 | MeOH  | metanol                                                                      |
|    | MEMCI | 2- metoxietoximetil cloreto                                                  |
|    | RMN   | ressonância magnética nuclear                                                |
|    | PS    | sobre suporte de polímero                                                    |
|    | PPTS  | <i>para</i> -toluenossulfonato de piridínio                                  |
| 20 | PEAX  | permuta PE-ânion (por exemplo, colunas Isolute® PE-AX da Bio-<br>tage)       |
|    | SCX-2 | forte permuta de cátion (por exemplo, colunas Isolute® SCX-2<br>da Biotage)  |
|    | TEA   | triethylamina                                                                |
| 25 | THF   | tetra-hidrofurano                                                            |
|    | TFA   | ácido trifluoroacético                                                       |

#### PREPARAÇÃO DE EXEMPLOS

Para clareza na descrição dos Exemplos descritos abaixo. Os Exemplos 2, 9, e 10 são racemic misturas. Os Exemplos 4 , 13 e 29 são mis-  
 30 turas de diastereomers. Os Exemplos 24 e 25 são enantiômeros únicos em que a estereoquímica do estereocentro não atribuído não é determinada. Todos os outros exemplos são enantiômeros únicos de estereoquímica defi-

nida.

Onde não especificado, os compostos são recuperados a partir de misturas da reação e purificados usando técnicas convencionais tais como cromatografia por cintilação, filtração, recristalização e trituração.

#### 5 Exemplo 1

[4,4-Dimetil-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Uma suspensão de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotioureia (Intermediário A) (0,2 g, 0,517 mmol) em EtOH (2 ml) é tratada com trietilamina (0,029 ml, 0,258 mmol) seguida por 1,2-diamino-2-metilpropano (0,07 ml, 0,672 mmol) e agitada em refluxo de um dia para o outro. A suspensão resultante é filtrada a vácuo para proporcionar o composto do título como um amarelo claro sólido;  $[M+H]^+$  284

#### Exemplo 2

15 [4-Metil-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 1 por substituição de 1,2-diamino-2-metilpropano com 1,2,diaminopropano;  $[M+H]^+$  270

#### 20 Exemplo 3

[1-Metil-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 1 por substituição de 1,2-diamino-2-metilpropano com N-metilenodiamina;  $[M+H]^+$  270

#### Exemplo 4

(4,5-Difenil-imidazolidin-2-ilideno)-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

30 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 1 por substituição de 1,2-diamino-2-metilpropano com 1,2 difeniletileno diamina;  $[M+H]^+$  408

#### Exemplo 5

Éster benzílico de ácido (4-{2-[(Z)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-imidazolidin-4-il}-butil)-carbâmico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 1 por substituição de 1,2-diamino-2-metilpropano com Éster benzílico de ácido  
5 ((S)-5,6-diamino-hexil)-carbâmico

(Intermediário B);  $[M+H]^+$  461

#### Exemplo 6

[1-[4-(4-Metóxi-fenil)-butil]-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

10 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 1 por substituição de 1,2-diamino-2-metilpropano com  $N^{1*}$ -[4-(4-metóxi-fenil)-butil]-etano-1,2-diamina (Intermediário C);  $[M+H]^+$  418

#### Exemplo 7

15 [1-[4-(4-Hidróxi-fenil)-butil]-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 1 por substituição de 1,2-diamino-2-metilpropano com 4-[4-(2-amino-etilamino)-butil]-fenol (Intermediário C);  $[M+H]^+$  404

#### Exemplo 8

20 [(S)-4-(4-Metóxi-benzil)-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 1 por substituição de 1,2-diamino-2-metilpropano com (S)-3-(4-metóxi-fenil)-propano-1,2 diamina (Intermediário D);  $[M+H]^+$  376

#### 25 Exemplo 9

[4-(3,4-dicloro-fenil)-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 1 por substituição de 1,2-diamino-2-metilpropano com 1-(3,4-Dicloro-fenil)-etano-  
30 1,2-diamina (Intermediário E);  $[M+H]^+$  400

#### Exemplo 10

Ácido 3-{2-[(Z)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-imidazolidin-4-

il}-propiónico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 1 por substituição de 1,2-diamino-2-metilpropano com Di-hidrocloreto de ácido 4,5-diaminopentanoico (Intermediário F);  $[M+H]^+$  328

5 Exemplos 2 a 10

Estes compostos são recuperados a partir das misturas da reação e purificados usando técnicas convencionais tal como cromatografia por cintilação, filtração, resina de liberação de captura ou HPLC do preparativo.

Exemplo 1110 (Octa-hidro-benzoimidazol-2-ilideno)-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 1 por substituição de 1,2-diamino-2-metilpropano com ciclo-hexano-1,2-diamina. A reação é realizada em propan-2-ol;  $[M+H]^+$  310

15 Exemplo 12[8-Benzil-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

4-Amino-1-benzil-piperidina-4-carbonitrilo (Intermediário G) (200 mg, 0,91 mmol) em propan-2-ol seco (10 ml) é tratado com trietilamina (0,25 ml) seguida por 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotioureia (Intermediário A) (355 mg, 0,91 mmol). A mistura é aquecida a 70 °C por 5 horas e em seguida deixada para esfriar até a temperatura ambiente. O precipitado é coletado e lavado com metanol para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo claro, 190 mg;  $[M+H]^+$  415

25 Exemplo 13[4-[3-(4-Metóxi-fenil)-propil]-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 12 por substituição de 4-Amino-1-benzil-piperidina-4-carbonitrilo (Intermediário G) com 5-(4-metóxi-fenil)-pentano-1,2-diamina (Intermediário I);  $[M+H]^+$  404

Exemplo 14(Tetra-hidro-pirimidin-2-ilideno)-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-

2-carboxílico

1-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotioureia (Intermediário A) (1,0 g, 2.58 mmol) é suspendida em propan-2-ol (10 ml) e 1,3-diaminopropano (0,32 ml, 3,9 mmol) é adicionado. A mistura é aquecida a 60 °C por 18 horas e em seguida deixada para esfriar até a temperatura ambiente e os sólidos presentes são coletados por filtração. Os sólidos são lavados com THF e MeOH para produzir o composto do título como um sólido amarelo;  $[M+H]^+$  270

Exemplo 15

10 3,5-diamino-6-cloro-N-(1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-3(2H,5H,6H,7H,7aH)-ilideno)pirazina-2-carboxamida

1-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotioureia (Intermediário A) (195 mg, 0,5 mmol) é suspendida em propan-2-ol (10 ml) e (S)-2-(aminometil)pirrolidina (100 mg, 1 mmol) é adicionado. A mistura é aquecida a 60 °C por 18 horas, deixada para esfriar até a temperatura ambiente e o precipitado é removido por filtração. O filtrado é concentrado a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia ( $SiO_2$ , DCM/MeOH) para proporcionar o composto do título como uma goma amarela clara;  $[M+H]^+$  296

Exemplo 16

20 [1,3-Diaza-spiro[4.4]non-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Uma solução de 1-aminometil-ciclopentilamina bruta (Intermediário J) (80 mg, 0,70 mmol) em propan-2-ol (1,0 ml) é adicionada a uma suspensão de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotioureia (Intermediário A) (208 mg, 0,54 mmol) em propan-2-ol (1,08 ml) e aquecida a 70 °C por 2 dias. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, a mistura da reação é filtrada a vácuo, e o sólido é enxaguado com MeOH. O filtrado é concentrado a vácuo para proporcionar um resíduo amarelo brilhante o qual é carregado sobre um cartucho SCX-2 e elutriado com 33% de  $NH_3$  (4 gotas) em MeOH (5 ml x2). As frações de amônia metanólica são combinadas e concentradas a vácuo. Purificação usando LCMS do preparativo dirigida por massa elutriando com 95% de Água + 0,1% de  $NH_3$  : 5% de Acetonitrilo para

proporcionar o composto do título;  $[M+H]^+$  310,

#### Exemplo 17

[(R)-4-[3-(4-Hidróxi-fenil)-propil]-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 5 A uma solução agitada de (4-((R)-4,5-Diamino-pentil)-fenol (intermediário K) (1,5 g, 7.72 mmol) em propan-2-ol (100 ml) a 30 °C é adicionado em uma porção 1-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (Intermediário A) e a reação é aquecida a 30 °C por 18 horas seguida por 50 °C por um adicional de 18 horas. A mistura da reação é filtrada
- 10 a quente e o solvente filtrado é removido a vácuo para proporcionar uma espuma amarela. A espuma é purificada por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, DCM /MeOH/5% de NH<sub>3</sub>) para proporcionar o composto do título;  $[M+H]^+$  390

#### Exemplo 18

- [(S)-4-[3-(4-Hidróxi-fenil)-propil]-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico
- 15

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 17 substituindo (4-((R)-4,5-Diamino-pentil)-fenol (Intermediário K) com 4-((S)-4,5-Diamino-pentil)-fenol (intermediário L;  $[M+H]^+$  390

#### Exemplo 19

- [(R)-4-{3-[4-((S)-2,3-Di-hidroóxi-propóxi)-fenil]-propil}-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico
- 20

- A uma solução agitada de [(R)-4-[3-(4-Hidróxi-fenil)-propil]-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 17) (1,0 g, 2,57 mmol) em 1,4 dioxana (38 ml) a 50 °C é adicionado em uma porção 0,5 M de KOH (5,3 ml, 2,7 mmol) seguida por (S)-(-)-Glicidiol (0,170 ml, 2,57 mmol). A mistura resultante é aquecida a 50 °C por 18 horas e em seguida (S)-(-)-Glicidiol adicional (0,07 ml, 1,05 mmol) é adicionado em uma porção. A mistura resultante é aquecida a 50 °C por 60 horas e em seguida deixada para esfriar até a temperatura ambiente. O solvente é removido a vácuo para proporcionar um óleo laranja o qual é dissolvido
- 25
- em EtOAc/MeOH a 9:1 (100 ml) e lavado com 1 M de NaOH (50 ml). A camada orgânica é seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente é removido a vácuo pa-
- 30

ra proporcionar uma espuma marrom / alaranjada. Purificação por cromatografia ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ ) proporciona o composto do título como uma espuma amarela;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  464;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,65-1,40 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 3,13 (dd,  $J = 9,6, 7,1$  Hz, 1H), 3,42 (br d,  $J = 4,7$  Hz, 2H),  
 5 3,62 (dd,  $J = 9,6, 9,6$  Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,94 (dd,  $J = 9,5, 4,0$  Hz, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,89 (br s, 1H), 6,68 (br s, 2H), 6,82 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,09 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,2-6,0 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 9,3-7,5 (br s, 1H),

#### Exemplo 20

10 [(S)-4-{3-[4-((S)-2,3-Di-hidroóxi-propóxi)-fenil]-propil}-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de [(S)-4-[3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Exemplo 18) (37,5 mg, 0,09 mmol) em Etanol (2 ml) é adicionado trietilamina  
 15 (63  $\mu\text{l}$ , 0,45 mmol) e (S)-glicidol (6,07  $\mu\text{l}$ , 0,09 mmol). A mistura resultante é aquecida em refluxo por 18 horas e em seguida deixada para esfriar até a temperatura ambiente. A mistura da reação é diluída com MeOH (1 ml) e purificada em um sistema de HPLC do prep Waters 3000, (Microsorb C18, Water (0,1% de TFA): MeCN) para proporcionar o composto do título;  
 20  $[\text{M}+\text{H}]^+$  464.

#### Exemplo 21

[(R)-4-{3-[4-((R)-2,3-Di-hidroóxi-propóxi)-fenil]-propil}-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido (3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma solução agitada de (R)-3-[4-((R)-4,5-Diamino-pentil)-fenóxi]-propano-1,2-diol (Intermediário O) (32,8 mg, 0,122 mmol) em propan-2-ol (3 ml) é adicionado 1-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotioureia (Intermediário A) (45,8 mg, 0,122 mmol) e a mistura da reação resultante é aquecida a 90 °C por 18 horas. A reação é deixada para esfriar até a temperatura ambiente e diluída com DMSO (1,5 ml) e purificada em um  
 25 sistema de HPLC do preparativo Waters 3000 (Microsorb™ C18, Water (0,1% de TFA): MeCN). As frações contendo produto são passadas através de um cartucho SCX-2 de 1 g o qual é elutriado com 1:1 de Water:MeCN (20  
 30

ml), MeCN (20 ml) e 7 M de  $\text{NH}_3$  em MeOH (20 ml). As elutriações de amônia são concentradas a vácuo para proporcionar o composto do título;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  464

#### Exemplo 22

- 5  $[(\text{S})\text{-}4\text{-}\{3\text{-}[4\text{-}((\text{R})\text{-}2,3\text{-Di-hidroóxi-propóxi})\text{-fenil}]\text{-propil}\}\text{-imidazolidin-(2Z)-ilideno}\}\text{-amida trifluoroacetato de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico}$

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 21 substituindo (R)-3-[4-((R)-4,5-Diamino-pentil)-fenóxi]-propano-1,2-diol (Intermediário O) com (R)-3-[4-((S)-4,5-Diamino-pentil)-fenóxi]-propano-1,2-diol (Intermediário P);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  464.

#### Exemplo 23

$[(\text{R})\text{-}4\text{-}\{3\text{-}[4\text{-}(2\text{-Morfolin-4-il-2-oxo-etóxi})\text{-fenil}]\text{-propil}\}\text{-imidazolidin-(2Z)-ilideno}\}\text{-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico}$

- 15 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 21 substituindo (R)-3-[4-((R)-4,5-Diamino-pentil)-fenóxi]-propano-1,2-diol (Intermediário O) com 2-[4-((R)-4,5-Diamino-pentil)-fenóxi]-1-morfolin-4-il-etanona (Intermediário Q);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  517

#### Exemplos 24 e 25

- 20 Ambos os Enantiômeros de  $[4\text{-}[3\text{-}(4\text{-Metóxi-fenil})\text{-butil}]\text{-imidazolidin-(2Z)-ilideno}\}\text{-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico}$

O racemato destes compostos é preparado de modo análogo ao Exemplo 12 substituindo 4-Amino-1-benzil-piperidina-4-carbonitrilo (Intermediário G) com 5-(4-metóxi-fenil)-hexano-1,2-diamina (Intermediário K). Os enantiômeros são separados por HPLC quiral:

Fase móvel: 100% de EtOH (0,2% de IPAm)

Coluna: Chirapak-AD de 25 cm x 4,6 mm de diâmetro interno

Taxa de fluxo: 1 ml/min

UV 280nm

- 30 Concentração 1 mg/mL

Vol de Inj 10  $\mu\text{L}$

#### Exemplo 26

[(S)-4-(4-Benzilóxi-2,2-dimetil-butil-imidazolidin-(2Z)-ilideno)-amida de ácido  
3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Etapa 1

DEAD (4,49 ml, 28 mmol) é adicionado a uma suspensão agitada de éster terc-butilico de ácido ((S)-5-benzilóxi-1-hidroximetil-3,3-dimetil-pentil)-carbâmico (preparado conforme descrito no requerimento de patente europeia No. EP 0702004 A2, Rueger *et al.*, 10 g, 0,028 mmol), ftalimida (4,19 g, 0,028 mmol) e PS-trifenilfosfina (29,8 g, 56 mmol) em THF (500 ml), e a reação resultante é agitada em temperatura ambiente por 3 dias. A reação é filtrada para remover a resina de PS-trifenilfosfina e a resina é lavada com EtOAc (2 x 50 ml). O solvente é removido a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia por cintilação (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/iso-hexano) para proporcionar éster terc-butilico de ácido [(S)-5-benzilóxi-1-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-ilmetil)-3,3-dimetil-pentil]-carbâmico como um sólido branco; [M+H]<sup>+</sup> 481.

Etapa 2

Hidrazina (66,6 ml de uma solução a 1 M em THF, 66,6 mmol) é adicionada a uma suspensão de éster terc-butilico de ácido [(S)-5-benzilóxi-1-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-ilmetil)-3,3-dimetil-pentil]-carbâmico (4 g, 8,32 mmol) em etanol (100 ml), e a solução resultante é aquecida a 40 °C de um dia para o outro. Forma-se um precipitado branco fofo. A reação é deixada para esfriar até a temperatura ambiente e éter dietílico (100 ml) é adicionado e a suspensão branca resultante é resfriada a 0 °C por 30 minutos. O precipitado branco é removido por filtração e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é em seguida agitado com éter dietílico (100 ml) por 1 hora, filtrado e o solvente é removido a vácuo para proporcionar éster terc-butilico de ácido ((S)-1-aminometil-5-benzilóxi-3,3-dimetil-pentil)-carbâmico como um óleo amarelo claro; [M+H]<sup>+</sup> 351.

Etapa 3

Iodotrimetilsilano (1,63 ml, 11,94 mmol) é adicionado gota a gota a uma solução de éster terc-butilico de ácido ((S)-1-aminometil-5-benzilóxi-3,3-dimetil-pentil)-carbâmico (2,79 g, 7,96 mmol) em DCM (30 ml) e a solu-

ção amarela resultante é agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A reação é filtrada e o filtrado é diluído com DCM (50 ml) e lavado com 2 M de NaOH (100 ml). A camada aquosa é deixada para descansar de um dia para o outro e qualquer produto o qual tenha oleado da solução é extraído em EtOAc (100 ml). As camadas orgânicas são combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, e o solvente é removido a vácuo para produzir (S)-Benzilóxi-4,4-dimetilhexano-1,2-diamina como um óleo amarelo claro; [M+H]<sup>+</sup> 251.

#### Etapa 4

Uma suspensão de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (Intermediário A) (2,56 g, 6,87 mmol) e (S)-Benzilóxi-4,4-dimetilhexano-1,2-diamina (1,72 g, 6,87 mmol) em propan-2-ol (50 ml) é aquecida a 90 °C por 3 horas. A reação é deixada para esfriar até a temperatura ambiente, filtrada para remover qualquer material insolúvel e o papel filtro é lavado com MeOH (50 ml). O filtrado é carregado sobre um cartucho SCX-2 o qual tinha sido pré-elutriado com MeOH. O cartucho é elutriado com MeOH e em seguida 7 M de NH<sub>3</sub> em MeOH. Em repouso, um amarelo claro sólido cristaliza do NH<sub>3</sub> em solução de MeOH. O sólido é coletado por filtração, lavado com MeOH (20 ml) e seco a vácuo a 40 °C para proporcionar o composto do título. [M+H]<sup>+</sup> 446.

#### Exemplo 27

[(S)-4-(Hidroxil-2,2-dimetil-butil)-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma suspensão de [(S)-4-(4-benilóxi-2,2-dimetil-butil-imidazolidin-(2Z)-ilideno)-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 26) (100 mg, 0,22 mmol) em DCM (5 ml) é adicionado gota a gota iodo trimetilsilano (0,061 ml, 0,448 mmol). A solução amarela resultante é aquecida em refluxo por 2 dias. A reação é deixada para esfriar até a temperatura ambiente e o sólido amarelo que se formou é coletado por filtração, dissolvido em MeOH (3 ml) e carregado sobre um cartucho SCX-2 de 10 g o qual tinha sido pré-elutriado com MeOH. O cartucho é elutriado com MeOH (30 ml) e 7 M de NH<sub>3</sub> em MeOH (30 ml). A lavagem amarela clara de 7 M de NH<sub>3</sub> em MeOH é concentrada a vácuo para proporcionar o composto do título.

lo como um sólido amarelo.  $[M+H]^+$  356.

#### Exemplo 28

[(S)-4-{4-[4-(S)-2,3-Di-hidroóxi-propóxi)-fenil]-2,2-dimetil-butil}-imidazolidin-(2Z)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

#### 5 Etapa 1

(S)-Glicidol (0,36 ml, 5,5 mmol) é adicionado a uma solução de 4-iodofenol (1 g, 4,5 mmol) e trietilamina (31 ml, 0,2 mmol) em etanol (5 ml) e a solução marrom clara resultante é aquecida em refluxo por 15 horas. A reação é deixada para esfriar até a temperatura ambiente e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/iso-hexano) para proporcionar (S)-3-(4-Iodo-fenóxi)-propano-1,2- diol como um óleo incolor.

#### Etapa 2

2,2-Dimetoxipropano (1,94 ml, 15,8 mmol) e PPTS (0,079 mg, 0,32 mmol) são adicionados a uma solução de (S)-3-(4-Iodo-fenóxi)-propano-1,2- diol (0,93 g, 3,16 mmol) em DMF (20 ml), e a solução resultante é deixada para agitar em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente é removido a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:Iso-hexano) para proporcionar (R)-4-(4-Iodo-fenoximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolana como um óleo incolor.

#### Etapa 3

DEAD (0,63 ml, 4 mmol) é adicionado a uma suspensão de éster terc-butílico de ácido ((S)-1-Hidroximetil-3,3-dimetil-pent-4-enil)-carbâmico (1 g, 4 mmol), ftalimida (588 mg, 4 mmol) e PS-trifenilfosfina (3,72 g, 8 mmol) em THF (50 ml) e a solução resultante é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A resina é removida por filtração, e o filtrado é concentrado a vácuo. Purificação por cromatografia por cintilação (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/iso-hexano) produz éster terc-butílico de ácido [(S)-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-3,3-dimetil-pent-4-enil]-carbâmico como um sólido branco;  $[M+H-BOC]^+$  273.

#### Etapa 4

9-BBN (4,63 ml de uma solução a 0,5 M em THF, 0,23 mmol) é

adicionado a uma solução de éster terc-butilico de ácido [(S)-1-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-ilmetil)-3,3-dimetil-pent-4-enil]-carbâmico (0,43 g, 0,116 mmol) em THF (15 ml) e a solução incolor resultante é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. DMF anídrico (15 ml) é adicionado à solução, seguido por solução aquosa a 3 M de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,77 ml, 2,3 mmol), (R)-4-(4-Iodo-fenoximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolana (267 mg, 0,28 mmol) e Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>.DCM (47 mg, 0,058 mmol). A reação é agitada em temperatura ambiente por 3 horas, 50 °C por 2 horas e em seguida é deixada para esfriar até a temperatura ambiente e filtrada através de um bloco de Celite™ (material de filtro) o qual é lavado com EtOAc (3 x 50 ml). Os filtros combinados são lavados com solução sat. aq. de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), secos (MgSO<sub>4</sub>) e o solvente é removido a vácuo para proporcionar um óleo preto. Múltipla cromatografia (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/iso-hexano) produz éster terc-butilico de ácido [(S)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-1-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-ilmetil)-3,3-dimetil-pentil]-carbâmico como um sólido creme; [M+H-BOC]<sup>+</sup> 481.

#### Etapas 5

Hidrazina (2,2 ml de uma solução a 1 M em THF, 2,2 mmol) é adicionada a uma solução de éster terc-butilico de ácido [(S)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-1-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-ilmetil)-3,3-dimetil-pentil]-carbâmico (0,16 g, 0,28 mmol) em etanol (5 ml), e a solução incolor resultante é aquecida a 45 °C de um dia para o outro. A reação é deixada para esfriar até a temperatura ambiente, e éter dietílico (30 ml) é adicionado e a suspensão branca resultante é resfriada a 0 °C por 30 minutos. O sólido branco é removido por filtração, e o solvente é removido a vácuo para produzir éster terc-butilico de ácido {(S)-1-aminometil-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-3,3-dimetil-pentil}-carbâmico como um óleo incolor; [M+H]<sup>+</sup> 451.

#### Etapas 6

Uma solução de éster terc-butilico de ácido {(S)-1-aminometil-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-3,3-dimetil-pentil}-carbâmico (0,13 g, 0,28 mmol) e TFA (1 ml) em DCM (5 ml) é agitada em temperatura

ambiente por 1 hora, em seguida carregada sobre um cartucho SCX-2 o qual tinha sido pré-elutriado com MeOH. O cartucho é elutriado com MeOH (2 x 5 ml), seguido por 7 M de NH<sub>3</sub> em MeOH (2 x 5 ml) para produzir (S)-3-[4-((S)-5,6-Diamino-3,3-dimetil-hexil)-fenóxi]-propano-1,2-diol em 80% de pureza como um óleo incolor; [M+H]<sup>+</sup> 311

#### Etapa 7

Uma suspensão de (S)-3-[4-((S)-5,6-Diamino-3,3-dimetil-hexil)-fenóxi]-propano-1,2-diol (60 mg, 0,19 mmol) e 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metil-isotioureia (Intermediário A) (72 mg, 0,19 mmol) em propan-2-ol (3 ml) é aquecida a 80 °C por 35 minutos. A mistura da reação é deixada para esfriar até a temperatura ambiente e diluída com MeOH até qualquer sólido dissolver. A solução é passada através de um cartucho SCX-2 o qual é em seguida elutriado com MeOH adicional. As elutriações de metanol combinadas são concentradas a vácuo. Cromatografia de fase reversa (Isolute™ C18, Água /CH<sub>3</sub>CN/ 0,1% de TFA) produz o composto do título composto como um sólido amarelo; [M+H]<sup>+</sup> 506

#### Exemplo 29

Cloridreto de (E)-3,5-diamino-6-cloro-N-(4-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxi-propóxi)fenil)propil)-5-propilimidazolidin-2-ilideno)pirazina-2-carboxamida

#### Etapa 1

Ácido 4-(4-metoxifenil)butírico (25 g, 129 mmol) é dissolvido em 48% de HBr (125 ml) e AcOH (125 ml). A solução resultante é aquecida a 150 °C de um dia para o outro. A mistura resultante é concentrada a vácuo e o resíduo absorvido em EtOAc (500 ml). Esta solução é lavada com água (500 ml), seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada para dar ácido 4-(4-hidróxi-fenil)-butírico como um sólido castanho; <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 1,72 (2H, tt, J = 7,4 e 7,8 Hz), 2,18 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,45 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,66 (2H, dd, J = 1,98 e 9,3 Hz), 6,96 (2H, dd, J = 2,8 e 9,3 Hz), 9,12 (1H, s), 12,0 (1H, s).

#### Etapa 2

Ácido 4-(4-hidróxi-fenil)-butírico (22,1 g, 123 mmol) é dissolvido em THF (750 ml) e borano-dimetil sulfeto (23,3 ml, 245 mmol) é lentamente

adicionado. A suspensão amarela formada é aquecida em refluxo por 3 horas até a maior parte do sólido dissolve lentamente. O frasco é removido da manta de aquecimento, e MeOH é lentamente adicionado até o borbulhamento cessar e o sólido residual ter dissolvido. O frasco é resfriado até a temperatura ambiente e água (1 L) é adicionada. O pH é corrigido para 3 com AcOH, em seguida a mistura é extraída com EtOAc (2 x 500 ml). Os orgânicos são lavados com salmoura, secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrados. O produto bruto é transformado em pasta semifluida com sílica (500 g) em 25% de EtOAc/iso-hexanos (1 L). Isto é filtrado, em seguida jateado com 50% de EtOAc/iso-hexanos (2 L) para elutrir o produto. Os orgânicos são concentrados para dar 4-(4-Hidróxi-butil)-fenol como um óleo marrom o qual cristaliza em repouso;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,55-1,72 (4H, m), 2,58 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,1 (2H, sinal de br), 3,70 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 6,77 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,05 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz).

### 15 Etapa 3

A 4-(4-Hidróxi-butil)-fenol (32,7 g, 197 mmol) em acetona (600 ml) é adicionado carbonato de potássio (40,8 g, 295 mmol) seguido por (S)-glicidol (13,7 ml, 207 mmol). A mistura é aquecida em refluxo de um dia para o outro. Carbonato de potássio adicional (20 g) é adicionado, seguido por (S)-glicidol (5 g) e a mistura é aquecida em refluxo por 72 horas. A suspensão é resfriada, filtrada e o filtrado é concentrado a vácuo. O resíduo é particionado entre EtOAc (500 ml) e solução a 5% de ácido cítrico (500 ml). Os orgânicos são separados, secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrados a vácuo para dar (S)-3-[4-(4-Hidróxi-butil)-fenóxi]-propano-1,2-diol como um óleo marrom;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,56-1,74 (4H, m), 2,20 (1H, t,  $J = 2,46$  Hz), 2,61 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,68 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 3,78 (1H, dd,  $J = 5,4$  e  $11,5$  Hz), 3,86 (1H, dd,  $J = 3,9$  e  $11,5$  Hz), 4,0-4,16 (3H, m), 6,85 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,12 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz).

### Etapa 4

30 A (S)-3-[4-(4-Hidróxi-butil)-fenóxi]-propano-1,2-diol (43 g, 179 mmol) em THF (700 ml) é adicionado 2,2-dimetoxipropano (94 ml, 760 mmol) seguido por PPTS (4,5 g, 17,9 mmol). A mistura resultante é agitada

em temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução é concentrada a vácuo e o resíduo é absorvido em DCM (500 ml). Isto é lavado com água, seco ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrado a vácuo. O resíduo é purificado através de uma rolha de sílica (300 g) elutriando com 10% seguido por 25% de EtOAc / *iso*-hexanos. As frações desejadas são concentradas para dar 4-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-butan-1-ol como um óleo claro;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,42, (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,53-1,73 (4H, m), 2,20 (1H, t, J = 2,5 Hz), 2,60 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,92 (2H, dt, J = 5,8 e 8,5 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 5,4 e 9,5 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 6,4 e 8,5 Hz), 4,49 (1H, p, J = 5,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,7 Hz).

#### Etapa 5

A 4-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-butan-1-ol (5,0 g, 17,8 mmol) em DCM (180 ml) é adicionado periodinano de Dess-Martin (7,56 g, 17,8 mmol). A solução amarelada é agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A suspensão amarela resultante é tratada com solução a 1 N de NaOH (200 ml) e agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A fase orgânica é separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada para dar 4-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-butiraldeído como um óleo claro;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,42, (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,95 (2H, dt, J = 7,6 e 14,2 Hz), 2,46 (2H, dt, J = 1,5 e 7,3 Hz), 2,62 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,90-3,96 (2H, m), 4,07 (1H, dd, J = 5,2 e 9,3 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 6,4 e 8,1 Hz), 4,49 (1H, p, J = 5,8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9,4 Hz), 9,77 (1H, t, J = 1,6 Hz).

