



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

(11) BR 112012002157-5 B1



(22) Data do Depósito: 30/07/2010

(45) Data de Concessão: 08/02/2022

(54) Título: COMPOSTO DE ESPIRO ANEL CONTENDO NITROGÊNIO, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SEU INIBIDOR DE JANUS QUINASE, SEU AGENTE TERAPEUTICO OU PREVENTIVO, E SEU USO

(51) Int.Cl.: C07D 519/00; A61K 31/437; A61K 31/438; A61K 31/519; A61K 31/55; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/08/2009 US 61/274,137; 31/07/2009 JP 2009-179502.

(73) Titular(es): JAPAN TOBACCO INC..

(72) Inventor(es): SATORU NOJI; MAKOTO SHIOZAKI; TOMOYA MIURA; YOSHINORI HARA; HIROSHI YAMANAKA; KATSUYA MAEDA; AKIMI HORI; MASAFUMI INOUE; YASUNORI HASE.

(86) Pedido PCT: PCT JP2010062873 de 30/07/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/013785 de 03/02/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/01/2012

(57) Resumo: COMPOSTO DE ESPIRO ANEL CONTENDO NITROGÊNIO, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SEU INIBIDOR DE JANUS QUINASE, SEU AGENTE TERAPÊUTICO OU PREVENTIVO, E SEU USO. A presente invenção refere-se a um composto da seguinte fórmula geral [I]: [I] em que cada símbolo tem o mesmo significado como definido aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo, e um uso farmacêutico do mesmo no tratamento de rejeição a transplante de órgão, reação enxerto versus hospedeiro após transplante, doença autoimune, doença alérgica e doença mieloproliferativa crônica.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO DE ESPIRO ANEL CONTENDO NITROGÊNIO, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SEU INIBIDOR DE JANUS QUINASE, SEU AGENTE TERAPÊUTICO OU PREVENTIVO, E SEU USO**".

5 CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um novo composto de anel espiro contendo nitrogênio e um uso farmacêutico do mesmo. Especificamente, a presente invenção refere-se a um inibidor de Janus quinase 3, referido como JAK3 a seguir, um composto para a prevenção ou tratamento de rejeição a transplante de órgão, reação de enxerto versus hospedeiro após transplante, doença autoimune e doença alérgica, e um uso farmacêutico do mesmo.

A presente invenção também se refere a um inibidor de Janus quinase 2, referido como JAK2 a seguir, um composto para a prevenção ou tratamento de doença mieloproliferativa crônica, e um uso farmacêutico do mesmo.

TÉCNICA ANTECEDENTE

JAK3 é um membro da família Janus que pertence às proteína quinases. Outros membros desta família são expressos em vários tecidos, enquanto que o JAK3 é expresso apenas em células hematopoiéticas.

Esta expressão limitante está envolvida em um importante papel de JAK3 por uma associação não covalente de JAK3 com cadeias γ comuns aos receptores multiplamente ligados, incluindo IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 na transdução de sinal mediada por receptor.

Os níveis de proteína JAK3 significativamente reduzidos ou defeitos de gene em cadeias γ comuns são encontrados em Imunodeficiência Combinada Severa, referida como SCID a seguir, população de paciente. Isso indica que uma imunossupressão é produzida por bloqueio da trilha de sinalização mediada por JAK3.

Foi reportado em experimentos animais que a JAK3 desempenha um importante papel em maturidade de células NK, linfócitos-B e linfócitos-T e é essencialmente requerido para a manutenção de funções de célula T.

Foi também reportado que um inibidor de JAK3 CP-690.550 ((3R,4R)-3-[4-metil-3-[N-metil-N-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropionitrila) melhora as condições de artrite reumatoide e psoríase, e mostra efeitos de supressão de rejeição em modelo de transplante renal simiano e efeitos de supressão de inflamação das vias aéreas em modelo de asma de camundongo.

Com vistas no conhecimento acima, acredita-se que uma regulação de uma atividade imune por inibidores de JAK3 é útil para a prevenção ou tratamento de rejeição a transplante de órgão, reação enxerto versus hospedeiro após transplante, doença autoimune e doença alérgica.

Por outro lado, tem sido indicado que uma inibição de JAK2 é útil para pacientes sofrendo de uma doença mieloproliferativa crônica. A doença mieloproliferativa crônica inclui policitemia vera, mielofibrose primária, trombocitemia essencial, leucemia mielocítica crônica, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia eosinofílica crônica, leucemia neutrofílica crônica, mastocitose sistêmica.

Acredita-se que a doença mieloproliferativa crônica pode ser causada por mutações de célula adquiridas em células tronco hematopoiéticas, e tem sido reportado que uma grande maioria de pacientes de policitemia vera, bem como um número significativo de pacientes de mielofibrose primária e trombocitemia essencial tem mutações de ganho-de-função de JAK2. Tem sido também reportado que uma inibição de uma JAK2V617F quinase por inibidores pouco-moleculares causa uma inibição de proliferação de células hematopoiéticas.

Em vista do conhecimento acima, acredita-se que uma regulação de proliferação de células hematopoiéticas por inibidores de JAK2 é útil para a prevenção ou tratamento de doenças mieloproliferativas crônicas.

Quatro tipos de membros de uma família Janus quinase, referida como JAK a seguir, são conhecidos, incluindo Janus quinase 1, referida como JAK1 a seguir, JAK2, JAK3, e tirosina quinase 2, referida como Tyk2 a seguir, e acredita-se que um inibidor de JAK1 e um inibidor de Tyk2 são também úteis para a prevenção ou tratamento de variedades de doenças

similares a um inibidor de JAK3.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM SOLUCIONADOS PELA INVENÇÃO

De acordo com estudos extensivos para o propósito de desenvolver um novo agente terapêutico ou preventivo para rejeição a transplante de órgão, reação enxerto versus hospedeiro após transplante, doença auto-imune e doença alérgica, alternativo àquele convencional, os inventores descobriram novos compostos de anel espiro contendo nitrogênio com efeito inibitório de JAK3 e concluíram a presente invenção.

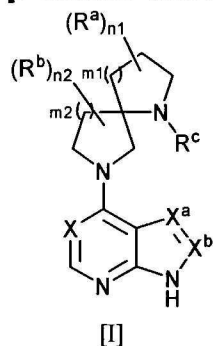
Os presentes inventores também descobriram novos compostos de anel espiro contendo nitrogênio, com efeito inibitório de JAK2 e concluíram a presente invenção.

MÉTODO DE SOLUCIONAR OS PROBLEMAS

Especificamente, a presente invenção é como segue.

[1] Um composto da seguinte fórmula geral [I]:

[Fórmula Química 1]



em que R^a é igual ou diferente e cada:

(1) C_{1-6} alquila, ou

(2) átomo de halogênio,

$n1$ é um número inteiro selecionado de 0 a 4,

R^b é igual ou diferente e cada

(1) C_{1-6} alquila, ou

(2) átomo de halogênio,

$n2$ é um número inteiro selecionado de 0 a 4,

$m1$ é um número inteiro selecionado de 0 a 3,

$m2$ é um número inteiro selecionado de 1 a 4,

$X^a=X^b$ é :

- (1) $\text{CH}=\text{CH}$,
- (2) $\text{N}=\text{CH}$, ou
- (3) $\text{CH}=\text{N}$,

5

X é :

- (1) átomo de nitrogênio, ou
- (2) $\text{C}-\text{R}^d$ em que R^d é átomo de hidrogênio ou átomo de halogê-

nio,

R^c é um grupo selecionado dos seguintes (1) a (6):

10

- (1) átomo de hidrogênio,
- (2) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída pelo mesmo ou diferentes 1 a 5 substituintes selecionados do seguinte grupo A,

- (3) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{c1}$,
- (4) $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{c2}$,
- (5) $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{c3}\text{R}^{c4}$

15

em que R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} e R^{c4} são iguais ou diferentes e cada:

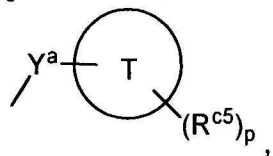
- (i) átomo de hidrogênio, ou
- (ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída pelo mesmo ou diferen-

tes 1 a 5 substituintes selecionados do seguinte Grupo A, ou

20

- (6) um grupo de fórmula:

[Fórmula Química 2]



em que Y^a é um grupo selecionado dos seguintes (i) a (iii):

- (i) C_{1-6} alquilenos,
- (ii) $-\text{C}(=\text{O})-$, ou
- (iii) $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$,

25

Anel T é :

- (i) C_{6-10} arila,
- (ii) C_{3-10} cicloalquila, ou
- (iii) monoeterociclila saturada em que a monoeterociclila satura-

da compreende 1 a 4 heteroátomos selecionados de átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio ou átomo de enxofre bem como átomos de carbono e o número dos átomos de anel constituintes é 3 a 7,

R^{c5} é igual ou diferente e cada:

- 5 (i) ciano, ou
(ii) nitro,

p é um número inteiro selecionado de 0 a 4,

Grupo A é o grupo que consiste em:

- 10 (a) hidroxila,
(b) C_{1-6} alcóxi,
(c) ciano,
(d) C_{1-6} alcoxicarbonila,
(e) C_{1-6} alquilcarbonilóxi, e
(f) C_{2-6} alquenilóxi, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

15 mesmo, ou um solvato do mesmo.

[2] O composto de [1], em que, na fórmula geral [I], n_1 é um número inteiro selecionado de 0 a 2,

n_2 é um número inteiro selecionado de 0 a 2,

m_1 é um número inteiro selecionado de 0 a 3,

20 m_2 é um número inteiro selecionado de 1 a 3,

X é :

- (1) átomo de nitrogênio, ou
(2) $C-R^d$ em que R^d é átomo de halogênio,

R^c é um grupo selecionado dos seguintes (1) a (6):

- 25 (1) átomo de hidrogênio,
(2) C_{1-6} alquila substituída por um substituinte selecionado do seguinte grupo A,

(3) $-C(=O)-R^{c1}$,

(4) $-C(=O)-O-R^{c2}$,

30 (5) $-C(=O)-NR^{c3}R^{c4}$

em que R^{c1} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um substituinte selecionado do seguinte grupo A,

R^{c2} é C_{1-6} alquila,

R^{c3} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um substituinte selecionado do seguinte Grupo A,

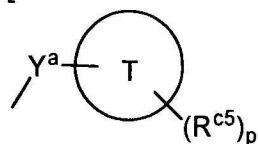
R^{c4} é

5 (i) átomo de hidrogênio, ou

(ii) C_{1-6} alquila, ou

(6) um grupo de fórmula:

[Fórmula Química 3]



em que Y^a é um grupo selecionado dos seguintes (i) a (iii):

10 (i) C_{1-6} alquilenos,

(ii) $-C(=O)-$, ou

(iii) $-C(=O)-O-$,

Anel T é :

(i) fenila,

15 (ii) C_{3-6} cicloalquila, ou

(iii) pirrolidinila,

R^{c5} é

(i) ciano, ou

(ii) nitro,

20 p é um número inteiro selecionado de 0 ou 1,

Grupo A é o grupo que consiste em :

(a) hidroxila,

(b) C_{1-6} alcóxi,

(c) ciano,

25 (d) C_{1-6} alcoxycarbonila,

(e) C_{1-6} alquilcarbonilóxi, e

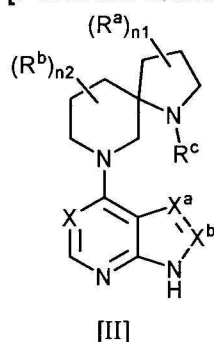
(f) C_{2-6} alquenilóxi, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[3] O composto de qualquer um de [1] ou [2], em que m1 é um

número inteiro de 0 ou 1 e m_2 é um número inteiro de 1 ou 2, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[4] O composto de [3], em que uma combinação de (m_1, m_2) é (1,2), que é um composto da fórmula geral [II]:

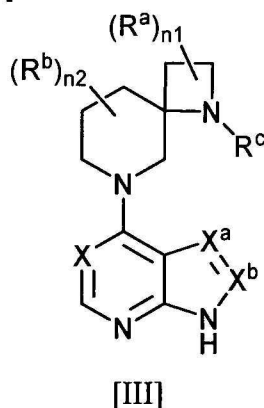
5 [Fórmula Química 4]



em que cada símbolo tem o mesmo significado como definido em [1], ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[5] O composto de [3], em que uma combinação de (m_1, m_2) é (0,2), que é um composto da fórmula geral [III]:

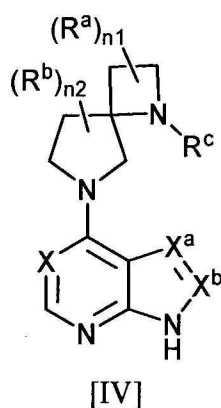
10 [Fórmula Química 5]



em que cada símbolo tem o mesmo significado como definido em [1], ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[6] O composto de [3], em que uma combinação de (m_1, m_2) é (0,1), que é um composto da fórmula geral [IV]:

15 [Fórmula Química 6]



em que cada símbolo tem o mesmo significado como definido em [1], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[7] O composto de qualquer um de [1] ou [2], em que uma combinação de (m1,m2) é selecionada de (0,3), (2,1), (2,2) ou (3,2), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[8] O composto de qualquer um de [1] a [7], em que $X^a=X^b$ é $\text{CH}=\text{CH}$ e X é átomo de nitrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[9] O composto de qualquer um de [1] ou [2], em que uma combinação de (n1,n2) é (0,0), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[10] O composto de qualquer um de [1] ou [2], em que uma combinação de (n1,n2) é (1,0), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[11] O composto de qualquer um de [1] ou [2], em que uma combinação de (n1,n2) é (0,1), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[12] O composto de qualquer um de [1] ou [2], em que uma combinação de (n1,n2) é (2,0), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[13] O composto de qualquer um de [1] ou [2], em que uma combinação de (n1,n2) é (0,2), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[14] O composto de qualquer um de [10] ou [12], em que R^a é

átomo de metila ou flúor, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[15] O composto de qualquer um de [1] a [14], em que R^c é -
 5 $C(=O)-R^{c1}$, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

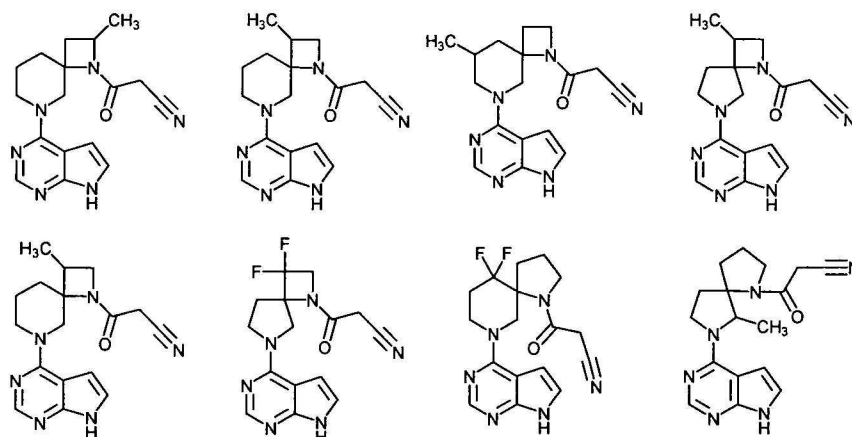
[16] O composto de [15], em que R^{c1} é C_{1-6} alquila substituída por um grupo hidroxila ou ciano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[17] O composto de qualquer um de [1] a [14], em que R^c é -
 10 $C(=O)-NR^{c3}R^{c4}$, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