#### Etapa 6

A 4-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-butiraldeído (4,28 g, 15,4 mmol) em THF (150 ml) é adicionado terc-butil sulfinamida (2,05 g, 16,9 mmol) seguida por etóxido de titânio (6,5 ml, 30,8 mmol). A solução amarela formada é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução é extinta com 1 N de NaOH (200 ml) e EtOAc (100 ml) e agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura resultante é filtrada através de Celite™ (material de filtro) e a fase orgânica é separada e seca ( $\text{MgSO}_4$ ). Concentração a vácuo dá 4-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-

4-ilmetóxi)-fenil]-but-(E)-ilideno]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico como um óleo amarelo;  $[M+H]^+$  382,23

#### Etapa 7

A uma solução de {4-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-but-(E)-ilideno]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (4,51 g, 11,8 mmol) em THF (120 ml) a 0 °C é adicionado brometo de vinilmagnésio (11,8 ml de uma solução a 1 M em THF, 11,8 mmol) gota a gota. Depois da adição estar completa, a mistura é agitada a 0 °C por 30 minutos e em seguida extinta com solução sat. aq. de  $NH_4Cl$  (20 ml). Esta mistura é deixada para aquecer até a temperatura ambiente e diluída com água (50 ml) e EtOAc (50 ml). A fase orgânica é separada, seca ( $MgSO_4$ ) e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia ( $SiO_2$ , EtOAc / iso-hexano) proporciona {4-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-1-vinil-butil}-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico como uma mistura de diastereômeros como uma goma;  $[M+H]^+$  410,39

#### Etapa 8

Uma solução de {4-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-1-vinil-butil}-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (1,0 g, 2,4 mmol) em DCM (25 ml) a -78 °C é saturada com oxigênio, em seguida ozônio (produzido usando Fischer Technology Ozon Generator 500m) até ser obtida uma solução azul. Dimetil sulfeto (1,8 ml, 24 mmol) é em seguida adicionado e a mistura é agitada até a temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução resultante é lavada com água (25 ml) e a fase orgânica é concentrada sob forte vácuo em baixa temperatura para dar {4-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-1-formil-butil}-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico como um óleo;  $[M+H]^+$  412,36

#### Etapa 9

A uma solução de {4-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-1-formil-butil}-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico em THF (20 ml) é adicionado terc-butil sulfinamida (323 mg, 2,7 mmol) seguida por etóxido de titânio (1,0 ml, 4,8 mmol). A solução amarela formada é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução é extinta com Na-

OH a 1 N (50 ml) e EtOAc (50 ml) e agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura resultante é filtrada através de Celite™ (material de filtro) e a fase orgânica é separada e seca (MgSO<sub>4</sub>). Concentração dá (4-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-1-[(E)-2-metil-propano-2-sulfinilimino]-metil]-butil)-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico como uma mistura de diastereômeros como um óleo amarelo; [M+H]<sup>+</sup> 515,38

#### Etapa 10

A uma solução de (4-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-1-[(E)-2-metil-propano-2-sulfinilimino]-metil]-butil)-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (907 mg, 1,7 mmol) em THF (20 ml) a 0 °C cloreto de n-propilmagnésio (1,76 ml de uma solução a 2 M em éter dietílico, 3,52 mmol). A solução é agitada a 0 °C por 30 minutos em seguida em temperatura ambiente por 3 horas. Uma porção adicional de n-propilmagnésio (1,76 ml de uma solução a 2 M em éter dietílico, 3,52 mmol) é adicionada e a mistura é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura resultante é extinta com solução sat. aq. de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) e extraída com EtOAc (2 x 50 ml). A fase orgânica é seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em EtOAc (10 ml) e tratado com 4 M de HCl / dioxana (10 ml). Depois de 10 minutos, a solução é concentrada a vácuo e o resíduo é diluído com DCM (100 ml). Isto é tratado com solução sat. aq. de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) e a fase orgânica é removida e seca (MgSO<sub>4</sub>). A solução de DCM é aplicada a um cartucho SCX-2 (10 g) e isto é elutriado com DCM e MeOH. O produto é liberado com NH<sub>3</sub> a 2 M em MeOH, e a fração de amônia metanólica é concentrada para dar (S)-3-[4-(4,5-Diamino-octil)-fenóxi]-propano-1,2-diol como uma mistura de diastereômeros como uma goma; [M+H]<sup>+</sup> 515,38

#### Etapa 11

A uma solução de (S)-3-[4-(4,5-Diamino-octil)-fenóxi]-propano-1,2-diol (100 mg, 0,32 mmol) em propan-2-ol (5 ml) é adicionado 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotioureia (Intermediário A) (121 mg, 0,32 mmol). A suspensão resultante é aquecida a 90 °C por 2 horas e em seguida resfriada e concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em MeOH (20 ml) e aplicado a um cartucho SCX-2 de 10 g. Isto é bem lavado

com MeOH, água e MeCN, e em seguida 2 M de NH<sub>3</sub> em MeOH. A fração de amônia metanólica é concentrada e em seguida purificada por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, 5 a 10% de NH<sub>3</sub> a 2 M em MeOH/DCM). Concentração das frações relevantes dá a base livre como uma goma. Isto é dissolvido em MeOH (10 ml) e tratado com HCl a 1 M em éter dietílico (2 ml). Concentração produz o sal de di-hidrocloreto de (E)-3,5-diamino-6-cloro-N-(4-(3-((S)-2,3-di-hidroxypropóxi)fenil) propil)-5-propilimidazolidin-2-ilideno)pirazina-2-carboxamida como um sólido amarelo; [M+H]<sup>+</sup> 506,37, 508,36 para isótopos Cl

#### 10 Exemplo 30

Éster benzílico de ácido (3-{(S)-2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-imidazolidin-4-il}-propil)-carbâmico

1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotioureia (Intermediário A) (0,97 g, 3,72 mmol) é agitada em um frasco de fundo redondo de três gargalos equipado com uma armadilha de alvejante (N.T.: *bleach trap*) e condensador e Éster benzílico de ácido ((S)-4,5-diaminopentil)-carbâmico (Intermediário S) (0,85 g, 3,38 mmol) em propan-2-ol (20 ml) é adicionado. A mistura da reação é agitada a 85 °C por 66 horas. Purificação por resina de captura e liberação (N.T.: *catch and release*) (SCX-2) seguida por elutriação através de um bloco de sílica jateado com EtOAc, etanol e MeOH produz o composto do título como uma espuma laranja; [M+H]<sup>+</sup> 447,1

#### 20 Exemplo 31

[(S)-4-(3-amino-propil)-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

25 A uma solução de Éster benzílico de ácido (3-{(S)-2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-imidazolidin-4-il}-propil)-carbâmico (Ex. 30) (0,44 g, 0,98 mmol) em DCM (20 ml) é adicionado iodotrimetilsilano (0,27 ml, 1,96 mmol) em uma maneira gota a gota. A suspensão laranja é agitada em temperatura ambiente por 65 minutos. Purificação por resina de captura e liberação (SCX-2) elutriando com MeOH seguida por 7 M de NH<sub>3</sub> em MeOH produz o composto do título como uma espuma amarela; [M+H]<sup>+</sup>

313,1

Exemplo 32

[(S)-4-[3-(3-benzil-ureido)-propil]-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 5                   A uma solução de [(S)-4-(3-amino-propil)-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 31) (0,040 g, 0,128 mmol) em DMF (2 ml) é adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (0,023 g, 0,141 mmol) e a mistura da reação é agitada por 1 hora em temperatura ambiente. Benzilamina (0,014 ml, 0,128 mmol) é adicionada e benzi-
- 10 lamina adicional (0,014 ml, 0,128 mmol) é adicionada em intervalos de uma hora por um total de 3 horas. Purificação é por diluição da reação com 2 N de NaOH (30 ml) e extração do produto em EtOAc (40 ml). A fase orgânica é lavada com 2 N de NaOH (30 ml), seca sobre MgSO<sub>4</sub> e o solvente é evaporado a vácuo para produzir um óleo amarelo. O óleo é dissolvido em metanol
- 15 (0,75 ml) e éter dietílico (5 ml) é adicionado para triturar um sólido amarelo. Este sólido é filtrado e o filtrado formou um precipitado adicional. Este sólido amarelo é coletado por filtração e enxaguado com éter dietílico para dar o composto do título; [M+H]<sup>+</sup> 446,1

Exemplo 33

- 20 [(S)-4-(3-fenil metanossulfonilamino-propil)-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- A uma solução de [(S)-4-(3-amino-propil)-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 31) (0,030 g, 0,096 mmol) em DMF (5 ml) a 5 °C é adicionado cloreto de alfa-toluenossulfonila (0,018 g, 0,096 mmol) e trietilamina (0,013 ml, 0,096 mmol). A solução é agitada por 10 minutos. Purificação por cromatografia de fase reversa (Isolute<sup>TM</sup> C18, 0 a 100% de MeCN em água -0,1% de TFA) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo; [M+H]<sup>+</sup> 467,0
- 25

- 30 Exemplo 34

[(S)-4-(3-fenilacetilamino-propil)-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de [(S)-4-(3-amino-propil)-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 31) (0,030 g, 0,96 mmol) em DMF (2 ml), cloreto de fenilacetila (0,013 ml, 0,096 mmol) é adicionado. A solução amarela é agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. Purificação por resina de captura e liberação (SCX-2) elutri-  
ando com MeOH e 7 M de  $\text{NH}_3$  em MeOH proporciona o composto do título;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  430,98

#### Exemplo 35

[(S)-4-(4-fenilmetanossulfonilamino-butil)-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de  
10 ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma suspensão de [(S)-4-(4-amino-butil)-imidazolidin -(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Interme-  
diário T) (0,023 g, 0,071 mmol) em DMF (2 ml) é adicionado trietilamina  
(0,010 ml, 0,071 mmol) seguida por cloreto de alfa-toluenossulfonila (0,014  
15 g, 0,071 mmol). A suspensão é agitada em temperatura ambiente por 30  
minutos. Purificação por cromatografia de fase reversa (Isolute™ C18, 0 a  
100% de MeCN em água -0,1% de TFA) seguida por resina de captura e  
liberação (SCX-2) elutriando com MeOH e 7 M de  $\text{NH}_3$  em MeOH dá o com-  
posto do título como um sólido amarelo;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  481,0

#### 20 Exemplo 36

[(S)-4-(4-fenilacetilamino-butil)-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-  
diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma suspensão de [(S)-4-(4-amino-butil)-imidazolidin -(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Interme-  
diário T) (0,032 g, 0,098 mmol) em DMF (1 ml) é adicionado trietilamina  
25 (0,014 ml, 0,098 mmol) seguida por fenilacetil cloreto (0,013 ml, 0,098  
mmol). A suspensão é agitada em temperatura ambiente por 90 minutos an-  
tes de ser adicionado um adicional de 0,5 equivalente de fenilacetil cloreto  
(0,006 ml, 0,049 mmol). A reação é deixada para agitar em temperatura am-  
30 biente por um adicional de 18 horas. Purificação por cromatografia de fase  
reversa (Isolute™ C18, 0 a 100% de MeCN em água -0,1% de TFA) seguida  
por resina de captura e liberação (SCX-2) elutriando com MeOH e 7 M de

NH<sub>3</sub> em MeOH proporciona o composto do título como um sólido acinzentado; [M+H]<sup>+</sup> 445,1

#### Exemplo 37

5 Trifluoroacetato de éster terc-butilico de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico

Uma suspensão de éster terc-butilico de ácido 4-amino-4-aminometil-piperidina-1-carboxílico (Intermediário U) (218 g, 0,95 mol) em terc-butanol (6 L) e 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (Intermediário A) (338 g, 0,82 mol) é agitada a 40 °C de um dia para o outro. A temperatura é em seguida aumentada até 85 °C e a suspensão é agitada a esta temperatura por um adicional de 4 dias. A mistura da reação é concentrada a vácuo e o resíduo é absorvido em água (1 L), sonificado e aquecido até 45 a 50 °C. O sólido é coletado por filtração a vácuo e lavado com água gelada, em seguida seco a vácuo a 50 °C de um dia para o outro para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo; [M+H]<sup>+</sup> 425,1.

#### Exemplo 38

Di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

20 A uma solução agitada de 4 M de HCl em dioxana (1 L) é adicionado trifluoroacetato de éster terc-butilico de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 37) (104 g, 193 mmol). A suspensão espessa resultante é agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O produto é isolado por filtração a vácuo, enxaguando com dioxana. O sólido é seco a vácuo a 50 °C para proporcionar o composto do título como um sal de di-hidrocloreto como um sólido amarelo escuro; [M+H]<sup>+</sup> = 325.

#### Exemplo 39

30 [8-[(S)-3-fenil-2-(tolueno-4-sulfonilamino)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de Tosil-L-fenilalanina (1,0 g, 3,13 mmol) em DMF (25 ml) é adicionado N-metil morfolina (1,033 ml, 9,39 mmol) e di-

hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (1,37 g, 3,44 mmol), seguida por HATU (1,31 g, 3,44 mmol) e a solução resultante é agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. O produto bruto é diluído com água (300 ml) e o sólido resultante é isolado. Purificação por cromatografia de fase reversa (Isolute™ C18, 0 a 100% de MeCN em água -0,1% de TFA) seguida por resina de captura e liberação (SCX-2) elutriada com MeOH e 7 M de NH<sub>3</sub> em MeOH produz um sólido amarelo o qual é triturado com MeOH e éter dietílico para dar o composto do título como uma base livre. A base livre é agitada em 5 M de HCl a 100 °C por 30 minutos formando uma goma. MeOH (5 ml) é adicionado à goma e em seguida todo o solvente é removido a vácuo. O resíduo é triturado com MeOH e éter dietílico para dar o composto do título; [M+H]<sup>+</sup> 626,4; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,12 – 1,71 (4H, m), 2,36 – 2,38 (3H, s), 2,59 – 2,83 (2H, m), 2,93 – 3,52 (4H, m), 3,41 – 3,60 (2H, m), 4,42 (1H, m), 7,12 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,17 – 7,28 (3H, m), 7,35 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,54 – 7,37 (2H, br), 7,57 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70 – 8,26 (2H, br), 9,22 (1H, s), 9,95 (1H, s), 10,99 (1H, s).

#### Exemplo 40

[8-(1-benzenosulfonil-1H-indol-3-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de ácido 1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-carboxílico (1,0 g, 3,32 mmol) em DMF (15 ml) é adicionado HATU (1,388 g, 3,65 mmol) e N-metil morfolina (1,095 ml, 9,96 mmol) e a solução é agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. Di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (1,452 g, 3,65 mmol) é adicionado e a reação é agitada em temperatura ambiente por 45 minutos. A mistura da reação é diluída com água (100 ml) e o precipitado que forma é isolado por filtração. O produto bruto é suspenso em 2 N de NaOH e extraído em EtOAc. A porção orgânica é seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada a vácuo para produzir um sólido marrom. O sólido é suspenso em uma mistura a 1:1 de água (+0,1 % de TFA) e acetonitrilo. Um sólido marrom fino é removido por filtração e o filtrado amarelo é concentra-

do a vácuo até restar 10 ml de solvente e um sólido amarelo claro ter precipitado. Este sólido é lavado com 2 N de NaOH (60 ml) e em seguida suspenso em 2 N de NaOH (100 ml) e extraído em EtOAc (2 x 100 ml). As fases orgânicas são combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub> e concentradas a vácuo para produzir um sólido creme claro. O sólido creme é suspenso em uma mistura a 1:4 de EtOAc : iso-hexano (100 ml) e o sólido é filtrado para dar a base livre do composto do título, a qual é suspensa em 5 N de HCl (20 ml) e agitada por 2 horas. MeOH (20 ml) é adicionado para dissolver todo o sólido e o solvente é concentrado a vácuo até precipitar um sólido amarelo. Este sólido é filtrado, enxaguado com água e seco a 40 °C por 18 horas para dar o composto do título; [M+H]<sup>+</sup> 607,42; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,86 – 1,92 (4H, m), 3,42 – 3,63 (4H, m), 3,68 (2H, s), 7,34 (1H, dd, J + 7,5 Hz, J = 7,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,5 Hz, J = 7,5 Hz), 7,36 – 7,55 (2H, br), 7,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,63 (2H, m), 7,73 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,06 (2H, obs), 8,07 (1H, s), 7,50 – 8,16 (2H, br), 9,18 (1H, s), 9,77 (1H, s), 11,09 (1H, s).

#### Exemplo 41

[8-[3-(3-isopropóxi-propilsulfamoil)-benzoil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de ácido 3-(3-Isopropóxi-propilsulfamoil)-benzoico (Intermediário V) (1,10 g, 3,65 mmol) em DMF (20 ml) é adicionado HATU (1,53 g, 4,02 mmol) e N-metil morfolina (1,204 ml, 10,95 mmol) e a solução é agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. Di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (1,60 g, 4,02 mmol) é adicionado e a reação é agitada em temperatura ambiente por 45 minutos. A mistura da reação é diluída com 2 N de NaOH (150 ml) e o produto bruto é extraído em EtOAc (2 x 250 ml). A fase orgânica é seca sobre MgSO<sub>4</sub> e o solvente é evaporado a vácuo para produzir um óleo amarelo. Purificação em um HPLC Waters preparativo Delta 3000 usando um gradiente de água (+0,1 % de TFA) e acetonitrilo produz um óleo amarelo. 2 N de NaOH é adicionado ao óleo e o produto é extraído em EtOAc (2 x 400 ml). As fases orgânicas são combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub> e o solvente é concentrado a vácuo até um

volume de cerca de 150 ml. A esta solução é adicionado iso-hexano (400 ml) e um sólido amarelo claro precipita. Este sólido é coletado por filtração e enxaguado com iso-hexano para proporcionar o composto do título;  $[M+H]^+$  607,98;  $^1H$  RMN (DMSO): 1,00 (6H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,55 (2H, m), 1,69 - 1,79 (4H, m), 2,81 (2H, t, 5,9 Hz), 3,29 (2H, tr,  $J = 6,0$  Hz), 3,42 (1H, m), 3,44 (2H, br), 3,29 - 3,82 (4H, m), 6,15 - 7,30 (3H, br), 7,66 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz), 7,70 (1H, dd,  $J = 7,4$  Hz,  $J = 7,4$  Hz), 7,76 (1H, s), 7,86 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz), 7,44 - 8,00 (1H, br), 8,00 - 9,05 (3H, br).

#### Exemplo 42

#### 10 [8-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acetil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Ácido (5-fenil-4H[1,2,4]triazol-3-il)acético (0,48 g, 2,364 mmol), HATU (0,988 g, 2,6 mmol), di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) 15 (1,033 g, 2,60 mmol), DMF (20 ml) e N-metil morfolina (0,78 ml, 7,08 mmol) são adicionados a um frasco de fundo redondo e agitados em temperatura ambiente por 20 minutos. O produto bruto é precipitado da mistura da reação adicionando água (200 ml) e é isolado por filtração. Purificação por cromatografia de fase reversa (Isolute<sup>TM</sup> C18, 0 a 100% de MeCN em água -0,1% de 20 TFA) produz um semi-sólido amarelo. Este é dissolvido em MeOH (100 ml) e deixado em repouso. Um sólido acinzentado precipita e este é coletado por filtração para dar o composto do título;  $[M+H]^+$  510,0;  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,78 - 1,94 (4H, m), 3,67 (2H, s), 3,30 - 3,82 (4H, m), 4,05 - 4,08 (2H, m), 7,45 - 7,55 (3H m), 7,01 - 7,75 (3H, br), 8,05 (2H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,78 - 8,33 25 (2H, br), 9,24 (1H, s), 9,85 (1H, s), 11,04 (1H, s).

#### Exemplo 43

#### [8-[3-(3-isopropil-ureido)-benzoil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Ácido 3-(3-Isopropil-ureido)-benzoico (Intermediário W) (1,08 g, 4,86 mmol) e HATU (2,03 g, 5,35 mmol) são agitados em DMF (25 ml) em 30 temperatura ambiente e N-metil morfolina (1,60 ml, 14,59 mmol) é adicionado. A solução é agitada em temperatura ambiente por 5 minutos e di-

hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (2,13 g, 5,35 mmol) é adicionado. A solução marrom é agitada em temperatura ambiente por 45 minutos. O produto bruto é precipitado pela adição de 2 N de NaOH e coletado por  
 5 filtração. O sólido é purificado por cromatografia de fase reversa (Isolute™ C18, 0 a 100% de MeCN em água -0,1% de TFA). As frações limpas são concentradas a vácuo até cerca de 30 ml e 2 N de NaOH são adicionados. O sólido acinzentado é coletado por filtração e enxaguado com água para dar o composto do título;  $[M+H]^+$  529,05;  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,09 (6H, d,  $J = 6,5$  Hz), 1,67 – 1,73 (4H, m), 3,42 (2H, br), 3,75 (1H, septet,  $J = 6,5$  Hz), 3,31 – 3,79 (4H, br), 6,15 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 6,70 (2H, br), 6,40 – 7,01 (1H, br), 6,86 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz), 7,26 (1H, dd,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 7,2$  Hz), 7,31 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,53 (1H, s), 8,36 (1H, br), 8,48 (1H, br), 8,55 (1H, s), 8,00 – 9,00 (1H, br).

#### 15 Exemplo 44

[8-(2-Benzo [b]tiofen-3-il-acetil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 43 por substituição de ácido 3-(3-Isopropil-ureido)-benzoico (Intermediário W) com ácido benzo[b]tiofeno-3-acético.  $[M+H]^+$  499,0;  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,59 – 1,74 (4H, m), 3,42 (2H, s), 3,48 – 3,95 (4H, m), 3,97 (2H, s), 6,20 – 7,11 (3H, br), 7,38 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,83 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,97 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,75 – 9,30 (3H, br).

#### Exemplo 45

25 [8-[5-oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidina-3-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Uma solução de ácido 5-Oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidina-3-carboxílico (Intermediário X) (1,15 g, 4,85 mmol), HATU (2,03 g, 5,33 mmol) ,  
 30 DMF (20 ml) e N-metil morfolina (1,60 ml, 14,54 mmol) é agitada em temperatura ambiente por 5 minutos antes de di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 5-diamino-6-cloro-pirazina-2-

carboxílico (Ex. 38) (1,731 g, 5,33 mmol) ser adicionado. Depois de agitar por 60 minutos em temperatura ambiente EtOAc (200 ml) é adicionado e a fase orgânica é lavada com 2 N de NaOH (2 x 100 ml) e salmoura (100 ml). A fase orgânica é seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente é evaporado a vácuo. Purificação por cromatografia de fase reversa (Isolute™ C18, 0 a 100% de MeCN em água -0,1% de TFA) seguida por resina de captura e liberação (SCX-2) elutriando com MeOH e 7 M de  $\text{NH}_3$  em MeOH produz um óleo amarelo. O óleo é dissolvido em DCM (10 ml) e o produto é precipitado da solução pela adição de iso-hexano para produzir um sólido amarelo o qual é filtrado e enxaguado com iso-hexano para produzir o produto do título;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  542,8;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,64 – 1,70 (4H, m), 1,84 – 1,89 (2H, m), 2,43 – 2,51 (2H, m), 3,39 – 3,43 (2H, m), 3,43 – 3,50 (2H, m), 3,55 (1H, m), 3,40 – 3,69 (4H, m), 3,84 (2H, m), 5,97 (2H, m), 6,65 – 6,74 (2H, br), 6,75 (2H, m), 6,2 – 7,6 (1H, br), 7,6 – 9,5 (1H, br).

#### 15 Exemplo 46

[8-(6,7,8,9-tetra-hidro-5H-carbazol-3-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma solução em agitação de ácido 6,7,8,9-Tetra-hidro-5H-carbazol-3-carboxílico (0,05 g, 0,25 mmol) e HATU (0,11 g, 0,28 mmol) em DMF seco (5 ml) é adicionado N-metil morfolina (0,08 ml, 0,76 mmol). Depois de 5 minutos de agitação em temperatura ambiente, di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (0,10 g, 0,28 mmol) é adicionado e a reação é deixada para agitar em temperatura ambiente por 1 hora. Purificação por cromatografia de fase reversa (Isolute™ C18, 0 a 100% de MeCN em água) produz o composto do título como um pó amarelo;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  524,2

#### 25 Exemplo 47

[8-(1H-indazol-3-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

30 A uma solução em agitação de ácido 1H-indazol-3-carboxílico (0,041 g, 0,25 mmol) e HATU (0,096 g, 0,25 mmol) em DMF seco (4 ml) é adicionado N-metil morfolina (0,08 ml, 0,76 mmol). Depois de 5 minutos, di-

hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (0,10 g, 0,25 mmol) é adicionado e a reação é deixada para agitar em temperatura ambiente por 1 hora. Purificação por cromatografia de fase reversa (Isolute™ C18, 0 a 100% de MeCN em água -0,1% de TFA) produz um resíduo oleoso que é ultrassonicado em acetonitrilo para dar uma suspensão amarela. O sólido amarelo é coletado por filtração e enxaguado com acetonitrilo para proporcionar o composto do título;  $[M+H]^+$  469,17

#### Exemplo 48

[8-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 47 por substituição de ácido 1H-indazol-3-carboxílico com ácido 2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)acético com ácido 2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)acético.  $[M+H]^+$  510,23

#### Exemplo 49

[8-(1,2,3-trimetil-1H-indol-5-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma solução em agitação de ácido 1,2,3-trimetil-1H-indol-5-carboxílico (0,051 g, 0,25 mmol) e HATU (0,11 g, 0,28 mmol) em DMF seco (5 ml) é adicionado N-metil morfolina (0,083 ml, 0,76 mmol). Depois de 5 minutos di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (0,10 g, 0,28 mmol) é adicionado e a reação é deixada para agitar em temperatura ambiente por 1 hora. Purificação por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, MeOH/DCM) produz o composto do título;  $[M+H]^+$  510,1

#### Exemplo 50

[8-(1-metil-1H-indazol-3-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 46 por substituição de ácido 6,7,8,9-tetra-hidro-5H-carbazol-3-carboxílico com ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico.  $[M+H]^+$  483,1

Exemplo 51

[8-(4-benzilóxi-benzoil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida  
 5 de ácido 5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (0,05 g, 0,13 mmol), ácido 4-(benzilóxi)benzoico (0,029 g, 0,13 mmol), HATU (0,05 g, 0,13 mmol), N-metil morfolina (0,041 ml, 0,38 mmol) e DMF (2 ml) são agitados junto em temperatura ambiente por 72 horas. A mistura da reação é diluída com EtOAc (25 ml) e lavada com água (25 ml) e NaHCO<sub>3</sub> sat. (25 ml). A fase  
 10 orgânica é seca sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporada a vácuo para produzir um óleo amarelo. O óleo é dissolvido em acetato de etila e uma gota de metanol e iso-hexano são adicionados. O sólido amarelo claro resultante é coletado por filtração para dar o composto do título; [M+H]<sup>+</sup> 535,1

Exemplo 52

15 [8-(3-2,3-di-hidro-benzofuran-5-il-propionil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-(2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)propanoico. [M+H]<sup>+</sup> 499,1

20 Exemplo 53

[8-(1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 47 por substituição de ácido 1H-indazol-3-carboxílico com ácido 1H-pirrólo[2,3-  
 25 b]piridina-4-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> 469,14

Exemplo 54

[8-[3-(4-metóxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida  
 30 de ácido 5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (0,05 g, 0,13 mmol), ácido 3-(4-metoxifenil)-propiónico (0,023 g, 0,13 mmol), HATU (0,048 g, 0,13 mmol), N-metil morfolina (0,041 ml, 0,38 mmol) e DMF (2 ml) são

agitados junto em temperatura ambiente por 48 horas. A mistura da reação é diluída com EtOAc (50 ml) e produto é extraído em 1 M de HCl. A fase aquosa é basificada para pH 12 com 2 N de NaOH e o produto é extraído em EtOAc (50 ml). A fase orgânica é seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente é evaporado a vácuo para produzir um vidro marrom. O produto é triturado com MeOH e EtOAc para dar um sólido marrom clarinho como o composto do título;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  487,0

#### Exemplo 55

[8-[3-(4-hidróxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 49 por substituição de ácido 1,2,3-trimetil-1H-indol-5-carboxílico com ácido 13-(4-hidroxifenil)propionico;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  472,98

#### Exemplo 56

[8-(1H-indol-2-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 46 por substituição de ácido 6,7,8,9-tetra-hidro-5H-carbazol-3-carboxílico com ácido 1H-indol-2-carboxílico;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  468,1

#### Exemplo 57

[8-(quinolina-5-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 46 por substituição de ácido 6,7,8,9-tetra-hidro-5H-carbazol-3-carboxílico com ácido quinolina-5-carboxílico;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  480,1

#### Exemplo 58

[8-(4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 45 por substituição de ácido 5-oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidina-3-carboxílico (Intermediário X) com ácido 4-metil-2-fenilpirimidina-5-carboxílico;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  521,1

Exemplo 59

[8-(4-benzil-morfolina-2-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-  
amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 5 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51  
 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 4-benzil-2-  
 morfolinacarboxílico cloridreto;  $[M+H]^+$  528,2

Exemplo 60

[8-(1H-pirrólo[2,3-b]piridina-5-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-  
ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 10 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 47  
 por substituição de ácido 1H-indazol-3-carboxílico com ácido 1H-pirrólo[2,3-  
 b]piridina-5-carboxílico;  $[M+H]^+$  469,1

Exemplo 61

- 15 [8-[4-(4,6-dimetóxi-pirimidin-2-ilmetóxi)-benzoil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-  
(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51  
 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 4-((4,6-  
 dimetoxipirimidin-2-il)metóxi)benzoico;  $[M+H]^+$  597,07

Exemplo 62

- 20 [8-[2-(3-isopropil-ureido)-piridina-4-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-  
ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51  
 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 2-(3-Isopropil-  
 ureido)-isonicotínico (intermediário Y)  $[M+H]^+$  530,2;  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  
 25 1,13 (6H, d,  $J = 6,5$ ), 1,77-1,94 (4H, m), 3,66 (2H, d,  $J = 11$ ), 3,25-3,99 (5H,  
 m), 6,97 (1H, br m), 7,50 (1H, br s), 7,31-7,60 (2H, br s), 7,61 (1H, br s),  
 7,74-8,25 (2H, br s), 8,28 (1H, d,  $J = 5,5$ ), 9,08-9,21 (1H, br s), 9,60-9,80  
 (1H, br s), 9,70-10,25 (1H, br s), 11,07 (s, 1H)

Exemplo 63

- 30 isopropilamida de ácido 4-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-  
carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-indol-1-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51

por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 1-isopropilcarbamoil-1H-indol-4-carboxílico (Intermediário Z);  $[M+H]^+$  553,5

#### Exemplo 64

[8-[4-(3-isopropil-ureido)-benzoil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-

5 amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 4-(3-isopropil-ureido)-benzoico (Intermediário AA);  $[M+H]^+$  529,5

#### Exemplo 65

10 [8-[6-(3-isopropil-ureido)-piridina-3-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 6-(3-isopropil-ureido)-nicotínico (Intermediário AB);  $[M+H]^+$  530,5

#### Exemplo 66

15 [8-[3-(4-alilóxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-(4-alilóxi)fenil)propanoico;  $[M+H]^+$  513,4

#### Exemplo 67

20 [8-[2-[4-(2-metóxi-etoximetóxi)-fenil]-acetil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido [4-(2-metóxi-etoximetóxi)-fenil]-acético (Intermediário AC); 547,4

#### Exemplo 68

25 [8-[3-[4-(2-metóxi-etoximetóxi)-fenil]-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

30 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 2.13 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-[4-(2-metóxi-etoximetóxi)-fenil]-propiónico (Intermediário AD);  $[M+H]^+$  561,0

Exemplo 69

[8-(3-{4-[2-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etóxi]-fenil}-propionil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 5 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-{4-[2-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etóxi]-fenil}-propiónico (Intermediário AE);  $[M+H]^+$  601,1

Exemplo 70

- 10 [8-{3-[4-(piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-propionil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-[4-(piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-propiónico (Intermediário AF);  $[M+H]^+$  564,1

Exemplo 71

- 15 terc-Butil ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenóxi]-acético

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-(4-terc-butoxicarbonilmetóxi-fenil)-propiónico (Intermediário AG);  $[M+H]^+$  587,5

- 20 Exemplo 72

[8-[3-(4-carbamoilmetóxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 25 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-(4-Carbamoilmetóxi-fenil)-propiónico (Intermediário AH);  $[M+H]^+$  530,1

Exemplo 73

Éster etílico de ácido 1-[4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenóxi]-ciclobutanocarboxílico

- 30 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com éster etílico de ácido 1-[4-(2-carbóxi-etil)-fenóxi]-ciclobutanocarboxílico (Intermediário AI);  $[M+H]^+$

599,1

Exemplo 74

Éster terc-butílico de ácido 2-[4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenóxi]-2-metil-

5 propiónico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com Éster terc-butílico de ácido 2-[4-(2-carbóxi-etil)-fenóxi]-2-metil-propiónico (Intermediário AJ);  $[M+H]^+$  615,2

10 Exemplo 75

Éster metílico de ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenóxi]-acético

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-(4-metoxycarbonilmetóxi-fenil)-propiónico (Intermediário AK);  $[M+H]^+$  545,1

15

Exemplo 76

Éster terc-butílico de ácido 4-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-benzoico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 4-(terc-butoxicarbonil)benzoico;  $[M+H]^+$  529,4

20

Exemplo 77

[8-(3-isopropil-2-metil-1H-indol-5-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

25

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-isopropil-2-metil-1H-indol-5-carboxílico;  $[M+H]^+$  524

Exemplo 78

Éster propílico de ácido 3-[4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenil]-propiónico

30

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-[4-(2-

propoxycarbonil-etil)-fenil]-propiónico (intermediário AL);  $[M+H]^+$  571

#### Exemplo 79

Éster etílico de ácido 3-[4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenil]-propiónico

- 5 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-[4-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil]-propiónico (intermediário AM);  $[M+H]^+$  557

#### Exemplo 80

- 10 Éster metílico de ácido 3-[4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenil]-propiónico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 substituindo ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3-[4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil]-propiónico (intermediário AN);  $[M+H]^+$  543

#### Exemplo 81

- 15 Ácido 3-[4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenil]-propiónico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 3,3'-(1,4-fenileno)dipropanoico;  $[M+H]^+$  529

#### Exemplo 82

[8-[1-(2-Fenóxi-etil)-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 20 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 1-(2-fenóxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico (Intermediário AO);  $[M+H]^+$  588

#### Exemplo 83

[8-[1-(2-p-Tolil-etil)-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 30 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 1-(2-p-tolil-etil)-1H-indol-4-carboxílico (Intermediário AP);  $[M+H]^+$  586

#### Exemplo 84

[8-{1-[2-(Tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-indol-4-carbonil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 5 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 1-[2-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (Intermediário AQ);  $[M+H]^+$  597

Exemplo 85

[8-{1-[2-(4-Metóxi-fenóxi)-etil]-1H-indol-4-carbonil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 10 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 1-[2-(4-metóxi-fenóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (Intermediário AR);  $[M+H]^+$  618

Exemplo 86

[8-{1-[2-(4-terc-Butil-fenóxi)-etil]-1H-indol-4-carbonil}-1,3,8-triaza-

- 15 spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 1-[2-(4-terc-Butil-fenóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (Intermediário AS);  $[M+H]^+$  644

20 Exemplo 87

[8-[1-(2-[1,3]Dioxan-2-il-etil)-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 25 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 1-(2-[1,3]Dioxan-2-il-etil)-1H-indol-4-carboxílico (Intermediário AT;  $[M+H]^+$  582

Exemplo 88

[8-[1-(2-Hidróxi-etil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-carbonil]-1,3,8-triaza-

- 30 spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 2,3-dimetil-1-[2-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-indol-5-carboxílico (Intermediário AU);

$[M+H]^+$  540

Exemplo 89

Éster metílico de ácido 4-(4-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-indol-1-il)-butírico

- 5 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 1-(4,4,4-trimetóxi-butil)-1H-indol-4-carboxílico (Intermediário AW);  $[M+H]^+$  568

Exemplo 90

[8-{1-[2-(2-Metóxi-etoximetóxi)-etil]-1H-indol-4-carbonil}-1,3,8-triaza-

- 10 spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 1-[2-(2-metóxi-etoximetóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (Intermediário AW);  $[M+H]^+$  600

- 15 Exemplo 91

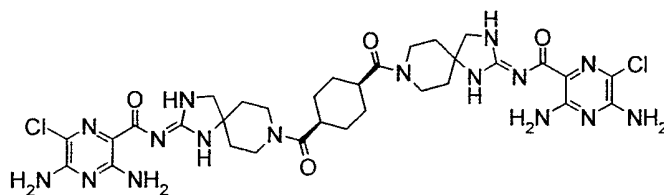
[8-(1-dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 51 por substituição de ácido 4-(benzilóxi)benzoico com ácido 1-dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carboxílico (Intermediário AX);  $[M+H]^+$  581

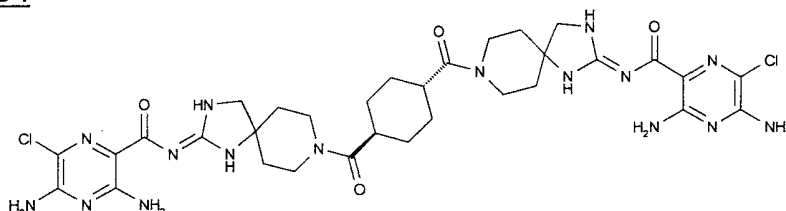
Exemplo 92

[8-[1-(2-hidróxi-etil)-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

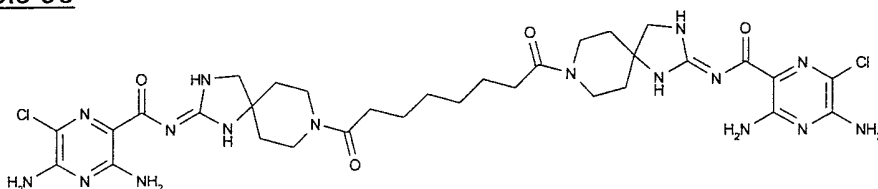
- Monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (1,6 mg, 0,0084 mmol) é adicionado a uma solução agitada de [8-{1-[2-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-indol-4-carbonil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 84) (50 mg, 0,084 mmol) em MeOH (3 ml) e a solução resultante é agitada em temperatura ambiente por 3 horas, e em seguida aquecida a 50 °C por 16 horas. O solvente é removido a vácuo e o resíduo é dissolvido em MeOH (3 ml) e carregado sobre um cartucho PEAX de 1 g o qual é elutriado com MeOH (20 ml). O filtrado é concentrado a vácuo para proporcionar o composto do título;  $[M+H]^+$  512/514

Exemplo 93

Uma mistura de di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (300 mg, 0,83 mmol), ácido *cis*-1,4-ciclo-hexanodicarboxílico (72 mg, 0,42 mmol), N-metil morfolina (0,30 ml, 2,73 mmol) e HATU (315 mg, 0,83 mmol) em DMF anídrico é agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura da reação é concentrada a vácuo e é submetida a cromatografia de coluna (alumina básica, 0 a 3% de MeOH em DCM) para obter sólido acinzentado. O produto é dissolvido em DCM e reprecipitado por adição de éter dietílico. A mistura de solvente do sobrenadante é decantada e o produto é lavado de novo com éter dietílico e seco a vácuo para proporcionar o composto mostrado como sólido acinzentado;  $[M+H]^+$  785.