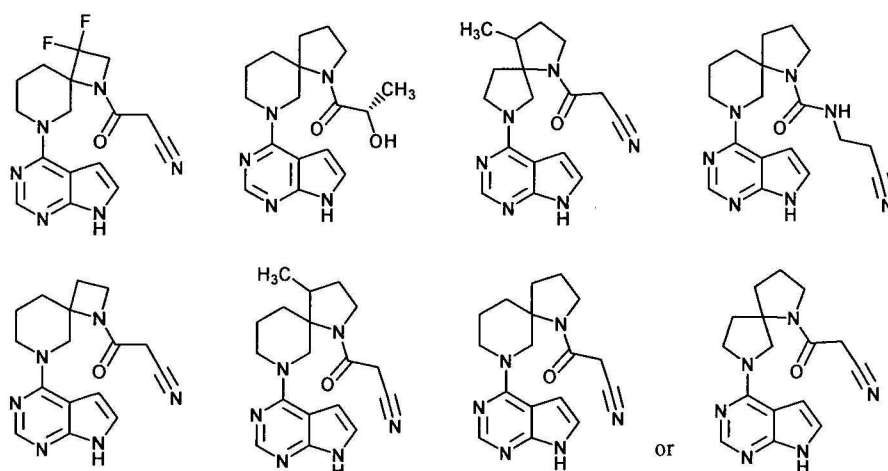
[18] O composto de [17], em que R^{c3} é C_{1-6} alquila substituída por um grupo ciano, e R^{c4} é hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

15 [19] O composto de [1], selecionado das seguintes fórmulas estruturais químicas:

[Fórmula Química 7]



[Fórmula Química 8]

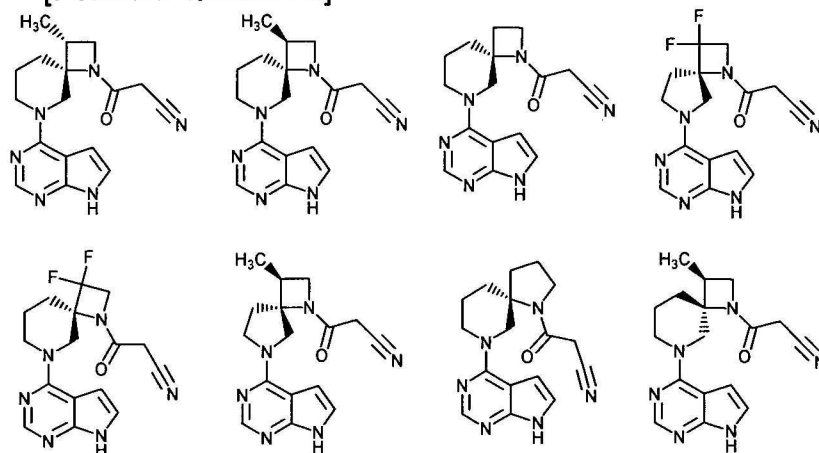


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

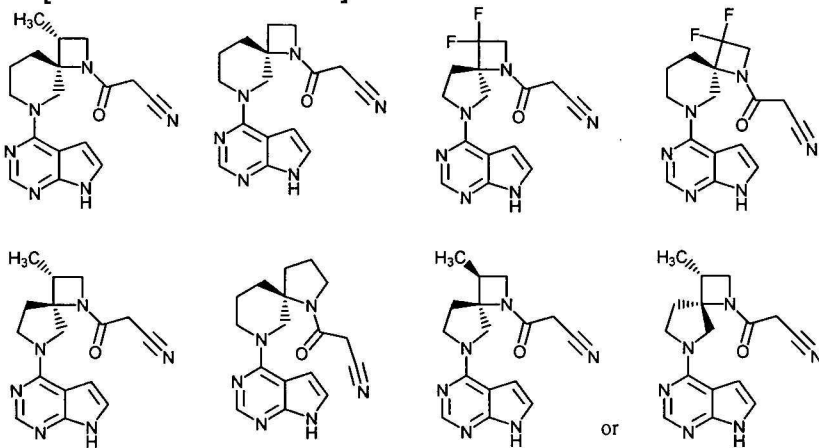
[20] O composto de [1], selecionado das seguintes fórmulas estruturais químicas:

5

[Fórmula Química 9]



[Fórmula Química 10]



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

to do mesmo.

[21] Uma composição farmacêutica, compreendendo o composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[22] Um inibidor de Janus quinase, compreendendo o composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[23] O inibidor de Janus quinase de [22], em que o Janus quinase é Janus quinase 3.

[24] O inibidor de Janus quinase de [22], em que o Janus quinase é Janus quinase 2.

[25] Um agente terapêutico ou preventivo para uma doença selecionada do grupo que consiste em rejeição a transplante de órgão, reação enxerto versus hospedeiro após transplante, doença autoimune, doença alérgica e doença mieloproliferativa crônica, compreendendo o composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[26] Um agente terapêutico ou preventivo para artrite reumatoide, compreendendo o composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[27] Um agente terapêutico ou preventivo para psoríase, compreendendo o composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[28] Um método para inibir Janus quinase, compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[29] O método de [28], em que a Janus quinase é Janus quinase 3.

[30] O método de [28], em que a Janus quinase é Janus quinase 2.

[31] Um método para tratar ou prevenir uma doença selecionada do grupo que consiste em rejeição a transplante de órgão, reação enxerto versus hospedeiro após transplante, doença autoimune, doenças alérgicas e doença mieloproliferativa crônica, compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[32] Um método para tratar ou prevenir artrite reumatoide, compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[33] Um método para tratar ou prevenir psoríase, compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo.

[34] Uso do composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo na fabricação de um inibidor de Janus quinase.

[35] O uso de [34], em que a Janus quinase é Janus quinase 3.

[36] O uso de [34], em que a Janus quinase é Janus quinase 2.

[37] Uso do composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença selecionada do grupo que consiste em rejeição a transplante de órgão, reação enxerto versus hospedeiro após transplante, doença autoimune, doenças alérgicas e doença mieloproliferativa crônica.

[38] Uso do composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir artrite reumatoide.

[39] Uso do composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir psoríase.

[40] Um *kit* comercial, compreendendo (a) uma composição farmacêutica compreendendo como o ingrediente ativo o composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo; e (b) um suplemento de embalagem de fármaco da composição farmacêutica que indica que a composição farmacêutica pode ser usada ou deve ser usada para o tratamento ou prevenção de artrite reumatoide ou psoríase.

[41] Uma embalagem comercial, compreendendo (a) uma composição farmacêutica compreendendo como o ingrediente ativo o composto de qualquer um de [1] a [20] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo; e (b) um suplemento de embalagem de fármaco da composição farmacêutica que indica que a composição farmacêutica pode ser usada ou deve ser usada para o tratamento ou prevenção de artrite reumatoide ou psoríase.

15 EFEITO DE INVENÇÃO

O composto de anel espiro contendo nitrogênio inventivo do presente pedido é eficaz como um agente terapêutico ou preventivo para rejeição a transplante de órgão, reação enxerto versus hospedeiro após transplante, doença autoimune e doença alérgica, etc. devido a seu efeito de inibição de atividade JAK3.

Além disso, o composto de anel espiro contendo nitrogênio inventivo do presente pedido é eficaz como um agente terapêutico ou preventivo para doença mieloproliferativa crônica devido a seu efeito de inibição de atividade JAK2.

25 MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

Termos e frases usados aqui são definidos como abaixo.

A frase "opcionalmente substituído" inclui ambos os casos que posições substituíveis são substituídas e são não substituídas (não substituídas) no grupo objeto. O termo "não substituído" refere-se a um tal caso que todas as posições substituíveis são substituídas por átomo de hidrogênio no grupo objeto.

Por exemplo, "C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída pelo mes-

mo ou diferentes 1 a 5 substituintes selecionados do grupo A" inclui ambos os casos que posições substituíveis de C₁₋₆ alquila são substituídas pelo mesmo ou diferentes 1 a 5 substituintes selecionados do grupo A e não substituídos (não substituídos).

- 5 A frase "átomo de halogênio" inclui átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo ou átomo de iodo, preferivelmente átomo de flúor ou átomo de cloro.

- A frase "C₁₋₆ alquila" refere-se a C₁₋₆ hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada, por exemplo metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla, terc-butyla, pentila, isopentila, neopentila, 1-etilpropila, 10 hexila, isoexila, 1,1-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, 2-etilbutila, preferivelmente metila, etila, propila, isopropila, etc..

- A frase "C₂₋₆ alquenila" refere-se a C₂₋₆ hidrocarboneto insaturado de cadeia linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas, 15 por exemplo vinila, 1-metilvinila, 1-propenila, alila, metilpropenila (incluindo 1-metil-1-propenila, 2-metil-1-propenila, etc.), 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, metilbutenila (incluindo 1-metil-1-butenila, 2-metil-1-butenila, 3-metil-1-butenila, etc.), pentenila, metilpentenila, hexenila, preferivelmente vinila, 1-metilvinila, 1-propenila, metilpropenila, etc..

- 20 A frase "C₁₋₆ alquilenos" refere-se a um grupo divalente derivado de C₁₋₆ alquila de cadeia linear como definido acima, por exemplo metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, preferivelmente metileno, etileno, etc..

- A frase "C₆₋₁₀ arila" refere-se a C₆₋₁₀ hidrocarboneto aromático, 25 por exemplo fenila, 1-naftila, 2-naftila, preferivelmente fenila.

A frase "C₃₋₁₀ cicloalquila" refere-se a C₃₋₁₀ hidrocarboneto saturado monocíclico, por exemplo ciclopropila, ciclobutyla, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila, preferivelmente C₃₋₆ cicloalquila (incluindo ciclopropila, ciclobutyla, ciclopentila, ciclohexila, etc.).

- 30 A frase "monoeterocicla saturada" em que uma monoeterocicla saturada compreende 1 a 4 heteroátomos selecionados de átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio ou átomo de enxofre bem como átomos de carbo-

no e o número dos átomos de anel constituintes é 3 a 7 inclui oxiranila, tiolanila, aziridinila, azetidinila, oxetanila, pirrolidinila, pirrolidino (incluindo 1-pirrolidinila), tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, oxazolinila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolidinila, tiazolinila, tiazolidinila, isotiazolinila, isotiazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, pirazolinila, pirazolidinila, piperidinila, piperidino (incluindo 1-piperidinila), morfolinila, morfolino (incluindo 4-morfolinila), tiomorfolinila, tiomorfolino (incluindo 4-tiomorfolinila), piperazinila, piperazino (incluindo 1-piperazinila), hexaidro-1,3-oxazinila, homomorfolina, homopiperazina, etc..

- 10 A frase " C_{1-6} alcóxi" refere-se a C_{1-6} alcóxi de cadeia linear ou ramificada, particularmente metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, s-butóxi, t-butóxi, pentilóxi, isopentilóxi, 2-metilbutóxi, neopentilóxi, 1-etilpropóxi, hexilóxi, etc..

- 15 A frase " C_{1-6} alcoxicarbonila" refere-se a um grupo em que C_{1-6} alcóxi de cadeia linear ou ramificada liga-se a carbonila, particularmente metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, s-butoxicarbonila, t-butoxicarbonila, pentiloxicarbonila, isopentiloxicarbonila, 2-metilbutoxicarbonila, neopentiloxicarbonila, 1-etilpropoxicarbonila, hexiloxicarbonila, 4-metilpentiloxicarbonila, etc..

- 20 A frase " C_{1-6} alquilcarbonilóxi" refere-se a um grupo em que um "grupo em que C_{1-6} alquila liga-se a carbonila" liga-se a óxi, particularmente acetilóxi, propionilóxi, butirilóxi, isobutirilóxi, etc..

A frase " C_{2-6} alquenilóxi" refere-se a um grupo em que " C_{2-6} alquenila" liga-se a óxi, particularmente alilóxi, 1-butenilóxi, etc..

- 25 Modalidades preferidas para cada grupo em um composto da fórmula geral [I], que é também referido como o presente composto a seguir, são ilustradas como abaixo.

Modalidades preferidas de R^a incluem:

- (1) metila, ou
30 (2) átomo de flúor, etc..

Modalidades preferidas de n_1 incluem um número inteiro de 0, 1 ou 2.

Modalidades preferidas de R^b incluem:

- (1) metila, ou
- (2) átomo de flúor, etc..

5 Modalidades preferidas de n_2 incluem um número inteiro de 0, 1
ou 2.

Modalidades preferidas de m_1 incluem um número inteiro selecionado de 0 a 3.

Modalidades preferidas de m_2 incluem um número inteiro de 1, 2
ou 3.

10 Uma combinação de (m_1, m_2) inclui (0,1), (0,2), (0,3), (1,1), (1,2),
(2,1), (2,2) ou (3,2).

15 Preferivelmente, R^a e R^b podem ser substituídos sobre átomos
de carbono constituindo cada espirociclo da fórmula geral [I] exceto para um
carbono espiro, e átomos de carbono que são não substituídos por R^a ou R^b
são saturados por átomo de hidrogênios. No caso que n_1 é 2 ou acima, R^a
pode ser o mesmo ou diferente e cada, e substituído sobre a mesma ou diferentes
posições. Além disso, no caso que n_2 é 2 ou acima, R^b pode ser o
mesmo ou diferente e cada, e substituído sobre a mesma ou diferentes posi-
ções.

20 $X^a = X^b$ é :

- (1) $CH=CH$,
 - (2) $N=CH$, ou
 - (3) $CH=N$,
- preferivelmente (1) $CH=CH$.

25 Modalidades preferidas de X são:

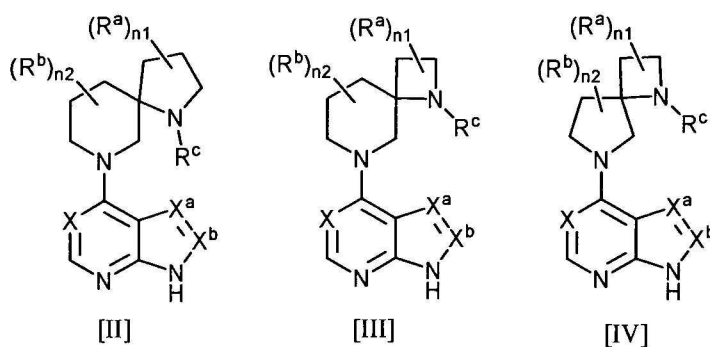
- (1) átomo de nitrogênio, ou
 - (2) $C-Cl$,
- mais preferivelmente (1) átomo de nitrogênio.

30 Modalidades preferidas de R^c incluem átomo de hidrogênio, ciano-
etila, acetila, benzila, cianometilcarbonila, propeniloetilcarbonila, 2-
propanilcarbonila, etilcarbonila, metoxycarbonila, (S)-hidroxietilcarbonila, hidro-
ximetilcarbonila, 1-hidroxietilcarbonila, acetoximetilcarbonila, (S)-

acetoxietilcarbonila, metoximetilcarbonila, metoxietilcarbonila, (S)-metoxietilcarbonila, (R)-metoxietilcarbonila, 3-cianopirrolidinilcarbonila, 3-cianofenilcarbonila, 4-cianofenilcarbonila, metoxicarboniletilcarbonila, p-nitrofenoxicarbonila, 1-cianometilciclopropanilcarbonila, t-butoxicarbonila, N-etilcarbamoíla, N-cianometilcarbamoíla, N-cianoetilcarbamoíla, N,N-metilcianometilcarbamoíla, N,N-metilcianoetilcarbamoíla, N-propanilcarbamoíla, preferivelmente cianometilcarbonila, hidroximetilcarbonila ou cianoetilcarbamoíla.