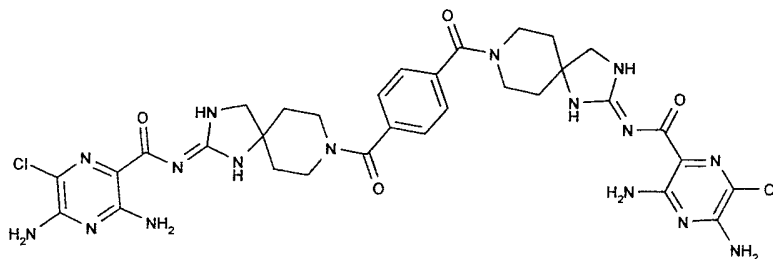
Exemplo 94

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 93 por substituição de ácido *cis*-1,4-ciclo-hexanodicarboxílico com ácido *trans*-1,4-ciclo-hexanodicarboxílico;  $[M+2H]^{2+}$  393

Exemplo 95

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 93 por substituição de ácido *cis*-1,4-ciclo-hexanodicarboxílico com ácido subérico;  $[M+H]^+$  787

Exemplo 96



Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 93 por substituição de ácido *cis*-1,4-ciclo-hexanodicarboxílico com ácido tereftálico;  $[M+H]^+$  779

#### Exemplo 97

#### 5 [8-[2-(4-Benzilóxi-fenil)-acetil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Uma mistura de di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (300 mg, 0,83 mmol), ácido 4-benziloxifenilacético (200 mg, 0,83 mmol),  
 10 N-metil morfolina (0,40 ml, 3,64 mmol) e HATU (315 mg, 0,83 mmol) em DMF anídrico (20 ml) é agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura da reação é concentrada a vácuo e submetida a cromatografia de coluna (alumina básica, 0 a 3% de MeOH em DCM) para obter sólido amarelo claro. O produto é dissolvido em DCM e MeOH e reprecipitado adicionando éter dietílico. A mistura de solvente do sobrenadante é decantada e o produto é lavado de novo com éter dietílico e seco a vácuo para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo claro;  $[M+H]^+$  549.

#### Exemplo 98

#### 20 [8-[3-(4-Benzilóxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido 3-(4-benziloxifenil)propiónico;  $[M+H]^+$  563

#### Exemplo 99

#### 25 [8-(1H-Indol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97

por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido indol-4-carboxílico;  $[M+H]^+$  468

#### Exemplo 100

5 [8-(1H-Indol-5-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido indol-5-carboxílico;  $[M+H]^+$  468

#### Exemplo 101

10 [8-Fenilacetil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido fenilacético;  $[M+H]^+$  443

15 Exemplo 102

[8-{4-[6-((S)-2,3-Di-hidroóxi-propóxi)-naftalen-2-ilmetóxi]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

#### Etapa 1

20 [8-{4-[6-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftalen-2-ilmetóxi]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido 4-[6-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftalen-2-ilmetóxi]-benzoico (Intermediário AY);  $[M+H]^+$  715

#### Etapa 2:

30 A uma solução de [8-{4-[6-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftalen-2-ilmetóxi]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (0,16 g, 0,22 mmol) em MeOH (10 ml) é adicionada resina SCX-2 (~2 g), A pasta semifluida resultante é agitada por 0,5 horas e em seguida o solvente é removido a vácuo. A pasta semifluida é carregada sobre uma coluna de resina SCX-2

(~3 g) e elutriada com MeOH e em seguida com 2 M de NH<sub>3</sub> em MeOH. As frações de amônia metanólica são concentradas a vácuo e o resíduo é triturado com éter dietílico para obter [8-{4-[6-((S)-2,3-Di-hidroóxi-propóxi)-naftalen-2-ilmetóxi]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico como sólido amarelo; [M+H]<sup>+</sup> 675

#### Exemplo 103

[8-(4-Cloro-benzoil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido *p*-clorobenzoico; [M+H]<sup>+</sup> 463

#### Exemplo 104

[8-(4-{3-[4-((S)-2,3-Di-hidroóxi-propóxi)-fenil]-propóxi]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 102 por substituição de ácido 4-[6-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftalen-2-ilmetóxi]-benzoico, (Intermediário AY) com ácido 4-{3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-propóxi]-benzoico (Intermediário AZ); [M+H]<sup>+</sup> 653

#### Exemplo 105

[8-[(E)-(3-Fenil-acrilolil)]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido *trans*-cinâmico; [M+H]<sup>+</sup> 455

#### Exemplo 106

[8-Benzoil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido benzoico; [M+H]<sup>+</sup>

429

Exemplo 107

[8-(Benzofuran-5-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 5 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido benzofuran-5-carboxílico;  $[M+H]^+$  469

Exemplo 108

- 10 [8-Hexanoil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido hexanoico;  $[M+H]^+$  423

Exemplo 109

- 15 [8-(3-Fenil-propinoil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido fenilpropióico;  $[M+H]^+$  453

- 20 Exemplo 110

[8-(1H-Imidazol-2-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 25 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido 2-imidazolcarboxílico;  $[M+H]^+$  419

Exemplo 111

[8-Isobutiril-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 30 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido isobutérico;  $[M+H]^+$  395

Exemplo 112

[8-(4-Ciano-benzoil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido *p*-cianobenzoico;

5 [M+H]<sup>+</sup> 454

Exemplo 113

[8-(Piridina-3-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido nicotínico; [M+H]<sup>+</sup>

10 430

Exemplo 114

Éster metílico de ácido 4-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-benzoico

15 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com tereftalato de monometila; [M+H]<sup>+</sup> 487

Exemplo 115

[8-(Pirimidina-5-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

20 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido pirimidina-5-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> 431

Exemplo 116

[8-(4-Hidróxi-benzoil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido 4-hidroxibenzoico; [M+H]<sup>+</sup> 445

30 Exemplo 117

[8-Ciclo-hexanocarbonil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido ciclohexanocarboxílico;  $[M+H]^+$  435

#### Exemplo 118

- 5 [8-(Oxazol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido oxazol-4-carboxílico;  $[M+H]^+$  420

- 10 Exemplo 119

[8-(Piridina-2-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido 2-picolínico;

- 15  $[M+H]^+$  430

#### Exemplo 120

[8-(Piridina-4-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido isonicotínico;  $[M+H]^+$  430

#### Exemplo 121

Cloridreto de [8-(piperidina-4-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 25 4 M de HCl em dioxana (5 ml) é adicionado a uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] decano-8-carbonil}-piperidina-1-carboxílico (Intermediário BA) (0,14 g, 0,26 mmol) em dioxana (10 ml) e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura
- 30 da reação é concentrada a vácuo e o sólido amarelo obtido é triturado com DCM. A camada de DCM é decantada e o composto é lavado com MeOH e seco a vácuo para proporcionar o composto do título como sólido amarelo;

[M+H]<sup>+</sup> 436

Exemplo 122

[8-(1H-Imidazol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 5 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido 4-imidazolcarboxílico; [M+H]<sup>+</sup> 419

Exemplo 123

- 10 [8-(Tetra-hidro-piran-4-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido tetra-hidropiran-4-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> 437

Exemplo 124

- 15 [8-(Pirimidina-4-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido pirimidina-4-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> 431

- 20 Exemplo 125

[8-(Oxazol-5-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 25 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido oxazol-5-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> 420

Exemplo 126

[8-[3-(4-Isobutóxi-piperidina-1-sulfonil)-benzoil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Etapa 1

- 30 Uma solução de N,N-Di-isopropiletilamina (0,0078 ml, 0,045 mmol) em THF (1 ml) é adicionada a 4-Isobutóxi-piperidina (0,008 g, 0,05 mmol) seguida por uma solução de ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (9,93 mg,

0,045 mmol) e agitada em temperatura ambiente por 48 horas. A solução é evaporada a vácuo para proporcionar ácido 3-(4-isobutóxi-piperidina-1-sulfonil)-benzoico o qual é usado sem purificação;  $[M+H]^+$  342,00

## Etapa 2

5                   Ácido 3-(4-isobutóxi-piperidina-1-sulfonil)-benzoico (0,03 mmol, 10,2 mg) é tratado com uma solução de HATU (11,4 mg, 0,03 mmol) em DMF (1 ml) seguida por uma solução de di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (11,9 mg, 0,03 mmol) e N-metil morfolina (0,010 ml, 0,03 mmol) em DMF (1 ml) e agitado em temperatura ambiente de um dia para o  
10                   outro. A solução é evaporada a vácuo, redissolvida em DMSO (0,5 ml) e purificada por HPLC do preparativo dirigida por massa. As frações purificadas são evaporadas a vácuo para proporcionar o composto do título;  $[M+H]^+$  648,4

## 15                   Exemplos 127 a 145

Estes compostos, a saber

[8-{3-[2-(1H-indol-3-il)-etilsulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 127);

20                   éster etílico de ácido 1-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico (Ex. 128);

[8-(3-ciclopentilsulfamoil-benzoil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 127);

25                   [8-[3-(1-acetil-piperidin-4-ilsulfamoil)-benzoil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 130);

[8-{3-[(tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-  
30                   carboxílico (Ex. 131);

[8-{3-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-

carboxílico (Ex. 132);

[8-{3-[(2,2-dimetóxi-etil)-metil-sulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 133);

5 [8-{3-(2,4-difluoro-benzilsulfamoil)-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 134);

[8-{3-(1-piridin-4-il-etilsulfamoil)-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 135);

[8-{3-(2-fenil-morfolina-4-sulfonil)-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 136);

15 [8-{3-(3-difluorometóxi-benzilsulfamoil)-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 137);

[8-{3-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-sulfonil)-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 138);

20 [8-{3-[(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 139);

[8-{3-(dimetilcarbamoilmetil-sulfamoil)-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 140);

25 [8-{3-(3-benzenosulfonil-pirrolidina-1-sulfonil)-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 141);

30 [8-{3-[(1,3)dioxolan-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 142);

[8-{3-[2-(piridin-3-ilóxi)-propilsulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-

spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 143);

[8-{3-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,4]diazepano-1-sulfonil]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 144);

[8-{3-(1,1-dioxo-tetra-hidro-1 $\lambda$ 6\*-tiofen-3-ilsulfamoil)-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 145);

são preparados de modo análogo aos Exemplos 126 substituindo o 4-isobutóxi-piperidina na etapa 1 com as aminas apropriadas as quais estão todas disponíveis comercialmente. Os compostos são recuperados a partir da mistura da reação e purificados usando técnicas convencionais.

#### Exemplo 146

Trifluoroacetato de [8-{3-[3-(4-clorofenil)-[1,2,4] oxadiazol-5-il]-propionil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

N-metil morfolina (33  $\mu$ l, 0,3 mmol) é adicionado a ácido 3-(3-p-Tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-propiónico (0,1 mmol), seguido por HATU (41,8 mg, 0,11 mmol) dissolvido em DMF de grau peptídico (250  $\mu$ l) e di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (40 mg, 0,1 mmol) dissolvido em DMF de grau peptídico (250  $\mu$ l). A reação é selada e agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Purificação é por HPLC do preparativo dirigida por massa para dar o composto do título; [M+H]<sup>+</sup> 559,3

#### Exemplo 147

[8-[1-(Tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Uma solução de ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-carboxílico (0,023 g, 0,085 mmol) em NMP (850  $\mu$ l) é adicionado a PS-carbodiimida (190 mg de 1,3 mmol/g de carga, 0,24 mmol), seguida por uma solução de di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (0,08 mmol) e N-

metil morfolina (8 µl, 0,08 mmol) em NMP (1 ml), e a mistura da reação resultante é agitada em temperatura ambiente. A mistura da reação é filtrada e a resina é lavada com NMP (1 ml). O filtrado coletado é concentrado a vácuo e os resíduos são purificados por HPLC do preparativo dirigida por massa.

- 5 As frações purificadas são evaporadas a vácuo para proporcionar o composto do título;  $[M+H]^+$  572,08

#### Exemplo 148

[8-[1-(3,4-Difluoro-benzil)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 10 Uma solução de ácido 1-(3,4-difluoro-benzil)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico (0,15 mmol) em NMP (0,5 ml) é adicionada a uma solução de di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (0,049 g, 0,15 mmol) e N-metil morfolina (0,033 ml, 0,30 mmol) em NMP (1 ml), seguida por uma solução de HATU (0,11 g, 0,3 mmol) em NMP (0,5 ml). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura da reação é purificada por HPLC o preparativo dirigida por massa. Frações contendo produto puro são elutriadas através de cartuchos SCX-2 (Biotage 1 g/6 ml cartucho), e o cartucho é lavado com MeOH (4 ml), seguido por 3 M de  $NH_3$  em solução de MeOH (4 ml) para proporcionar o composto do título;  $[M+H]^+$  572,0

#### Exemplos 149 a 213

Estes compostos, a saber

- 25 [8-[4-(3-fenil-isoxazol-5-il) -butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 149);  
[8-[4-(5-fluoro-2,3-di-hidro-indol-1il)-4-oxo-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 150);  
30 [8-[4-[3-(4-metóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5il]-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 151);

- [8-(4-1H-indazol-3-il-butiril)-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 152);
- [8-[4-(5-metanossulfonil-2,3-di-hidro-indol-1il)-4-oxo-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 153);
- [8-(4-benzotiazol-2-il-butiril)-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 154);
- [8-[4-(5-dimetilsulfamoil-2,3-di-hidro-indol-1il)-4-oxo-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 155);
- [8-[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-3il)-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 156);
- [8-[4-(6-dimetilamino-9H-purin-8il)-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 157);
- [8-[4-(2-oxo-3-piridin-3il-2,3-di-hidro-benzoimidazol-1-il)-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 158);
- [8-[4-(2-oxo-3-piridina-3ilmetil-2,3-di-hidro-indol-1-il)-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 159);
- [8-[4-(9-oxo-3,3a,4,9,10,10a-hexaidro-1H-2-aza-benzol[F]azulen-2il)-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 160);
- [8-[4-(6-amino-9H-purina-8il)-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 161);
- [8-(4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butiril)-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 162);
- [8-(4-[1,2,4]triazol-1-il-butiril)-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 163);

[8-(5-dibenzilsulfamoil-1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 164);

5 [8-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-butiril}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 165);

[8-{4-[(naftaleno-1-sulfonilamino)-metil]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 166);

10 [8-{2[3-(4-clorofenil)-[1,2,4] oxadiazol-5-il]-acetil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 167);

[8-{3-(3-metóxi-propóxi)-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 168);

15 [8-(2-benzotriazol-2-il-acetil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 169)

[8-(2-benzotriazol-2-il-acetil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 170);

20 [8-{4-(2-isopropóxi-etilamino)-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 171);

[8-{6-oxo-1-(3-trifluorometil-benzil)-1,6-di-hidro-piridina-3-carbonil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 172);

25 [8-{6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridina-3-carbonil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 173);

30 [8-{3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 174);

[8-{3-[3-(4-metóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-propionil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-

pirazina-2-carboxílico (Ex. 175);

[8-[2-(4-trifluorometóxi-fenóxi)-acetil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 176);

5 [8-{2-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-acetil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 177);

10 [8-[3-(3-fenil-isoxazol-5-il)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 178);

[8-[2-(4-metanossulfonil-fenil)-acetil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 179);

15 [8-[2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 180);

[8-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 181);

20 [8-[5-(piridin-3-ilóxi)-furan-2-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 182);

[8-[3-(4-metil-tiazol-5-il)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 183);

25 [8-(2-metil-5-propil-2H-pirazol-3-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 184);

30 [8-[(S)-2-acetilamino-3-(4-isopropóxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 185);

[8-[3-(ciclo-hexil-metil-sulfamoil)-4-metóxi-benzoil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-

carboxílico (Ex. 186);

[8-{2-[4-(3,5-dimetil-benzenosulfonil)-piperazin-1-il]-acetil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 187);

5 [8-(3-1H-indol-3-il-propionil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 188);

[8-{3-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilsulfamoil)-fenilcarbamoil]-propionil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 189);

10 (Ex. 190);

[8-[3-(2-oxo-5-trifluorometil-2H-piridin-1-il)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 191);

15 [8-[3-(4-sulfamoil-fenilcarbamoil)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 192);

[8-(1-benzil-5-oxo-pirrolidina-3-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 193);

20 [8-[(R)-2-acetilamino-3-(1H-indol-3-il)-propionil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 194);

25 [8-[4-(1-benzenosulfonil-1H-pirrol-3-il)-4-oxo-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5] dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 195);

[8-(1-furan-2-ilmetil-5-oxo-pirrolidina-3-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 196);

30 [8-(6-pirazol-1-il-piridina-3-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 197);

[8-[3-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-propionil]-1,3,8-triaza-

spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 198);

5 [8-[1-(4-cloro-benzil)-5-oxo-pirrolidina-3-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 199);

[8-[2-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-acetil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 200);

10 [8-[6-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-piridina-3-carbonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 201);

[8-(4-metil-2-piridin-3-il-tiazol-5-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 202);

15 [8-(3-piridin-3-il-propionil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 203);

[8-(5-dimetilsulfamoil-2-metil-furan-3-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 204);

20 [8-(1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 205);

[8-(2-pirazol-1-il-acetil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 206);

25 [8-{3-cloro-5-metóxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etóxi]-benzoil}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 207);

[8-(3-imidazol-1-il-propionil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 208);

30 [8-(1-benzil-1H-imidazol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 209);

[8-[2-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6\*-tiomorfolin-4-il)-3-metil-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 210);

5 [8-[4-(tolueno-4-sulfonilamino)-butiril]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 211);

[8-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-di-hidro-1H-pirazol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 212);

10 [8-(3-hidróxi-piridina-2-carbonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 213);  
são preparados de modo análogo aos Exemplos 146, 147 ou 148 substituindo os reagentes de ácido carboxílico com os ácidos carboxílicos apropriados os quais estão todos disponíveis comercialmente ou são preparados  
15 conforme descrito na seção 'Preparação de Compostos Intermediários'. Os compostos são recuperados a partir da mistura da reação e purificados usando técnicas convencionais.

#### Exemplo 214

20 Ácido 1-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triazina-2-carbonilimino}-1,3,8-triazenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico

Éster etílico de ácido 1-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (Ex. 128) (0,29 g, 0,45 mmol) é dissolvido em THF (4 ml) e 2 M de LiOH (0,22 ml, 0,45 mmol) são adicionados. A solução amarela  
25 é agitada em temperatura ambiente por 5 horas. Na concentração a vácuo o sólido amarelo pegajoso resultante é ultrassonicado em água (15 ml) até completeadissolução. O pH é ajustado para pH 2 por adição de HCl a 1 N. O sólido amarelo resultante é coletado por filtração e enxaguado com água para produzir o composto do título; [M+H]<sup>+</sup> 620,1

#### 30 Exemplo 215

Benzilamida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico

A uma solução de benzilamina (0,017 ml, 0,154 mmol) em DMF (1 ml) é adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (0,03 g, 0,17 mmol) e a solução resultante é agitada em temperatura ambiente por 45 minutos. A isto é adicionado di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (0,05 g, 0,15 mmol) e a suspensão amarela é agitada por 24 horas. Purificação por cromatografia de fase reversa (Isolute™ C18, 0 a 100% de MeCN em água -0,1% de TFA) seguida por resina de captura e liberação (SCX-2) elutriando com MeOH e 7 M de NH<sub>3</sub> em MeOH proporciona o composto do título como um sólido acin-

10 zentado; [M+H]<sup>+</sup> 458,1

#### Exemplos 216 a 231

Estes compostos, a saber

fenilamida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 216),

15 [1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-5-il]-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 217);

3-(4-cloro-fenoximetil)-benzilamida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico

20 (Ex. 218);

[3-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 219);

[2-(3-benzilóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico

25 (Ex. 220);

[2-(5,6-dimetil-1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 221);

4-morfolin-4-ilmetil-benzilamida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico

30 (Ex. 222);

3-benzilóxi-benzilamida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 223);

5 (2-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etóxi]-fenil}-etil)-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 224);

[2-(3,5-dimetóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 225);

10 [3-(4-metóxi-naftalen-1-il)-propil]-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 226);

15 [2-(4,6-dimetil-1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 227);

(3-piridin-2-il-propil)-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 228);

20 {2-[4-(4-fenil-butóxi)-fenil]-etil}-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 229);

[2-(4-fenóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 230);

25 [2-(4-benzilóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ex. 231);

são preparado por um procedimento análogo ao Exemplo 215, substituindo benzilamina com as aminas apropriadas as quais ou estão disponíveis comercialmente ou são sintetizadas conforme descrito na seção 'Preparação de Compostos Intermediários'. Os compostos são recuperados a partir das misturas da reação e purificados usando técnicas convencionais tais como

30

cromatografia por cintilação, filtração, recristalização e trituração.

Exemplo 232

[8-Fenilmetanossulfonil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 5                   A uma solução de di-hidrocloreto de [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]- amida de ácido 5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 38) (0,05 g, 0,15 mmol) em DMF (2 ml) é adicionado cloreto de alfa-toluenossulfonila (0,04 g, 0,20 mmol) e trietilamina (0,02 ml, 0,15 mmol) e a solução amarela é agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Purificação por cromatografia de fase reversa (Isolute™ C18, 0 a 100% de MeCN em água -0,1% de TFA) seguida por resina de captura e liberação (SCX-2) elutriando com MeOH e 7 M de NH<sub>3</sub> em MeOH proporciona o composto do título como um sólido amarelo; [M+H]<sup>+</sup> 478,98
- 10

Exemplos 233 a 245

- 15                   Os seguintes compostos, a saber
- [8-benzenossulfonil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 233);
- [8-(1-metil-1H-indol-4-sulfonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 234);
- 20                   [8-(1-metil-1H-indol-5-sulfonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 235);
- [8-(7-cloro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 236);
- 25                   [8-(2-fenil-etanossulfonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 237);
- [8-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetóxi)-benzenossulfonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 238);
- 30                   [8-(4-fenil-5-trifluorometil-tiofeno-3-sulfonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 239);

[8-(5-ciano-2-metóxi-benzenossulfonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 240);

5 [8-[2-(4-cloro-fenil)-etanossulfonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 241);

[8-(2-fenil-3H-benzoimidazol-5-sulfonil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 242);

10 [8-[2-(2-cloro-fenil)-etanossulfonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 243);

[8-[2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-7-sulfonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 244);

15 [8-[2-(3-cloro-fenil)-etanossulfonil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ex. 245);

são preparados por um procedimento análogo ao Exemplo 232, substituindo cloreto de alfa-toluenossulfonila com os cloretos de sulfonila apropriados os quais ou estão disponíveis comercialmente ou são sintetizados conforme descrito na seção 'Preparação de Compostos Intermediários'. Os compostos  
20 são recuperados a partir das misturas da reação e purificados usando técnicas convencionais tais como cromatografia por cintilação, filtração, recristalização e trituração.

#### Exemplo 246

25 [8-(1-Fenil-etil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Uma mistura de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotioureia (Intermediário A) (1,7 g, 4,54 mmol) e 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Intermediário BM) (1,6 g, 4,59 mmol) em propan-2-ol (50 ml) é agitada a 80 °C por 16 horas. A mistura da reação é concentrada a vácuo e purificado por cromatografia de coluna (alumina básica, 0 a 2% de MeOH em DCM) para obter sólido amarelo claro. O composto obtido é adicionalmente dissolvido em MeOH e precipitado adicionando éter die-

30

tílico. A mistura de solvente do sobrenadante é decantada e o produto é lavado de novo com éter dietílico e seco a vácuo para proporcionar o composto do título como sólido acinzentado;  $[M+H]^+$  429

#### Exemplo 247

- 5 [8-(4-Metóxi-benzil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 246 por substituição de 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Intermediário BM) com 4-aminometil-1-(4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (Intermediário BN)  $[M+H]^+$  445.

#### Exemplo 248

[8-Piridin-4-ilmetil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

15 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 246 por substituição de 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Intermediário BM) com 4-aminometil-1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-ilamina (Intermediário BO);  $[M+H]^+$  = 416

#### Exemplo 249

- 20 [8-(3-Fenil-propil)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 246 por substituição de 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Intermediário BM) com 4-aminometil-1-(3-fenil-propil)-piperidin-4-ilamina (Intermediário BP)  $[M+H]^+$  443

#### Exemplo 250

[8-Ciclo-hexilmetil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

30 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 246 por substituição de 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Intermediário BM) com 4-aminometil-1-ciclo-hexilmetil-piperidin-4-ilamina (Intermediário BQ)  $[M+H]^+$  421

#### Exemplo 251

2'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonilimino)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octano-3,4'-imidazolidina]-8-carboxilato de (E)-terc-butila

- 5 Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 246 por substituição de 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Intermediário BM) com éster terc-butilico de ácido 3-amino-3-aminometil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (Intermediário BR)  $[M+H]^+$  451

Exemplo 252

- 10 (E)-N-(8-(1H-indol-4-carbonil)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octano-3,4'-imidazolidina]-2'-ilideno)-3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxamida

Etapa 1

- Iodotrimetil silano (0,23 ml, 1,66 mmol) é adicionado a uma suspensão de 2'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonilimino)-8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octano-3,4'-imidazolidina]-8-carboxilato de (E)-terc-Butila (Ex. 251) (500 mg, 1,11 mmol) em DCM (10 ml). DMF (5 ml) é em seguida adicionado e a reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Iodotrimetil silano (0,5 ml) é adicionado e a mistura da reação é concentrada a vácuo. O sólido amarelo é suspenso em DCM e coletado por filtração. O sólido é dissolvido em 1:1 de MeOH/DCM e carregado sobre um cartucho SCX-2 elutriado com DCM seguido por MeOH e  $NH_3/MeOH$ . As frações de amônia metanólica são concentradas a vácuo para proporcionar (E)-3,5-diamino-6-cloro-N-(8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octano-3,4'-imidazolidina]-2'-ilideno)pirazina-2-carboxamida como uma goma amarela;  $[M+H]^+$  351

Etapa 2

- 25 (E)-3,5-diamino-6-cloro-N-(8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octano-3,4'-imidazolidina]-2'-ilideno)pirazina-2-carboxamida (170 mg, 0,49 mmol) é dissolvido em DMF (10 ml) junto com HATU (184 mg, 0,49 mmol) e ácido 4-indol-carboxílico (78 mg, 0,49 mmol). N-Metil morfina (160 ml, 1,45 mmol) é adicionado e a solução é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura é em seguida concentrada a vácuo. EtOAc (100 ml) é adicionado e a solução é lavada com água (100 ml). A fase orgânica é seca ( $MgSO_4$ ) e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia por cintilação

(SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH) dá o composto do título como um sólido amarelo; [M+H]<sup>+</sup> 494,15, 496,27 para isótopos de Cl.

#### Exemplo 253

(E)-3,5-diamino-N-(8-(3-(4-(benzilóxi)fenil)propanoil)-8-

5 azaspiro[biciclo[3.2.1]octano-3,4'-imidazolidina]-2'-ilideno)-6-cloropirazina-2-carboxamida

(E)-3,5-diamino-6-cloro-N-(8-azaspiro[biciclo[3.2.1]octano-3,4'-imidazolidina]-2'-ilideno)pirazina-2-carboxamida (preparado conforme descrito para o Ex. 252) (280 mg, 0,798 mmol) é dissolvido em DMF (8 ml) junto com HATU (303 mg, 0,798 mmol) e ácido 3-(4-benzilóxi-fenil)-propiónico (205 mg, 0,798 mmol). N-Metil morfolina (0,263 ml, 2,394 mmol) é adicionado e a solução é agitada em temperatura ambiente por 6 horas. A mistura é em seguida concentrada a vácuo. EtOAc (100 ml) é adicionado e a solução é lavada com água (100 ml). A fase orgânica é seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada.

10 O resíduo é dissolvido em MeOH (20 ml) e carregado a seco sobre sílica (5 g). Purificação por cromatografia por cintilação (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH) dá o composto do título como um sólido castanho; [M+H]<sup>+</sup> 589,20, 591,19 para isótopos de Cl.

#### Preparação de Compostos Intermediários

20 Intermediário A

Hidriodeto de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotioureia

#### Método 1

Este composto é preparado de acordo com Cragoe, Edward J., Jr.; Woltersdorf, Otto W., Jr.; De Solms, Susan Jane. *Heterocyclic-substituted pyrazinoylguanidines, and a pharmaceutical composition containing them* (N.T.: Pirazinoilguanidinas substituídas com heterocíclicos, e uma composição farmacêutica contendo as mesmas). EP 17152 Página 4.

25

#### Método 2

#### Etapa 1

30 Uma suspensão agitada de éster metílico de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (110 g, 542,9 mmol) em MeOH (500 ml) em 5 a 10°C (banho de gelo) é tratada gota a gota com uma suspensão de hidróxi-

do de lítio (46,6 g, 1111 mmol) em água (500 ml). A mistura da reação é aquecida até 50 °C por 5 horas e em seguida resfriada até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. O precipitado resultante é coletado por filtração e seco em um forno a vácuo para proporcionar Ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico de lítio como o sal de lítio (di-hidrato);  
5 [M-Li]<sup>+</sup> 187

#### Etapa 2

Uma suspensão agitada de sulfato de S-metil-iso-tiourea (10 g, 35,9 mmol) em tolueno (75 ml) é tratada com 4 M de NaOH (15 ml) em temperatura ambiente. à mistura de duas fases é adicionado di-terc butil dicarbonato (3,27 g, 15 mmol) em uma porção. A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e em seguida aquecida até 60 °C de um dia para o outro. A porção orgânica é separada, lavada com solução de salmoura, em seguida seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada a vácuo para um óleo viscoso, o qual cristalizou sob forte vácuo para proporcionar terc-Butil amino(metiltio)metilenocarbamato como um sólido incolor.  
10  
15

#### Etapa 3

Uma suspensão em agitação de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico de lítio (22,6 g, 98,03 mmol) em DMF (400 ml) é tratada em porções com HATU (41 g, 107,83 mmol), sob uma atmosfera inerte de nitrogênio. A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 2 horas e em seguida terc-butil amino(metiltio)metilenocarbamato (20,5 g, 107,83 mmol) é adicionado em porções durante um período de 10 minutos. A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por um adicional de  
20  
25 1,5 horas e em seguida aquecida até 50 °C e agitada de um dia para o outro. O precipitado resultante é filtrado a quente, lavando com água e seco em um forno a vácuo (40°C) de um dia para o outro para proporcionar (3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxamido)(metiltio) metileno carbamato de terc-butila; [M+H]<sup>+</sup> 361

#### 30 Etapa 4

(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxamido)(metiltio) metileno carbamato de *terc*-butila (50 g, 139 mmol) é transformado em pasta semiflui-

da em DCM (500 ml). TFA (53,4 ml, 693 mmol) é dissolvido em DCM (100 ml) e adicionado gota a gota durante 45 minutos para formar uma solução marrom. A solução é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, depois de cujo tempo um precipitado amarelo se formou. O sólido é coletado por filtração, e seco a vácuo para produzir o composto do título;  $[M+H]^+$  261,1

#### Intermediário B

#### Éster benzílico de ácido ((S)-5,6-diamino-hexil)-carbâmico:

##### Etapas 1

Uma solução de BOC-lisinoI-(Z)-OH (0,5 g, 1,36 mmol) em seco THF (1 ml) sob uma atmosfera inerte de argônio é tratada com PS-trifenilfosfina (0,91 g, 3,00 mmol/g de carga). A esta mistura é adicionado ftalimida (0,2 g, 1,36 mmol) e DEAD (0,24 ml, 1,50 mmol) em THF seco (4 ml) e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A resina é removida por filtração a vácuo e o filtrado é concentrado a vácuo. Purificação do sólido branco bruto por cromatografia sobre sílica elutriando com 20 a 50% de EtOAc em *iso*-hexano (1% TEA) proporciona éster terc-butílico de ácido [(S)-5-Benziloxicarbonilamino-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-pentil]-carbâmico como um sólido cristalino branco;  $[M+H]^+$  496

##### Etapas 2

Uma solução de éster terc-butílico de ácido [(S)-5-benziloxicarbonilamino-1-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-ilmetil)-pentil]-carbâmico (0,63 g, 1,27 mmol) em DCM (5,1 ml) e EtOH (5,1 ml) é tratada com hidrato de hidrazina (0,318 g, 6,35 mmol) e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Forma-se um precipitado branco o qual é removido por filtração e lavado com DCM (3 x 10 ml). O filtrado é concentrado a vácuo e redissolvido em DCM (15 ml) e MeOH (2 ml). Material não dissolvido é removido por filtração e o filtrado é concentrado a vácuo. O sólido amarelo oleoso resultante é purificado por cromatografia sobre sílica elutriando com 10 a 50% de MeOH em DCM (1% de TEA) para proporcionar éster terc-butílico de ácido ((S)-1-Aminometil-5-

benziloxycarbonilamino-pentil)-carbâmico como um óleo claro;  $[M+H]^+$  366

### Etapa 3

Uma solução de éster terc-butílico de ácido ((S)-1-aminometil-5-benziloxycarbonilamino-pentil)-carbâmico (0,24 g, 0,657 mmol) em DCM (2,4 ml) é tratada gota a gota com TFA (0,6 ml) e agitada em temperatura ambiente por 3 dias. O solvente é removido a vácuo para proporcionar Éster benzílico de ácido ((S)-5,6-diamino-hexil)-carbâmico como um óleo amarelo;  $[M+H]^+$  266

### Intermediário C

Uma mistura de 4-[4-(2-amino-etilamino)-butil]-fenol e N<sup>1</sup>-[4-(4-metóxi-fenil)-butil]-etano-1,2-diamina

### Etapa 1

Uma solução de ácido 4-metoxifenilbutírico (6,99 g, 36 mmol) em THF (70 ml) é tratada com EDCI (7,6 g, 36,9 mmol) seguida por N-etilmorfolina (9,2 ml, 72 mmol). Depois de agitar em temperatura ambiente por 1 hora, diamina de N-BOC-etileno (5,84 g, 36 mmol) é adicionada e a mistura resultante é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação é extinta por adição de solução saturada de carbonato de hidrogênio de sódio e extraída com EtOAc. A porção orgânica é lavada com solução de ácido cítrico, salmoura, seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada a vácuo até permanecer 25 ml de solvente. A suspensão é filtrada para proporcionar Éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-metóxi-fenil)-butirilamino]-etil}-carbâmico: como um sólido branco.

### Etapa 2

Uma solução de éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-metóxi-fenil)-butirilamino]-etil}-carbâmico (6 g, 17,88 mmol) em seco THF (60 ml) sob uma atmosfera inerte de Argônio é tratada cuidadosamente com complexo de borano.THF (53,88 ml, 1 M de Borano em THF). A mistura da reação é aquecida em refluxo por 2 horas e em seguida deixada para esfriar até a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura é extinta por adição de MeOH e em seguida aquecida até 70°C por um adicional de 2 horas. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, o solvente é removido a vácuo para

proporcionar éster terc-butilico de ácido {2-[4-(4-Metóxi-fenil)-butilamino]-etil}-carbâmico como um óleo viscoso;  $[M+H]^+$  323

### Etapa 3

Uma suspensão de éster terc-butilico de ácido {2-[4-(4-metóxi-fenil)-butilamino]-etil}-carbâmico (5,85 g, 18,1 mmol) em HBr (30 ml de uma solução a 48%) é aquecida em refluxo por 2 horas. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, o solvente é removido a vácuo. O resíduo bruto é suspenso em EtOAc e filtrado para proporcionar um sólido o qual consistiu de uma mistura de 4-[4-(2-amino-etilamino)-butil]-fenol e N<sup>1</sup>-[4-(4-metóxi-fenil)-butil]-etano-1,2-diamina em proporção de cerca de 1:1;  $[M+H]^+$  209 e 223.

### Intermediário D

#### (S)-3-(4-metóxi-fenil)-propano-1,2 diamina

(S)-2-Amino-3-(4-metóxi-fenil)-propionamida é preparada de acordo com o procedimento descrito à página 3880, Método 2.1.3 do Journal of Physical Chemistry B, 108(12), 3879-3889; 2004 e é reduzida de modo análogo ao Intermediário C.

### Intermediário E

#### 1-(3,4-Dicloro-fenil)-etano-1,2-diamina

Este composto é preparado de acordo com o procedimento descrito à página 907, Método 5 no Journal of Medicinal Chemistry (1973), 16(8), 901-8.

### Intermediário F

#### di-hidrocloreto de ácido 4,5-diaminopentanoico

Este composto é preparado de acordo com o procedimento descrito em 'Radiolabeling chelating compounds comprising sulfur atoms, with metal radionuclides.' Patente Europeia No. EP 300431 pg. 12, Intermediário 3.

### Intermediário G

#### 4-Amino-1-benzil-piperidina-4-carbonitrilo

### Etapa 1

A uma solução de cloreto de amônio (1,73 g, 32,3 mmol) em á-

gua (20 ml) é adicionada uma solução a 30% de amônia (2 ml) seguida por 1-benzil-4-piperidona. Depois de 20 minutos cianeto de sódio (1,47 g, 30 mmol) é adicionado em porções durante 15 minutos. Depois de agitar por uma hora, água (50 ml) é adicionada e os produtos são extraídos com DCM (3 x 50 ml), secos ( $\text{MgSO}_4$ ) filtrados e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia sobre sílica elutriando com 50 a 100% de EtOAc em *iso*-hexano proporciona 4-Aminometil-1-benzil-piperidina-4-ilamina;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  216

#### Etapa 2

A uma solução de hidreto de alumínio de lítio (1 M em THF, 10,4 ml) em éter dietílico seco (15 ml), resfriada até 0 °C, sob uma atmosfera de argônio é adicionada 4-amino metil-1-benzil-piperidina-4-ilamina gota a gota (900 mg, 4,18 mmol) em éter dietílico seco (15 ml). A mistura da reação é aquecida em refluxo por 24 h e em seguida resfriada até 0°C. Água (0,25 ml) é adicionada seguida por um NaOH aquoso a 15% (0, 25 ml) e em seguida água (0,7 ml). Depois de aquecer até a temperatura ambiente  $\text{MgSO}_4$  (150 mg) é adicionado e agitado por 15 minutos. Os sólidos são removidos por filtração por sucção e o filtrado é evaporado para dar um óleo. Os sólidos são extraídos com éter dietílico em refluxo (80 ml) usando um extrator Soxhlet por 14 horas. O éter dietílico é removido a vácuo e os dois óleos combinados e purificados por cromatografia sobre sílica elutriando com 10 a 25% de solução a 2 M de amônia em metanol em diclorometano para dar 4-Amino-1-benzil-piperidina-4-carbonitrilo ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  220

#### Intermediário H

#### 5-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolana-4-ilmetóxi)-fenil]-pentano-1,2-diamina

#### Etapa 1

A 3-(4-hidroxifenil)-1-propanol (10 g, 66 mmol) e carbonato de potássio (13,5 g, 100 mmol) em acetona (200 ml) é adicionado (S)-glicidol (6,5 ml, 100 mmol). A mistura é aquecida em refluxo por 18 horas. Depois de resfriar até a temperatura ambiente o solvente é removido a vácuo e o resíduo particionado entre EtOAc e água. A camada aquosa é adicionalmente extraída duas vezes com EtOAc e as porções orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura, secas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtradas e concentradas a vá-

cuo . O resíduo bruto é purificado por cromatografia por cintilação de coluna sobre sílica elutriando com 1:1 de EtOAc / *iso*-hexano para proporcionar (S)-3-[4-(3-Hidróxi-propil)-fenóxi]-propano-1,2-diol como um sólido branco; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,20 (1H, br), 1,85 (2H, pent, J = 6,8 Hz), 1,98 (1H, br), 2,58 (1H, br), 2,65 (2H, tr, J = 6,9 Hz), 3,56 (2H, tr, J = 6,8 Hz), 3,72 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,00 (2H, dd, J = 2,1 Hz, J = 6,5 Hz), 4,09 (1H, br), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,4 Hz).

### Etapas 2

A (S)-3-[4-(3-hidróxi-propil)-fenóxi]-propano-1,2-diol (11,5 g, 50,9 mmol) em DMF seco (150 ml) é adicionado *p*-toluenossulfonato de piridínio (1,28 g, 5 mmol) e 2,2-dimetoxipropano (31 ml, 250 mmol). A mistura é agitada em temperatura ambiente por 18 horas e em seguida o solvente é removido a vácuo. O resíduo é dissolvido em EtOAc (150 ml) e lavado com água, solução saturada aquosa de carbonato de hidrogênio de sódio, salmoura, seco (MgSO<sub>4</sub>) e concentrado a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica elutriando com 1:4 de EtOAc / *iso*-hexano até 1:1 de EtOAc / *iso*-hexano para proporcionar (3-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-propan-1-ol como um óleo incolor; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (1H, br), 1,39 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,85 (2H, pent, J = 6,9 Hz), 2,63 (2H, tr, J = 6,9 Hz), 3,63 (2H, tr, J = 6,9 Hz), 3,90 (2H, m), 4,02 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,50 (1H, pent, J = 6,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,4 Hz).

### Etapas 3

A (3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-propan-1-ol (12,2 g, 46 mmol) em éter seco (150 ml) é adicionado TEA (12,8 ml, 92 mmol). A mistura é resfriada até 0 °C e tratada gota a gota com cloreto de metanossulfonila (5,3 ml, 69 mmol). A mistura da reação é deixada para aquecer até a temperatura ambiente e em seguida a agitação é continuada por 3 horas. A mistura resultante é lavada com água (2 x 100 ml), carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado, salmoura, seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada a vácuo para dar éster 3-[4-((R)-2,2-dimetil [1,3] dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-propílico de ácido metanossulfônico como um sólido branco; <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>): 1,39 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,02 (2H, pent, J = 6,9 Hz), 2,63 (2H,

tr, J = 6,9 Hz), 3,00 (3H,s), 3,90 (2H, m), 4,05 (1H, m), 4,14 (3h, m), 4,46 (1H, pent, J = 6,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,4 Hz).

#### Etapas 4

Éster 3-[4-((R)-2,2-dimetil [1,3] dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-propílico de ácido metanossulfônico (11,8 g, 34,2 mmol) em acetona (200 ml) é tratado com brometo de lítio (8,9 g, 100 mmol) e em seguida aquecida em refluxo por 5 h. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, a mistura é concentrada a vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em EtOAc (150 ml), lavado com água (2 x 50 ml), salmoura, seco (MgSO<sub>4</sub>), filtrado e concentrado a vácuo para dar um óleo. Purificação por cromatografia sobre sílica elutriando com 4:1 de *iso*-hexano / EtOAc dá (R)-4-[4-(3-Bromo-propil)-fenoximetil]-2,2-dimetil-[1,3] dioxolana como um óleo incolor o qual solidifica; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,39 (3H, s), 1,43 (3H,s), 2,02 (2H, pent, J = 6,9 Hz), 2,63 (2H, tr, J = 6,9 Hz), 3,38 (2H, tr, J = 6,9 Hz), 3,90 (2H, m), 4,02 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,46 (1H, pent, J = 6,9 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,4 Hz).

#### Etapas 5

Uma solução de *N*-(difenilmetileno) aminoacetonitrilo (5,14 g, 23,4 mmol) em DCM (12 ml) é tratada com (R)-4-[4-(3-bromo-propil)-fenoximetil]-2,2-dimetil-[1,3] dioxolana (8,1 g, 24 mmol) em DCM (12 ml) e resfriada até 0 °C. NaOH aquoso a 48% (20 ml) é adicionado seguido por cloreto de benziltriethylamônio (530 mg, 2,4 mmol) e a mistura resultante é deixada para aquecer até a temperatura ambiente. Depois de agitar vigorosamente por 4 horas a mistura é diluída com DCM (100 ml) e a porção aquosa é removida. A camada orgânica é lavada com água (2 x 50 ml), salmoura, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia sobre sílica elutriando com 15:1 de *iso*-hexano / éter dietílico até 4:1 de *iso*-hexano / éter dietílico para produzir 2-(Benzidrilideno-amino)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]pentanonitrilo como um óleo amarelo; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): mistura de diastereômeros 1,39 (3H, s), 1,43 (3H,s), 1,71 (2H, m), 1,80-1,98 (2H, m), 2,52 (2H, tr, J = 7,0 Hz) 3,90,(2H, m), 4,02 (1H, m), 4,10 – 4,22 (2H, m), 4,47 (1H,

pent, J = 6,9 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,05 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,19 (2H, m), 7,35 (2H, tr, J = 7,2 Hz), 7,40-7,50 (4H, m), 7,60 (2H, d, J = 7,1 Hz).

#### Etapas 6

A uma solução de 2-(benzidrilideno-amino)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-  
5 [1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]pentanonitrilo (7,2 g, 15,5 mmol) em THF (50 ml) é adicionado um HCl a 2 M (aq) (5 ml). A solução é aquecida a 40 °C por 4 horas e em seguida deixada para esfriar até a temperatura ambiente. O pH é ajustado para pH 9 a 10 usando solução saturada aquosa de carbonato de hidrogênio de sódio e o solvente orgânico é removido a vácuo. O resíduo  
10 bruto é dissolvido em EtOAc (100 ml) e lavado com água, salmoura, seco (MgSO<sub>4</sub>), filtrado e concentrado a vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia sobre sílica elutriando com 5:1 a 1:1 de *iso*-hexano / etil aEtOAc e 1% de trietilamina para produzir 2-Amino-5-[4-((R)-2,2-dimetil-  
[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-pentanonitrilo como um óleo incolor o qual so-  
15 lidifica; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): mistura de diastereômeros 1,39 (3H, s), 1,43 (3H,s), 1,70-1,87 (4H, m), 2,60 (2H, tr, J = 7,1 Hz), 3,62 (1H, br), 3,90 (2H, m), 4,00-4,18 (2H, m), 4,48 (1H, pent, J = 6,9 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,4 Hz). [M+H]<sup>+</sup> 305

#### Etapas 7

20 Uma solução de 2-amino-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-pentanonitrilo (1,7 g, 4,28 mmol) em uma solução a 2 M de amônia em metanol (50 ml) é passada através de um equipamento H-CUBE equipado com um níquel de Raney CatCart a 50 °C e uma pressão de hidrogênio de 50 bar e uma taxa de fluxo de 1,5 ml/ min. Depois de 5 horas de  
25 ciclagem contínua da solução a mistura da reação é concentrada a vácuo para dar 5-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolana-4-ilmetóxi)-fenil]-pentano-1,2-diamina como um óleo amarelo claro; [M+H]<sup>+</sup> 309

#### Intermediário I

##### 5-(4-Metóxi-fenil)-pentano-1,2-diamina

30 Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário H por substituição de (3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-propan-1-ol com 4-(4-metoxifenil)-1-butanol.

Intermediário J1-Aminometil-ciclopentilaminaEtapa 1

A uma solução resfriada a 0 °C de éster terc-butilico de ácido (1-ciano-ciclopentil)-carbâmico (430 mg, 2,04 mmol) em THF seco (4,3 ml) sob uma atmosfera de argônio é adicionado gota a gota 1,0 M de LiAlH<sub>4</sub> (6,13 ml, 6,13 mmol). A mistura da reação é deixada para aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 3,5 horas. A mistura é em seguida re-resfriada até 0 °C e cuidadosamente extinta com água (0,4 ml) : 15% de NaOH (0,8 ml): água (1,2 ml) (1:2:3 eq). A mistura resultante é filtrada através de Celite® (material de filtro) para remover os sólidos inorgânicos e enxaguada com MeOH. O filtrado é concentrado a vácuo, para produzir um sólido branco, o qual é purificado por cromatografia sobre sílica elutriando com 30% de MeOH em DCM para proporcionar Éster terc-butilico de ácido (1-aminometil-ciclopentil)-carbâmico; [M+H]<sup>+</sup> 215.

Etapa 2

Iodotrimetil silano (0,091 ml, 0,67 mmol) é adicionado gota a gota a uma solução de éster terc-butilico de ácido (1-aminometil-ciclopentil)-carbâmico (120 mg, 0,56 mmol) em DCM (2,4 ml) e deixada para agitar de um dia para o outro. A suspensão resultante é extinta com MeOH (2,4 ml) e concentrada a vácuo para produzir 1-Aminometil-ciclopentilamina como um óleo escuro, o qual é usado sem purificação adicional.

Intermediário K(4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenol25 Etapas 1 e 2

Éster etílico de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(4-terc-butóxi-fenil)-pentanoico é preparado de acordo com o procedimento de Ding, Chuanyong.; Ma, Rujian.; Rong, Guobin. Preparation of *w*-Phenyl-(2S)-*N*-Boc-amino Acid Ethyl esters; Chinese Journal of Organic Chemistry Vol 26(12) 2006, 1694 &1695, substituindo Boc-L-pirolglutamato de Etila com Boc-D-pirolglutamato de Etila e Bromometil-benzeno com 1-Bromo-4-terc-butóxi-benzeno no Exemplo 2a, usando as etapas de preparação 2.2, 2.3, e

2.5;  $[M+H]^+$  394

### Etapa 3

Éster etílico de ácido (R)-2-terc-Butoxicarbonilamino-5-(4-terc-butóxi-fenil)-pentanoico (179 g, 460 mmol) é dissolvido em 7 M de  $NH_3$  em MeOH (400 ml, 2800 mmol) e agitado em temperatura ambiente por 4 dias. A reação é concentrada a vácuo mantendo a temperatura abaixo de 30 °C para proporcionar éster terc-butílico de ácido [(R)-4-(4-terc-Butóxi-fenil)-1-carbamoil-butil]-carbâmico  $[M+H]^+$  364

### Etapa 4

Uma solução de éster terc-butílico de ácido [(R)-4-(4-terc-Butóxi-fenil)-1-carbamoil-butil]-carbâmico (167 g, 458 mmol) em HCl a 1 M em  $Et_2O$  (4000 ml) é agitada em temperatura ambiente por 3 dias. Depois deste momento, forma-se um sólido branco o qual é coletado por filtração e lavado com  $Et_2O$  para produzir amida de ácido (R)-2-amino-5-(4-hidróxi-fenil)-pentanoico;  $[M+H]^+$  209

### Etapa 5

A uma solução agitada de amida de ácido (R)-2-amino-5-(4-hidróxi-fenil)-pentanoico (5 g, 24,01 mmol) em THF (250 ml) é adicionado imidazol (4,90 g, 72 mmol), seguido por terc-butildimetilclorossilano (3,98 g, 26,4 mmol). A solução resultante é aquecida a 70 °C por 4 horas e em seguida deixada para esfriar até a temperatura ambiente. Diluição com  $Et_2O$  (200 ml) lavando com água (2 x 100 ml) e salmoura (100 ml), secagem  $MgSO_4$ , e concentração a vácuo produz amida de ácido (R)-2-amino-5-[4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-pentanoico;  $[M+H]^+$  323

### Etapa 6

Uma solução de amida de ácido (R)-2-amino-5-[4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-pentanoico (7,74 g, 24 mmol) em THF é agitada a 5 °C e borano (96 ml de uma solução a 1 M em THF, 96 mmol) é adicionado. A mistura é agitada a 5 °C até ser obtida uma mistura homogênea e em seguida agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e 35 °C por 3 horas. Depois deste momento, borano adicional (24 ml de uma solução a 1 M em THF, 24 mmol) é adicionado e a reação é aquecida a 35 °C por 18 horas.

Depois deste momento, uma porção adicional de borano (24 ml de uma solução a 1 M em THF, 24 mmol) é adicionada e a reação é aquecida a 35 °C por um adicional de 24 horas. Depois deste momento, a reação é resfriada até 10 °C, e extinta adicionando gota a gota a MeOH (50 ml) a -5 °C. Depois de deixar aquecer até a temperatura ambiente o solvente é removido a vácuo para proporcionar um óleo amarelo. O óleo é dissolvido em MeOH (250 ml) e sílica SCX-2 (180 g, 0,63 mmol/g, 120 mmol) é adicionada. A suspensão de sílica é agitada por 18 horas, a sílica é removida por filtração, lavada com MeOH (3 x 100 ml), em seguida suspendida em 7 M de NH<sub>3</sub> em MeOH e agitada por 18 horas. A sílica é removida por filtração e o NH<sub>3</sub> a 7 M em MeOH é removido a vácuo para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo; [M+H]<sup>+</sup> 195

#### Intermediário L

##### 4-((S)-4,5-diamino-pentil)-fenol

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário K (NVP-QBM333), substituindo Boc-D-pirolutamato de Etila na etapa 1 com Boc-L-pirolutamato de Etila; [M+H]<sup>+</sup> 195

#### Intermediário M

##### 5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato de (R)-terc-butila

A uma solução de 4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenol (Intermediário K) (775 mg, 1,99 mmol) em DCM (10 ml) é adicionado trietilamina (1,14 ml, 8,08 mmol) e uma solução de dicarbonato de di-terc-butila (1,33 g, 6,08 mmol) em DCM (10 ml) e a solução resultante é agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O solvente é removido a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / iso-hexano) para proporcionar o composto do título; [M+H]<sup>+</sup> 395

#### Intermediário N

##### 5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato de (S)-terc-butila

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário M, 5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato (R)-terc-butils substituindo o Intermediário K, 4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenol com o Intermediário L, 4-((S)-4,5-diamino-pentil)-fenol; [M+H]<sup>+</sup> 395

Intermediário O(R)-3-[4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenóxi]-propano-1,2-diolEtapa 1

Trietilamina (8,37  $\mu$ l, 0,06 mmol) e (R)-(+)-glicidol (96  $\mu$ l, 1,442 mmol) são adicionados a uma solução de (R)-terc-butil 5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato (Intermediário M) (474 mg, 1,20 mmol) em EtOH (5 ml) e a solução resultante é aquecida a 90 °C por 18 horas. A reação é deixada para esfriar até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / iso-hexano) proporciona Éster terc-butilico de ácido {(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-[4-((R)-2,3-di-hidroóxi-propóxi)-fenil]-pentil}-carbâmico; [M+H]<sup>+</sup> 469

Etapa 2

Éster terc-butilico de ácido {(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-[4-((R)-2,3-di-hidroóxi-propóxi)-fenil]-pentil}-carbâmico (94 mg, 0,201 mmol) é agitado com uma solução a 1 M de HCl em Et<sub>2</sub>O (3 ml) por 18 horas e em seguida carregado sobre um cartucho SCX-2 de 1 g lavado com MeOH (30 ml), seguido por 7 M de NH<sub>3</sub> em MeOH (30 ml). A fração de NH<sub>3</sub> é concentrada a vácuo para dar o composto do título, (R)-3-[4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenóxi]-propano-1,2-diol Intermediário H (R)-3-[4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenóxi]-propano-1,2-diol; [M+H]<sup>+</sup> 269

Intermediário P(R)-3-[4-((S)-4,5-diamino-pentil)-fenóxi]-propano-1,2-diol

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário O substituindo 5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato de (R)-terc-butila (Intermediário M com 5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato de (S)-terc-butila (Intermediário N); [M+H]<sup>+</sup> 269

Intermediário Q2-[4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenóxi]-1-morfolin-4-il-etanona

5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato de (R)-terc-butila (Intermediário M) (446 mg, 0,565 mmol) é dissolvido em DMF (10 ml) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (368 mg, 1,131 mmol) e 2-bromo-1-morfolinatanona (118 mg, 0,565 mmol) são adicionados. A reação é agitada em temperatura ambiente por 40

minutos, em seguida diluída com água (20 ml) e extraída com EtOAc (2 x 50 ml). As camadas orgânicas são secas sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente é concentrado a vácuo para dar um óleo claro. Purificação por cromatografia em um sistema de HPLC do prep Waters 3000 (Microsorb™ C18 Water/ MeCN + 0,1% de TFA) produz um óleo claro, o qual é dissolvido em dioxana (4 ml) e tratado com HCl a 4 M em dioxana (4 ml) e agitado em temperatura ambiente por 4 dias. Concentração a vácuo proporciona uma espuma branca a qual é dissolvida em MeOH (3 ml) e carregado sobre um cartucho SCX-2 de 10 g o qual é lavado com MeOH (60 ml) e 7 M de  $\text{NH}_3$  em MeOH (60 ml). As frações de  $\text{NH}_3$  são combinadas e concentradas a vácuo para dar o composto do título como um óleo incolor;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  322

#### Intermediário R

##### 5-(4-Metóxi-fenil)-hexano-1,2-diamina

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário I por substituição de 4-(4-metoxifenil)-1-butanol com 4-(4-metoxifenil)-1-pentanol.

#### Intermediário S

##### Éster benzílico de ácido ((S)-4,5-diamino-pentil)-carbâmico

#### Etapa 1

HCl concentrado (15 ml) é adicionado a uma suspensão de N $\alpha$ -BOC-N $\alpha$ -Z-L-ornitina (5,00 g, 13,65 mmol) em 2,2-dimetoxipropano (150 ml). Ocorre um endotermo e a solução resultante é deixada para agitar em temperatura ambiente por 6 horas. O solvente é em seguida reduzido a vácuo até cerca de 50 ml e éter dietílico (100 ml) é adicionado para tornar a solução turva. Na agitação forma-se uma suspensão branca espessa. O sólido branco é coletado por filtração e enxaguado com éter dietílico (100 ml). O sólido branco é dissolvido em MeOH (30 ml) e éter dietílico (200 ml) é adicionado para precipitar um sólido branco que é coletado por filtração e enxaguado com éter dietílico. O sólido é dissolvido em DCM e lavado com NaOH a 2 N (75 ml). A fase orgânica é seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente é evaporado a vácuo para produzir Éster metílico de ácido (S)-2-amino-5-benziloxycarbonilamino-pentanoico como um óleo incolor;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  280,78

Etapa 2

Éster metílico de ácido (S)-2-amino-5-benziloxicarbonilamino-pentanoico (2,80 g, 9,99 mmol) e 7 M de NH<sub>3</sub> em MeOH (20 ml) é agitado em temperatura ambiente por 72 horas. A mistura da reação é evaporada até a secagem a vácuo para produzir um sólido branco. O sólido branco é suspenso em éter dietílico antes de filtração e secagem para produzir éster benzílico de ácido ((S)-4-amino-4-carbamoil-butil)-carbâmico.

Etapa 3

Éster benzílico de ácido ((S)-4-amino-4-carbamoil-butil)-carbâmico (1,87 g, 7,071 mmol) é suspenso em THF seco (40 ml) e resfriado até 10 °C em um banho de gelo sob nitrogênio. Borano (28,3 ml de uma solução a 1 M em THF, 28,3 mmol) é adicionado. O banho de gelo é removido e a suspensão é aquecida até 70 °C e em seguida deixada para agitar a esta temperatura por 3 horas. Borano adicional (28,3 ml de uma solução a 1 M em THF, 28,3 mmol) é adicionado e em seguida depois de uma hora a mesma quantidade de borano a 1 M em THF é novamente adicionada. Depois de uma hora final a 70 °C a mistura da reação é extinta com MeOH (40 ml). O solvente é reduzido a vácuo até cerca de 50 ml. Isto é diluído com HCl a 5 M (100 ml) e lavado com éter dietílico (3 x 100 ml). A fase aquosa é basificada para pH 12 com NaOH a 2 N e o produto é extraído em EtOAc (3 x 100 ml). As fases orgânicas são combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub> e o solvente é evaporado a vácuo para produzir o composto do título como um óleo incolor.

Intermediário T

[(S)-4-(4-Amino-butil)-imidazolidin-(2E)-ilideno]-amida de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

A uma suspensão de Éster benzílico de ácido (4-{(S)-2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-imidazolidin-4-il}-butil)-carbâmico (Ex. 5) (0,110 g, 0,239 mmol) em DCM seco (20 ml) é adicionado iodotrimetil silano (0,130 ml, 0,956 mmol). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 3,5 horas. MeOH é adicionado à suspensão produzindo uma solução. Purificação por resina de captura e liberação (SCX-2) elutriando

com MeOH e 7 M de  $\text{NH}_3$  em MeOH produz o composto do título como um óleo marrom;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  327,1

#### Intermediário U

#### Éster terc-butílico de ácido 4-amino-4-aminometil-piperidina-1-carboxílico

##### 5 Etapa 1

A uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-amino-4-ciano-piperidina-1-carboxílico (11,5 g, 51,0 mmol) em piridina (20 ml) a 0 °C é adicionado anidrido trifluoroacético (11,0 ml) lentamente e a mistura da reação é agitada a 0 °C por 4 h. A mistura da reação é diluída com DCM, lavada com salmoura, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada a vácuo. O resíduo obtido é dissolvido em DCM e re-precipitado adicionando éter de petróleo. A mistura de solvente do sobrenadante é decantada e o produto é lavado de novo com éter de petróleo e seco a vácuo para proporcionar éster terc-butílico de ácido 4-ciano-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidina-1-carboxílico como um  
10 óleo;  $^1\text{H}$  RMN ( $d_6$ -DMSO): 1,40 (9H, s), 1,81-1,88 (2H, m), 2,26-2,32 (2H, m), 2,99-3,15 (2H, m), 3,79-3,82 (2H, m), 10,1 (1H, s).

##### Etapa 2

A uma solução de éster terc-butílico de ácido ciano-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidina-1-carboxílico (10,0 g, 31,0 mmol) em EtOH  
20 (150 ml) é adicionado níquel de Raney (~1,5 g) e a mistura da reação é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 3 dias. Uma quantidade adicional de níquel de Raney (~1,5 g) é adicionada e a mistura da reação é adicionalmente agitada por 2 dias. A mistura da reação é filtrada através de uma rolha de Celite™ (material de filtro) e o filtrado é concentrado a vácuo para  
25 obter éster terc-butílico de ácido 4-aminometil-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidina-1-carboxílico como um óleo viscoso que é usado bruto sem purificação adicional.

##### Etapa 3

#### Éster terc-butílico de ácido 4-amino-4-aminometil-piperidina-1-carboxílico

30 A uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-aminometil-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidina-1-carboxílico em MeOH (70 ml) é adicionada uma solução aquosa a 30% de amônia (70 ml) e a mistura da rea-

ção é agitada a 80 °C de um dia para o outro. A mistura da reação é concentrada a vácuo para éster terc-butilico de ácido 4-amino-4-aminometil-piperidina-1-carboxílico como um óleo marrom que é usado bruto sem purificação adicional;  $[M+H]^+$  230,

## 5 Intermediário V

### Ácido 3-(3-isopropóxi-propilsulfamoil)-benzoico

3-Isopropoxipropilamina (1,1 eq.) é dissolvida em THF com agitação em temperatura ambiente. N,N-di-isopropiletilamina (1 eq.) é adicionada seguida por ácido 3-(clorossulfonil)benzoico de metila (1 eq.). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 2 horas antes do solvente ser evaporado a vácuo para produzir o produto do título bruto.

### Intermediário W

### Ácido 3-(3-isopropil-ureido)-benzoico

Uma suspensão de ácido 3-aminobenzoico (20 g, 145,8 mmol) em THF (300 ml) é aquecida até 60 °C para formar uma solução clara. I-propilisocianato (14,9 g, 175 mmol) é adicionado durante 30 minutos. Durante a adição o produto começa a precipitar. Depois de adição completa tolueno (300 ml) é adicionado. A mistura da reação é agitada a 60 °C por 4,5 horas. O banho de aquecimento é removido e a mistura é agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Finalmente a suspensão é filtrada e lavada com uma mistura a 1:1 de THF : tolueno (200 ml). O produto é seco a 60 °C por 18 horas para produzir ácido 3-(3-Isopropil-ureido)-benzoico.

### Intermediário X

### Ácido 5-oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidina-3-carboxílico

## 25 Etapas 1

A uma solução de éster metílico de ácido 5-Oxo-pirrolidina-3-carboxílico (1 eq.) em DMF seco é adicionado NaH (1,1 eq.) seguido por 1-(3-bromo-propil)-1H-pirrol (1 eq.). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Purificação é por cromatografia de fase normal para produzir éster metílico de ácido 5-oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidina-3-carboxílico.

## Etapas 2

A uma resfriada solução (0 °C) de éster metílico de ácido 5-oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidina-3-carboxílico em THF, 0,2 M de LiOH é adicionado e RM é agitado por 3 horas gradualmente aquecendo até a temperatura ambiente. A mistura da reação é acidificada com HCl a 1 N e o produto é extraído em acetato de etila. A fase orgânica é lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente é evaporado a vácuo para produzir ácido 5-oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidina-3-carboxílico.

#### Intermediário Y

#### Ácido 2-(3-isopropil-ureido)-isonicotínico

##### 10 Etapa 1

A uma solução de 2-aminoisonicotinato de etila (500 mg, 3,01 mmol) em DMF (10 ml) é adicionado trietilamina (1,26 ml, 9,03 mmol) e em seguida isocianato de isopropila (512 mg, 6,02 mmol). A mistura da reação é aquecida em um microondas a 140 °C por 2 horas. A mistura da reação é diluída com EtOAc, lavada com água (x5), salmoura, seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada a vácuo. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, MeOH/DCM) proporciona éster etílico de ácido 2-(3-isopropil-ureido)-isonicotínico; [M+H]<sup>+</sup> 252

##### Etapa 2

A uma solução de éster etílico de ácido 2-(3-Isopropil-ureido)-isonicotínico (130 mg, 0,52 mmol) em MeOH (5 ml) é adicionado NaOH a 2 M (2,5 ml) e a solução resultante é agitada por 1,5 horas em temperatura ambiente. O solvente é removido a vácuo e solução sat. aq. de NH<sub>4</sub>Cl é adicionada. O pH da fase aquosa é ajustado para 1 usando HCl a 1 M e o produto é extraído em EtOAc, seco (MgSO<sub>4</sub>), o solvente é removido a vácuo para proporcionar ácido 2-(3-Isopropil-ureido)-isonicotínico como um sólido branco; [M+H]<sup>+</sup> 224

#### Intermediário Z

#### Ácido 1-isopropilcarbamoil-1H-indol-4-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário Y por substituição de 2-aminoisonicotinato de etila na etapa 1 com indol-4-carboxilato de metila; [M+H]<sup>+</sup> 247

#### Intermediário AA – ácido 4-(3-Isopropil-ureido)-benzoico

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário Y por substituição de 2-aminoisonicotinato de etila na etapa 1 com 4-aminobenzoato de metila;  $[M+H]^+$  237.

Intermediário AB – ácido 6-(3-Isopropil-ureido)-nicotínico

- 5 Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário Y por substituição de 2-aminoisonicotinato de etila na etapa 1 com 6-aminonicotinato de metila;  $[M+H]^+$  224.

Intermediário AC – ácido [4-(2-Metóxi-etoximetóxi)-fenil]-acético

Etapa 1

- 10 A uma solução de 4-hidroxifenilacetato de metila (200 mg, 1,20 mmol) em DCM (5 ml) é adicionado DIPEA (0,315 ml, 1,81 mmol), e em seguida MEMCI (0,204 ml, 1,81 mmol), e a mistura da reação resultante é agitada por 2 horas em temperatura ambiente. Uma porção adicional de MEMCI (0,102 ml, 1 mmol) e de DIPEA (0,158 ml, 1 mmol) são adicionados, e a mistura da reação é agitada por um adicional de 16 horas. Uma porção adicional de MEMCI (0,102 ml, 1 mmol) e de DIPEA (0,158 ml, 1 mmol) são adicionados e a mistura da reação é agitada por 3 horas. A mistura da reação é diluída com DCM e lavada com HCl a 0,5 M, NaOH a 1 M e em seguida HCl a 0,5 M, seca ( $MgSO_4$ ) e concentrada a vácuo para proporcionar Éster metílico de ácido [4-(2-Metóxi-etoximetóxi)-fenil]-acético.
- 15
- 20

Etapa 2

- A uma solução de Éster metílico de ácido [4-(2-Metóxi-etoximetóxi)-fenil]-acético (192 mg, 0,76 mmol) em MeOH (3 ml) é adicionado NaOH a 2 M (3 ml). A mistura da reação é agitada por 16 horas em temperatura ambiente. O solvente é removido a vácuo e o resíduo é dissolvido em EtOAc e lavado com solução sat. aq. de  $NH_4Cl$ , seco ( $MgSO_4$ ) e concentrado a vácuo para produzir ácido [4-(2-Metóxi-etoximetóxi)-fenil]-acético.
- 25

Intermediário AD

Ácido 3-[4-(2-metóxi-etoximetóxi)-fenil]-propiónico

- 30 Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AC por substituição de 4-hidroxifenilacetato de metila na etapa 1 com metil-3-(4-hidroxifenil)propionato.

Intermediário AEÁcido 3-{4-[2-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etóxi]-fenil}-propiónicoEtapa 1

3-(4-Hidroxifenil)propianoato de metila (0,1 g, 0,55 mmol) é dissolvido em DMF (5 ml) e NaH (0,033 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral, 0,83 mmol) é adicionado. A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 15 minutos e em seguida 2-(2-brometóxi)tetraidro-2-H-pirano (0,109 ml, 0,72 mmol) é adicionado e a mistura da reação é deixada para agitar por 18 horas. Diluição com EtOAc (50 ml), lavagem com água (25 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturada (25 ml) e salmoura (25 ml), secagem sobre MgSO<sub>4</sub>, e concentração a vácuo produz éster metílico de ácido 3-{4-[2-(Tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etóxi]-fenil}-propiónico como um óleo incolor; [M+H]<sup>+</sup> 309

Etapa 2

Éster metílico de ácido 3-{4-[2-(Tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etóxi]-fenil}-propiónico (0,12 g, 0,39 mmol) é dissolvido em MeOH (3 ml) e solução a 2 M de NaOH (3 ml) é adicionada e a solução resultante é agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura da reação é diluída com solução saturada de cloreto de amônio (20 ml) e extraída com EtOAc (100 ml x 2). As fases orgânicas são combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, o solvente é removido a vácuo para produzir o composto do título como um óleo incolor; [M+H]<sup>+</sup> = 295

Intermediário AFÁcido 3-[4-(piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-propiónicoEtapa 1

A uma solução de 3-(4-hidroxifenil)propanoato de metila (0,5 g, 2,77 mmol) em DMF seco (10 ml) é adicionados carbonato de potássio (0,76 g, 5,55 mmol) seguido por bromidreto de 4-(bromometil)piridina (0,7 g, 2,77 mmol). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e em seguida vertida em água (80 ml) e extraída com EtOAc (40 ml). A fase orgânica é lavada com salmoura, seca (MgSO<sub>4</sub>) e o solvente é removido a vácuo para produzir um óleo escuro marrom. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) produz éster metílico de ácido 3-[4-(Piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-

propiónico como um óleo incolor;  $[M+H]^+$  272,0

#### Etapas 2

- A uma solução de éster metílico de ácido 3-[4-(Piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-propiónico (0,28 g, 1,03 mmol) em THF (5 ml) e MeOH (5 ml) em temperatura ambiente é adicionado LiOH a 2 N (0,52 ml, 1,032 mmol) e a solução resultante é agitada de um dia para o outro. LiOH a 2 N adicional (0,103 ml) é adicionado e a mistura da reação é agitada por um adicional de 1 hora. A mistura da reação é concentrada a vácuo e o resíduo é diluído com água (50 ml) seguida por EtOAc. A fase aquosa é acidificada para pH 2 com HCl a 1 N, e extraída com DCM. A fase orgânica é concentrada para um terço de seu volume a vácuo até precipitar um pó branco o qual é coletado por filtração para produzir o composto do título;  $[M+H]^+$  258,0

#### Intermediário AG

#### Ácido 3-(4-terc-butoxicarbonilmetóxi-fenil)-propiónico

#### Etapas 1

- A uma solução em agitação de 3-(4-hidroxifenil)propanoato de metila (2 g, 11,10 mmol) em DMF seco (30 ml) em temperatura ambiente é adicionado carbonato de potássio (1,53 g, 11,10 mmol) seguido por 2-bromoacetato de terc-butila (2,17 g, 11,10 mmol). A mistura da reação é purgada com nitrogênio, em seguida tamponada e deixada em agitação em temperatura ambiente por 7 dias. A mistura da reação é vertida em água (200 ml) e extraída com EtOAc (100 ml), lavada com salmoura, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e evaporada a vácuo para produzir um óleo amarelo claro. Cromatografia por cintilação ( $SiO_2$ , EtOAc / iso-hexano) produz éster metílico de ácido 3-(4-terc-Butoxicarbonilmetóxi-fenil)-propiónico como um óleo claro.