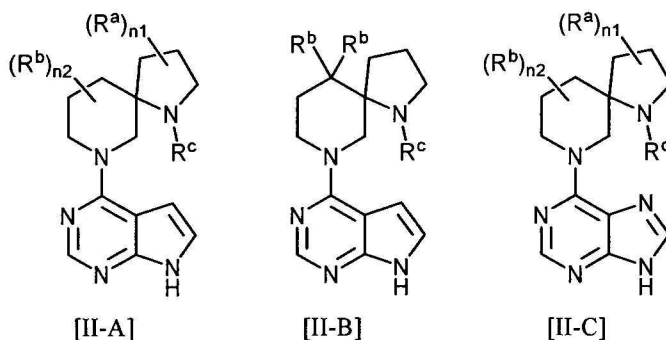
Modalidades preferidas de um composto da fórmula geral [I] incluem compostos das seguintes fórmulas:

[Fórmula Química 11]



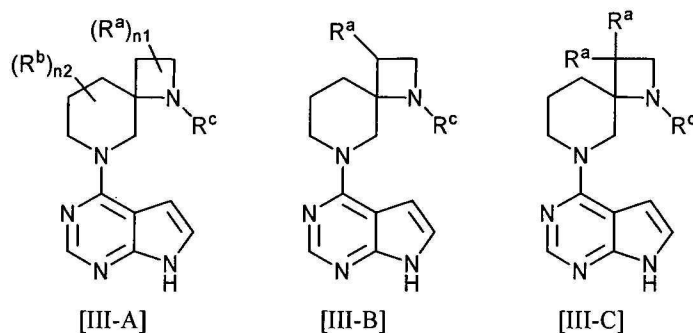
Um composto da fórmula geral [II] inclui preferivelmente um composto da fórmula geral [II-A], [II-B] ou [II-C].

[Fórmula Química 12]



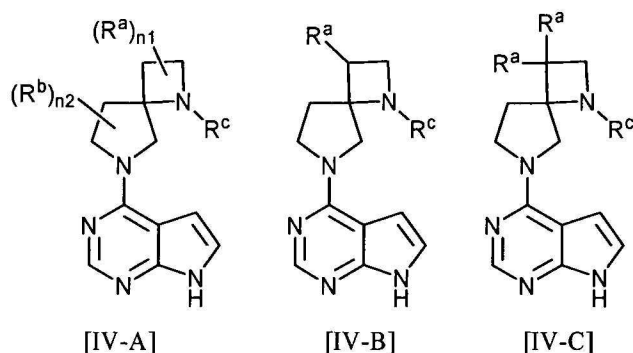
Um composto da fórmula geral [III] inclui preferivelmente um composto da fórmula geral [III-A], [III-B] ou [III-C].

[Fórmula Química 13]



Um composto da fórmula geral [IV] inclui preferivelmente um composto da fórmula geral [IV-A], [IV-B] ou [IV-C].

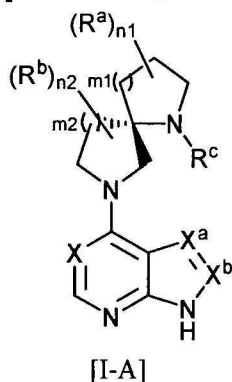
[Fórmula Química 14]



Outras modalidades preferidas de um composto da fórmula geral

5 [I] incluem compostos da seguinte fórmula:

[Fórmula Química 15]



Outras modalidades preferidas de um composto da fórmula geral

[I] têm efeitos inibitórios de Tyk2 e/ou JAK2 e/ou JAK1 bem como efeito inibitório de JAK3. Mais preferivelmente, um composto da fórmula geral [I] tem todos os efeitos inibitórios de JAK1, JAK2, JAK3 e Tyk2.

O "sal farmacologicamente aceitável" de um composto da fórmula geral [I], que é também referido como o presente composto a seguir, pode

ser quaisquer sais atóxicos do presente composto e inclui um sal com um ácido inorgânico, um ácido orgânico, uma base inorgânica, uma base orgânica, um aminoácido, etc..

5 O sal com um ácido inorgânico inclui um sal com ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico, etc..

O sal com um ácido orgânico inclui um sal com ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucônico, ácido ascórbico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, etc..

10

O sal com uma base inorgânica inclui sal de sódio, sal de potássio, sal de cálcio, sal de magnésio, sal de amônio, etc..

O sal com uma base orgânica inclui um sal com metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilenodiamina, tris(hidroximetil)metilamina, diciclo-hexilamina, N,N'-dibenziletilenodiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinconina, meglumina, etc..

15

O sal com um aminoácido inclui um sal com lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutâmico, etc..

20 De acordo com métodos conhecidos, cada sal pode ser obtido reagindo um composto da fórmula geral [I] com uma base inorgânica, uma base orgânica, um ácido inorgânico, um ácido orgânico ou um aminoácido.

O "solvato" refere-se a um material em que moléculas de solvente coordenam com um composto da fórmula geral [I] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e inclui hidrato. Um solvato preferido é um solvato farmacêuticamente aceitável incluindo 1 hidrato, 1/2 hidrato ou 2 hidratos de um composto da fórmula geral [I], 1 hidrato de sal de sódio de um composto da fórmula geral [I], 1 metanolato, 1 etanolato ou 1 acetonitrilato de um composto da fórmula geral [I], 2/3 etanolato de 2 cloridratos de um composto da fórmula geral [I], etc.. Mais solvato preferido é 1 hidrato de um composto da fórmula geral [I]. De acordo com métodos conhecidos, um solvato do mesmo pode ser obtido.

25

30

Um composto da fórmula geral [I] também existe como vários "isômeros". Por exemplo, um isômero geométrico destes inclui E- e Z-isômeros. No caso que quaisquer átomos de carbono assimétricos exista, um estereoisômero com base em tais átomos de carbono inclui enantiômeros e diastereômeros. No caso que quaisquer eixos quirais existam, um estereoisômero com base em tais eixos existe. Um tautômero pode existir como o caso pode ser. Portanto, o escopo da presente invenção engloba todos estes isômeros e uma mistura destes.

Um composto da fórmula geral [I] pode ser também rotulado por isótopos (por exemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , etc.).

Um composto preferido da fórmula geral [I] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo é composto substancialmente purificado da fórmula geral [I] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo. Mais um preferido é um composto da fórmula geral [I] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo que é purificado na pureza de 80% ou acima.

Na presente invenção, um profármaco de um composto da fórmula geral [I] pode ser também um fármaco útil. O "profármaco" refere-se a um derivado do presente composto com grupos funcionais que podem se decompor química ou metabolicamente que é administrado *in vivo*, seguido por conversão em um composto origem correspondente por hidrólise, solvólise ou decomposição fisiológica para mostrar eficácias de fármaco original, e inclui quaisquer compósitos com ligações não covalentes e sais destes. O profármaco é utilizado para melhorar a absorção em administração oral ou para alvejar em seu sítio alvo, por exemplo. Sítios de modificação para a formação de profármaco incluem quaisquer grupos funcionais reativos do presente composto incluindo hidroxila, carboxila, amino, tiol, etc..

Um grupo modificado para hidroxila inclui acetila, propionila, isobutirila, pivaloíla, palmitoíla, benzoíla, 4-metilbenzoíla, dimetilcarbamoíla, dimetilaminometilcarbonila, sulfo, alanila, fumarila, ou salificado por sódio 3-carboxibenzoíla ou 2-carboxietilcarbonila, etc..

Um grupo modificado para carboxila inclui metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, terc-butila, pivaloiloimetila, carboximetila, dimetilaminometila, 1-(acetilóxi)etila, 1-(etoxicarbonilóxi)etila, 1-(isopropiloxicarbonilóxi)etila, 1-(ciclo-hexiloxicarbonilóxi)etila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila, benzila, fenila, o-tolila, morfolinoetila, N,N-dietilcarbamoilmetila, ftalidila, etc..

Um grupo modificado para amino inclui terc-butila, docosanoíla, pivaloilmetilóxi, alanila, hexilcarbamoíla, pentilcarbamoíla, 3-metil-1-(acetilamino)propilcarbonila, 1-sulfo-1-(3-etóxi-4-hidroxifenil)metila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ila)metila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ila)metoxicarbonila, tetra-hidrofuranila, pirrolidilmetila, etc..

A "composição farmacêutica" inclui uma preparação oral tais como comprimido, cápsula, grânulo, pó, lozango, xarope, emulsão, suspensão, ou uma preparação parenteral tais como preparação externa, supositório, injeção, gota, fármaco nasal, fármaco pulmonar.

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada por misturar corretamente um composto da fórmula geral [I] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo com pelo menos um ou mais tipos de veículos farmaceuticamente aceitáveis em quantidades apropriadas de acordo com métodos conhecidos no campo de preparação medicinal. Um conteúdo de um composto da fórmula geral [I] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo na composição farmacêutica depende de suas formas de dosagem, quantidades de dosagem, etc., e por exemplo, é 0,1 a 100% por peso da composição.

O "veículo farmaceuticamente aceitável" inclui vários veículos orgânicos ou inorgânicos convencionais para materiais farmacêuticos, por exemplo, excipiente, desintegrante, aglutinante, fluidizante, lubrificante para preparações sólidas, ou meio de solvente, agente solubilizante, agente de suspensão, agente de tonicidade, tampão, agente de fuligem para preparações líquidas. Além disso, um aditivo incluindo um agente de preservação, um agente antioxidante, um colorante, agente adoçante pode ser usado, se

necessário.

O "excipiente" inclui lactose, sacarose, D-manitol, D-sorbitol, amido de milho, dextrina, celulose microcristalina, celulose cristalina, carmelose, cálcio de carmelose, carboximetil amida de sódio, hidroxipropilcelulose
5 pouco substituída, goma arábica, etc..

O "desintegrante" inclui carmelose, cálcio de carmelose, sódio de carmelose, carboximetil amida de sódio, sódio de croscarmelose, crospovidona, hidroxipropilcelulose pouco substituída, hidroxipropilmetilcelulose, celulose cristalina, etc..

10 O "aglutinante" inclui hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, povidona, celulose cristalina, sacarose, dextrina, amido, gelatina, sódio de carmelose, goma arábica, etc..

O "fluidizante" inclui ácido silícico anidro claro, estearato de magnésio, etc..

15 O "lubrificante" inclui estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, etc..

O "meio de solvente" inclui água purificada, etanol, propileno glicol, macrogol, óleo de sésamo, óleo de milho, óleo de oliva, etc..

O "agente solubilizante" inclui propileno glicol, D-manitol, benzoato de benzila, etanol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio, etc..
20

O "agente de suspensão" inclui cloreto de benzalcônio, carmelose, hidroxipropilcelulose, propileno glicol, povidona, metilcelulose, monoestearato de glicerila, etc..
25

O "agente de tonicidade" inclui glicose, D-sorbitol, cloreto de sódio, D-manitol, etc..
30

O "tampão" inclui hidrogeno fosfato de sódio, acetato de sódio, carbonato de sódio, citrato de sódio, etc..

O "agente de fuligem" inclui álcool de benzila, etc..

O "agente de preservação" inclui paraoxibenzoato de etila, clorobutanol, álcool de benzila, deidroacetato de sódio, ácido sórbico, etc..
30

O "agente antioxidante" inclui sulfito de sódio, ácido ascórbico,

etc..

O "colorante" inclui corante de alimento (por exemplo, Food Red No. 2 ou 3, Food Yellow No. 4 ou 5, etc.), β -caroteno, etc..

O "agente adoçante" inclui sódio de sacarina, glicirrizinato de dipotássio, aspartamo, etc..

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser oralmente ou parenteralmente (por exemplo, localmente, retalmente, intravenosamente, etc.) administrada a um mamífero, exceto os seres humanos (por exemplo, camundongos, ratos, *hamsters*, cobaias, coelhos, gatos, cães, porcos, vacas, cavalos, ovelhas, macacos, etc.) bem como seres humanos. A dose da referida composição farmacêutica depende dos indivíduos de administração, doenças, condições, formas de dosagem, rotinas de administração, e a dose no caso de administração oral a pacientes adultos (peso corporal: de aproximadamente 60 kg) que estão sofrendo de rejeição a transplante de órgão, reação de enxerto versus hospedeiro após transplante, doença autoimune ou doença alérgica, etc. é usualmente na faixa de cerca de 1 mg a 1 g por dia compreendendo o presente composto como o ingrediente ativo. A dose pode ser administrada de só uma vez, ou em diversas doses divididas.

O composto da fórmula geral [I] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo pode ser usado como o ingrediente ativo de um agente terapêutico ou preventivo para as seguintes doenças, devido a sua atividade inibitória de JAK3:

(a) rejeição a transplante de órgão, ou reação de enxerto versus hospedeiro após transplante;

(b) doenças autoimunes incluindo artrite reumatoide, psoríase, artrite psoriática, esclerose múltipla, colite ulcerativa, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes tipo I, miastenia grave, Doença de Castleman, artrite idiopática juvenil, olho seco; e

(c) doenças alérgicas incluindo asma, dermatite atópica, rinite.

Preferivelmente, um composto da fórmula geral [I] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo pode ser

usado como o ingrediente ativo de um agente terapêutico ou preventivo para artrite reumatoide ou psoríase.

Além disso, um composto da fórmula geral [I] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato do mesmo pode ser usado
5 como o ingrediente ativo de um agente terapêutico ou preventivo para doenças mieloproliferativas crônicas incluindo policitemia vera, mielofibrose primária, trombocitemia essencial, etc. devido a sua atividade inibitória de JAK2.

A frase "inibitória de JAK" refere-se a funções de inibição de JAK
10 para desaparecer ou reduzir sua atividade, e inibir quaisquer funções da família JAK. Uma preferível "inibitória de JAK" é "inibitória de JAK humana".

Um preferível "inibidor de JAK" é "inibidor de JAK humano".

A frase "inibitória de JAK3" refere-se a funções de inibição de JAK3 para desaparecer ou reduzir sua atividade. Por exemplo, ela refere-se
15 a funções de inibição de JAK3 sob as condições de exemplos de teste como descrito abaixo. Uma "inibitória de JAK3" preferível é "inibitória de JAK3 humana".

Um "inibidor de JAK3" preferível é "inibidor de JAK3 humano".

A frase "inibitória de JAK2" refere-se a funções de inibição de
20 JAK2 para desaparecer ou reduzir sua atividade. Por exemplo, ela refere-se a funções de inibição de JAK2 sob as condições de exemplos teste como abaixo descrito. Uma "inibitória de JAK2" preferível é o "inibidor de JAK2 humano".

Um "inibidor de JAK2" preferível é "inibidor de JAK2 humano".

25 Como um exemplo, um método para preparar compostos para fazer funcionar a presente invenção é ilustrado como segue, e o método para preparar o presente composto não se destina a ser limitado a ele.

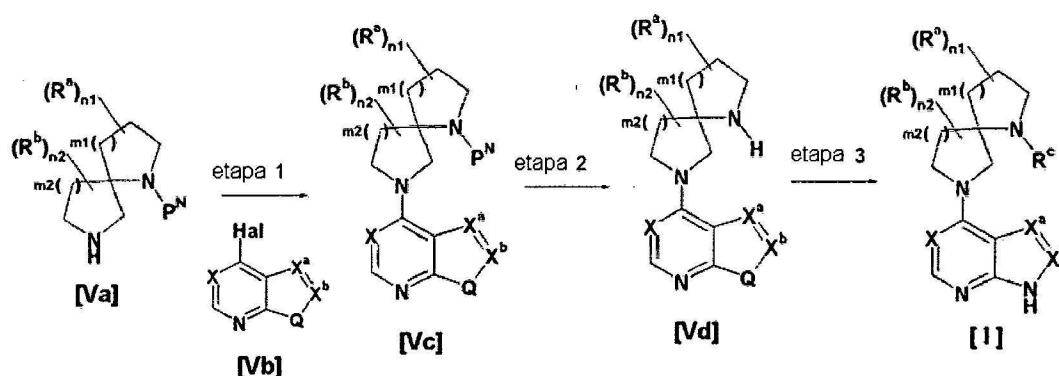
A menos que de outro modo especificado, métodos de preparação eficazes podem ser realizados introduzindo-se quaisquer grupos de proteção em quaisquer grupos funcionais, se necessário, e em seguida desprotegendo tais grupos em uma etapa posterior; tratando quaisquer grupos funcionais nas formas de seus precursores em cada etapa e convertendo tais
30

precursores nos correspondentes grupos funcionais desejáveis em uma etapa apropriada; ou alternando-se cada ordem de processo e etapa.

Em cada etapa, cada tratamento posterior de reação pode ser realizado de uma maneira convencional, e um processo de isolamento e purificação pode ser opcionalmente selecionado do método convencional, incluindo cristalização, recristalização, destilação, separação, cromatografia de sílica-gel, HPLC preparativa, ou uma combinação dos mesmos. A temperatura ambiente refere-se a 1°C a 40°C.

[Método de Preparação Geral 1]: Método de Preparação Geral de composto [I]

[Fórmula Química 16]



[No esquema acima, P^N é um grupo de proteção de amina, preferivelmente *tert*-butoxicarbonila, benzila, *p*-metoxibenzila, benziloxicarbonila; Q é N (átomo de nitrogênio) substituído por um grupo de proteção, ou NH; Hal é um átomo de halogênio; R^a , R^b , $n1$, $n2$, X^a , X^b , X, $m1$, $m2$ e R^c têm os mesmos significados como definido na fórmula acima [I].]

(Etapa 1)

O composto [Va] pode ser reagido com o composto [Vb] em um solvente na presença de uma base para fornecer o composto [Vc].

O solvente usado na reação inclui um solvente de éster tal como acetato de etila; um solvente de cetona tal como acetona; um solvente de amida tal como N,N-dimetilformamida; um solvente de álcool tal como etanol; um solvente de éter tal como dioxano; um solvente de hidrocarboneto tal como tolueno; um solvente de hidrocarboneto halogenado tal como clorofórmio; água, e pode ser usado sozinho ou em uma combinação de 2 ou

mais deles. Um solvente preferível na reação é água.

A base usada na reação inclui trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, preferivelmente carbonato de potássio.

A temperatura de reação é usualmente a temperatura ambiente a 110°C, preferivelmente cerca de 80°C a 110°C.

O tempo de reação é usualmente de cerca de 30 minutos a 3 dias, preferivelmente cerca de 3 horas a 1 dia.

(Etapa 2)

O composto [Vd] pode ser obtido por remoção de P^N de composto [Vc] de uma maneira convencional de reação de desproteção de amina. A reação de desproteção pode ser realizada por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados.

Por exemplo, o composto [Vc] em que P^N é *terc*-butoxicarbonila pode ser tratado em um único solvente ou solvente misto de clorofórmio, dioxano, acetato de etila, etanol, metanol, água, etc. com um ácido, incluindo ácido clorídrico, ácido trifluoroacético.

Por exemplo, o composto [Vc] em que P^N é benzila ou benziloxicarbonila pode ser hidrogenado em um único solvente ou solvente misto de clorofórmio, tetra-hidrofurano, dioxano, acetato de etila, etanol, metanol, etc. na presença de um catalisador incluindo paládio carbono, hidróxido de paládio.

(Etapa 3)

O composto [Vd] pode ser introduzido R^c em um solvente para fornecer o composto [I].

Por exemplo, o composto [Vd] pode ser reagido com 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol em um solvente na presença de uma base para fornecer o composto [I] em que R^c é Cianoacetila. O solvente usado na reação inclui um solvente de éster, tal como acetato de etila; um solvente de cetona, tal como acetona; um solvente de amida, tal como N,N-

dimetilformamida; um solvente de álcool, tal como etanol; um solvente de éter, tal como dioxano; um solvente de hidrocarboneto, tal como tolueno; um solvente de hidrocarboneto halogenado, tal como clorofórmio, e pode ser usado sozinho ou em uma combinação de 2 ou mais deles. Um solvente preferível na reação é o dioxano. A base usada na reação inclui trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, N,N-di-isopropiletilamina, preferivelmente N,N-di-isopropiletilamina. A temperatura de reação é usualmente a temperatura ambiente a 110°C, preferivelmente cerca de 80°C a 110°C. O tempo de reação é usualmente cerca de 30 minutos a 1 dia, preferivelmente cerca de 2 a 4 horas.

Por exemplo, o composto [Vd] pode ser reagido com um composto de ácido carboxílico em uma reação de amidação convencional em um solvente na presença de um agente de condensação e uma base para fornecer o composto [I] em que R^c é acila. O solvente usado na reação inclui um solvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; um solvente de hidrocarboneto halogenado, tal como clorofórmio, e pode ser usado sozinho ou em uma combinação de 2 ou mais deles. Um solvente preferível na reação é um solvente de éter tal como tetra-hidrofurano ou dioxano. O agente de condensação usado na reação inclui carbodiimida solúvel em água (por exemplo, cloridrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida), N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, azida de difenilfosforila, carbonildiimidazol. À mistura reacional pode ser adicionado 1-hidróxi-1H-benzotriazol, 4-dimetilaminopiridina, se necessário. Um agente de condensação preferível na reação é carbonildiimidazol.

Na reação de amidação acima, o composto de ácido carboxílico pode ser também pré-convertido no correspondente cloreto de ácido ou anidrido de ácido misto, e em seguida reagido com o composto [Vd] para fornecer o composto [I].

Por exemplo, o composto [Vd] pode ser reagido com acrilonitrila na presença de uma base incluindo trietilamina, piridina, N,N-di-isopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno em um solvente de amida incluindo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, ou acetonitrila

para fornecer o composto [I] em que R^c é propilnitrila.

Por exemplo, o composto [Vd] pode ser reagido com cloroformiato de alquila, etc. por uma síntese convencional de carbamato para fornecer o composto [I] em que R^c é alcóxicarbonila.

5 Por exemplo, o composto [Vd] pode ser reagido com isocianato de alquila, etc. por uma síntese convencional de ureia para fornecer o composto [I] em que R^c é alquilaminocarbonila.

Na síntese de ureia acima, o composto de alquilamina pode ser também reagido com cloroformiato de 4-nitrofenila para fornecer 4-nitrofenil
10 éster de ácido alquil carbâmico que pode ser sequencialmente reagido com o composto [Vd] para fornecer o composto [I].

Uma desproteção convencional de amina em composto [Vd] em que N de Q é substituído por um grupo de proteção pode ser opcionalmente realizada após ou antes a introdução de R^c. A desproteção pode ser realiza-
15 da por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados.

Por exemplo, a desproteção em que um grupo de proteção é p-toluenossulfonila pode ser realizada por tratamento com um álcali, incluindo hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de cézio em um único
20 solvente ou solvente misto de um solvente de éter, tal como tetra-hidrofurano ou dioxano; um solvente de álcool, tal como etanol ou metanol; água, etc..

Por exemplo, a desproteção em que um grupo de proteção é p-metoxibenzila pode ser realizada por tratamento com um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido trifluoroacético em um único solvente ou solvente mis-
25 to de um solvente de éter, tal como anisol; um solvente de hidrocarboneto halogenado, tal como clorofórmio; um solvente de éster, tal como acetato de etila; um solvente de éter, tal como dioxano; um solvente de álcool, tal como etanol ou metanol; água, etc..

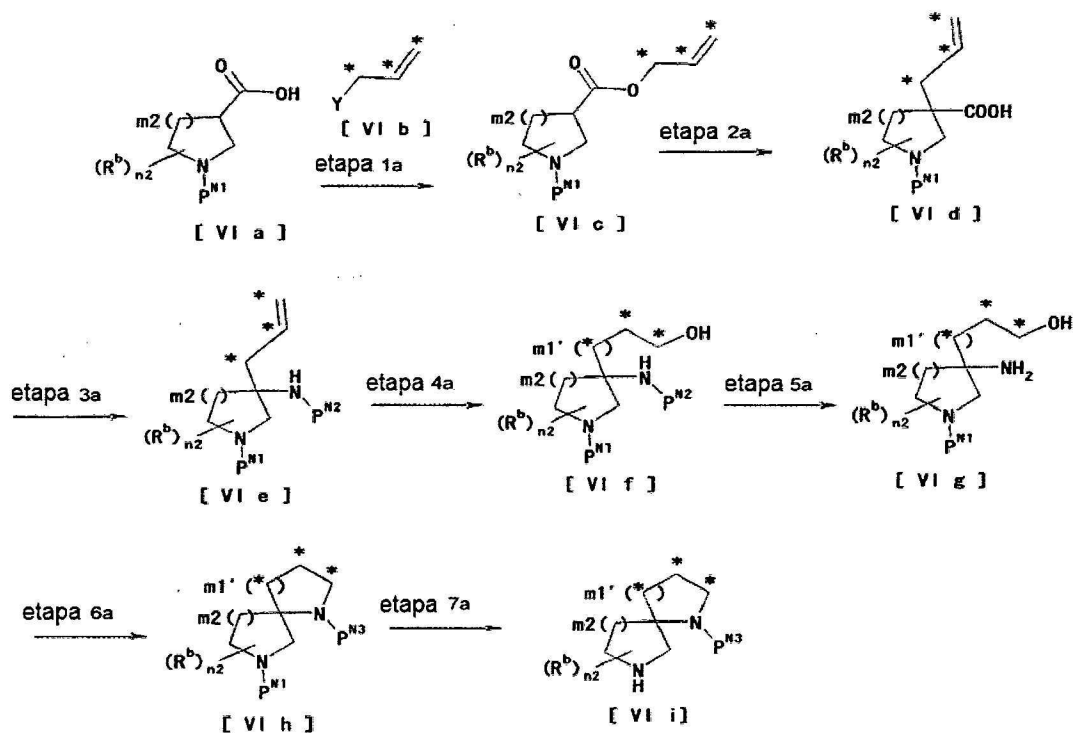
Como um exemplo, alguns métodos sintéticos de composto [Va]
30 em Método de Preparação Geral 1, são ilustrados nos seguintes Métodos de Preparação Gerais 2 a 4.

Nos seguintes Métodos de Preparação Gerais 2 a 4, os compos-

tos [VIi] e [VIIo] correspondem ao composto [Va].

[Método de Preparação Geral 2]

[Fórmula Química 17]



[No esquema acima, P^{N1} , P^{N2} e P^{N3} são um grupo de proteção

- 5 de amina, preferivelmente *terc*-butoxicarbonila, benzila, benziloxicarbonila; Y é hidroxila, ou um grupo de saída incluindo átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo, mesilóxi, tosióxi; $m1'$ é 0 ou 1; átomos de carbono com * po-
- de ser substituídos por R^a de modo que sejam quimicamente aceitáveis; R^a , R^b , $n1$, $n2$ e $m2$ têm os mesmos significados como definido na fórmula acima

10 [I].]

(Etapa 1a)

- Composto [VIa] pode ser convencionalmente esterificado com composto [VIb] em um solvente para fornecer o composto [VIc]. Por exemplo, composto [VIa] pode ser composto [VIb] em que Y é hidroxila em um
- 15 solvente na presença de um agente de condensação e uma base.

O solvente usado na reação inclui um solvente de amida tal como N,N-dimetilformamida; um solvente de éter tal como tetra-hidrofurano; um solvente de hidrocarboneto halogenado tal como clorofórmio, e pode ser usado sozinho ou em uma combinação de 2 ou mais deles. Um solvente pre-

ferível na reação é um solvente de hidrocarboneto halogenado tal como clorofórmio.

Um agente de condensação preferível usado na reação é carbodiimida solúvel em água (por exemplo, cloridrato de 1-etil-3-(3'-
5 dimetilaminopropil)carbodiimida), etc..

Uma base preferida usada na reação é uma base orgânica tal como 4-dimetilaminopiridina, etc..

Uma temperatura de reação preferida é temperatura ambiente.

O tempo de reação é geralmente de cerca de 30 minutos a 1 dia,
10 preferivelmente cerca de 2 a 6 horas.

Por exemplo, composto [VIa] pode ser também reagido com o composto [VIb] em que Y é um grupo de saída em um solvente na presença de uma base.

O grupo de saída includes átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo, mesilóxi e tosilóxi, preferivelmente átomo de bromo.
15

O solvente usado na reação inclui um solvente de amida tal como N,N-dimetilformamida; um solvente de éter tal como dioxano; um solvente de hidrocarboneto tal como tolueno, e pode ser usado sozinho ou em uma combinação de 2 ou mais deles. Um solvente preferido na reação é N,N-
20 dimetilformamida.

A base usada na reação inclui uma base inorgânica tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, fosfato de sódio, fosfato de potássio, bicarbonato de sódio, preferivelmente carbonato de potássio.

A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a
25 120°C, preferivelmente temperatura ambiente a 60°C.

O tempo de reação é geralmente de cerca de 30 minutos a 1 dia, preferivelmente cerca de 2 a 6 horas.

(Etapa 2a)

O composto [VIc] pode ser tratado por uma redistribuição Claisen convencional em um solvente na presença de uma base para fornecer o
30 composto [VId].

Um solvente preferível usado na reação é tetra-hidrofurano.

A base usada na reação inclui uma base tal como diisopropilamida de lítio, hexametil dissilazida de lítio, hexametil dissilazida de potássio, hexametil dissilazida de sódio, hidreto de sódio, *terc*-butóxido de potássio, preferivelmente hexametil dissilazida de lítio.

- 5 Uma temperatura de reação preferível é de cerca de -80°C a 0°C.

O tempo de reação é geralmente cerca de 30 minutos a 1 dia, preferivelmente cerca de 2 a 4 horas.

(etapa 3a)

- 10 A porção de ácido carboxílico de composto [VI d] pode ser convertido em um carbamato em um solvente para fornecer o composto [VI e]. A conversão inclui uma redistribuição Curtis convencional.

Um reagente preferível usado na reação é difenilfosforil azida.

- 15 O solvente usado na reação inclui um solvente de amida tal como N,N-dimetilformamida; um solvente de álcool tal como benzil álcool; um solvente de éter tal como dioxano; um solvente de hidrocarboneto tal como tolueno, e pode ser usado sozinho ou em uma combinação de 2 ou mais deles. Um solvente preferível na reação é uma solução mista de tolueno e álcool benzílico.

- 20 Uma base preferível usada na reação é trietilamina.

A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 110°C, preferivelmente cerca de 80°C a 110°C.

O tempo de reação é geralmente de cerca de 30 minutos a 2 dias, preferivelmente cerca de 2 horas a 1 dia.

- 25 Um aditivo incluindo 4-dimetilaminopiridina pode ser usado, se necessário.

(Etapa 4a)

- 30 A porção olefina de composto [VI e] pode ser convertida em hidroxila para fornecer o composto [VI f]. A conversão é ilustrada na seguinte etapa 4a-1 ou 2, como um exemplo.

(Etapa 4a-1)

Composto [VI e] pode ser tratado em um solvente por uma oxida-

ção por ozônio, seguido por uma redução para fornecer o composto [VI_f]. A oxidação por ozônio pode ser realizada de acordo com um método convencional.