#### Etapas 2

- A uma solução de éster metílico de ácido 3-(4-terc-butoxicarbonilmetóxi-fenil)-propiónico (2,70 g, 9,17 mmol) em THF (80 ml) é adicionado hidróxido de lítio a 0,2 N (45,9 ml, 9,17 mmol) a 0 °C e a mistura da reação é agitada a 0 °C por 4,5 horas. HCl a 1 M (15 ml) é adicionado e o produto é extraído usando EtOAc (x3). A fase orgânica é seca ( $Na_2SO_4$ ) e concentrada a vácuo para produzir um sólido branco. Cromatografia por cin-

tilação ( $\text{SiO}_2$ , 10% de EtOAc em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , em seguida 20% de EtOAc em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) produz ácido 3-(4-terc-butoxicarbonilmetóxi-fenil)-propiónico como um sólido branco.

#### Intermediário AH

#### 5 Ácido 3-(4-carbamoilmetóxi-fenil)-propiónico

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AG por substituição de 2-bromoacetato de terc-butila na etapa 1 com 2-bromoacetamida;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  530,1

#### Intermediário AI

#### 10 Éster etílico de ácido 1-[4-(2-Carbóxi-etil)-fenóxi]-ciclobutanocarboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AG por substituição de 2-bromoacetato de terc-butila na etapa 1 com 1-bromociclobutano-carboxilato de etila;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  293,0

#### Intermediário AJ

#### 15 Éster terc-butílico de ácido 2-[4-(2-carbóxi-etil)-fenóxi]-2-metil-propiónico

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AG por substituição de 2-bromoacetato de terc-butila na etapa 1 com 2-bromoisobutirato de terc-butila.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,40 (9H, s), 1,48 (6H, s), 2,49 (2H, t,  $J = 7,5$ ), 2,75 (2H, t,  $J = 7,5$ ), 6,71 (2H, d,  $J = 8,5$ ), 7,11 (2H, d,  $J = 8,50$ ), 12,10 (1H, s).

#### Intermediário AK

#### Ácido 3-(4-metoxycarbonilmetóxi-fenil)-propiónico

#### Etapa 1

A uma solução de ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico (3,32 g, 20 mmol) em DMF seco (20 ml) é cuidadosamente adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (3,24 g, 20 mmol) em porções. A mistura da reação é agitada a 40 °C por 2 horas depois de cujo tempo DBU (6,02 ml, 40 mmol) e terc-butanol (4,78 ml, 50 mmol) são adicionados e a mistura da reação é agora agitada a 65 °C por 2 dias. A mistura da reação é deixada para esfriar até a temperatura ambiente e vertida em água (50 ml) e o produto é extraído com éter dietílico (3 x 30 ml). Os orgânicos são combinados, secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e o solvente é removido a vácuo para dar um óleo amarelo. Purificação por

cromatografia por cintilação (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / iso-hexano) produz Éster terc-butílico de ácido 3-(4-hidróxi-fenil)-propiónico como um óleo incolor. <sup>1</sup>H RMN ( DMSO-d<sub>6</sub>) 9,1 (1H, s), 7,0 (2H, d, J = 8,45), 6,65 (2H, d, J = 8,45), 2,7 (2H, t, J = 7,28), 2,4 (2H, t, J = 7,28), 1,4 (9H, s).

## 5 Etapa 2

A uma solução de Éster terc-butílico de ácido 3-(4-hidróxi-fenil)-propiónico (1 g, 4,50 mmol) em DMF seco (20 ml) em temperatura ambiente sob argônio é adicionado carbonato de potássio (0,62 g, 4,50 mmol) seguida por bromoacetato de metila (0,43 ml, 4,50 mmol) e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente. A mistura da reação é diluída com EtOAc e lavada com água, seca (MgSO<sub>4</sub>) e evaporada a vácuo para produzir um líquido incolor claro. Purificação em um sistema de HPLC do prep Waters 3000 (C18, MeCN/water) produz éster terc-butílico de ácido 3-(4-metoxycarbonilmetóxi-fenil)-propiónico como um óleo amarelo claro.

## 15 Etapa 3

A Éster terc-butílico de ácido 3-(4-metoxycarbonilmetóxi-fenil)-propiónico (0,097 g, 0,33 mmol) é adicionada uma solução a 90% de TFA em DCM (2 ml) e a solução resultante é agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Os solventes são removidos a vácuo para produzir ácido 3-(4-metoxycarbonilmetóxi-fenil)-propiónico como um pó acinzentado; [M+H-18]<sup>+</sup> 256,0

### Intermediário AL

#### Ácido 3-[4-(2-propoxycarbonil-etil)-fenil]-propiónico

A uma solução de ácido 3,3'-(1,4-fenileno)dipropanoico (250 mg, 1,125 mmol) DCM (15 ml) é adicionado 4-dimetilaminopiridina (137 mg, 1,125 mmol) e propanol (3 ml, 40,1 mmol). A solução é resfriada até 0 °C e diciclo-hexilcarbodiimida (232 mg, 1,125 mmol) é adicionado e a solução resultante é agitada a 0 °C por 30 minutos e 2 horas em temperatura ambiente. Concentração a vácuo proporciona um sólido branco o qual é suspenso em Et<sub>2</sub>O (50 ml) e filtrado para remover qualquer material insolúvel. O filtrado é concentrado a vácuo e purificação por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / iso-hexano) proporciona o composto do título.

Intermediário AMÁcido 3-[4-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil]-propiónico

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AL substituindo propanol com etanol.

5 Intermediário ANÁcido 3-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-propiónico

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AL substituindo propanol com metanol.

Intermediário AO10 Ácido 1-(2-fenóxi-etil)-1H-indol-4-carboxílicoEtapa 1

NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 68,5 mg, 1,71 mmol) é adicionado a solução de indol-4-carboxilato de metila (200 mg, 1,142 mmol) em DMF (5 ml) e a suspensão resultante é agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. Depois deste tempo (2-bromoetóxi)benzeno (298 mg, 1,484 mmol) é adicionado e a reação é agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Diluição com EtOAc (50 ml) e lavagem com água (25 ml x 2), NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 ml) e salmoura (25 ml), secagem sobre MgSO<sub>4</sub>, concentração a vácuo e purificação por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / iso-hexano) proporciona éster metílico de ácido 1-(2-Fenóxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> 296

Etapa 2

Éster metílico de ácido 1-(2-Fenóxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico (185 mg, 0,626 mmol) é suspenso em uma mistura de MeOH (3 ml) e NaOH a 2 M (2 ml). A suspensão é agitada em temperatura ambiente por 2 horas, THF (1 ml) é adicionado e a reação é aquecida a 60 °C por 1 hora. A reação é deixada para esfriar até a temperatura ambiente e diluída com solução sat. de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml), extraída com EtOAc (10 ml x 3), seca sobre MgSO<sub>4</sub>, e concentrada a vácuo para dar o composto do título; [M+H]<sup>+</sup> 282

30 Intermediário APÁcido 1-(2-p-tolil-etil)-1H-indol-4-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário

AO substituindo (2-bromoetóxi)benzeno com brometo de 4-metilfenetila;  
[M+H]<sup>+</sup> 280

Intermediário AQ

Ácido 1-[2-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico

- 5 Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AO substituindo (2-bromoetóxi)benzeno com 2-(2-bromoetóxi)tetra-hidro-2H-pirano; [M+H]<sup>+</sup> 290

Intermediário AR

Ácido 1-[2-(4-metóxi-fenóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico

- 10 Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AO substituindo (2-bromoetóxi)benzeno com 1-(2-bromoetóxi)-4-metoxibenzeno; [M+H]<sup>+</sup> 312

Intermediário AS

Ácido 1-[2-(4-terc-butil-fenóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico

- 15 Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AO substituindo (2-bromoetóxi)benzeno com 1-(2-bromoetóxi)-4-terc-butilbenzeno; [M+H]<sup>+</sup> 338

Intermediário AT

Ácido 1-(2-[1,3]dioxan-2-il-etil)-1H-indol-4-carboxílico

- 20 Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AO substituindo (2-bromoetóxi)benzeno com (2-brometil)1,3-dioxana; [M+H]<sup>+</sup> 276

Intermediário AU

Ácido 2,3-dimetil-1-[2-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-indol-5-carboxílico

- 25 Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AO substituindo (2-bromoetóxi)benzeno com (2-(2-bromoetóxi)tetra-hidro-2H-pirano e substituindo indol-4-carboxilato de metila com 2,3-dimetil-1H-indol-5-carboxilato; [M+H]<sup>+</sup> 318

Intermediário AV

- 30 Ácido 1-(4,4,4-trimetóxi-butil)-1H-indol-4-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AO ácido 1-(2-fenóxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico substituindo (2-

bromoetóxi)benzeno com trimetil 4-bromoortobutirato.

#### Intermediário AW

#### Ácido 1-[2-(2-metóxi-etoximetóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico

##### Etapa 1

- 5                    NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 86 mg, 2,14 mmol) é adicionado a uma solução de indol-4-carboxilato de metila (250 mg, 1,427 mmol) em DMF (20 ml) e a suspensão resultante é agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Depois deste tempo (2-(2-bromoetóxi)tetra-hidro-2H-pirano (388 mg, 1,86 mmol) é adicionado e a reação é agitada em temperatura ambiente por 22 horas. Diluição com EtOAc (50 ml), lavagem com água (25 ml x 3), NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 ml x 2) e salmoura (25 ml), secagem sobre MgSO<sub>4</sub>, concentração a vácuo e purificação por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH) proporciona éster metílico de ácido 1-[2-(Tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> 304

##### 15    Etapa 2

- A uma solução de éster metílico de ácido 1-[2-(Tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (120 mg, 0,396 mmol) em MeOH (10 ml) é adicionado monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (7,25 mg, 0,04 mmol). A reação é agitada em temperatura ambiente por 16 horas e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é dissolvido em MeOH (3 ml) e carregado sobre um cartucho PEAX de 1 g lavado com MeOH (20 ml). O filtrado é concentrado a vácuo para dar éster metílico de ácido 1-(2-Hidróxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> 220

##### Etapa 3

- 25                    A uma solução de éster metílico de ácido -(2-Hidróxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico em DCM (3 ml) é adicionado DIPEA (0,129 ml, 0,739 mmol) e 1-Clorometóxi-2-metóxi-etano (0,084 ml, 0,739 mmol). A solução é agitada em temperatura ambiente por 72 horas. A reação é diluída com DCM (50 ml) e lavada com HCl a 0,5 M (20 ml), NaOH a 1 M (20 ml) e HCl a 0,5 M (20 ml). A camada orgânica é seca sobre MgSO<sub>4</sub> e o solvente é removido a vácuo. Purificação por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH) proporciona éster metílico de ácido 1-[2-(2-Metóxi-etoximetóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico;

$[M+H]^+$  308

#### Etapa 4

A uma solução de éster metílico de ácido 1-[2-(2-Metóxi-etoximetóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (69 mg, 0,225 mmol) em MeOH (2 ml) é adicionado NaOH a 2 M (1 ml) e a reação é agitada em temperatura ambiente por 19,5 horas, em seguida por 2 horas a 50 °C. A reação é deixada para esfriar até a temperatura ambiente e o solvente é removido a vácuo. Ao resíduo é adicionado NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 ml), e o produto é extraído com EtOAc (5 x 25 ml), lavado com salmoura (10 ml), seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e o solvente é removido a vácuo, para dar o composto do título ácido 1-[2-(2-metóxi-etoximetóxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico;  $[M+H]^+$  294

#### Intermediário AX

##### Ácido 1-dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carboxílico

#### Etapa 1

Indol-4-carboxilato de metila (50 mg, 2,85 mmol) e 2-cloro-N,N-dietilacetamida (854 mg, 5,71 mmol) são dissolvidos em DMF (10 ml) e à solução é adicionado carbonato de potássio (986 mg, 7,14 mmol). A reação é aquecida usando radiação por microondas a 100 °C por 2 horas, e em seguida diluída com DCM (60 ml) e lavada com água (5 x 10 ml). Secagem sobre MgSO<sub>4</sub>, concentração a vácuo, e trituração com Et<sub>2</sub>O proporciona éster metílico de ácido 1-dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carboxílico;  $[M+H]^+$  289.

#### Etapa 2

A uma solução de éster metílico de ácido dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carboxílico (480 mg, 1,665 mmol) em MeOH (5 ml) é adicionado NaOH a 2 M (5 ml). A reação é aquecida a 50 °C por 20 horas e em seguida deixada para esfriar até a temperatura ambiente. O solvente é removido a vácuo e o resíduo é dissolvido em água (10 ml). O pH da solução é ajustado para 5 usando HCl a 1 M e o sólido resultante é coletado por filtração para dar o composto do título Ácido 1-dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carboxílico;  $[M+H]^+$  275

#### Intermediário AY

Ácido 4-[6-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftalen-2-ilmetóxi]-benzoico

Etapa 1

A uma solução de 6-hidróxi-2-naftoato de metila (4,55 g, 22,5 mmol) em acetona anídrica (60 ml) são adicionados S-(-)-glicidol (2,0 g, 27,0 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,3 g, 67,3 mmol). A mistura da reação é aquecida até o refluxo por 3 dias. A mistura da reação é filtrada através de Celite™ (material de filtro) e o filtrado é concentrado a vácuo para proporcionar éster metílico de ácido 6-((*S*)-2,3-di-hidroóxi-propóxi)-naftaleno-2-carboxílico como um sólido branco; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,49 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,85-3,88 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,02 (1H, dd, J = 9,9, 6,0 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 9,9, 4,0 Hz), 4,73 (1H, t, J = 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88-7,94 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,55 (1H, s).

Etapa 2

A éster metílico de ácido 6-((*S*)-2,3-di-hidroóxi-propóxi)-naftaleno-2-carboxílico (0,9 g, 3,26 mmol) em DMF anídrico (10 ml) é adicionado 2,2-dimetoxipropano (2,0 ml, 16,3 mmol) e *p*-toluenossulfonato de piridínio (0,08 g, 0,32 mmol) e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura da reação é concentrada a vácuo e o resíduo é dissolvido em EtOAc. A camada de EtOAc é lavada com 10% de NaHCO<sub>3</sub>, água, e salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anídrico e o solvente é evaporado a vácuo para obter éster metílico de ácido 6-((*R*)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftaleno-2-carboxílico como sólido; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,32 (3H, s), 1,37 (3H, s), 3,78-3,82 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,11-4,20 (3H, m), 4,45-4,50 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,55 (1H, s).

Etapa 3

A uma solução de éster metílico de ácido 6-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftaleno-2-carboxílico (1,0 g, 3,16 mmol) em THF anídrico (20 ml) a 0 °C é adicionado LiAlH<sub>4</sub> (1,9 ml de uma solução a 2 M em

THF, 3,8 mmol). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura da reação é concentrada a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, DCM) para proporcionar [6-((*R*)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftalen-2-il]-MeOH como um óleo viscoso incolor o qual solidificou em repouso; <sup>1</sup>H RMN (*d*<sub>6</sub>-DMSO): 1,32 (3H, s), 1,37 (3H, s), 3,78 (1H, dd, *J* = 8,3, 6,0 Hz), 4,01-4,15 (3H, m), 4,45-4,48 (1H, m), 4,60 (2H, d, *J* = 6,0 Hz), 5,24 (1H, t, *J* = 6,0 Hz), 7,14 (1H, dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz), 7,32 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz), 7,33-7,80 (3H, m).

#### 10 Etapa 4

Uma mistura de 4-hidroxibenzoato de metila (0,5 g, 3,28 mmol), [6-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftalen-2-il]-metanol (0,9 g, 3,12 mmol) e trifenilfosfina (0,83 g, 3,16 mmol) em DCM (20 ml) é resfriada até 0 °C. Azodicarboxilato de dietila (0,5 ml, 3,17 mmol) é adicionado gota a gota.

15 A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura da reação é concentrada a vácuo e purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / iso-hexano) para obter sólido branco. O produto obtido é mais uma vez purificado por cromatografia de coluna (alumina neutra, EtOAc / éter de petróleo) para obter éster metílico de ácido 4-[6-((*R*)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftalen-2-ilmetóxi]-benzoico como sólido branco; <sup>1</sup>H RMN (*d*<sub>6</sub>-DMSO): 1,32 (3H, s), 1,38 (3H, s), 3,77-3,82 (4H, m), 4,08-4,16 (3H, m), 4,46-4,49 (1H, m), 5,30 (2H, s), 7,15-7,21 (3H, m), 7,37 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,53 (1H, dd, *J* = 8,50, 1,5 Hz), 7,83 (2H, dd, *J* = 9,0, 6,0 Hz), 7,92 (3H, m).

#### 25 Etapa 5

A uma solução de éster metílico de ácido 4-[6-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftalen-2-ilmetóxi]-benzoico (0,46, 1,09 mmol) em THF/ água (10 ml de uma mistura a 1:1) é adicionado hidróxido de lítio (0,15 g, 3,57 mmol). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida a 70 °C por 24 h. A mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com HCl a 1,5 M e o sólido branco obtido é coletado por filtração a vácuo, lavado com água e seco a

vácuo para proporcionar ácido 4-[6-((*R*)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftalen-2-ilmetóxi]-benzoico. [M]<sup>+</sup> 407.

#### Intermediário AZ

Ácido 4-{3-[4-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-propóxi}-

#### 5 benzoico

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário AY por substituição de [6-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-naftalen-2-il]-metanol na Etapa 4 com 3-[4-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-fenil]-propan-1-ol; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,30 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,97-2,01 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,72-3,75 (1H, m), 3,93-4,00 (4H, m), 4,06-4,10 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 6,0, 5,0), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,84 (2H, d, J = 9,0 Hz).

#### Intermediário BA

Éster terc-butilíco de ácido 4-{2-[(*E*)-3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decano-8-carbonil}-piperidina-1-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Exemplo 97 por substituição de ácido 4-benziloxifenilacético com ácido 1-Boc-piperidina-4-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> 536.

#### 20 Intermediário BB

Ácido 4-[(Naftaleno-1-sulfonilamino)-metil]-benzoico

Solução a 4 N de NaOH (30 ml) é adicionado a uma suspensão de ácido 4-(aminometil)benzoico (5,01 g, 31,82 mmol) em acetona (100 ml). Tolueno (100 ml) é adicionado e a reação é aquecida a 40 °C para obter dis-  
 25 solução. A solução é resfriada até 0 °C e tratada com cloreto de 1-naftaleno sulfonila (12 g, 51,35 mmol) em acetona (100 ml) e a mistura da reação re-  
 sultante é agitada por 3 horas. A reação é acidificada usando ácido cítrico e concentrada a vácuo. O resíduo é absorvido em EtOAc e lavado com água. A camada aquosa é extraída de volta com EtOAc e as camadas orgânicas  
 30 combinadas são lavadas com água, salmoura, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente é removido a vácuo para produzir um sólido marrom clato. Trituração com Et<sub>2</sub>O produz o composto do título.

Intermediário BCÁcido 3-(ciclo-hexil-metil-sulfamoil)-4-metóxi-benzoicoEtapa 1

Uma solução de 3-(clorossulfonil)-4-metoxibenzoato de metila (2,0 g, 7,56 mmol) e di-isopropiletilamina (1,94 ml, 11,34 mmol) em DCM (50 ml) é tratada com N-metil ciclo-hexilamina (0,70 ml, 9,07 mmol) a 0 °C. A solução é agitada em temperatura ambiente por 3 horas e N-metil ciclo-hexilamina (0,70 ml, 9,07 mmol) é adicionado. A solução é particionada entre DCM (250 ml) e HCl a 0,5 N (100 ml). A camada orgânica é lavada com HCl a 0,5 N (2 x 100 ml), solução sat. aq. de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml) e água (100 ml), seca sobre MgSO<sub>4</sub>, e o solvente é removido a vácuo para produzir um óleo amarelo. Cristalização (iPr<sub>2</sub>O/EtOAc) produz éster metílico de ácido 3-(Ciclo-hexil-metil-sulfamoil)-4-metóxi-benzoico como cristais amarelos; [M+H] 342.

Etapa 2

Uma solução de éster metílico de ácido 3-(Ciclo-hexil-metil-sulfamoil)-4-metóxi-benzoico (1,50 g, 4,39 mmol) em 1,4 dioxana (40 ml) é tratada com NaOH a 2 N (10 ml) e a solução resultante é agitada em temperatura ambiente por 21 horas. O solvente é removido a vácuo e HCl a 2 N gelado (25 ml) é adicionado e o sólido branco o qual forma é extraído em DCM (150 ml). A camada orgânica é lavada com água, seca (MgSO<sub>4</sub>) e o solvente é removido a vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco; [M-1]<sup>+</sup> 326.

Intermediário BDÁcido 3-cloro-5-metóxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etóxi]-benzoicoEtapa 1

Uma mistura de ácido 5-clorovanílico (5,0 g, 24,6 mmol) e HCl conc. (5 ml) em MeOH (100 ml) é aquecida em refluxo por 48 horas. O solvente é removido a vácuo e água é adicionada ao resíduo para produzir um precipitado branco, o qual é coletado por filtração, lavado com água, e em seguida dissolvido em Et<sub>2</sub>O. A solução é seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente é removido a vácuo para produzir éster metílico de ácido 3-Cloro-4-hidróxi-5-

metóxi-benzoico como um sólido branco.

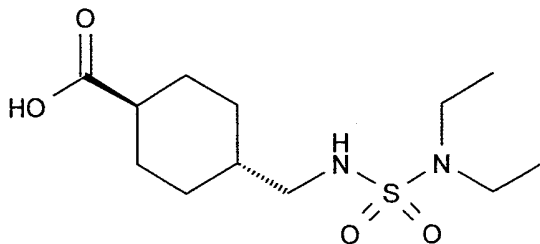
### Etapa 2

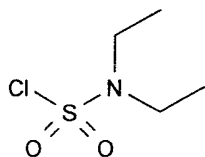
Trifenilfosfina (6,4 g, 24,4 mmol) e DIAD (4,8 ml, 202,2 mmol) são adicionados a uma solução de éster metílico de ácido 3-cloro-4-hidróxi-  
5 5-metóxi-benzoico (2,5 g, 11,5 mmol) em THF (40 ml) a 0 °C e a solução resultante é agitada por 2 horas a 0 °C e 16 horas em temperatura ambiente. O solvente é removido a vácuo, e água é adicionada ao resíduo. O produto é extraído em EtOAc, seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e o solvente é removido a vácuo para proporcionar um óleo amarelo. Cromatografia por cintilação ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc /  
10 MeOH) produz éster metílico de ácido éster metílico de ácido 3-cloro-5-metóxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etóxi]-benzoico como um sólido laranja.

### Etapa 3

Uma solução de éster metílico de ácido 3-cloro-5-metóxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etóxi]-benzoico (3,7 g, 10,7 mmol) em NaOH a 2 N (20  
15 ml) e THF (40 ml) é aquecida em refluxo por 1 hora. A mistura da reação é lavada com  $\text{Et}_2\text{O}$ . A fase aquosa é concentrada a vácuo, e água (50 ml) é adicionada. O pH é ajustado para 3 a 4 usando HCl a 2 N. A esta solução é adicionado DOWEX 50WX4 (previamente lavado com MeOH, HCl a 2 N e água), e a mistura resultante é agitada em temperatura ambiente por 1 hora.  
20 A resina é filtrada, lavada com água, e o produto é liberado da resina por lavagem com MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$ . A solução é concentrada a vácuo, diluída com DCM e MeOH, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e o solvente é removido a vácuo para produzir o composto do título como um sólido creme claro.

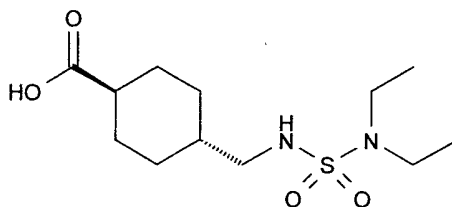
### Intermediário BE





A uma solução agitada de dietil amina (500 ml, 4,8 mol) em Et<sub>2</sub>O (1200 ml) é adicionado sulfúrio clorato (177,3 ml, 2,19 mol) sobre 80 minutos a -15 °C. A reação é agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas. Et<sub>2</sub>O (1000 ml) é adicionado e o sólido branco presente é removido por filtração, e  
5 lavado com Et<sub>2</sub>O (2000 ml). Os filtrados combinados são concentrados sob pressão reduzida para produzir como um óleo incolor.

### Etapa 2



A uma solução agitada de ácido carboxílico de *trans*-4-(aminometil)-ciclo-hexano (10 g, 63,6 mmol) em NaOH a 1 N (153 ml) é adicionado (10,91 g, 63,6 mmol) e a mistura resultante é agitada em temperatura ambiente por 15 horas. A reação é resfriada até 10 °C e solução conc. de HCl (15 ml) é adicionada e a mistura é agitada por 10 minutos nesta temperatura. Formam-se cristais brancos os quais são isolados por filtração e lavados com Et<sub>2</sub>O (40 ml) para produzir o composto do título.

### 15 Intermediário BF

#### Ácido 3-(3-fenil-isoxazol-5-il)-propionico

Este composto é preparado conforme descrito por G. S. d'Alcontres; C Caristi; A Ferlazzo; M Gattuso, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, (1976) 16, 1694.

### 20 Intermediário BG

#### 3-(4-Cloro-fenoximetil)-benzilamina

Este composto é preparado conforme descrito na Patente dos Estados Unidos No. US 2008200523.

### Intermediário BH

### 25 2-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-ethóxi]-fenil}-etilamina

### Etapa 1

Uma suspensão de Cianeto de 4-hidroxibenzil (7,9 g, 59,57 mmol), 1-(2-Bromo-etil)-4-fluoro-benzeno (17,4 g, 71,48 mmol), carbonato de potássio (19,8 g, 143 mmol) e iodeto de sódio (2,68 g, 17,87 mmol) em acetonitrilo (120 ml) é aquecida em refluxo por 44 horas. A mistura da reação é resfriada e filtrada e o solvente é removido a vácuo para produzir um óleo escuro marrom. Cromatografia por cintilação (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/ iso-hexano) produz {4-[2-(4-Fluoro-fenil)-ethóxi]-fenil}-acetonitrilo como um óleo amarelo.

### Etapa 2

Solução a 2 N de NaOH (45,2 ml, 90,3 mmol) é adicionada a uma solução de {4-[2-(4-Fluoro-fenil)-ethóxi]-fenil}-acetonitrilo (3,29 g, 12,9 mmol) em EtOH (45,2 ml) seguida por Liga de Al-Ni (2,5 g) e a mistura da reação resultante é agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A mistura da reação é filtrada e o EtOH é removido a vácuo. O produto é extraído em DCM (2 x 80 ml), seco (MgSO<sub>4</sub>) e o solvente é removido a vácuo para produzir o composto do título como um óleo amarelo.

### Intermediário BI

#### 2-(4,6-Dimetil-1H-indol-3-il)-etilamina

Este composto é preparado conforme descrito na patente europeia No. EP 620222

### Intermediário BJ

#### 2-[4-(4-Fenil-butóxi)-fenil]-etilamina

Este composto é preparado conforme descrito na publicação de patente internacional No. WOP 2004016601

### Intermediário BK

#### Cloreto de 4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetóxi)-benzenosulfonila

Este composto é preparado conforme descrito em na patente internacional No. WO 2005026134

### Intermediário BL

#### Cloreto de 2-fenil-3H-benzoimidazole-5-sulfonila

Este composto é preparado conforme descrito na patente europeia No. EP 1205475

Intermediário BM4-Aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilaminaEtapa 1

1-(1-Fenil-etil)-piperidin-4-ona é preparada de acordo com o procedimento descrito à página 525 de *J. Org. Chem.* 1991, 56(2), 513-528.

A uma mistura de 1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ona (10,9 g, 53,6 mmol), cloreto de amônio (4,3 g, 80,4 mmol) e solução aquosa a 30% de amônia (30 ml) em água (30 ml) em temperatura ambiente é adicionado cianeto de sódio (4,0 g, 81,6 mmol) em porções. A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 18 horas, em seguida diluída com água e extraída com DCM. A fase orgânica é lavada com salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada a vácuo para obter 4-Amino-1-(1-fenil-etil)-piperidina-4-carbonitrilo como um óleo marrom; [M+H]<sup>+</sup> 230,

Etapa 2

4-Aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina é preparada de modo análogo ao Intermediário U por substituição de éster terc-butílico de ácido 4-amino-4-ciano-piperidina-1-carboxílico na Etapa 1 com 4-amino-1-(1-fenil-etil)-piperidina-4-carbonitrilo; [M+H]<sup>+</sup> 234.

Intermediário BN20 4-Aminometil-1-(4-metóxi-benzil)-piperidin-4-ilamina

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário BM por substituição de 1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ona com 1-(4-metoxibenzil)piperidin-4-ona na etapa 2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,46-1,64 (4H, m), 2,38-2,55 (4H, m), 2,67 (2H, s), 3,26 (2H, s), 4,08 (3H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,2 Hz).

Intermediário BO4-Aminometil-1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-ilaminaEtapa 1

A uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-aminometil-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidina-1-carboxílico (Intermediário U, Etapa 2) (5,0 g, 15,4 mmol) em DCM (50 ml) a 0 °C é adicionado piridina (10 ml) seguida por anidrido trifluoroacético (3,5 ml, 25,3 mmol) e a mistura da

reação é agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura da reação é diluída com DCM, lavada com salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada a vácuo. O resíduo obtido é dissolvido em éter dietílico e re-precipitado adicionando éter de petróleo. A mistura de solvente é decantada e o sólido é seco a vácuo para proporcionar éster terc-butilico de ácido 4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico; [M+H]<sup>+</sup> 420,

#### Etapa 2

A uma solução de éster terc-butilico de ácido 4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (5,25 g, 12,5 mmol) em dioxana (50 ml) é adicionado 4 M de HCl em dioxana (15 ml) e a mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura da reação é concentrada a vácuo e o sólido acinzentado obtido dissolvido na quantidade mínima de MeOH e re-precipitado adicionando éter dietílico. A mistura de solvente do sobrenadante é decantada e o produto é lavado de novo com éter dietílico e seco a vácuo para proporcionar cloridreto de 2,2,2-trifluoro-N-{4-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-piperidin-4-il}-acetamida; [M+H]<sup>+</sup> 322.

#### Etapa 3

A uma suspensão de NaH (170 mg de uma dispersão a 60% em óleo mineral, 4,25 mmol) em DMF anídrico (20 ml) é adicionado cloridreto de 2,2,2-trifluoro-N-{4-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-piperidin-4-il}-acetamida) (500 mg, 1,4 mmol) seguido por bromidreto de 4-bromometilpiridina (350 mg, 1,4 mmol). A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura da reação é extinta com solução sat. de NH<sub>4</sub>Cl e é concentrada a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna (alumina básica, MeOH/DCM) para obter 2,2,2-Trifluoro-N-[1-piridin-4-ilmetil-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidin-4-ilmetil]-acetamida como sólido acinzentado; [M+H]<sup>+</sup> 413

#### Etapa 4

A uma solução de 2,2,2-trifluoro-N-[1-piridin-4-ilmetil-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidin-4-ilmetil]-acetamida (200 mg, 0,49 mmol) em

- MeOH (10 ml) é adicionado 30% de solução aquosa de amônia (10 ml) e a mistura da reação é agitada a 60 °C por 3 h. A mistura da reação é concentrada a vácuo para obter 4-Aminometil-1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-ilamina como um óleo gomoso incolor que é usado sem purificação adicional; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,63-1,77 (4H, m), 2,45-2,54 (4H, m), 2,49 (2H, s), 3,57 (3H, s), 7,30 (2H, d, J = 5,5 Hz), 8,68 (2H, d, J = 5,5 Hz).

Intermediário BP

4-Aminometil-1-(3-fenil-propil)-piperidin-4-ilamina

- Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário BO por substituição de -bromidreto de bromometilpiridina (Etapa 3) com 1-bromo-3-fenilpropano; [M+H]<sup>+</sup> 248

Intermediário BQ

4-Aminometil-1-ciclo-hexilmetil-piperidin-4-ilamina

- Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário BO por substituição de -bromidreto de bromometilpiridina (Etapa 3) com brometo de ciclo-hexilmetil. Este intermediário é usado bruto na preparação do Exemplo 250.

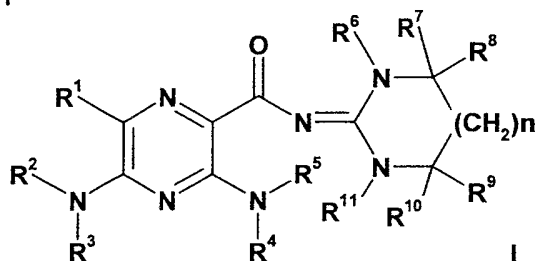
Intermediário BR

- Éster terc-butílico de ácido 3-amino-3-aminometil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário BM por substituição de 1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ona (Etapa 1) com *N*-Boc-nortropinona; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,40 (9H, s), 1,63-1,85 (8H, m), 2,79 (2H, s), 4,06 (2H, s).