- 5 Um solvente preferível usado na oxidação por ozônio é uma solução mista de clorofórmio e metanol.

A temperatura de reação na oxidação por ozônio é geralmente de cerca de -100°C a 0°C, preferivelmente cerca de -80°C a -60°C.

O tempo de reação na oxidação por ozônio é geralmente de cerca de 5 minutos a 6 horas, preferivelmente cerca de 15 minutos a 3 horas.

- 10 Um reagente preferível usado na reação é boroidreto de sódio.

A temperatura de reação na redução é geralmente de cerca de -100°C a temperatura ambiente, preferivelmente de cerca de -20°C a 0°C.

O tempo de reação na redução é geralmente de cerca de 30 minutos a 6 horas, preferivelmente cerca de 1 a 3 horas.

- 15 (Etapa 4a-2)

Composto [VI_e] pode ser tratado em um solvente por uma hidroboração, seguida por uma oxidação para fornecer composto [VI_f].

- 20 O reagente usado na hidroboração inclui complexo de borano-piridina, complexo de borano-sulfeto de dimetila, 9-borabíciclo[3.3.1]nonano, ou uma solução de complexo de borano-tetra-hidrofurano em tetra-hidrofurano, preferivelmente uma solução de complexo de borano-tetra-hidrofurano em tetra-hidrofurano.

Um solvente preferível usado na hidroboração é tetra-hidrofurano.

- 25 A temperatura de reação na hidroboração é usualmente cerca de -20°C a temperatura ambiente, preferivelmente 0°C.

Um tempo reacional preferido na hidroboração é cerca de 1 a 4 horas.

- 30 O reagente usado na oxidação inclui peróxido de hidrogênio ou monoidrato de peroxoborato de sódio, preferivelmente monoidrato de peroxoborato de sódio.

A temperatura de reação na oxidação é usualmente cerca de

0°C a temperatura ambiente, preferivelmente temperatura ambiente.

Um tempo reacional preferido na oxidação é cerca de 1 hora a 1 dia.

(Etapa 5a).

5 P^{N2} entre P^{N1} e P^{N2} pode ser seletivamente removido do composto [Vlf] por uma desproteção de amina convencional de maneira similar à Etapa2 acima de Método de Preparação Geral 1 para fornecer composto [Vlg]. A desproteção pode ser realizada por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados.

10 (Etapa 6a)

Composto [Vlg] pode ser tratado em um solvente por uma ciclização, seguida por uma introdução de P^{N3} para fornecer composto [Vlh]. A ciclização pode ser realizada introduzindo um grupo de saída em hidroxila de composto [Vlg] em um solvente na presença de uma base. Como um exemplo, Etapa 6a-1 ou 2 é ilustrada como abaixo.

15 (Etapa 6a-1)

Composto [Vlg] pode ser reagido com tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina (ou alternativamente cloreto de metanossulfonila em lugar dos dois reagentes) em um solvente na presença de uma base para ativar uma
20 introdução de um grupo de saída e uma ciclização em uma etapa.

Um solvente preferível usado na reação é diclorometano.

Uma base preferida usada na reação é trietilamina.

Uma temperatura reacional preferida é de 0°C até a temperatura ambiente.

25 O tempo de reação é usualmente cerca de 10 minutos a 24 horas, preferivelmente cerca de 30 minutos a 12 horas.

(Etapa 6a-2)

A introdução de um grupo de saída e a ciclização podem ser divididas em duas etapas.

30 Um reagente preferido usado na introdução de um grupo de saída é cloreto de metanossulfonila.

Um solvente preferido usado na introdução de um grupo de saída

da é clorofórmio.

Uma base preferida usada na introdução de um grupo de saída é trietilamina.

5 A temperatura de reação da introdução de um grupo de saída é geralmente cerca de 0°C a temperatura ambiente, preferivelmente 0°C

Um tempo reacional preferido da introdução de um grupo de saída é cerca de 30 minutos a 2 horas.

Um solvente preferido usado na ciclização é N,N-dimetilformamida.

10 Uma base preferida usada na ciclização é hidreto de sódio.

A temperatura de reação da ciclização é geralmente cerca de 0°C a temperatura ambiente, preferivelmente 0°C.

Um tempo reacional preferido da ciclização é cerca de 10 minutos a 2 horas.

15 O composto ciclizado pode ser introduzido P^{N3} por uma proteção de amina convencional para fornecer composto [VIh]. A proteção de amina pode ser realizada por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados.

20 Por exemplo, um composto em que P^{N3} é benziloxicarbonila pode ser obtido por tratamento com cloroformiato de benzila em um solvente de hidrocarboneto halogenado tais como clorofórmio, diclorometano na presença de uma base orgânica tal como trietilamina.

Etapa 5a pode ser abreviada, e em seguida, Etapa 6a-2 pode ser realizada.

25 (Etapa 7a)

P^{N1} entre P^{N1} e P^{N3} pode ser seletivamente removido do composto [VIh] por uma desproteção de amina convencional de maneira similar à Etapa 2 acima de Método de Preparação Geral 1 para fornecer composto [VIi]. A desproteção pode ser realizada por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados.

30

Qualquer composto [Va], [Vc], [Vd] ou [I] no Método de Preparação Geral 1 ou Compostos [VId] a [VIi] no Método de Preparação Geral 2

pode ser oticamente resolvido para fornecer um composto oticamente ativo.

A resolução ótica inclui um método em que o composto racêmico [VId] e composto amina oticamente ativo são misturados em um solvente, seguidos por cristalização como um sal diastereomérico simples. O sal diastereomérico resultante pode ser dessalinizado de uma maneira convencional para fornecer composto oticamente ativo [VId]. Isômero (+)- ou (-) de composto [VId] pode ser preparado adotando um apropriado composto amina oticamente ativo.

O composto amina oticamente ativo inclui (S)-(-)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol, (R)-(+)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol, (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina, (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol, (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol.

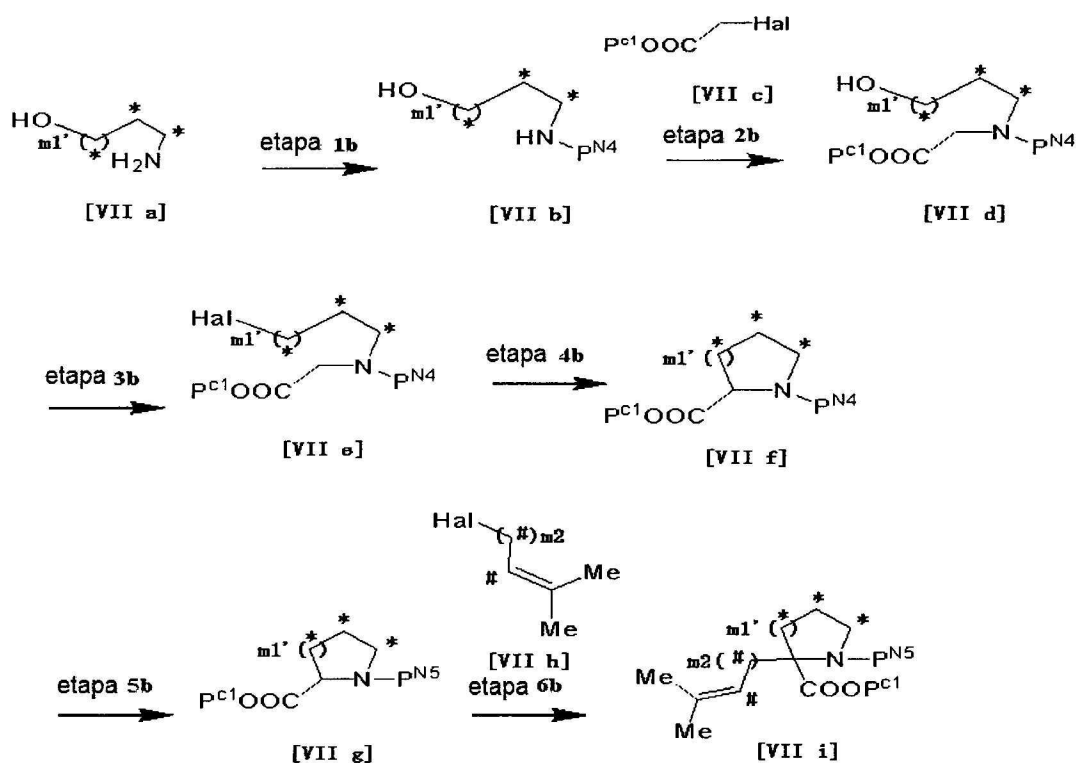
O solvente inclui um solvente de cetona tais como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona; um solvente de éster tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de isopropila, acetato de isobutila; um solvente de éter tais como isopropil éter, 1,2-dimetoxietano; um solvente de álcool tais como metanol, etanol, isopropanol; água, e pode ser usado sozinho ou em uma combinação de 2 ou mais deles. Um solvente preferido inclui acetato de isopropila, isopropanol ou 1,2-dimetoxietano.

Adicionalmente, um método convencional para realçar a pureza ótica pode ser opcionalmente realizado. Por exemplo, uma recristalização pode ser repetida.

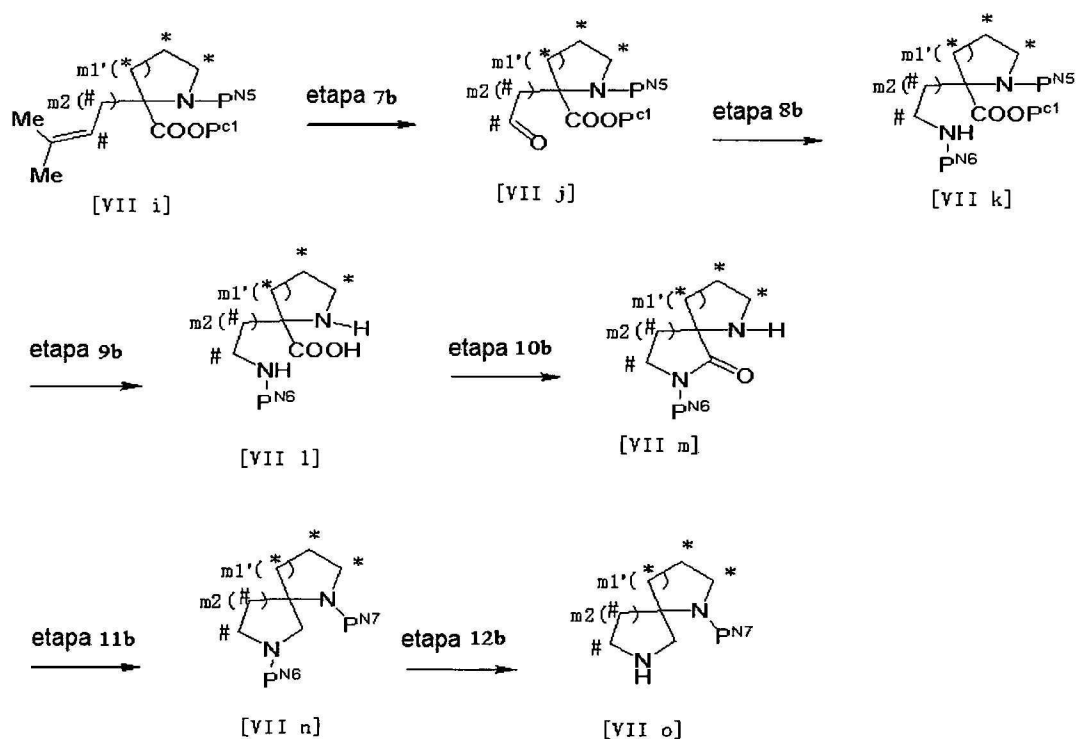
Um método alternativo para a resolução ótica inclui um método em que composto racêmico [I] é tratado por uma coluna de fase estacionária quiral para separar composto oticamente ativo desejável [I] de outro isômero deste.

[Método de Preparação Geral 3]

[Fórmula Química 18]



[Fórmula Química 19]



[No esquema acima, P^{N4}, P^{N5}, P^{N6} e P^{N7} são um grupo de proteção de amina, preferivelmente benzila, terc-butoxicarbonila ou benziloxicarbonila; P^{C1} é um grupo de proteção de ácido carboxílico, preferivelmente 5

terc-butil éster, metil éster ou etil éster; Hal é um átomo de halogênio; m1' é

0 ou 1; átomos de carbono com * podem ser substituídos por R^a a fim de ser quimicamente aceitáveis; átomos de carbono com # podem ser substituídos por R^b a fim de ser quimicamente aceitáveis; R^a , R^b , n1, n2 e m2 têm os mesmos significados como definido na fórmula acima [I].]

5 (Etapa 1b)

Composto [VIIa] pode ser introduzido P^{N4} por uma proteção de amina convencional para fornecer composto [VIIb]. A proteção de amina pode ser realizada por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados.

10 Por exemplo, no caso que P^{N4} é benzila, a proteção pode ser realizada por hidrogenação com benzaldeído em um solvente de álcool tais como metanol, etanol na presença de um catalisador de paládio tal como carbono de paládio.

(Etapa 2b)

15 Composto [VIIb] pode ser reagido com o composto [VIIc] em um solvente na presença de uma base para fornecer composto [VIId].

Um solvente preferível usado na reação é N,N-dimetilformamida.

Uma base preferida usada na reação é carbonato de potássio.

A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 20 120°C, preferivelmente temperatura ambiente a 60°C.

O tempo reacional é geralmente cerca de 30 minutos a 2 dias, preferivelmente cerca de 6 horas a 1 dia.

(Etapa 3b)

25 Composto [VIId] pode ser halogenado em um solvente de uma maneira convencional, seguido por uma redistribuição para fornecer composto [VIle].

Um reagente preferido usado na halogenação é cloreto de tionila.

Um solvente preferido usado na halogenação é clorofórmio.

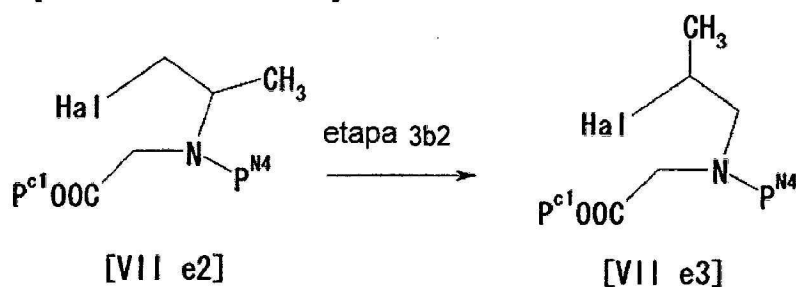
30 Uma temperatura reacional preferida da halogenação é temperatura ambiente a 60°C.

O tempo reacional da halogenação é geralmente cerca de 30

minutos a 1 dia, preferivelmente cerca de 1 a 6 horas.

A redistribuição é ilustrada na seguinte Etapa 3b2. Especificamente, composto [VIIe2] obtido na halogenação pode ser redistribuído em um solvente para fornecer composto [VIIe3].

5 [Fórmula Química 20]



Um solvente preferido usado na redistribuição é N,N-dimetilformamida.

Uma temperatura reacional preferida da redistribuição é cerca de 60°C a 100°C.

10 Um tempo reacional preferido da redistribuição é cerca de 30 minutos a 3 dias.

(Etapa 4b)

Composto [VIIe] pode ser intramolecularmente ciclizado em um solvente na presença de uma base para fornecer composto [VIIf].

15 Uma base preferida usada na reação é dissilazida de hexametila de lítio.

Um solvente preferível usado na reação é uma solução mista de tetra-hidrofurano e fosforamida de hexametila.

20 A temperatura de reação é geralmente cerca de -100°C a 0°C, preferivelmente cerca de -80°C a 0°C.

O tempo reacional é geralmente cerca de 30 minutos a 6 horas, preferivelmente cerca de 1 a 2 horas.

(Etapa 5b)

25 P^{N4} de composto [VIIf] pode ser convertido em P^{N5} para fornecer composto [VIIg].

A remoção de P^{N4} pode ser realizada por uma desproteção de

amina convencional de maneira similar ao Método de Preparação Geral 1 Etapa 2 acima. A desproteção pode ser realizada por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados.

5 A introdução de P^{N5} pode ser realizada por uma proteção de amina convencional de maneira similar ao Método de Preparação Geral 3 Etapa 1b acima. A proteção de amina pode ser realizada por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados.

Por exemplo, no caso que P^{N4} de composto [VII_f] ser benzila e P^{N5} de composto [VII_g] ser *tert*-butoxicarbonila, P^{N4} pode ser convertido em P^{N5} em uma etapa hidrogenando composto [VII_f] com dicarbonato de di-*tert*-butila em um solvente misto de tetra-hidrofurano e metanol na presença de um catalisador tais como carbono de paládio ou hidróxido de paládio.

(Etapa 6b)

Composto [VII_g] pode ser reagido com o composto [VII_h] em um
15 solvente na presença de uma base para fornecer composto [VII_i].

Uma base preferida usada na reação é dissilazida de hexametila de lítio.

Um solvente preferível usado na reação é tetra-hidrofurano.

A temperatura de reação é geralmente cerca de -80°C a temperatura ambiente, preferivelmente cerca de -80°C a 0°C.
20

O tempo reacional é geralmente cerca de 30 minutos a 3 horas, preferivelmente cerca de 30 minutos a 1 hora.

(Etapa 7b)

A porção de olefina de composto [VII_i] pode ser oxidativamente clivada em um solvente para fornecer composto [VII_j].
25

A clivagem oxidativa inclui uma oxidação de ozônio por um tratamento redutivo.

Um solvente preferível usado na reação é uma solução mista de clorofórmio e metanol.

30 A temperatura de reação é geralmente cerca de -100°C a 0°C, preferivelmente cerca de -80°C a 0°C.

O tempo reacional é geralmente cerca de 5 minutos a 6 horas,

preferivelmente cerca de 30 minutos a 2 horas.

O reagente usado como o agente de redução inclui sulfeto de dimetila ou trifenilfosfina, preferivelmente trifenilfosfina.

(Etapa 8b)

5 Composto [VIIj] pode ser redutivamente aminado em um solvente para fornecer composto [VIIk].

Uma amina preferida usada na reação é benzilamina.

Um solvente preferível usado na reação é tetra-hidrofurano.

Uma temperatura reacional preferida é temperatura ambiente.

10 Um tempo reacional preferido é cerca de 12 horas a 1 dia.

Um reagente preferido usado como o agente de redução é triacetoxiboroidreto de sódio.

(Etapa 9b)

15 Composto [VIIk] pode ser tratado por remoção simultânea de P^{C1} e P^{N5} em desproteção de ácido carboxílico convencional e desproteção de amina para fornecer composto [VIII]. A desproteção pode ser realizada por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados.

20 Por exemplo, composto [VIIk] em que P^{C1} é terc-butil éster e P^{N5} é terc-butoxicarbonila pode ser tratado em um solvente simples ou misto de anisol, clorofórmio, acetato de etila, dioxano, água, etc. por um ácido tais como ácido clorídrico, ácido trifluoroacético.

(Etapa 10b)

25 Composto [VIII] pode ser intramolecularmente ciclizado em um solvente para fornecer composto [VIIm]. A ciclização inclui uma amidação convencional na presença de um agente de condensação e uma base.

Um agente de condensação preferido usado na reação é hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio.

Uma base preferida usada na reação é di-isopropiletilamina.

Um solvente preferível usado na reação é clorofórmio.

30 Uma temperatura reacional preferida é temperatura ambiente.

O tempo reacional é geralmente cerca de 30 minutos a 1 dia, preferivelmente cerca de 1 a 6 horas.

Como uma ciclização alternativa, composto [VIIk] em que P^{C1} é etil éster ou metil éster pode ser seletivamente removido P^{N5} por uma desproteção de amina convencional com P^{C1} remanescente, seguido por uma ciclização com solução de hidróxido de sódio aquosa a 2M em um solvente de álcool tal como etanol em temperatura ambiente para fornecer composto [VIIlm].

(Etapa 11b)

A porção amida de composto [VIIlm] pode ser reduzida a uma amina em um solvente, seguida por uma introdução de P^{N7} por uma proteção de amina convencional para fornecer composto [VIIln].

Um preferido agente de redução usado na redução é uma mistura de hidreto de alumínio de lítio e ácido sulfúrico concentrado. Um uso preferido de ácido sulfúrico concentrado é 0,5 moles a 1 mole de hidreto de alumínio de lítio.

Um solvente preferido usado na redução é tetra-hidrofurano.

A temperatura de reação da redução é geralmente cerca de 0°C a temperatura ambiente, preferivelmente 0°C .

O tempo reacional da redução é geralmente cerca de 30 minutos a 3 horas, preferivelmente cerca de 1 a 2 horas.

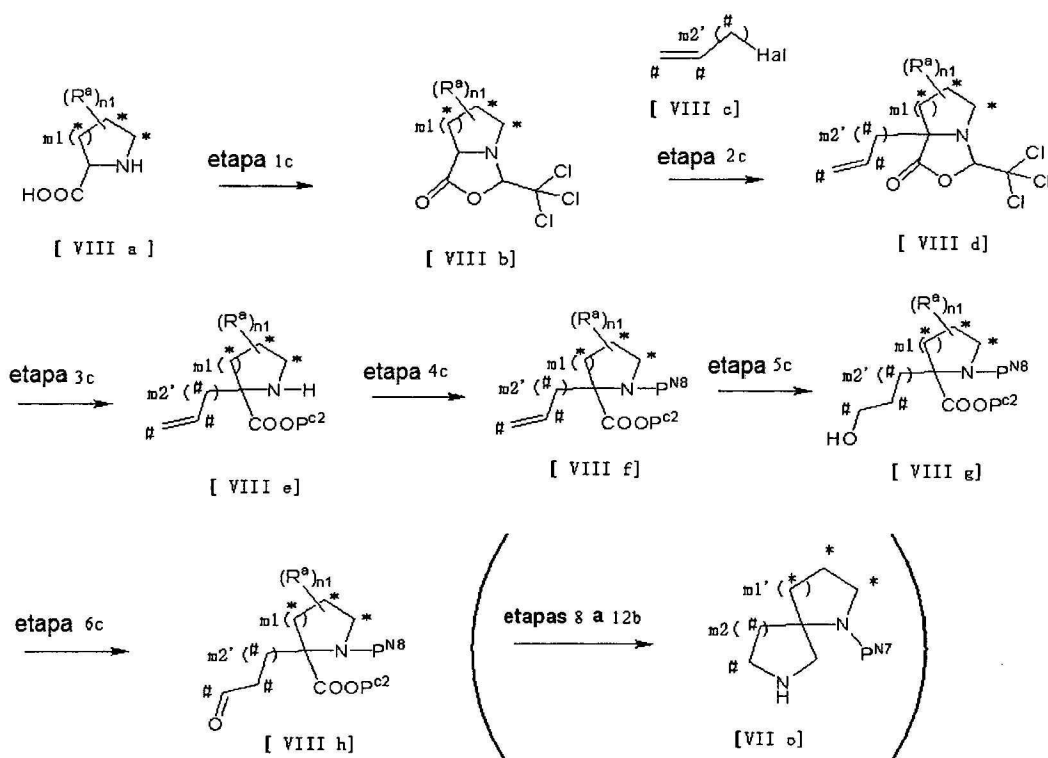
A proteção de amina pode ser realizada por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados de maneira similar ao Método de Preparação Geral 3 Etapa 1b acima. Por exemplo, no caso que P^{N7} é terc-butoxicarbonila, composto [VIIlm] pode ser reagido com dicarbonato de di-terc-butila em tetra-hidrofurano.

(Etapa 12b)

P^{N6} entre P^{N6} e P^{N7} de composto [VIIln] pode ser seletivamente removido por uma desproteção de amina convencional de maneira similar ao Método de Preparação Geral 1 Etapa 2 acima para fornecer composto [VIIlo]. A desproteção pode ser realizada por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados.

[Método de Preparação Geral 4]

[Fórmula Química 21]



[No esquema acima, P^{N8} é um grupo de proteção de amina, preferivelmente terc-butoxicarbonila; P^{C2} é um grupo de proteção de ácido carboxílico, preferivelmente terc-butil éster; Hal é um átomo de halogênio; $m2'$ é 1 ou 2; átomos de carbono de $*$ podem ser opcionalmente substituídos por R^a a fim de ser quimicamente aceitáveis; átomos de carbono de $\#$ podem ser opcionalmente substituídos por R^b a fim de ser quimicamente aceitáveis; R^a , R^b , $n1$, $n2$ e $m1$ têm os mesmos significados como definido na fórmula acima [I].]

(Etapa 1c)

10 Composto [VIIIa] pode ser reagido com tricloroetanal em um solvente para fornecer composto [VIIIb].

Um solvente preferível usado na reação é acetonitrila.

Uma temperatura reacional preferida é temperatura ambiente.

15 O tempo reacional é geralmente cerca de 30 minutos a 3 dias, preferivelmente cerca de 6 horas a 1 dia.

(Etapa 2c)

Composto [VIIIb] pode ser reagido com o composto [VIIIc] em um solvente na presença de uma base para fornecer composto [VIId].

Um solvente preferível usado na reação é tetra-hidrofurano.

Uma base preferida usada na reação é di-isopropilamida de lítio.

A temperatura de reação é geralmente cerca de -80°C a temperatura ambiente, preferivelmente cerca de -80°C a 0°C .

5 O tempo reacional é geralmente cerca de 30 minutos a 1 dia, preferivelmente cerca de 1 a 3 horas.

(Etapa 3c)

Composto [VIII d] pode ser tratado por solvólise sob uma condição ácida em um solvente de álcool para fornecer composto [VIII e].

10 Um solvente preferível usado na reação é metanol.

Um preferido ácido usado na reação é ácido sulfúrico concentrado. Um uso preferido de ácido sulfúrico concentrado é 0,1 a 3 moles a 1 mole de composto [VIII d].

15 Uma temperatura reacional preferida é temperatura ambiente a 65°C .

O tempo reacional é geralmente cerca de 30 minutos a 3 dias, preferivelmente cerca de 6 horas a 1 dia.

(Etapa 4c)

20 Composto [VIII e] pode ser introduzido $\text{P}^{\text{N}8}$ por uma proteção de amina convencional de maneira similar ao Método de Preparação Geral 3 Etapa 1b acima para fornecer composto [VIII f]. A proteção de amina pode ser realizada por métodos conhecidos dependendo dos grupos de proteção selecionados. Por exemplo, no caso em que $\text{P}^{\text{N}8}$ for terc-butoxicarbonila, composto [VIII e] pode ser reagido com dicarbonato de di-terc-butila em tetra-
25 hidrofurano.

(Etapa 5c)

Composto [VIII f] pode ser tratado em um solvente por uma hidroboração, seguido por uma oxidação para fornecer composto [VIII g] de maneira similar ao Método de Preparação Geral 2 Etapa 4a-2.

30 (Etapa 6c)

Composto [VIII g] pode ser oxidado em um solvente para fornecer composto [VIII h].

O reagente usado na reação inclui complexo de trióxido de enxofre-piridina ou periodinano Dess-Martin, preferivelmente periodinano Dess-Martin.

Um solvente preferível usado na reação é clorofórmio.

5 Uma temperatura reacional preferida é cerca de 0°C a temperatura ambiente.

O tempo reacional é geralmente cerca de 30 minutos a 1 dia, preferivelmente cerca de 2 a 6 horas.

10 Bases incluindo bicarbonato de sódio como um aditivo podem ser opcionalmente adicionadas.

O resultante composto [VIIIh] pode ser reagido de maneira similar ao Método de Preparação Geral 3 Etapa 8b ou posteriormente para fornecer um composto amina correspondente ao composto [VIllo].

EXEMPLOS

15 A seguir, as preparações dos presentes compostos são especificamente ilustradas por exemplos. Entretanto, a presente invenção não deve ser pretendida limitá-los.

Estereoquímicas em estruturas químicas dos compostos são abreviadas nos Exemplos.

20 Aparelhos de medição e condições usadas nos Exemplos são como segue.

Condição de análise de HPLC 1

25 Método de preparação para solução A: Di-hidrato de fosfato de di-hidrogênio de sódio (23,4 g) foi dissolvido em água (3000 ml) para ser ajustado para pH 2,1 usando-se ácido fosfórico (10,2 ml).

Instrumento de medição: Sistema de HPLC SHIMADZU CORPORATION

Proeminência de Cromatografia Líquida de Alto Desempenho

Coluna: DAICEL CHIRALPAK AD-3R 4,6 mmφ × 150 mm

30 Temperatura da coluna: 40°C

Fase móvel: (solução A) 100 mM de tampão de fosfato (sódio) (pH 2,1), (solução B) metanol

Solução A:Solução B = 30:70 (transmissão constantemente de 20 minutos).

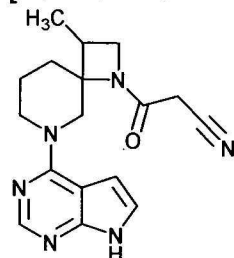
Taxas de transmissão de soluções: 0,5 ml/min

Deteção: UV (220 nm)

5

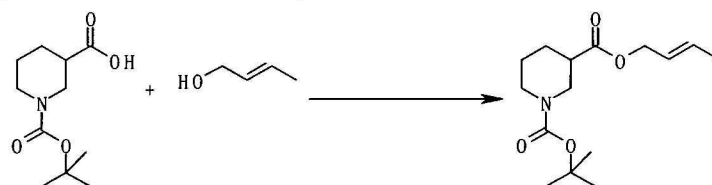
[Preparação 1]: Síntese do composto 1

[Fórmula Química 22]



(1)1-terc-Butil éster de 3-((E)-but-2-enil)éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 23]



10

A uma solução de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-piperidina carboxílico (50,0 g) e 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (45,8 g) em clorofórmio (500 ml) foi adicionado 4-dimetilaminopiridina (29,3 g), e a mistura foi agitada durante 50 minutos. À mistura foi adicionado (E)-but-2-en-1-ol (22,1 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora.

15

À mistura reacional foi adicionada solução de bissulfato de potássio aquosa a 10% (500 ml), e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica separada foi sequencialmente lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (400 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (350 ml). A camada aquosa separada foi extraída com clorofórmio (300 ml)

20

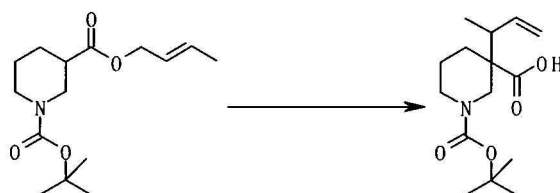
novamente. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 7/1) para fornecer o composto do título (57,1 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 5,84-5,73 (1H, m), 5,62-5,52 (1H, m), 4,51

(2H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,37-4,00 (1H, m), 3,95-3,88 (1H, m), 3,19-2,87 (1H, m), 2,84-2,76 (1H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,08-2,01 (1H, m), 1,74-1,66 (5H, m), 1,63-1,55 (1H, m), 1,46 (9H, s).