## REIVINDICAÇÕES

## 1. Composto de Fórmula I:



ou solvatos, hidratos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

- 5  $R^1$  é H, halogênio, grupamento  $C_1$ - $C_8$ -alquila,  $C_1$ - $C_8$ -haloalquila,  $C_1$ - $C_8$ -haloalcóxi,  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocíclico, nitro, ciano, um grupamento de  $C_6$ - $C_{15}$  membros carbocíclico aromático, ou um grupamento  $C_1$ - $C_8$ -alquila substituída por um grupamento de  $C_6$ - $C_{15}$  membros carbocíclico aromático;

- 10  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são cada um selecionados de modo independente entre H e  $C_1$ - $C_6$  alquila;

- 15  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são cada um selecionados de modo independente entre H;  $SO_2R^{16}$ ; aril opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $C_3$ - $C_{10}$  carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; grupamento  $C_3$ - $C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z;  $C_1$ - $C_8$  alquil opcionalmente substituído por um grupamento aril o qual é opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z, um grupamento  $C_3$ - $C_{10}$  carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z ou um grupamento  $C_3$ - $C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou é representado pela fórmula 2:

$-(C_0$ - $C_6$  alquilenos)-A-( $C_0$ - $C_6$  alquilenos)-B-(X- $R^{12}$ )<sub>q</sub>- $R^{22}$ , em que os grupamentos alquilenos são opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;

- 25 ou  $R^6$  e  $R^7$  junto com os átomos aos quais eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados entre N, O e S, e o grupamento heterocíclico sendo opcionalmente substituído por

um ou mais grupamentos Z;  $\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ; grupamento  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2;

ou  $\text{R}^7$  e  $\text{R}^8$  junto com o átomo de carbono ao qual eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 10 membros carbocíclico ou um grupamento de 3 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamentos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ; grupamento  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2;

ou  $\text{R}^9$  e  $\text{R}^{10}$  junto com o átomo de carbono ao qual eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 10 membros carbocíclico ou um grupamento de 3 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamentos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ; grupamento  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2;

ou  $\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  junto com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 10 membros cicloalquil ou um grupamento de 3 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamentos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ; grupamento  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento

C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> carbocíclico; um grupamento C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2;

- ou R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> junto com os átomos aos quais eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados entre N, O e S, e o grupamento heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>; grupamento C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> carbocíclico; um grupamento C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2;

- A é selecionado entre uma ligação, -NR<sup>13</sup>(SO<sub>2</sub>)-, -(SO<sub>2</sub>)NR<sup>13</sup>-, -(SO<sub>2</sub>)-, -NR<sup>13</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>13</sup>-, -NR<sup>13</sup>C(O)NR<sup>14</sup>-, -NR<sup>13</sup>C(O)O-, -NR<sup>13</sup>-, C(O)O, OC(O), C(O), O e S;

- B é selecionado entre uma ligação, -( grupamento C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquênil)-, -( grupamento C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquínil)-, -NH-, arila, O-arila, NH-arila, um grupamento C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> carbocíclico e um grupamento de 3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, em que os grupamentos arila, carbocíclico e heterocíclico são cada um opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;

- X é selecionado entre uma ligação, -NR<sup>15</sup>(SO<sub>2</sub>)-, -(SO<sub>2</sub>)NR<sup>15</sup>-, -(SO<sub>2</sub>)-, -NR<sup>15</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>15</sup>-, -NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>17</sup>-, -NR<sup>15</sup>C(O)O-, -NR<sup>15</sup>-, C(O)O, OC(O), C(O), O e S;

- R<sup>12</sup> é selecionado entre C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilenos, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquênilenos, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil-, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilenos-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil-, e -aril-, em que os grupamentos alquilenos, cicloalquil e aril são opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;

- R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> e R<sup>17</sup> são cada um selecionados de modo independente entre H e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>16</sup> é selecionado entre C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, arila e um grupamento de

3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S;

Z é selecionado de modo independente entre OH, arila, O-arila, C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> araquila, O-C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> araquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, NR<sup>19</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>21</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, (SO<sub>2</sub>)R<sup>20</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)R<sup>20</sup>, C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>18</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)OR<sup>20</sup>, NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)R<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, OR<sup>19</sup>, oxo, CN, NO<sub>2</sub>, e halogênio, em que os grupamentos alquila, alcóxi, araquil e aril são cada um opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados entre OH, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquil e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi;

R<sup>18</sup> e R<sup>20</sup> são cada um selecionados de modo independente entre H e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>19</sup> e R<sup>21</sup> são cada um selecionados de modo independente entre H; C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila; (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-aril opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos selecionados entre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi e halogênio; grupamento (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-de 3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos selecionados entre halogênio, oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila; (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-O-arila opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos selecionados entre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi e halogênio; e grupamento (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-O-de 3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos selecionados entre halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil e C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila; em que os grupamentos alquila e alcóxi são opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila)<sub>2</sub>; ou

R<sup>19</sup> e R<sup>20</sup> junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão fixados formam um grupamento de 5 a 10 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados entre N, O e S, o grupamento heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados entre OH; halogênio; arila; grupamen-

to de 5 a 10 membros heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S;  $S(O)_2$ -arila;  $S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$  alquila;  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio;  $C_1$ - $C_6$  alcóxi opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos OH ou  $C_1$ - $C_4$  alcóxi; e  $C(O)OC_1$ - $C_6$  alquila, em que os grupamentos substituintes arila e heterocíclico são os próprios opcionalmente substituídos por  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_1$ - $C_6$  haloalquila ou  $C_1$ - $C_6$  alcóxi;

$R^{22}$  é selecionado entre H, halogênio,  $C_1$ - $C_8$  alquila,  $C_1$ - $C_8$  alcóxi, arila, O-arila,  $S(O)_2$ -arila,  $S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$  alquila,  $S(O)_2NR^{23}R^{24}$ ,  $NHS(O)_2NR^{23}R^{24}$ , um grupamento  $C_3$ - $C_{14}$  carbocíclico, um grupamento de 3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e grupamento O-(de 3 a 14 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S), em que os grupamentos alquila, arila, carbocíclico e heterocíclico são cada um opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;

$R^{23}$  e  $R^{24}$  são cada um selecionados de modo independente entre H,  $C_1$ - $C_8$  alquil e  $C_3$ - $C_8$  cicloalquila; ou

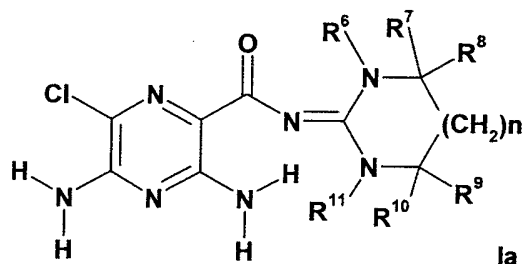
$R^{23}$  e  $R^{24}$  junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados formam um grupamento de 5 a 10 membros heterocíclico, opcionalmente incluindo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados entre N, O e S, em que o grupamento heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z;

$n$  é 0, 1 ou 2;

$o$  e  $p$  são cada um de modo independente um inteiro de 0 a 6; e  $q$  é 0, 1, 2 ou 3;

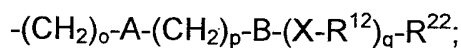
com a condição de que quando  $n$  é 0, no mínimo um de  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  é diferente de H.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula



em que

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são cada um selecionados de modo independente entre H;  $SO_2R^{16}$ ; arila opcionalmente substituída por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $C_3-C_{10}$  carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; grupamento  $C_3-C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z;  $C_1-C_8$  alquila opcionalmente substituído por um grupamento arila opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z, um grupamento  $C_3-C_{10}$  carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z ou um grupamento  $C_3-C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou é representado pela fórmula 2a:



ou  $R^7$  e  $R^8$  junto com o átomo de carbono ao qual eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 7 membros carbocíclico ou um grupamento de 3 a 7 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamentos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $SO_2R^{16}$ ; grupamento  $C_6-C_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $C_3-C_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $C_3-C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2a;

ou  $R^9$  e  $R^{10}$  junto com o átomo de carbono ao qual eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 7 membros carbocíclico ou um grupamento de 3 a 7 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamentos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou

mais grupamentos Z;  $\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ; grupamento  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela  
 5 fórmula 2a;

ou  $\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  junto com os átomos de carbono aos quais eles estão fixados formam um grupamento de 3 a 7 membros cicloalquila ou um grupamento de 3 a 7 membros heterocíclico, o grupamento heterocíclico incluindo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, e os grupamentos carbocíclico e heterocíclico sendo opcionalmente substituídos por um ou  
 10 mais grupamentos Z;  $\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ; grupamento  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  carbocíclico; um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado  
 15 pela fórmula 2a;

A é selecionado entre uma ligação,  $-\text{NR}^{13}(\text{SO}_2)-$ ,  $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{13}-$ ,  $-(\text{SO}_2)-$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}-$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}-$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{13}-$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})$ , O e S;

B é selecionado entre uma ligação, arila, um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  carbocíclico e um grupamento  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  heterocíclico, em que os anéis arila, carbocíclico e heterocíclico são opcionalmente substituídos por um ou mais  
 20 grupamentos Z;

X é selecionado entre uma ligação,  $-\text{NR}^{15}(\text{SO}_2)-$ ,  $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{15}-$ ,  $-(\text{SO}_2)-$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}-$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{15}-$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})$ , O e S;  
 25

$\text{R}^{12}$  é selecionado entre H,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquila,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cicloalquila,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquil-  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cicloalquila,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquil-arila e arila, em que os grupamentos alquila, cicloalquila e arila são opcionalmente substituídos por um ou  
 mais grupamentos Z;

$\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$  e  $\text{R}^{17}$  são cada um selecionados de modo independente entre H e  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila;  
 30

$\text{R}^{16}$  é selecionado entre  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquila, arila e um grupamento de

3 a 14 membros heterocíclico;

Z é selecionado de modo independente entre OH, arila, O-arila, C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> aralquila, O-C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> aralquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, NR<sup>19</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>21</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, (SO<sub>2</sub>)R<sup>20</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)R<sup>20</sup>, C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>,  
 5 NR<sup>19</sup>C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>18</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)OR<sup>20</sup>, NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)R<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, OR<sup>19</sup>, oxo, CN, NO<sub>2</sub>, e halogênio, em que os grupamentos alquila, alcóxi, aralquila e arila são cada um opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados entre OH, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquila e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi;

10 R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> e R<sup>20</sup> são cada um selecionados de modo independente entre H e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>21</sup> é selecionado entre C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, aril e um grupamento de 3 a 14 membros heterocíclico;

15 R<sup>22</sup> é selecionado entre H e C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila;

n é 0, 1 ou 2;

o e p são cada um de modo independente um inteiro de 0 a 6; e

q é 0, 1, 2 ou 3;

com a condição de que quando n é 0, no mínimo um de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> é diferente de H.

20 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

R<sup>6</sup> é selecionado entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila e (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-fenila, em que o grupamento fenila é opcionalmente substituído por OR<sup>20</sup>;

R<sup>20</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila; e

d é um inteiro de 1 a 5.

25 4. Composto, de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que

R<sup>7</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; e

30 R<sup>8</sup> é selecionado entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila; (CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-fenila, em que o grupamento fenila é opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos selecionados entre halo e OR<sup>21</sup>; (CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>COOR<sup>22</sup>; (CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, onde o grupamento alquila é opcionalmente substituído por 1 a 3 grupamentos selecionados entre OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila e fenila; e (CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-fenila;

$R^{21}$  é H ou  $C_1-C_6$  alquila, em que o grupamento alquila é opcionalmente substituído por 1 a 3 grupamentos selecionados entre OH e  $OC_1-C_3$  alquila;

$R^{22}$  é H ou  $C_1-C_3$  alquila;

5 e é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

f, g e h são cada um de modo independente um inteiro de 1 a 4;

e

i é 1 ou 2;

10 ou  $R^7$  e  $R^8$  junto com o átomo de carbono ao qual estão fixados formam um sistema de anel de 5 ou de 6 membros não aromático carbocíclico ou um sistema de anel de 5 ou de 6 membros não aromático heterocíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, os sistemas de anel sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos Z;  $SO_2R^{16}$ ; grupamento  $C_6-C_{15}$ -aromático carbocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; um grupamento  $C_3-C_{10}$  carbocíclico;

15 um grupamento  $C_3-C_{14}$  heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupamentos Z; ou um grupamento representado pela fórmula 2.

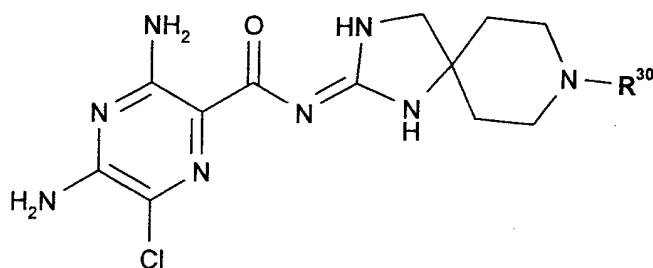
5. Composto, de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que

20  $R^9$  é H,  $C_1-C_6$  alquila ou fenila;

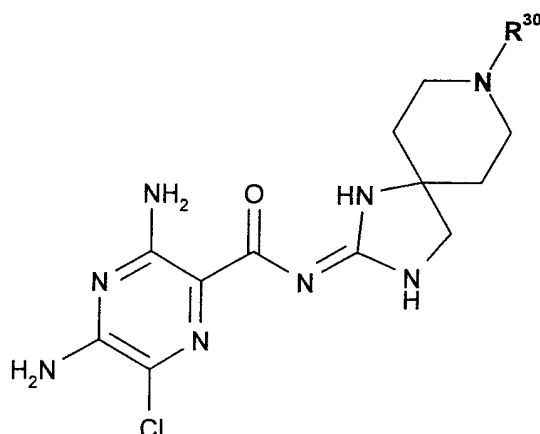
ou  $R^8$  e  $R^9$  junto com os átomos de carbono aos quais estão fixados formam um sistema de anel de 5, de 6 ou de 7 membros não aromático carbocíclico ou um sistema de anel de 5, de 6 ou de 7 membros não aromático heterocíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados entre

25 N, O e S, os sistemas de anel sendo opcionalmente substituídos por  $C_1-C_3$  alquila, halo ou benzila.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1 tendo a fórmula  
lb



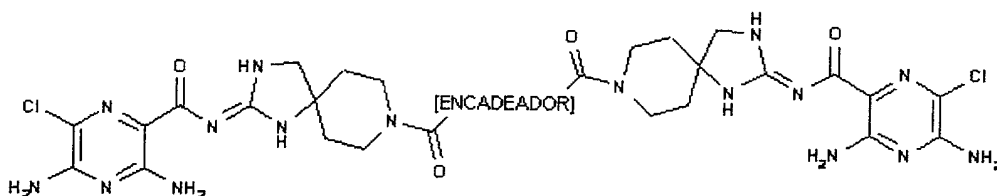
ou a fórmula Ic



em que  $R^{30}$  é  $-A-(C_0-C_6 \text{ alquilenos})-B-(X-R^{12})_q-R^{22}$

e A, B, X,  $R^{12}$ , q e  $R^{22}$  são conforme definido na reivindicação 1.

#### 7. Composto de Fórmula II



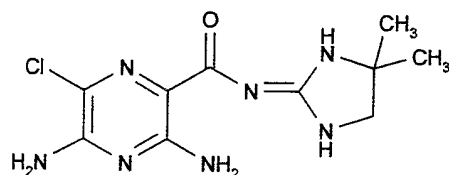
2

- 5 em que [ENCADEADOR] é selecionado entre  $C_1-C_6$  alquilenos,  $C_2-C_6$  alqueni-  
leno,  $C_2-C_6$  alquinileno, um grupamento de 5 a 10 membros carbocíclico,  
arila, e um grupamento de 5 a 10 membros heterocíclico contendo um ou  
mais heteroátomos selecionados entre N, O e S, os sistemas de anel sendo  
opcionalmente substituídos por um ou mais grupamentos  $Z^1$ ; e
- 10  $Z^1$  é selecionado de modo independente entre OH, arila, O-arila,  
benzila, O-benzila,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituído por um ou mais  
grupamentos OH,  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituído por um ou mais  
átomos de halogênio,  $C_1-C_6$  alcóxi opcionalmente substituído por um ou  
mais grupamentos OH ou  $C_1-C_4$  alcóxi,  $NR^{19}(SO_2)R^{21}$ ,  $(SO_2)NR^{19}R^{20}$ ,

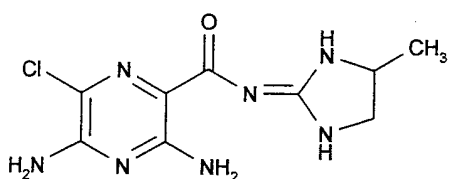
$(\text{SO}_2)\text{R}^{20}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{18}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $\text{SR}^{19}$ ,  $\text{OR}^{19}$ , oxo, CN,  $\text{NO}_2$ , e halogênio.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1 o qual é selecionado entre:

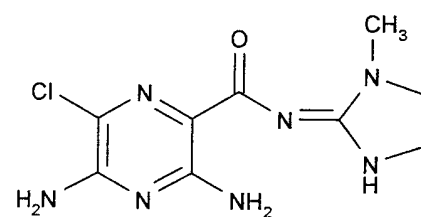
1



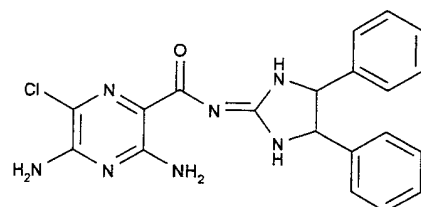
2



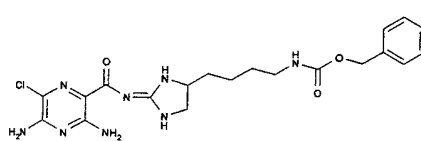
3



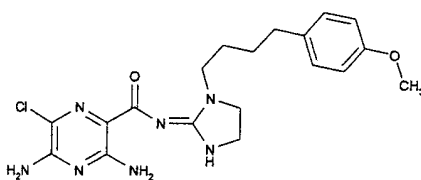
4



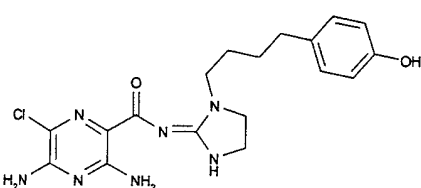
5



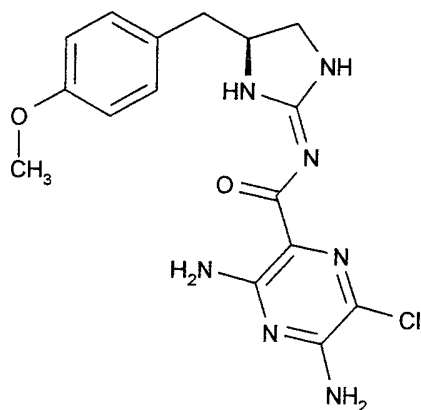
6



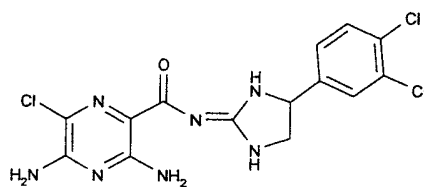
7



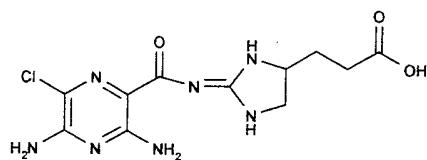
8



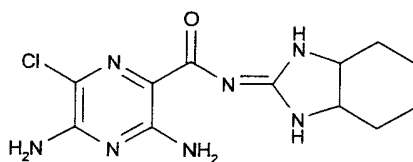
9



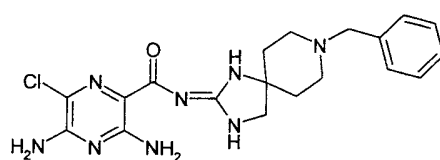
10



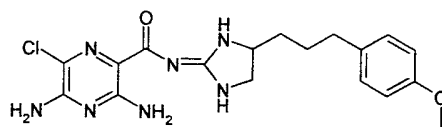
11



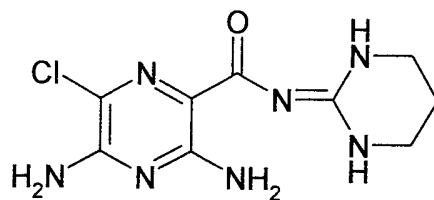
12



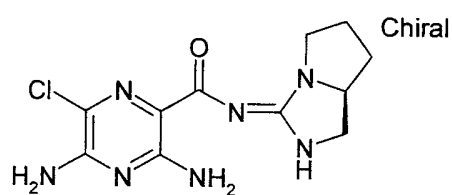
13



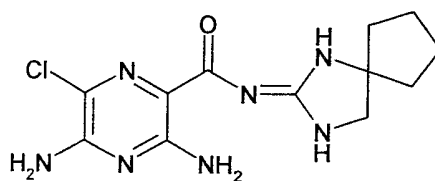
14



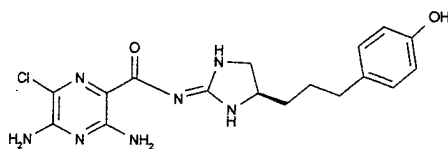
15



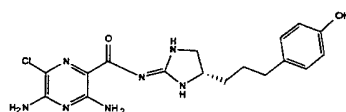
16



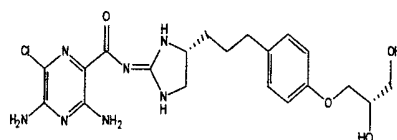
17



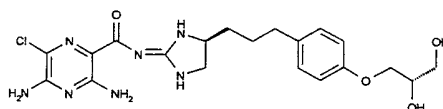
18



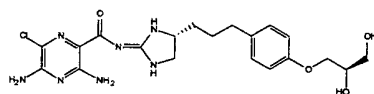
19



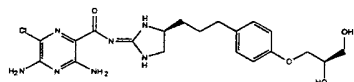
20



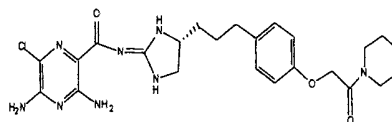
21



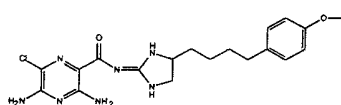
22



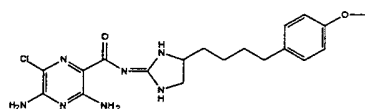
23



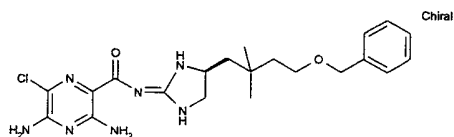
24



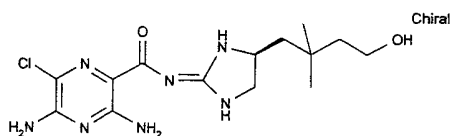
25



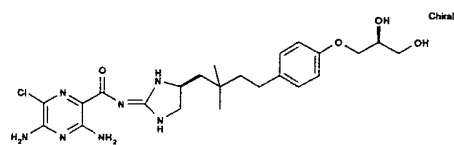
26



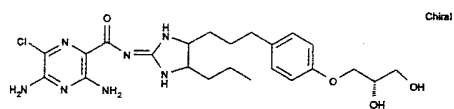
27



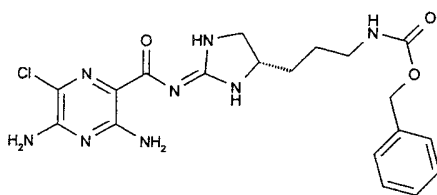
28



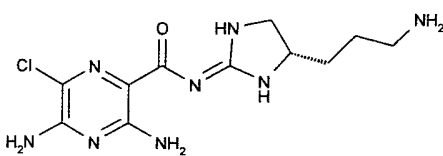
29



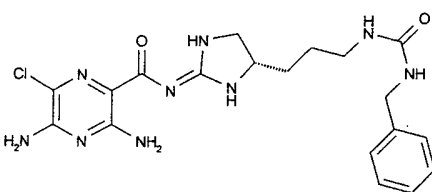
30



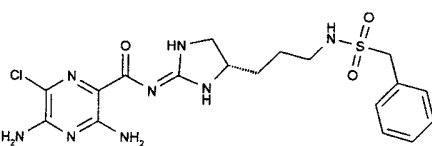
31



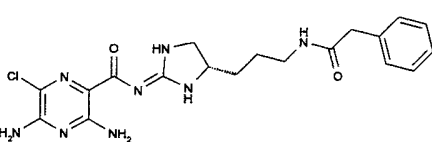
32



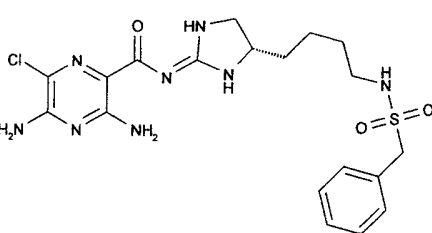
33



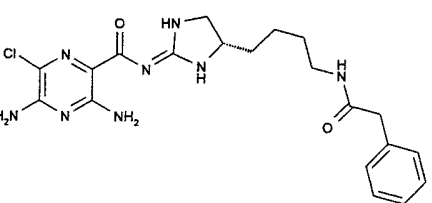
34



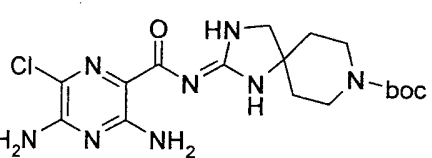
35



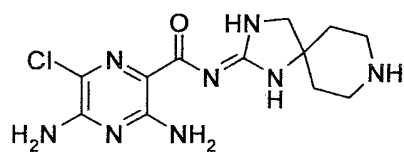
36



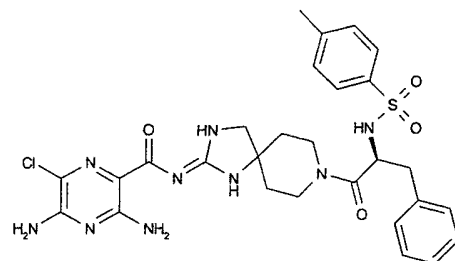
37



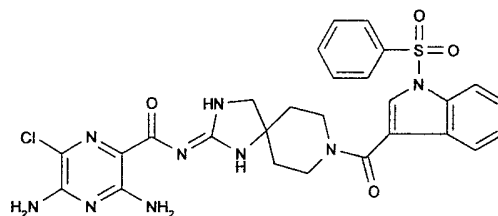
38



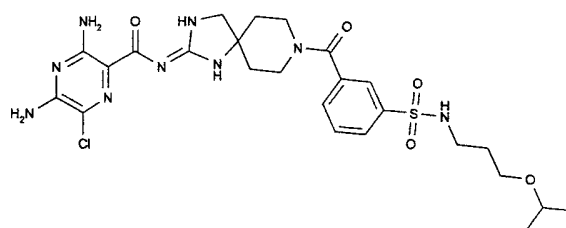
39



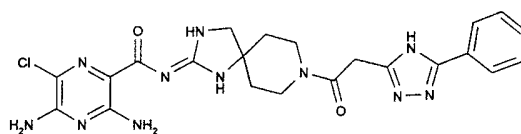
40



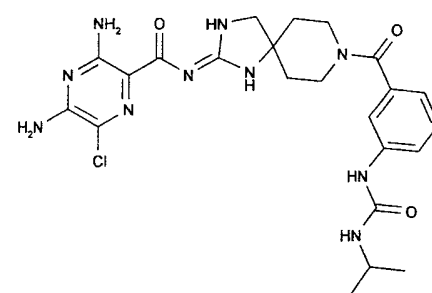
41



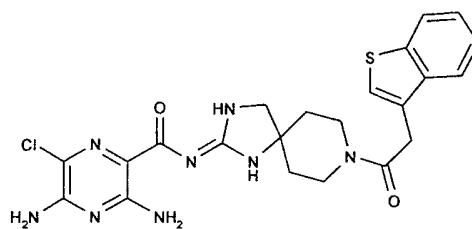
42



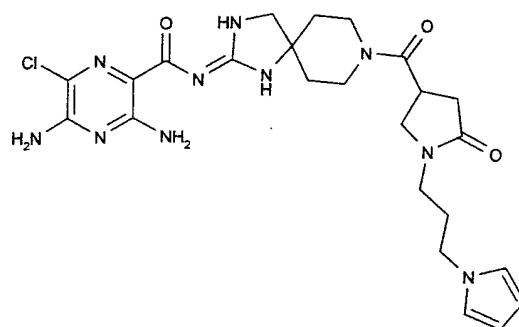
43



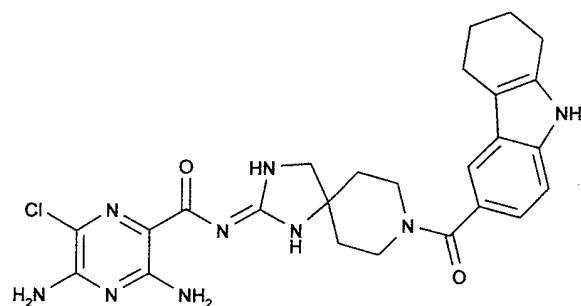
44



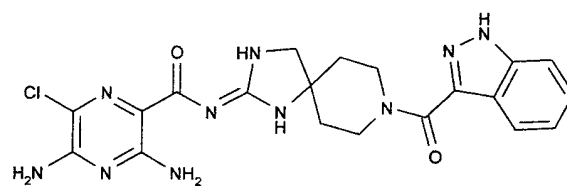
45



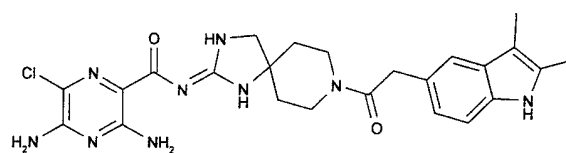
46



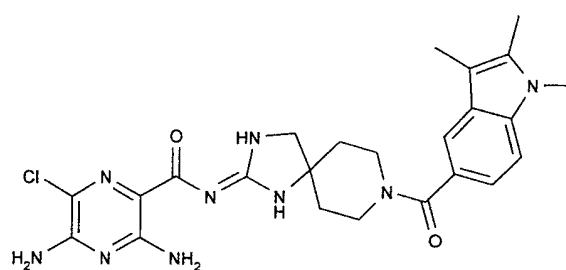
47



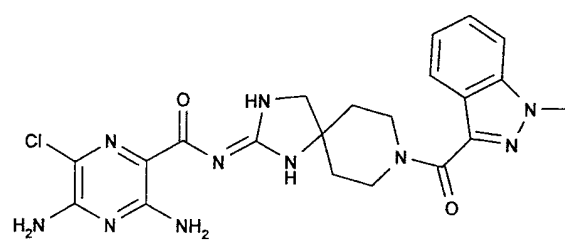
48



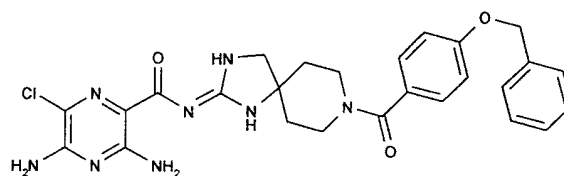
49



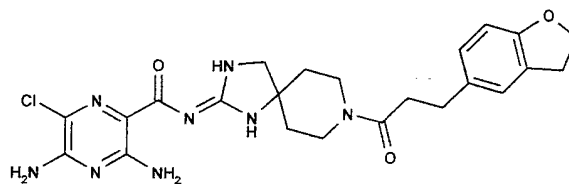
50



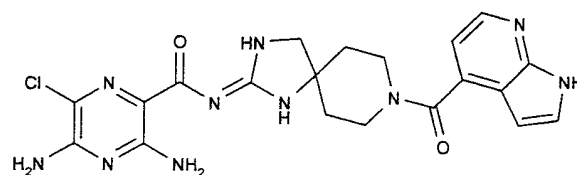
51



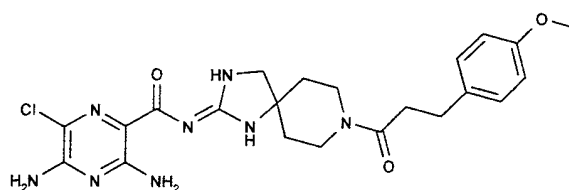
52



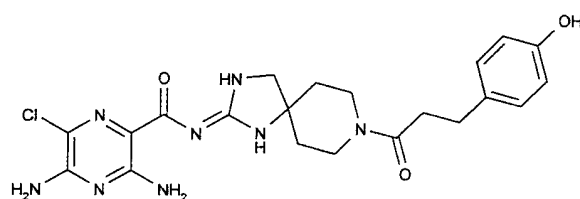
53



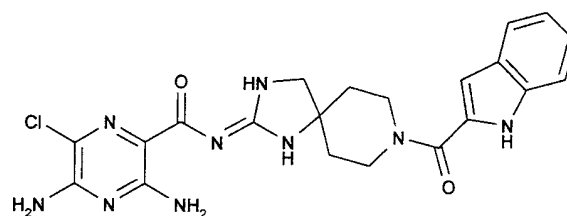
54



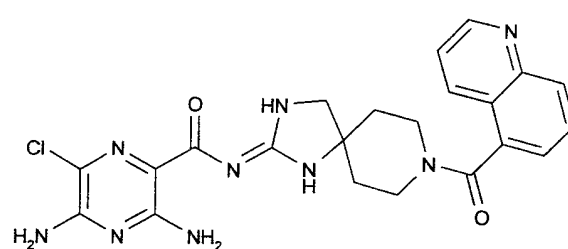
55



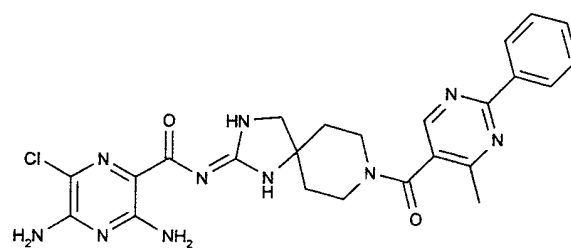
56



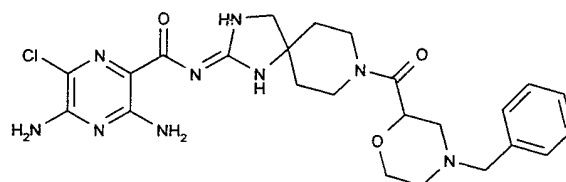
57



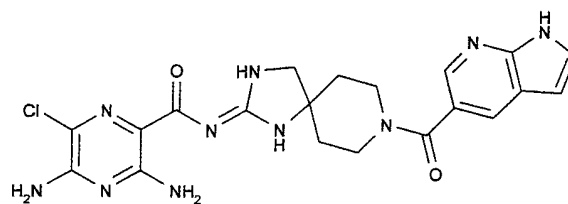
58



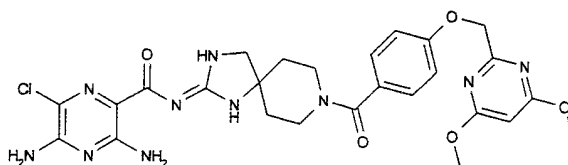
59



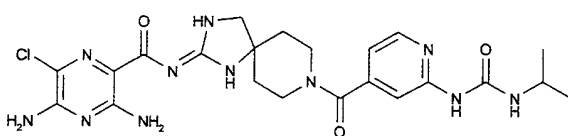
60



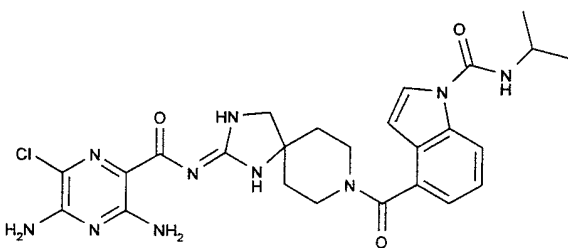
61



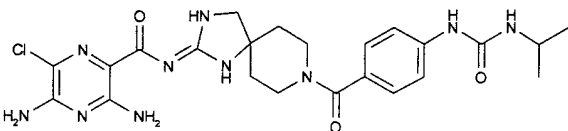
62



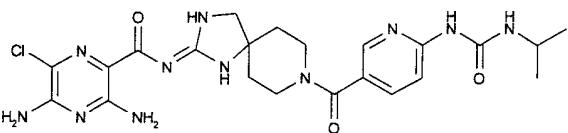
63



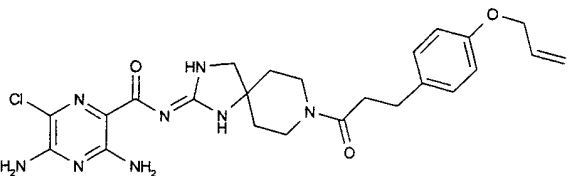
64



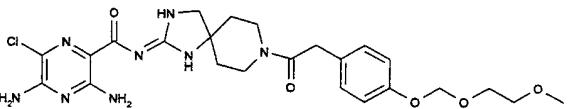
65



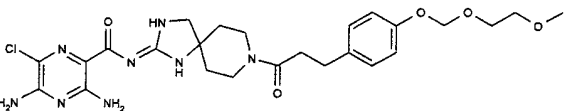
66



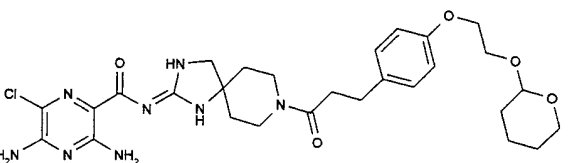
67



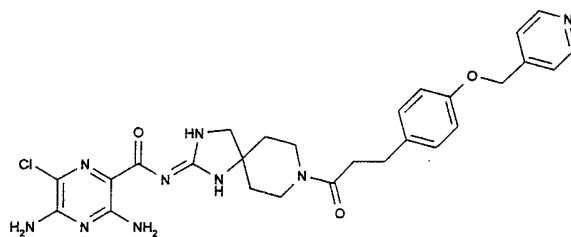
68



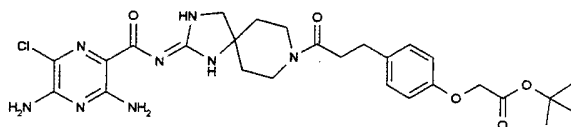
69



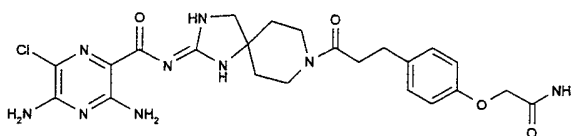
70



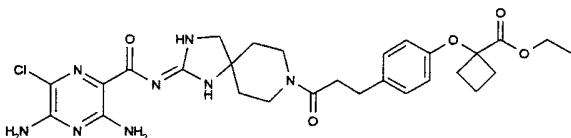
71



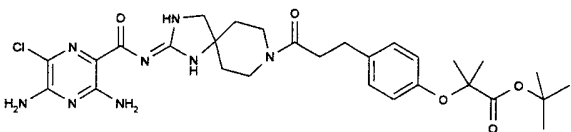
72



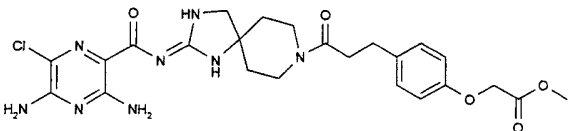
73



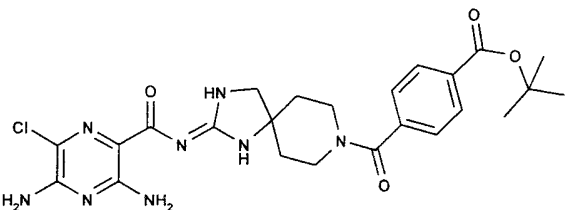
74



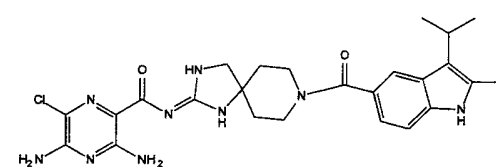
75



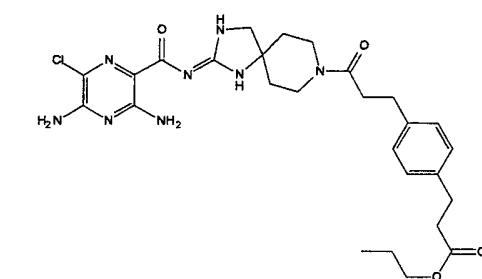
76



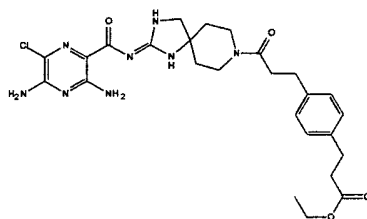
77



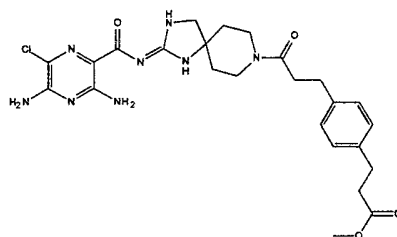
78



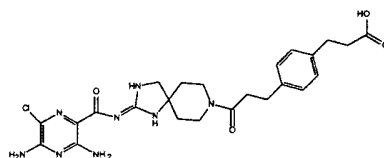
79



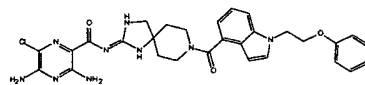
80



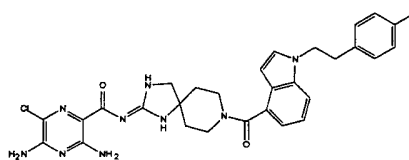
81



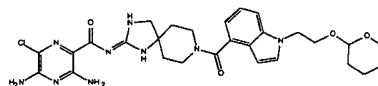
82



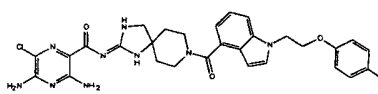
83



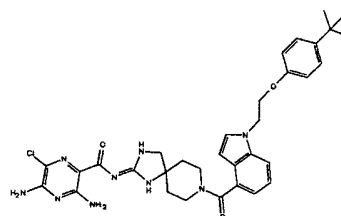
84



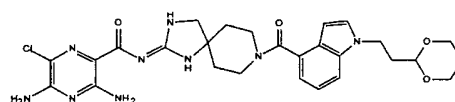
85



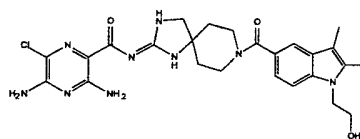
86



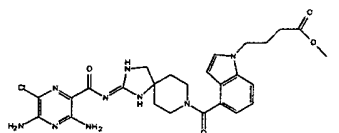
87



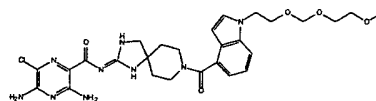
88



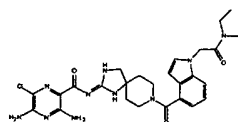
89



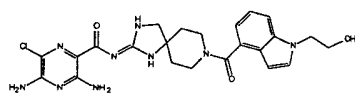
90



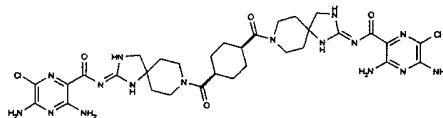
91



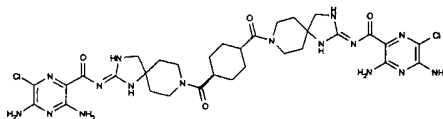
92



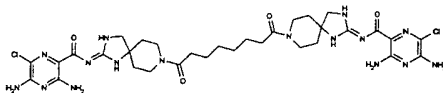
93



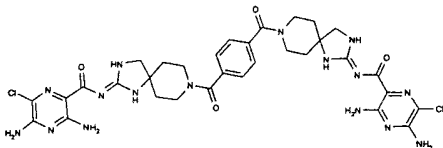
94



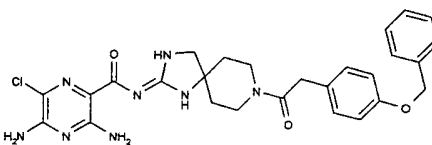
95



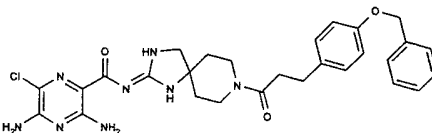
96



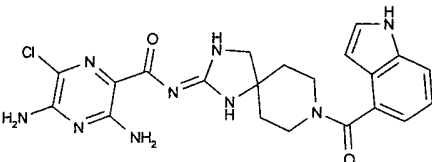
97



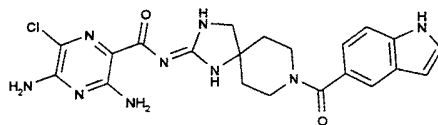
98



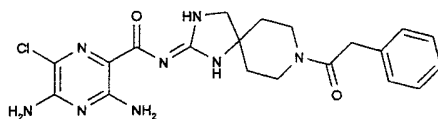
99



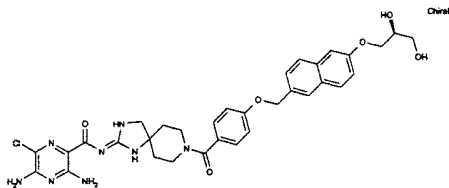
100



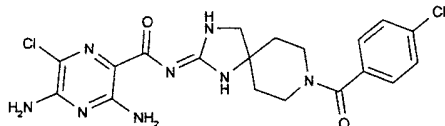
101



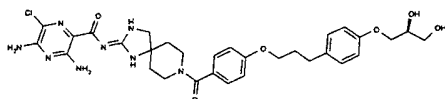
102



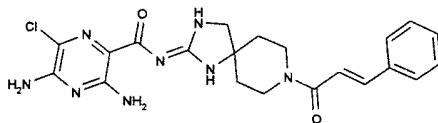
103



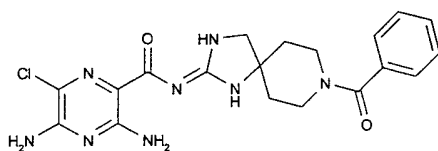
104



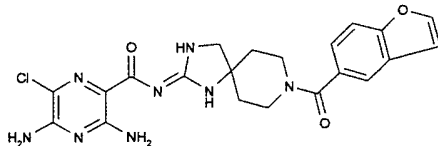
105



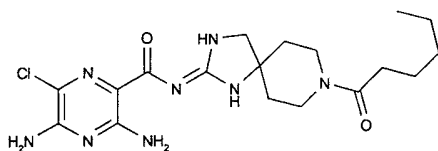
106



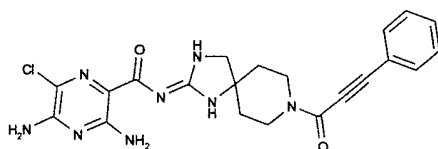
107



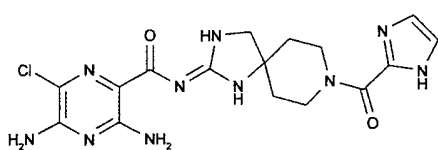
108



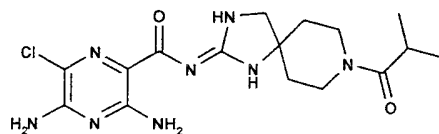
109



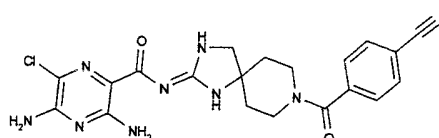
110



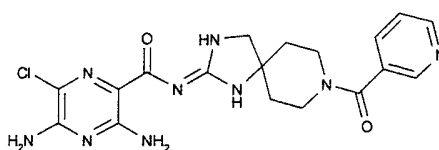
111



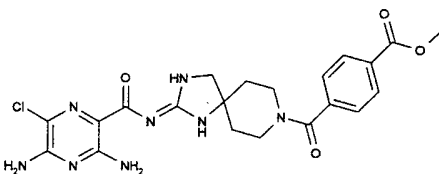
112



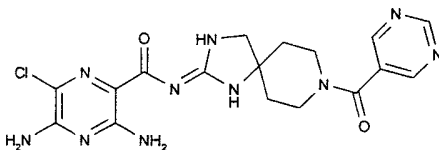
113



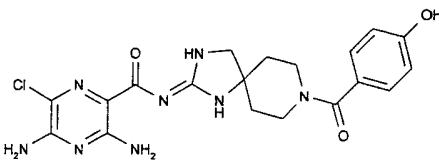
114



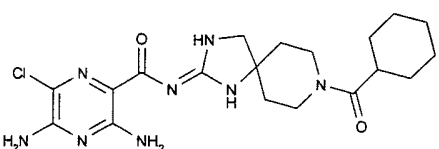
115



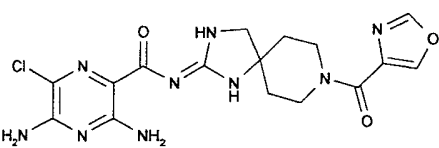
116



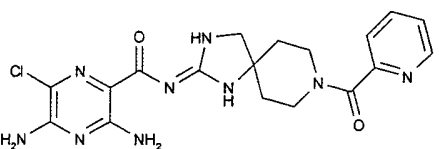
117



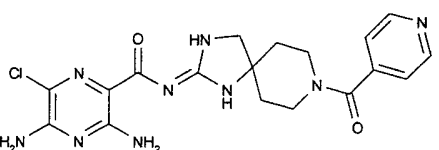
118



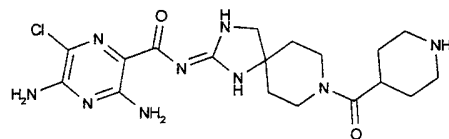
119



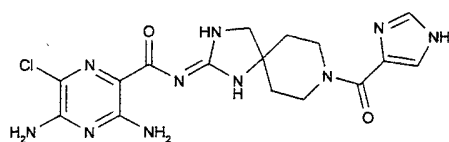
120



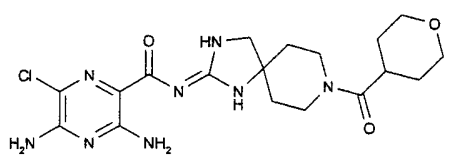
121



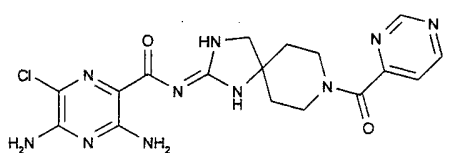
122



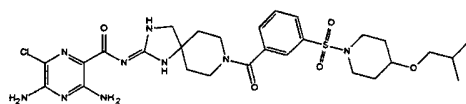
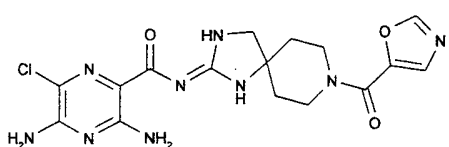
123



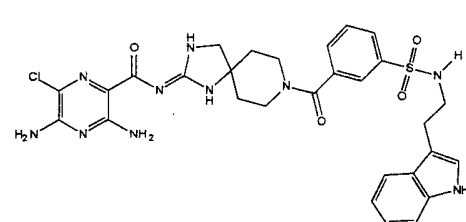
124



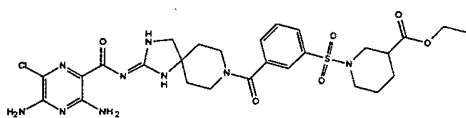
125



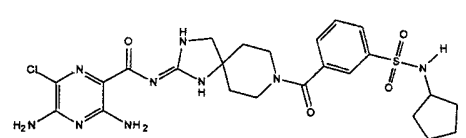
127



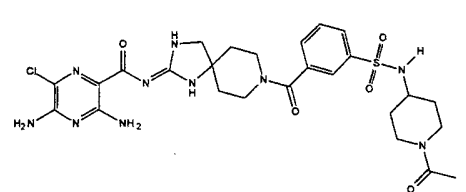
128



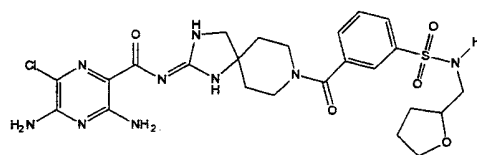
129



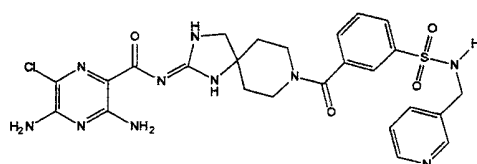
130



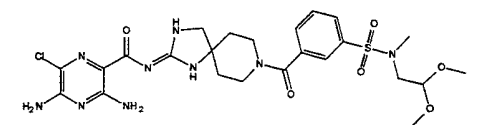
131



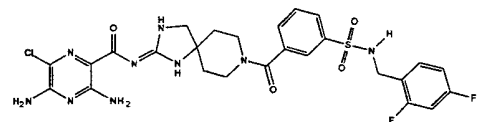
132



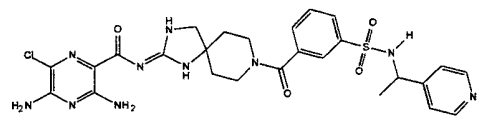
133



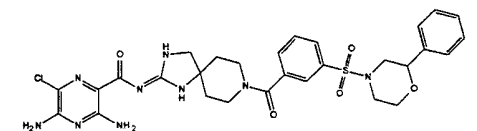
134



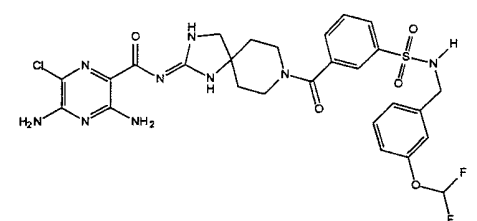
135



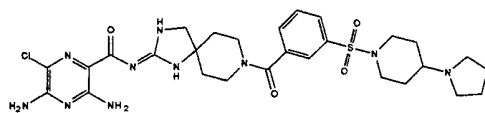
136



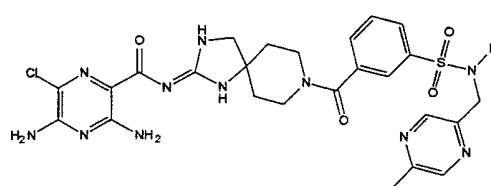
137



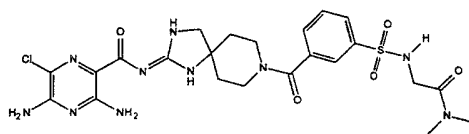
138



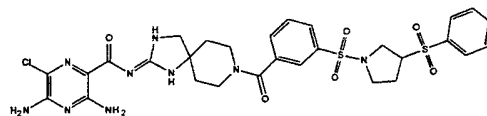
139



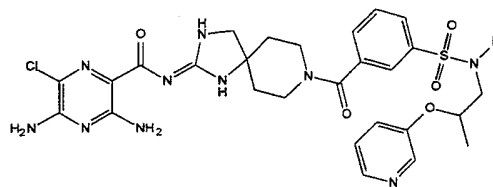
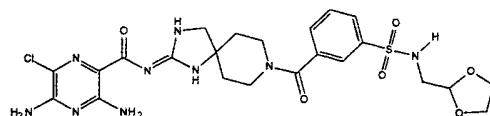
140