(2) 1-terc-Butil éster de ácido 3-(1-metil-alil)-piperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 24]



A uma solução de 1-terc-butil éster de 3-((E)-but-2-enil)éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico (105,7 g) em tetra-hidrofurano (1000 ml) resfriada para -68°C foi adicionado hexametil dissilazida de lítio (solução de tetra-hidrofurano a 1,1M, 411 ml). A mistura reacional foi aquecida para 0°C durante 20 minutos, agitada na mesma temperatura durante mais 30 minutos, e em seguida resfriada para -68°C novamente. À mistura foi adicionado cloreto de trimetilsilila (56,6 ml). A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente durante 2 horas, e agitada na mesma temperatura durante mais 2 horas. Após resfriamento com gelo, à mistura foram sequencialmente adicionados água (1000 ml) e solução de hidróxido de sódio aquosa a 2M (136 ml), e a mistura foi lavada com n-hexano (1000 ml). A camada aquosa separada foi acidificada por solução de ácido clorídrico aquosa a 2M, e em seguida extraída com acetato de etila (800 ml). A camada orgânica foi sequencialmente lavada com água (700 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (400 ml), e a camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila (600 ml) novamente. A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado em suspensão com solução de n-hexano/acetato de etila (6/1, 700 ml) para fornecer o composto do título (59,8 g). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado em suspensão com solução de n-hexano/acetato de etila (4/1, 200 ml) novamente para fornecer um sólido (14,4 g). O sólido foi lavado

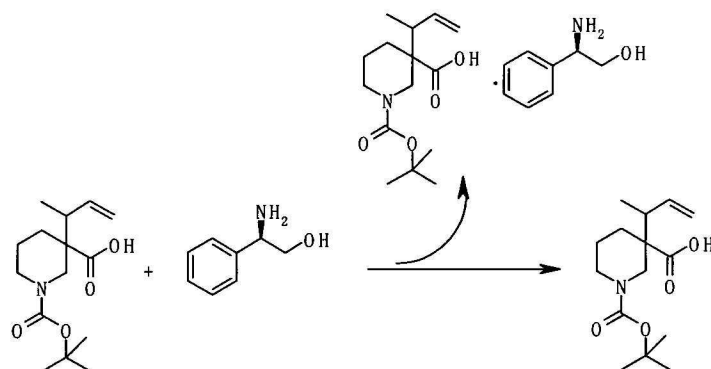
em suspensão com solução de n-hexano/acetato de etila (5/1, 100 ml) novamente para fornecer o composto do título (11,9 g). O resultante foi combinado para fornecer o composto do título (71,7 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,80-5,71 (1H, m), 5,09-5,07 (1H, m), 5,06-5,03 (1H, m), 4,32-4,20 (1H, m), 3,90-3,83 (1H, m), 2,87-2,74 (2H, m), 2,39-2,31 (1H, m), 2,19-2,11 (1H, m), 1,64-1,55 (2H, m), 1,51-1,44 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,07 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).

(3) Composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico

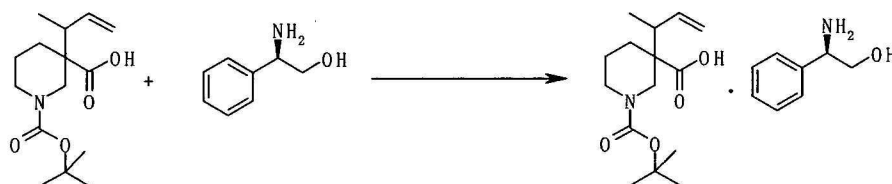
10

[Fórmula Química 25]



(3)-(1) Cristal de semente de um sal de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metil-alil)-piperidina-1,3-dicarboxílico com (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol

[Fórmula Química 26]



15

1-terc-Butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico (2,0 g), acetato de isopropila (10 ml) e isopropanol (10 ml) foram misturados para dissolver. À mistura foi adicionado (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol (484 mg), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura em suspensão foi filtrada, e o sólido resultante foi lavado com acetato de isopropila (6 ml) e secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (735 mg).

20

(3)-(2) Sal de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico com (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol

1-terc-Butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico (106,6 g), (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol (31,0 g), acetato de isopropila (480 ml) e isopropanol (480 ml) foram misturados para dissolver em temperatura ambiente. À solução de mistura foi adicionado o cristal de semente obtido em (3)-(1), e a mistura foi agitada durante 16 horas. A mistura em suspensão foi filtrada para fornecer o composto do título (47,0 g). Uma análise do sólido resultante por condição de análise de HPLC 1 mostrou que um isômero com tempos de retenção mais curtos foi um produto principal.

Um isômero com tempos de retenção mais curtos (tempo de retenção de 6,48 minutos)

Um isômero com tempos de retenção mais longos (tempo de retenção de 10,70 minutos)

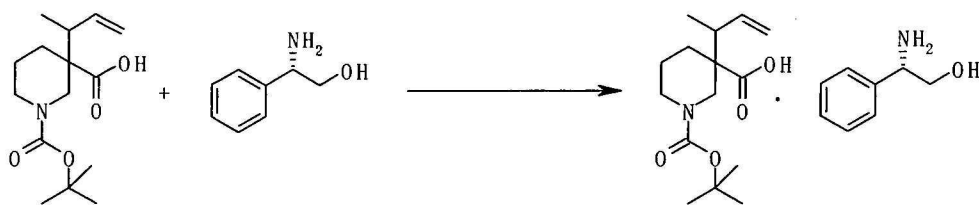
(3)-(3) Composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico recuperado do filtrado de (3)-(2)

O filtrado de (3)-(2) foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi misturado com acetato de etila (500 ml) e água (500 ml). A mistura foi acidificada pela adição de bissulfato de potássio. A camada orgânica separada foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado isopropanol, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (75,0 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,80-5,71 (1H, m), 5,09-5,07 (1H, m), 5,06-5,03 (1H, m), 4,32-4,20 (1H, m), 3,90-3,83 (1H, m), 2,87-2,74 (2H, m), 2,39-2,31 (1H, m), 2,19-2,11 (1H, m), 1,64-1,55 (2H, m), 1,51-1,44 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,07 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).

(4) Sal de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico com (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol

[Fórmula Química 27]



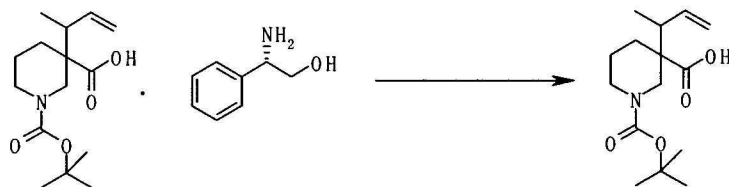
O resíduo resultante (75,0 g) obtido em (3)-(3), (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (31,0 g), acetato de isopropila (335 ml) e isopropanol (306 ml) foram misturados para dissolver em temperatura ambiente. A uma solução misturada foi adicionado o cristal de semente obtido em (3)-(1), e a mistura
5 foi agitada durante 17,5 horas. A mistura em suspensão foi filtrada, e o sólido resultante foi lavado com acetato de isopropila (150 ml) para fornecer o composto do título (54,2 g). Uma análise do sólido por condição de análise de HPLC 1 mostrou que um isômero com tempos de retenção mais longos foi um produto principal.

10 Um isômero com tempos de retenção mais curtos (tempo de retenção de 6,48 minutos)

Um isômero com tempos de retenção mais longos (tempo de retenção de 10,70 minutos)

(5) Composto oticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico
15

[Fórmula Química 28]

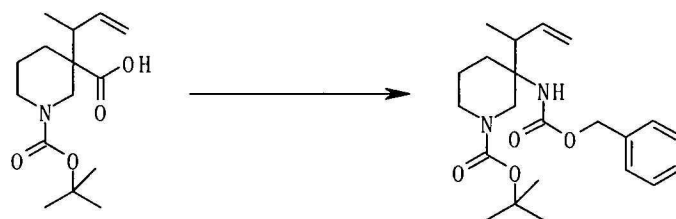


A um composto oticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico e sal de (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (52,7 g) foram adicionados para misturar acetato de etila (264 ml) e água
20 (264 ml), e a mistura foi acidificada pela adição de bissulfato de potássio. A camada orgânica separada foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (36,0 g). O produto bruto foi parcialmente usado na próxima etapa sem outra purificação.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,80-5,71 (1H, m), 5,09-5,07 (1H, m), 5,06-5,03 (1H, m), 4,32-4,20 (1H, m), 3,90-3,83 (1H, m), 2,87-2,74 (2H, m), 2,39-2,31 (1H, m), 2,19-2,11 (1H, m), 1,64-1,55 (2H, m), 1,51-1,44 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,07 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).

- 5 (6) Composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-3-(1-metilalil)piperidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 29]



- A uma solução refluxada de um composto oticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico (9,0 g) e trietilamina (8,9 ml) em tolueno (90 ml) foi adicionado gota a gota difenilfosforil azida (8,9 ml) durante 25 minutos. A mistura reacional foi agitada durante 2,5 horas na mesma temperatura, e em seguida a ela foram adicionados álcool benzílico (10 ml) e 4-dimetilaminopiridina (771 mg). A mistura foi agitada durante 33 horas com refluxo, seguido por resfriada para a temperatura ambiente, e acidificada pela adição de solução de bissulfato de potássio aquosa a 10%. A mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetona = 20/1). As frações que não podem ser isoladas ou purificadas foram concentradas sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetona = 20/1) novamente. As frações purificadas são combinadas para serem concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (11,0 g).

- 25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,37-7,29 (5H, m), 5,80-5,70 (1H, m), 5,36-5,17 (0,5H, m), 5,12-4,99 (4H, m), 4,96-4,74 (0,5H, m), 4,08-3,92 (2H, m), 2,98-2,33 (4H, m), 1,64-1,38 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,03 (3H, d, $J = 7,0$ Hz).

- (7) Composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-

benziloxycarbonilamino-3-(2-hidróxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 30]

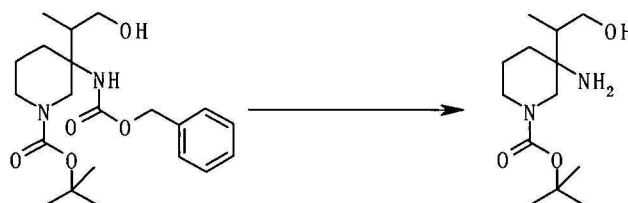


Uma solução de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-benziloxycarbonilamino-3-(1-metilalil)piperidina-1-carboxílico (25,5 g) em clorofórmio/metanol (250 ml/250 ml) resfriada para -78°C foi fluída com ar de ozônio durante 30 minutos. À mistura reacional foi adicionado boroidreto de sódio (7,5 g) em pequenas bateladas, e a mistura foi aquecida para a temperatura ambiente. À mistura foi adicionada solução de bicarbonato de sódio aquosa a 5% (250 ml), e a mistura foi extraída com clorofórmio (125 ml). A camada aquosa separada foi extraída com clorofórmio (125 ml) novamente. A camada orgânica combinada foi sequencialmente lavada com uma solução aquosa misturada de bicarbonato de sódio/tiosulfato de sódio (12,5 g/25,0 g, 275 ml), água (125 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa a 10% (125 ml), secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/0 a 2/3) para fornecer o composto do título (21,9 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,37-7,29 (5H, m), 5,54-5,15 (1H, m), 5,06 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,02 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,03-3,93 (1H, m), 3,84-3,64 (3H, m), 3,27-2,84 (2H, m), 2,16-1,86 (2H, m), 1,66-1,59 (2H, m), 1,52-1,45 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz).

(8) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-amino-3-(2-hidróxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 31]

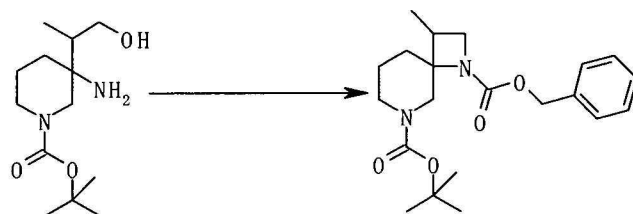


A uma solução de um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-3-(2-hidróxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxílico (21,0 g) em metanol (400 ml) foi adicionado paládio sobre carbono a 10% (2,1 g), e a mistura foi hidrogenada em temperatura ambiente sob pressão ordinária durante 90 minutos. A mistura foi filtrada através de Celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (13,8 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,96-3,87 (1H, m), 3,86-3,77 (1H, m), 3,74-3,65 (1H, m), 3,63-3,58 (1H, m), 3,09-2,91 (1H, m), 2,87-2,77 (1H, m), 1,70-1,43 (5H, m), 1,46 (9H, s), 0,96 (3H, d, $J = 6,9$ Hz).

(9) Composto opticamente ativo de 6-terc-butil éster de 1-benzil éster de ácido 3-metil-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico

[Fórmula Química 32]



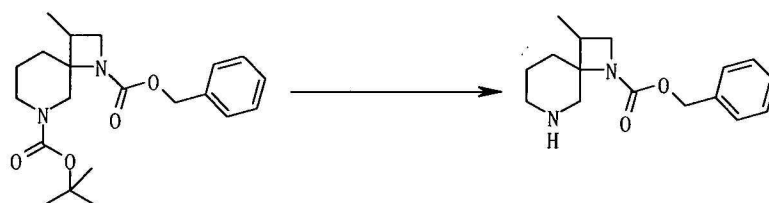
A uma solução de um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-amino-3-(2-hidróxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxílico (12,9 g), trifenilfosfina (20,3 g) e trietilamina (21,6 ml) em diclorometano (400 ml) resfriada para 0°C foi adicionado tetrabrometo de carbono (25,9 g) em pequenas bateladas. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e a mistura foi resfriada para 4°C. Em seguida, a ela foram adicionados trietilamina (10,8 ml) e cloroformiato de benzila (10,3 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos. À mistura foi adicionada solução de bicarbonato de sódio aquosa a 5% (125 ml), e a mistura foi extraída com clorofórmio (125 ml). A camada aquosa separada foi extraída com clorofórmio (125 ml) novamente. A camada orgânica combinada foi lavada com água (125 ml), solução de cloreto de sódio aquosa a 10% (125 ml), secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/0 a 7/3) para fornecer o

composto do título (12,4 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,39-7,29 (5H, m), 5,17-5,00 (2H, m), 4,32-3,81 (3H, m), 3,48-3,02 (2H, m), 2,80-2,41 (2H, m), 2,24-2,14 (1H, m), 2,11-2,04 (0,5H, m), 1,97-1,88 (0,5H, m), 1,70-1,39 (2H, m), 1,57 (9H, s), 1,18
5 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).