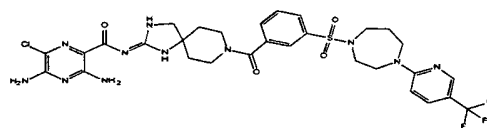
141



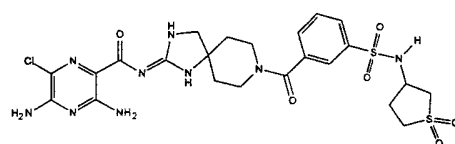
142



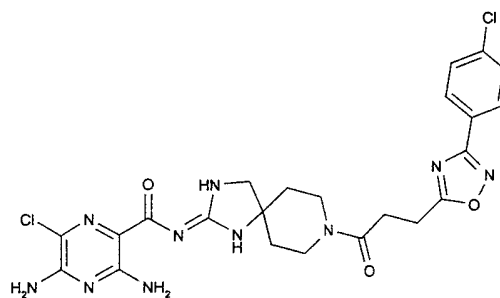
144



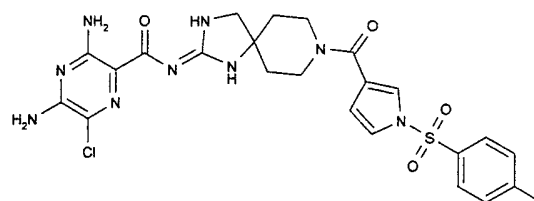
145



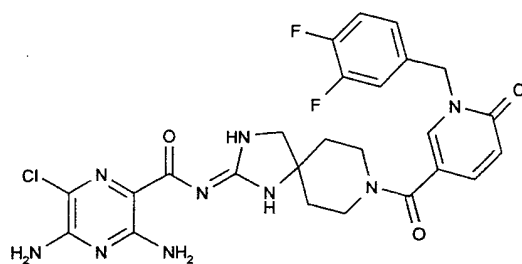
146



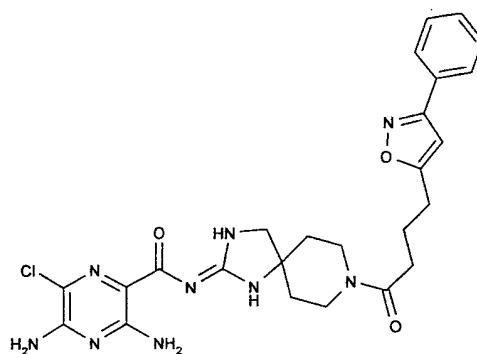
147



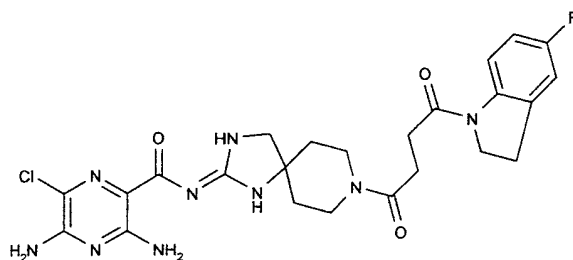
148



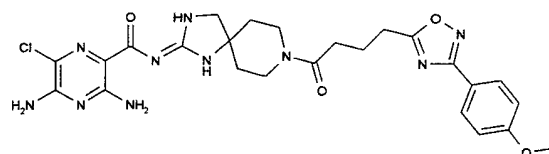
149



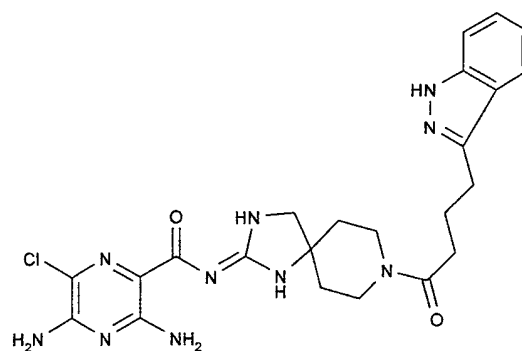
150



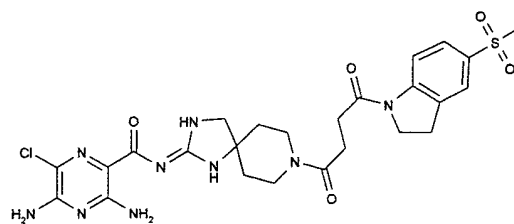
151



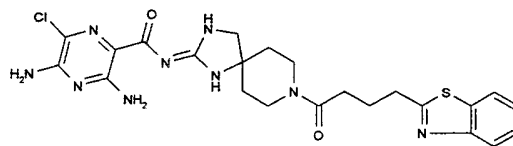
152



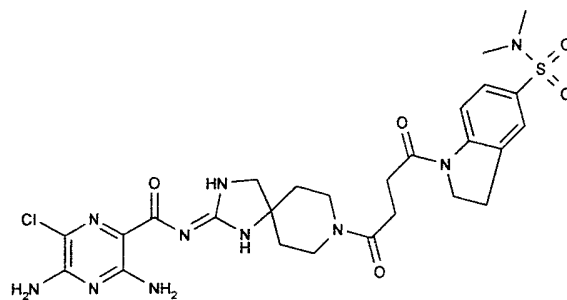
153



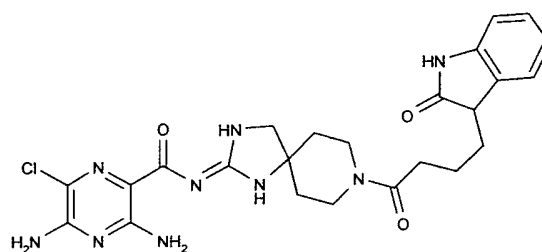
154



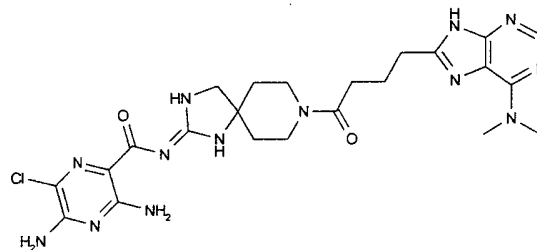
155



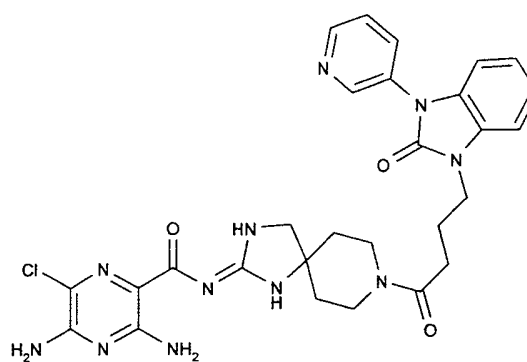
156



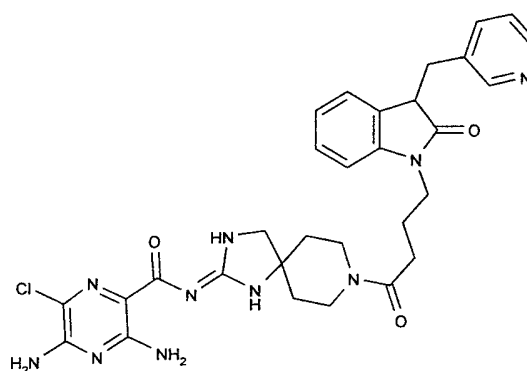
157



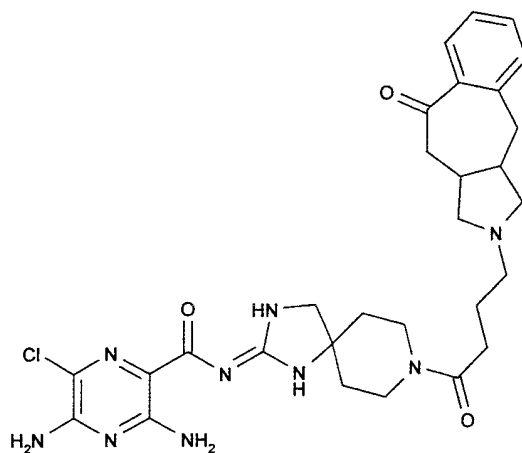
158



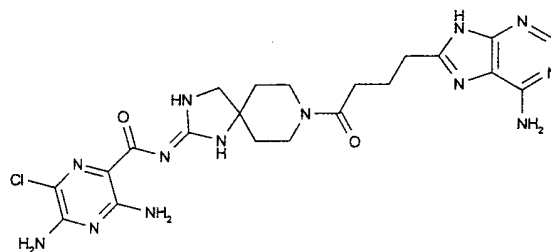
159



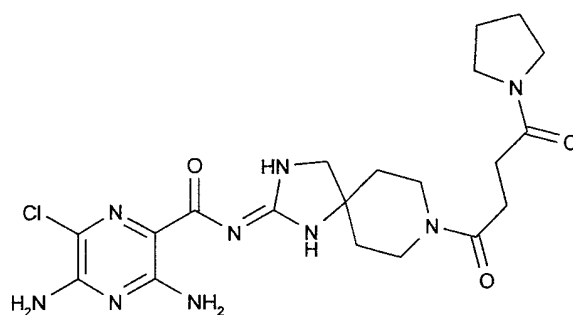
160



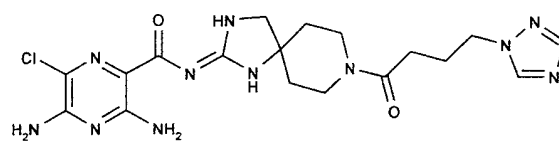
161



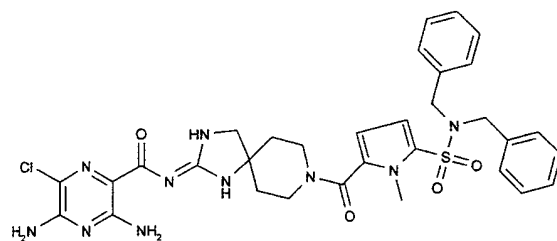
162



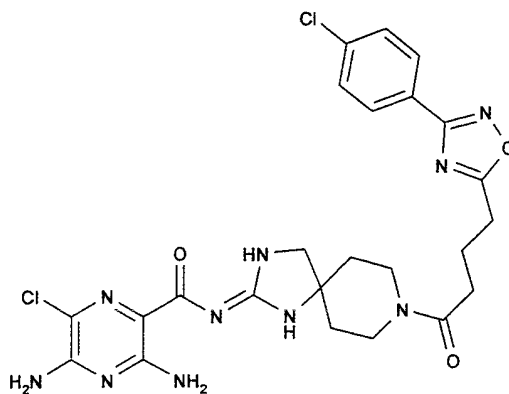
163



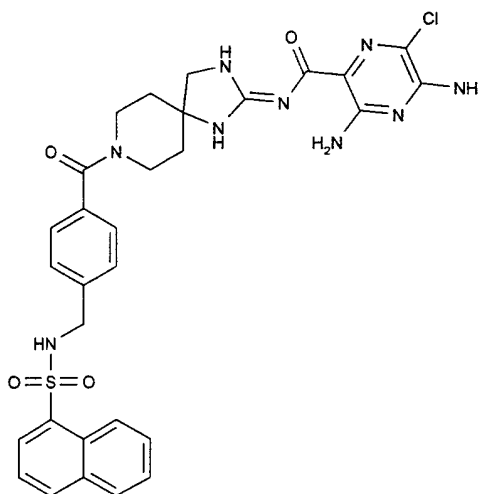
164



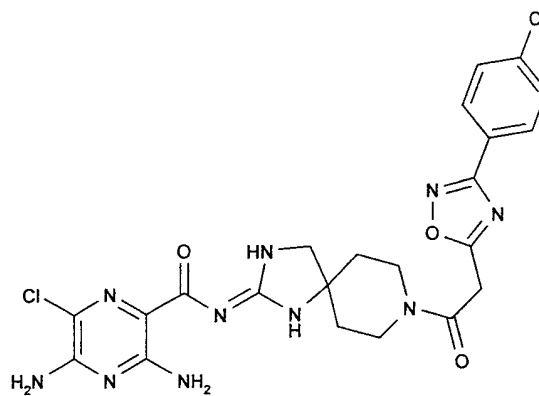
165



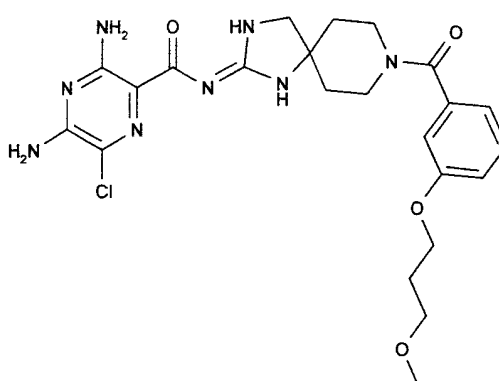
166



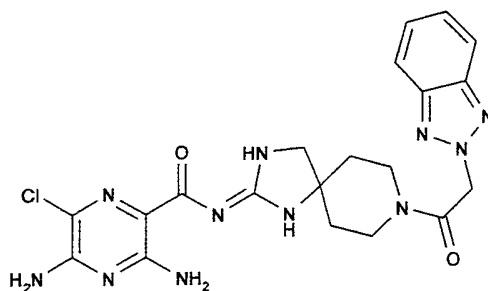
167



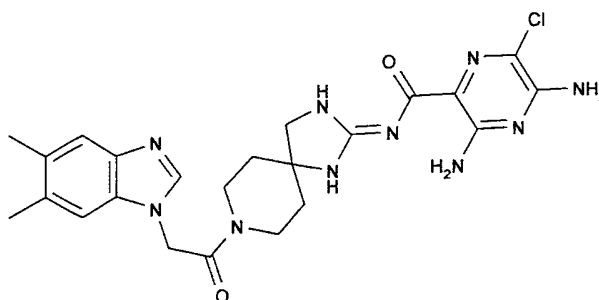
168



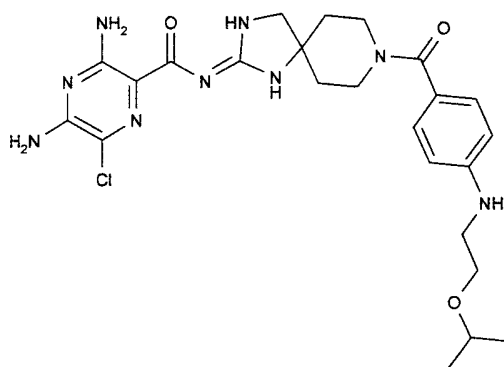
169



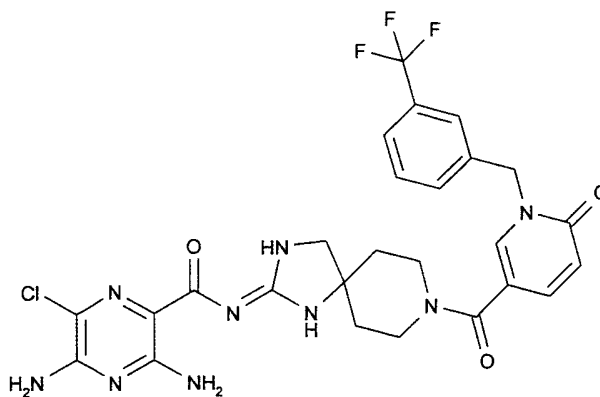
170



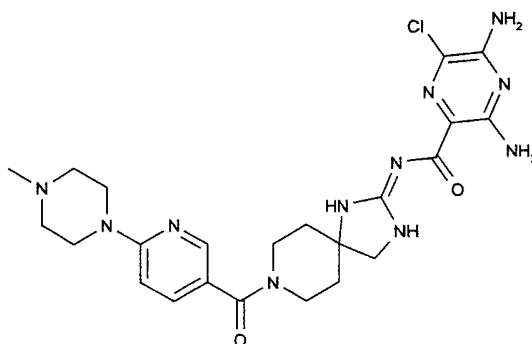
171



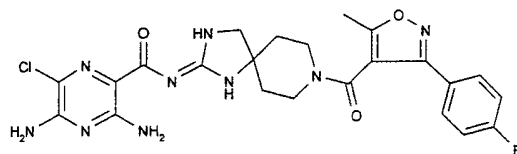
172



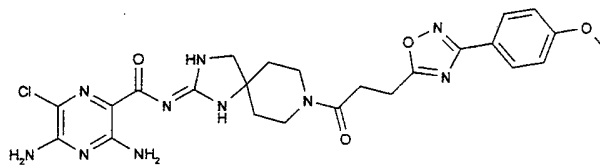
173



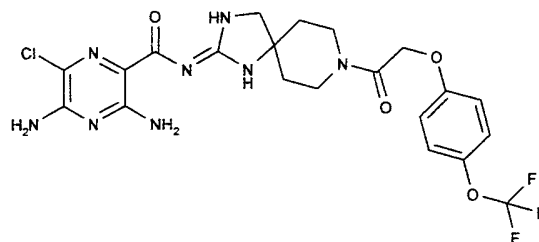
174



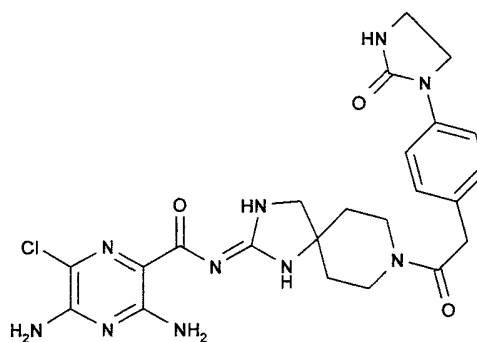
175



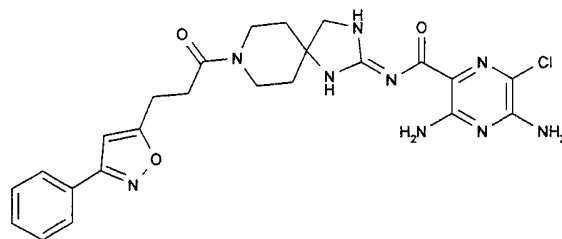
176



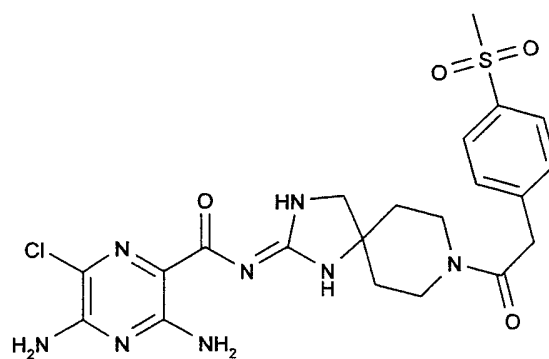
177



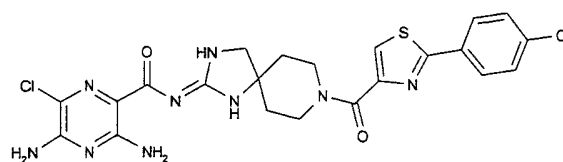
178



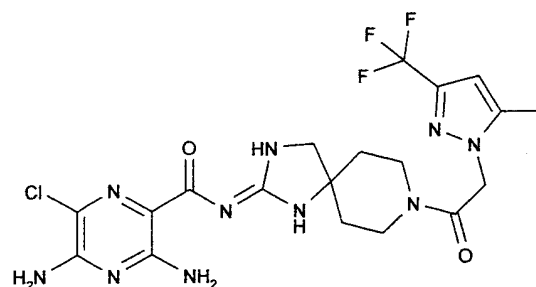
179



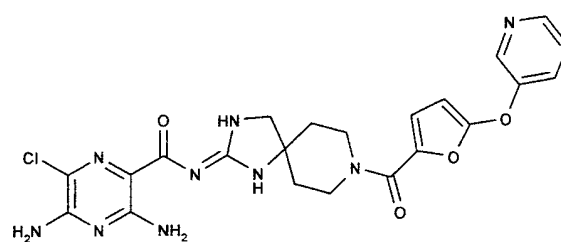
180



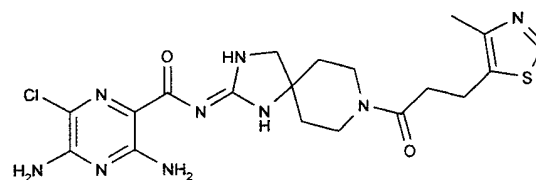
181



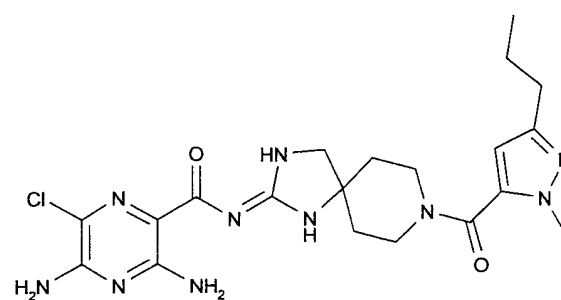
182



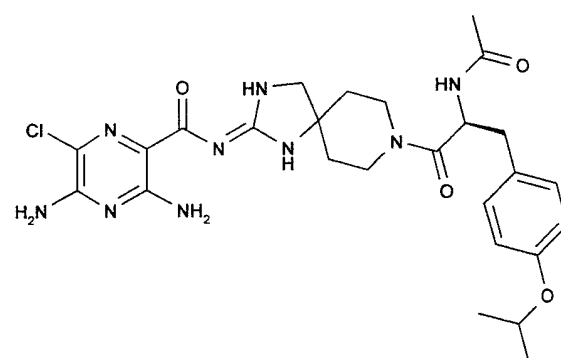
183



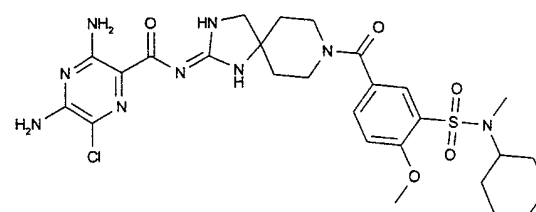
184



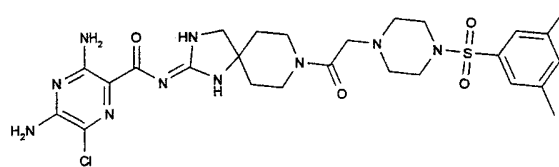
185



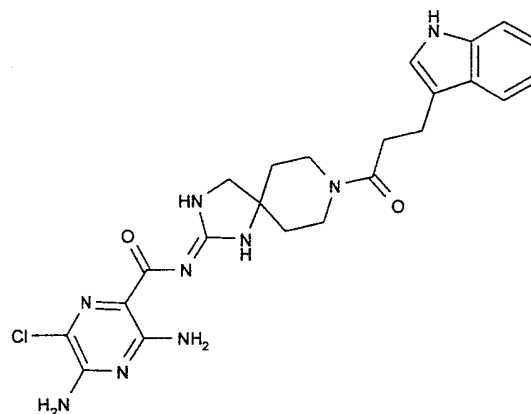
186



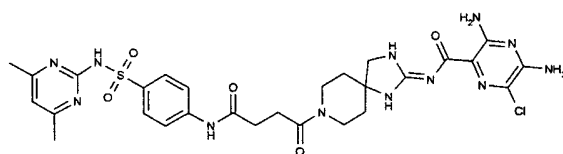
187



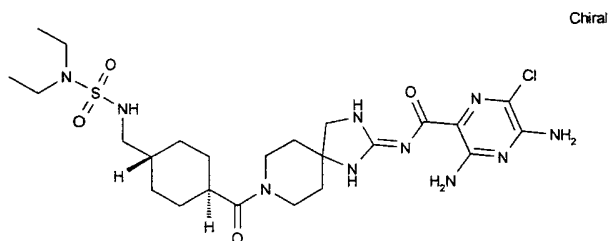
188



189

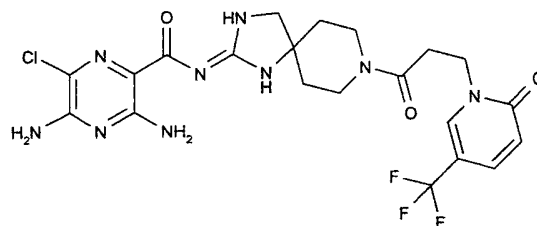


190

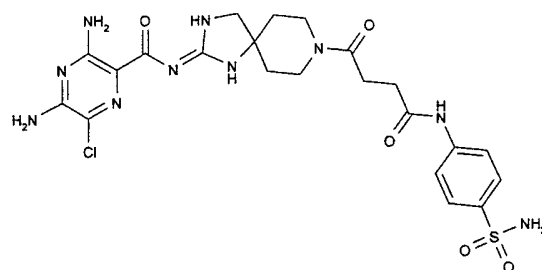


Chiral

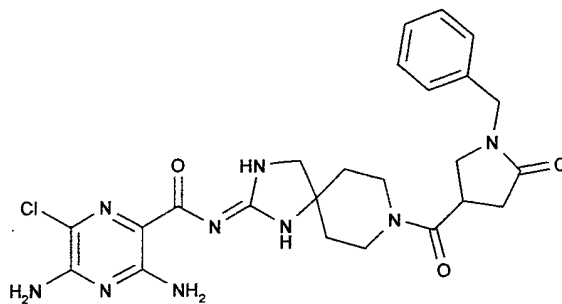
191



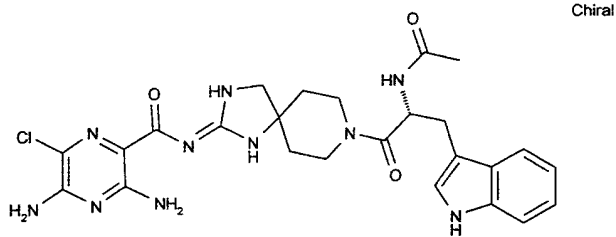
192



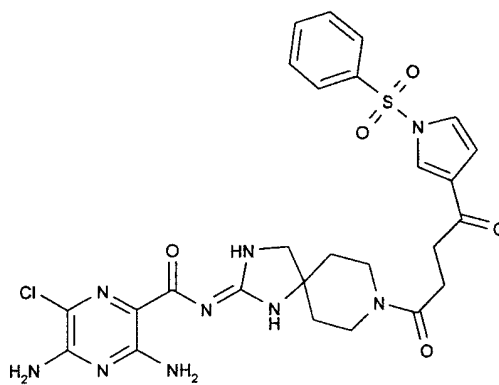
193



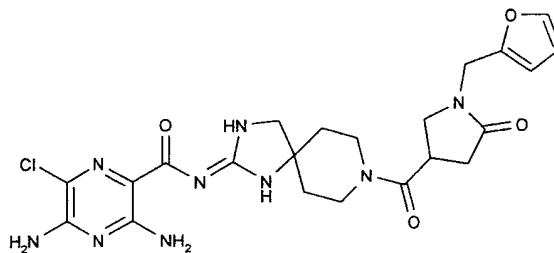
194



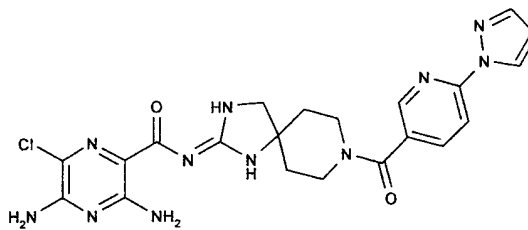
195



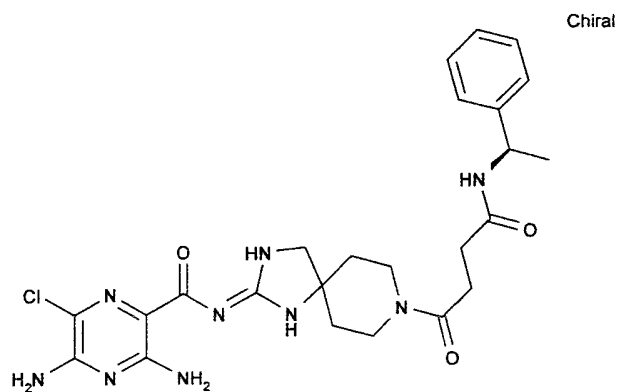
196



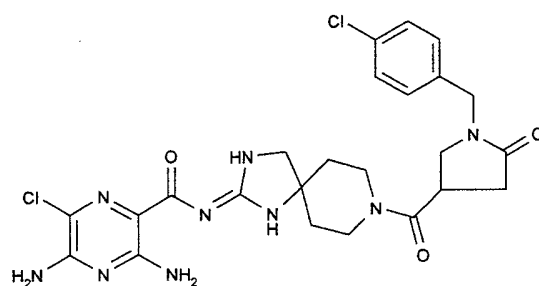
197



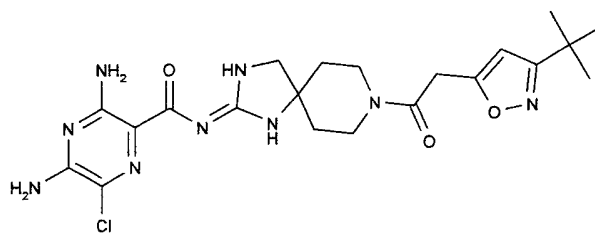
198



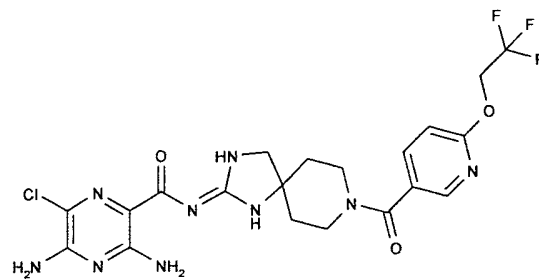
199



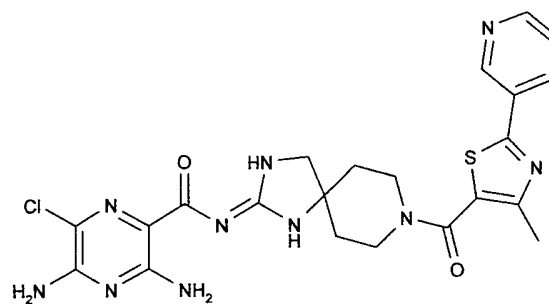
200



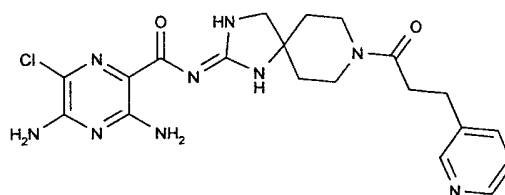
201



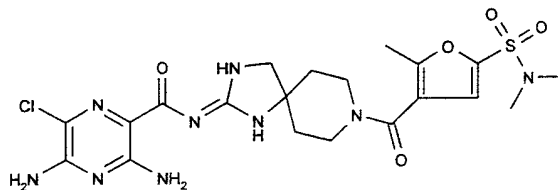
202



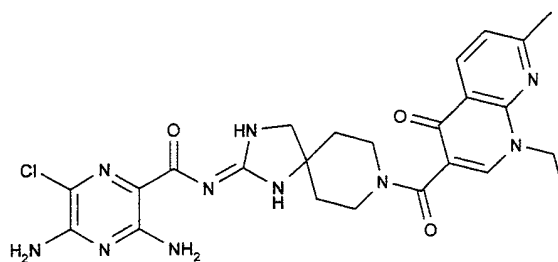
203



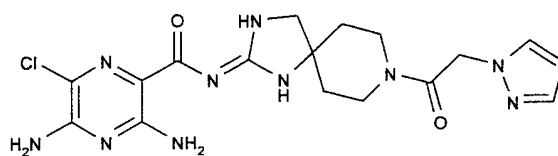
204



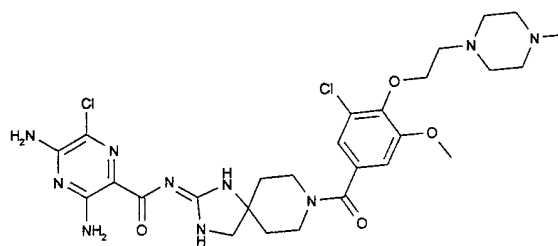
205



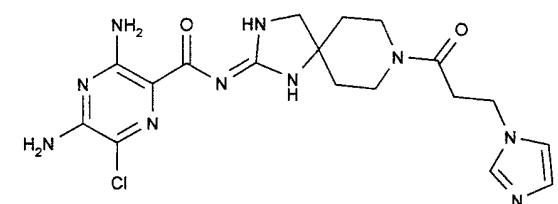
206



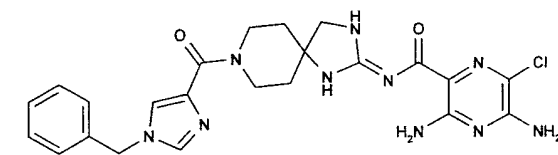
207



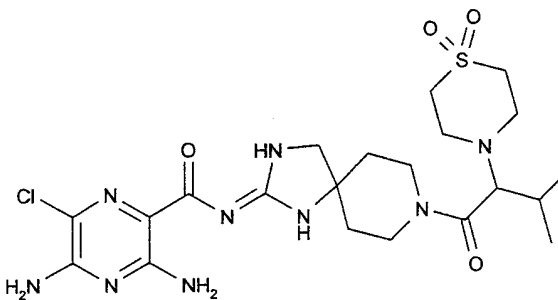
208



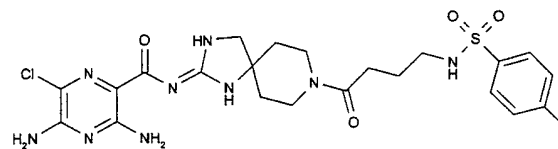
209



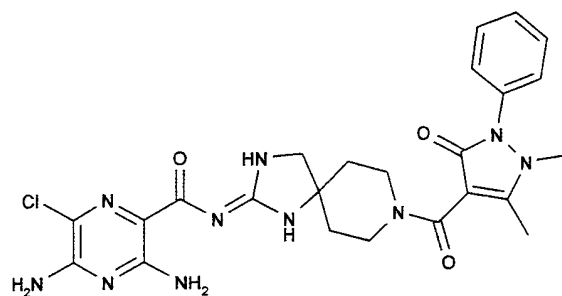
210



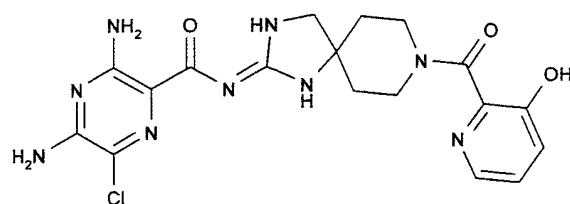
211



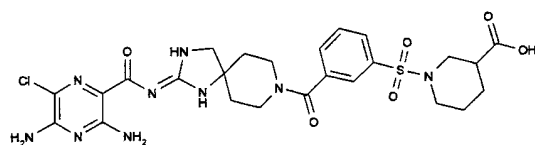
212



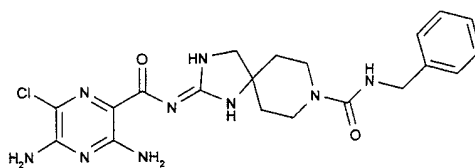
213



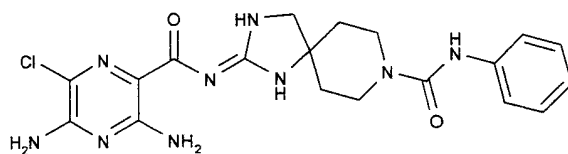
214



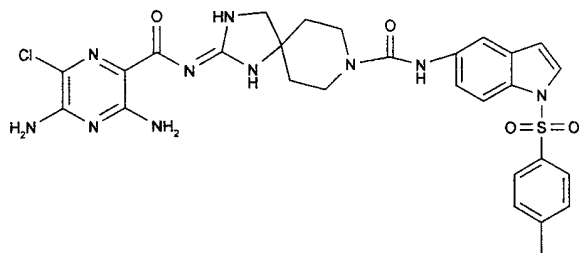
215



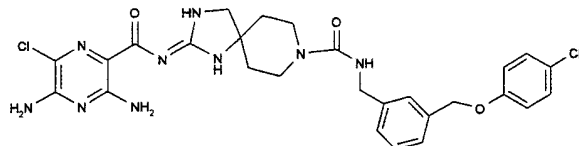
216



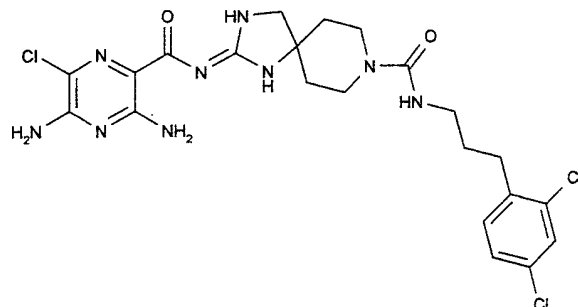
217



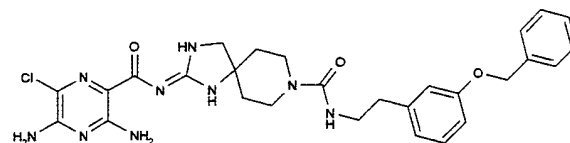
218



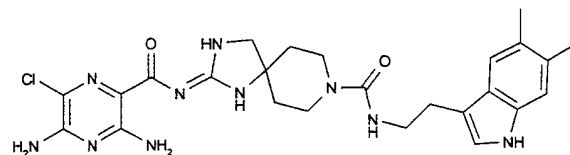
219



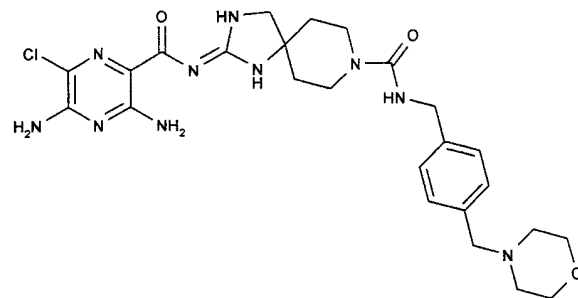
220



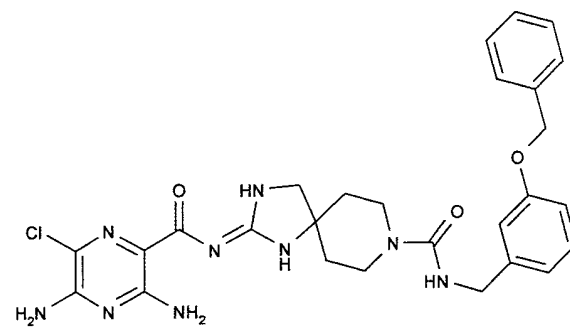
221



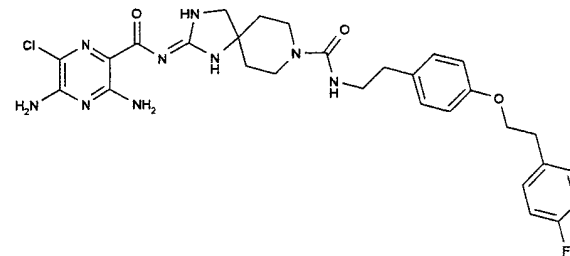
222



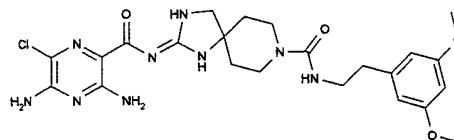
223



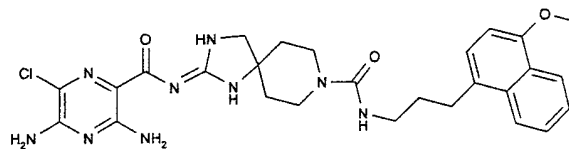
224



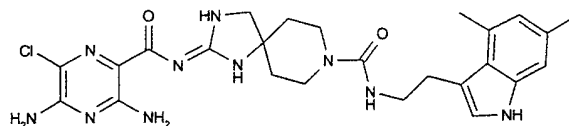
225



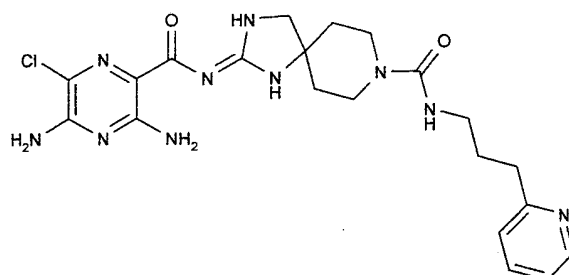
226



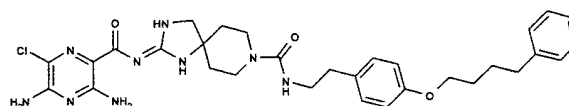
227



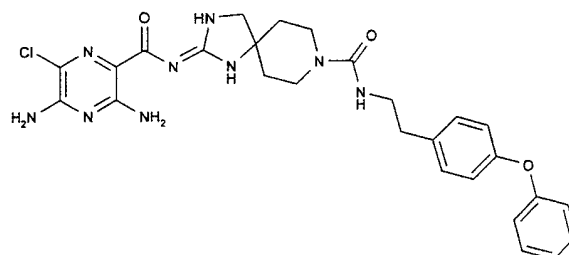
228



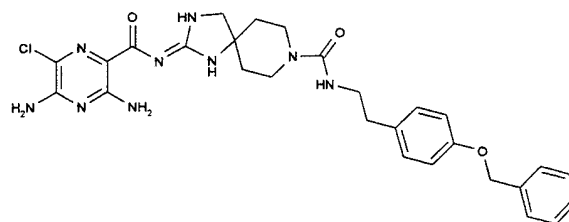
229



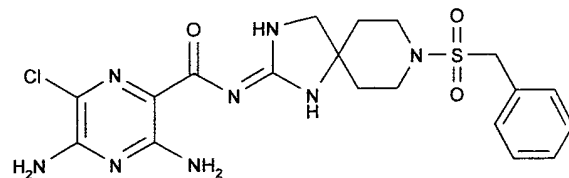
230



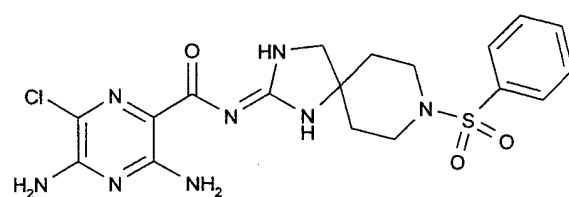
231



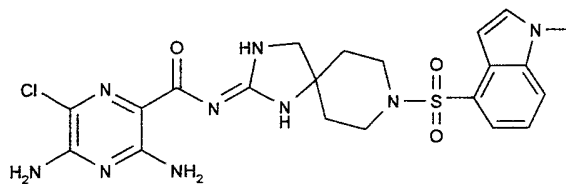
232



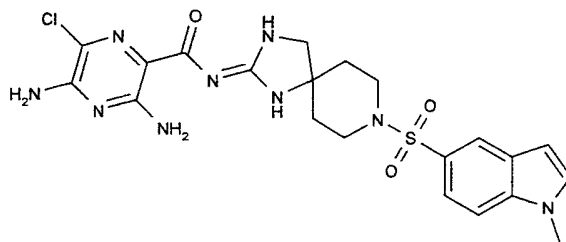
233



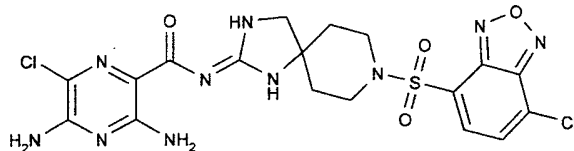
234



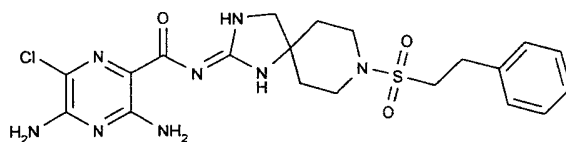
235



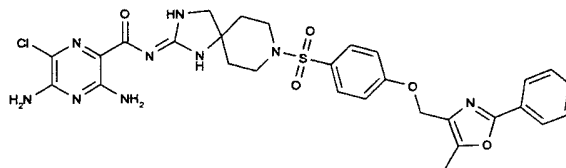
236



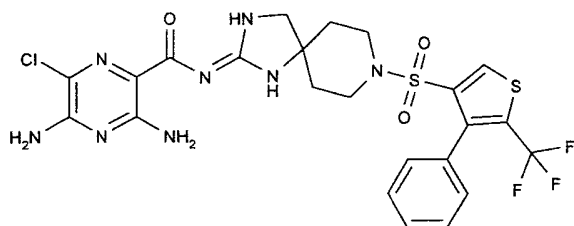
237



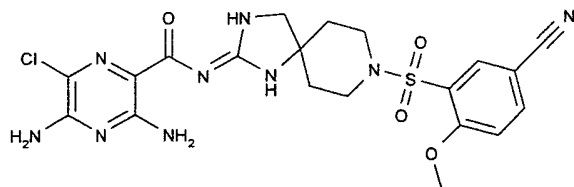
238



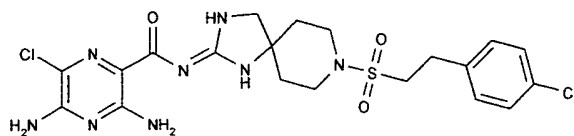
239



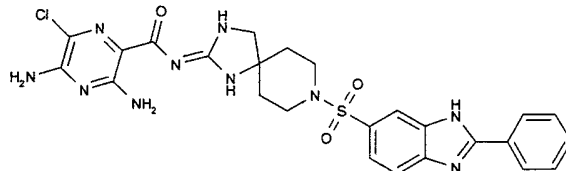
240



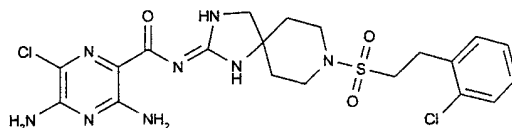
241



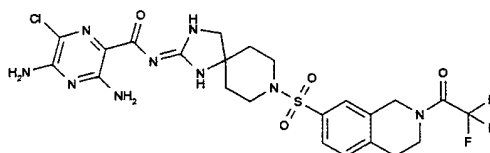
242



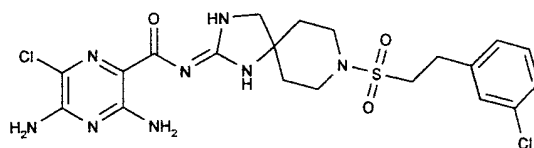
243



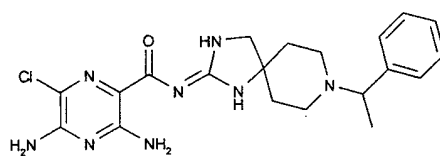
244



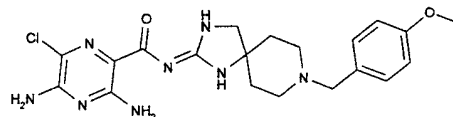
245



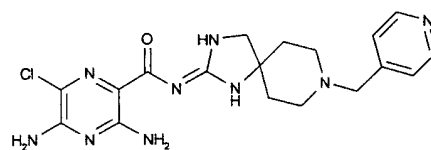
246



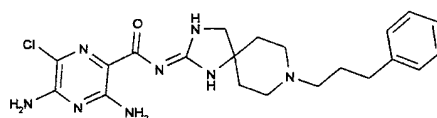
247



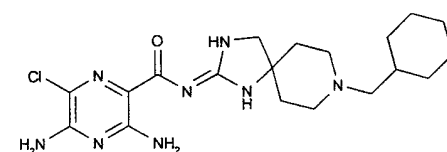
248



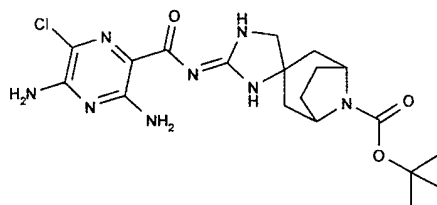
249



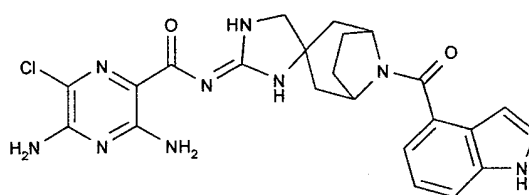
250



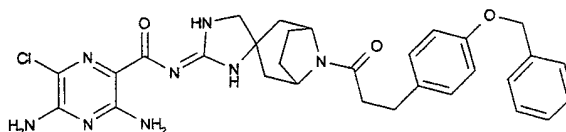
251



252



253



9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 para uso como um farmacêutico.

10. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, junto com um ou mais excipientes farmacêuticos.

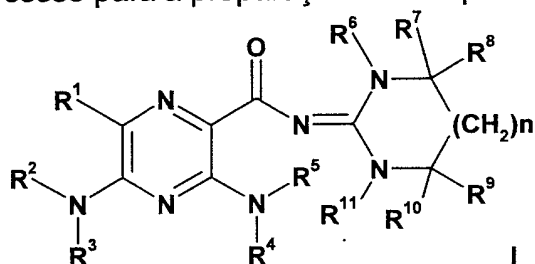
11. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, na fabricação de um medicamento para tratamento de uma doença mediada pelo bloqueio de um canal de sódio epitelial.

12. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, na fabricação de um medicamento para tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

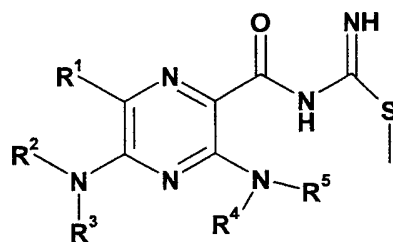
13. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica selecionada entre fibrose cística, discinesia ciliar primária, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, infecções do trato respiratório, carcinoma pulmonar, xerostomia, e ceratoconjuntivite seca.

14. Combinação farmacêutica de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 com uma substância de fármaco anti-inflamatório, broncodilatador, anti-histamínico ou antitussivo.

15. Processo para a preparação de compostos de fórmula (I):

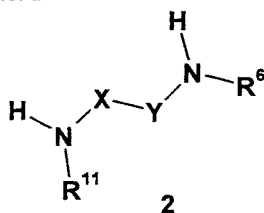


compreendendo reagir um composto de Fórmula 1:



1

com um composto de Fórmula 2:



2

em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $R^{11}$  são como definido na reivindicação 1,  $Y$  é  $CR^7R^8$ ;  $X$  é  $CR^9R^{10}$ ;  $n$  é 0; e  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  e  $R^{10}$  são como definido na reivindicação 1,

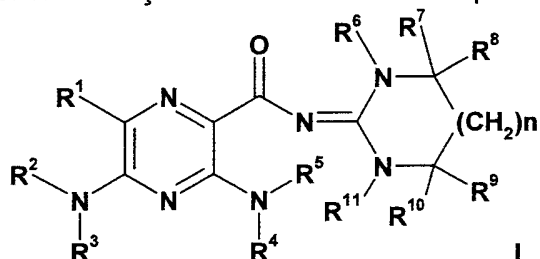
5

na presença de uma base.

## RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS ORGÂNICOS".

A presente invenção refere-se a um composto de Fórmula I



em forma livre ou de sal ou solvato, onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  têm os significados conforme indicado na especificação, é útil para tratar doenças as quais respondem ao bloqueio de canais de sódio epiteliais. Também são descritos composições farmacêuticas que contêm os compostos e processos para preparar os compostos.