(10) Composto opticamente ativo de 1-benzil éster de ácido 3-metil-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 33]

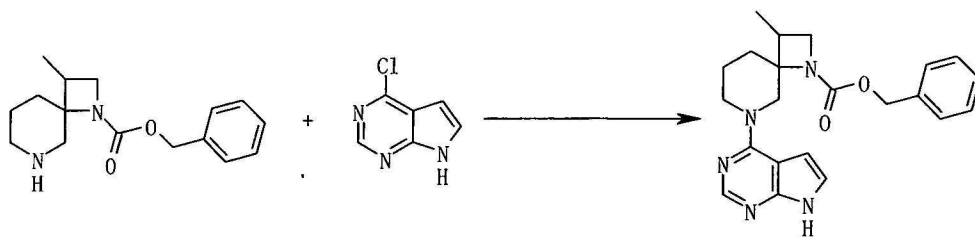


A uma solução de um composto opticamente ativo de 6-terc-butil
10 éster de 1-benzil éster de ácido 3-metil-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico (5,54 g) em clorofórmio (83 ml) resfriada para 4°C foi adicionada uma solução de ácido trifluoroacético/clorofórmio (28 ml/55 ml), e a mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante mais 2 horas. A mistura reacional foi resfriada para 4°C, e a ela foi adicionada solução de
15 hidróxido de sódio aquosa a 4M (90 ml). A mistura foi basificada para ser pH 9 a 10, e extraída com clorofórmio/metanol (4/1, 60 ml x 2) duas vezes. A camada orgânica combinada foi sequencialmente lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa a 5%, solução de cloreto de sódio aquosa a 10%, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão
20 reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/metanol/água de amônia a 28% = 90/10/1) para fornecer o composto do título (2,20 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,40-7,29 (5H, m), 5,18-5,03 (2H, m), 4,02-3,94 (1H, m), 3,41-3,26 (1,5H, m), 3,15-3,08 (0,5H, m), 2,97-2,72 (2,5H, m),
25 2,51-2,34 (1,5H, m), 2,24-2,13 (0,5H, m), 2,06-1,58 (3,5H, m), 1,53-1,35 (1H, m), 1,30-1,15 (3H, m).

(11) Composto opticamente ativo de benzil éster de ácido 3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 34]

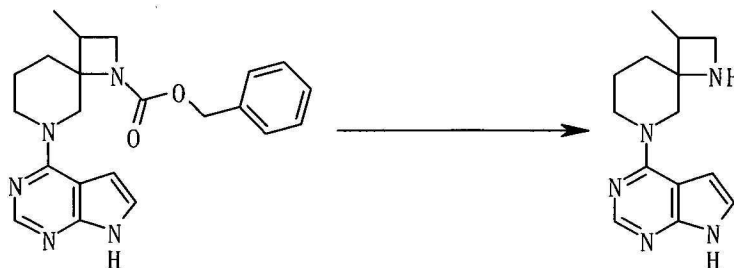


Um composto opticamente ativo de 1-benzil éster de ácido 3-metil-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico (2,20 g) foi misturado com 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (1,17 g), carbonato de potássio (3,17 g) e
 5 água (12 ml), e a mistura foi agitada durante 4 horas com refluxo. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e extraída com clorofórmio duas vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com água, solução de cloreto de sódio aquosa a 10%, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por
 10 cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetato de etila = 1/0 a 1/3, seguido por clorofórmio/metanol = 95/5) para fornecer o composto do título (2,84 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,40-10,30 (1H, m), 8,32 (1H, s), 7,40-7,30 (5H, m), 7,11-7,08 (1H, m), 6,57-6,51 (1H, m), 5,17-5,07 (2H, m), 5,04-4,89
 15 (1H, m), 4,72-4,61 (1H, m), 4,14-4,07 (1H, m), 3,74-3,68 (0,5H, m), 3,57-3,51 (0,5H, m), 3,39-3,32 (1H, m), 3,15-2,96 (1H, m), 2,57-2,47 (1H, m), 2,44-2,32 (0,5H, m), 2,23-2,08 (1,5H, m), 1,92-1,80 (1H, m), 1,72-1,59 (1H, m), 1,14-1,06 (3H, m).

(12) Composto opticamente ativo de 4-(3-metil-1,6-diazaspiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina
 20

[Fórmula Química 35]



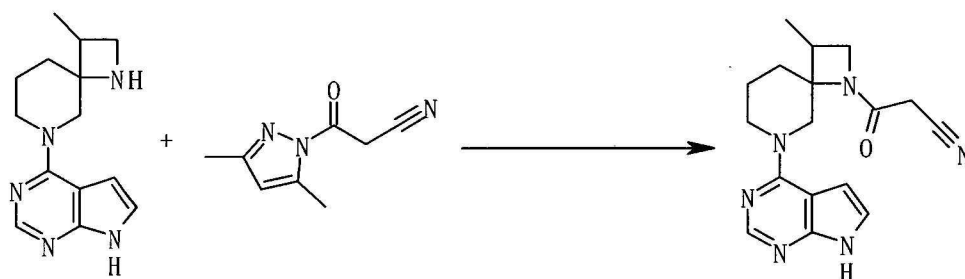
A uma solução de um composto opticamente ativo de benzil éster

de ácido 3-metil-6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico (2,84 g) em metanol/tetra-hidrofurano (14 ml/14 ml) foi adicionado paládio sobre carbono a 10% (568 mg), e a mistura foi hidrogenada sob 4 atmosferas. A mistura foi filtrada através de Celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado em suspensão com tolueno/tetra-hidrofurano (95/5, 9 ml) para fornecer o composto do título (1,74 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,63 (1H, br s), 8,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,21-4,14 (1H, m), 3,85-3,79 (1H, m), 3,57 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,55-3,47 (1H, m), 3,08-3,01 (1H, m), 2,48-2,38 (1H, m), 2,03 (1H, br s), 1,98-1,88 (1H, m), 1,84-1,68 (3H, m), 1,19 (3H, d, J = 7,3 Hz).

(13)Composto oticamente ativo de 3-[3-metil-6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,5]non-1-il]-3-oxopropionitrila

[Fórmula Química 36]



Um composto oticamente ativo de 4-(3-metil-1,6-diazaspiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (1,8 g) foi misturado com 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (2,3 g), N,N-di-isopropiletilamina (2,4 ml) e 1,4-dioxano (18 ml), e a mistura foi agitada a 100°C durante 3 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente. Em seguida, a ela foram adicionados água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada aquosa separada foi extraída com clorofórmio, e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetato de etila = 1/1, seguido por clorofórmio/metanol = 20/1 a 10/1). O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetona = 10/1 a 1/1)

novamente. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/metanol = 20/1 a 10/1) novamente para fornecer o composto do título (1,8 g).

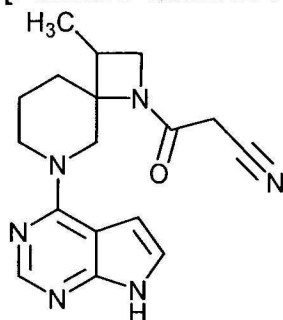
¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 11,71 (1H, br s), 8,12 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 4,93-4,88 (1H, m), 4,64-4,58 (1H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 3,67 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,46-3,41 (1H, m), 3,03-2,95 (1H, m), 2,42-2,35 (1H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,83-1,77 (1H, m), 1,57-1,43 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 7,1 Hz).

[α]_D = +168,10° (25°C, c = 1,05, metanol)

10

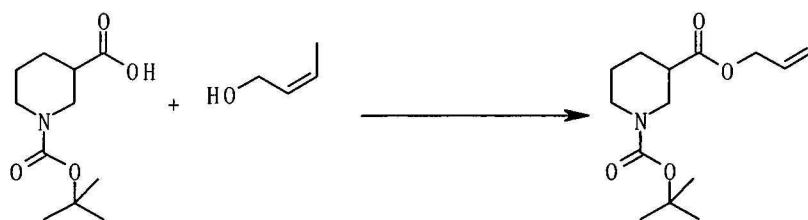
[Preparação 2]: Síntese do composto 2

[Fórmula Química 37]



(1)-1-terc-butil éster de 3-((Z)-but-2-enil)éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 38]



15

A uma solução de ácido 1-(t-butoxicarbonil)-3-piperidinacarboxílico (60,0 g) e 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (55,2 g) em clorofórmio (600 ml) foi adicionado 4-dimetilaminopiridina (35,2 g), e a mistura foi agitada durante 70 minutos. À mistura foi adicionado (Z)-but-2-en-1-ol (26,8 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. À mistura reacional foram adicionados água (300 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (100 ml), e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica separada foi concentrada sob pressão

20

reduzida, e ao resíduo resultante foram adicionados acetato de etila e n-hexano. A mistura foi sequencialmente lavada com solução de bissulfato de potássio aquosa a 3,5% três vezes e solução de cloreto de sódio aquosa saturada duas vezes. À camada orgânica separada foi adicionada sílica-gel (200 ml), e a mistura foi agitada e filtrada através de Celita. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 9/1) para fornecer o composto do título (68,3 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 5,74-5,65 (1H, m), 5,55-5,47 (1H, m), 4,61 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,05-3,75 (1H, m), 3,70-3,53 (1H, m), 2,96-2,86 (2H, m), 2,46-2,39 (1H, m), 1,92-1,84 (1H, m), 1,69-1,51 (6H, m), 1,39 (9H, s).

(2)1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metil-alil)-piperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 39]



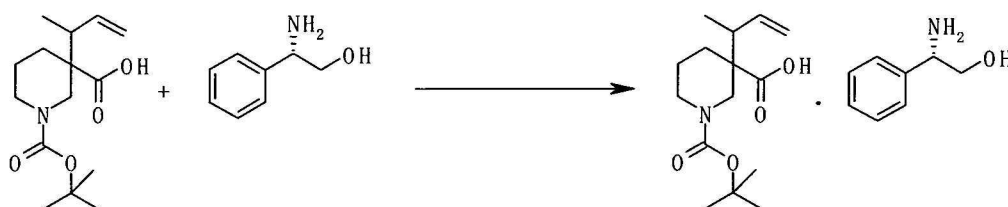
A uma solução de 1-terc-butil éster de 3-((Z)-but-2-enil)éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico (68,3 g) em tetra-hidrofurano (700 ml) resfriada para -74°C foi adicionado hexametil dissilazida de lítio (solução de tetra-hidrofurano a 1,6M, 166 ml). A mistura reacional foi aquecida para 0°C durante 35 minutos, agitada na mesma temperatura durante mais 25 minutos, e resfriada para -74°C novamente. À mistura foi adicionado cloreto de trimetilsilila (39,6 ml). A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente durante 70 minutos, e agitada na mesma temperatura durante mais 4 horas. À mistura foram sequencialmente adicionados água (600 ml), solução de hidróxido de sódio aquosa a 2M (70 ml), e a mistura foi lavada com n-hexano (600 ml). A camada aquosa separada foi acidificada por solução de ácido clorídrico aquosa a 2M, seguido por extraída com acetato de etila (300 ml, 200 ml, 150 ml) três vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sul-

fato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado em suspensão com solução de n-hexano/acetato de etila (10/1) para fornecer o composto do título (42,5 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,83-5,72 (1H, m), 5,09-5,06 (1H, m), 5,05-5,02 (1H, m), 4,33-3,90 (1H, m), 3,73-3,63 (1H, m), 3,31-2,73 (2H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,07-1,97 (1H, m), 1,64-1,56 (2H, m), 1,54-1,42 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz).

(3) Sal de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metil-alil)-piperidina-1,3-dicarboxílico e (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol

[Fórmula Química 40]



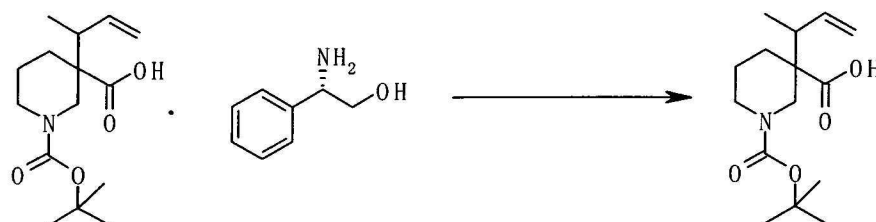
A uma solução de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico (3,00 g) em 1,2-dimetoxietano (30 ml) foi adicionado (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (800 mg), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura em suspensão foi filtrada para fornecer um sólido (1,8 g). Ao sólido foi adicionado 1,2-dimetoxietano (45 ml), e a mistura foi dissolvida a 80°C. A mistura foi lavada em suspensão em temperatura ambiente durante 4 horas para fornecer o composto do título (1,46 g). Uma análise por condição de análise de HPLC 1 mostrou que um isômero com tempos de retenção mais longos foi um produto principal.

Um isômero com tempos de retenção mais curtos (tempo de retenção de 6,73 minutos)

Um isômero com tempos de retenção mais longos (tempo de retenção de 13,70 minutos)

(4) Composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 41]

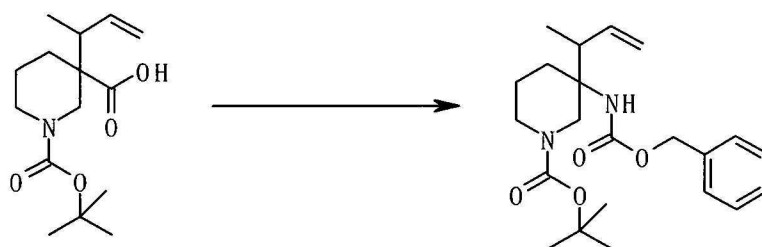


A um sal de um composto oticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metil-alil)-piperidina-1,3-dicarboxílico e (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (1,5 g) foram adicionados acetato de etila (15 ml) e água (15 ml), e a
 5 mistura foi acidificada pela adição de bissulfato de potássio (567 mg). A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila duas vezes, e a camada orgânica combinada foi lavada com solução de bissulfato de potássio aquosa a 10% duas vezes e água uma vez, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o com-
 10 posto do título (1,02 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,83-5,72 (1H, m), 5,09-5,06 (1H, m), 5,05-5,02 (1H, m), 4,33-3,90 (1H, m), 3,73-3,63 (1H, m), 3,31-2,73 (2H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,07-1,97 (1H, m), 1,64-1,56 (2H, m), 1,54-1,42 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).

15 (5)Composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxycarbonilamino-3-(1-metilalil)piperidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 42]



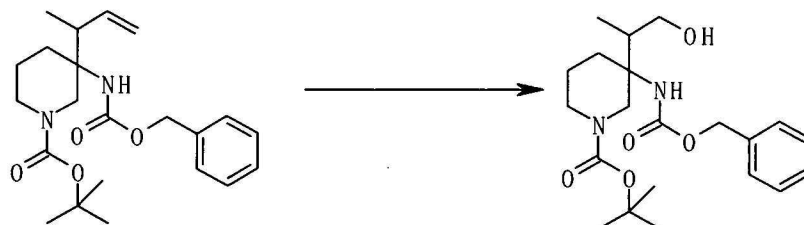
A uma solução de um composto oticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1-metilalil)piperidina-1,3-dicarboxílico (1,02 g) e trietilamina
 20 (967 μl) em tolueno (10 ml) aquecida para 90°C foi adicionado gota a gota difenilfosforil azida (1,1 ml). A mistura reacional foi agitada na mesma temperatura durante 1 hora, e em seguida a ela foram adicionados álcool benzílico

(718 μ l) e 4-dimetilaminopiridina (127 mg). A mistura foi agitada com refluxo durante a noite, em seguida resfriada para a temperatura ambiente, e a ela foram adicionados água e acetato de etila. A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila duas vezes, e a camada orgânica combinada
 5 foi lavada com água duas vezes e solução de cloreto de sódio aquosa saturada uma vez, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetona = 50/1). O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-
 10 hexano/acetato de etila = 20/1 a 4/1) para fornecer o composto do título (845 mg).

^1H -RMN ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 7,39-7,28 (5H, m), 6,91-6,72 (1H, m), 5,88-5,76 (1H, m), 5,18-4,84 (4H, m), 4,41-4,26 (1H, m), 3,88-3,61 (1H, m), 3,07-2,54 (2H, m), 1,99-1,43 (3H, m), 1,35 (10H, s), 0,92-0,85 (3H, m).

15 (6) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxycarbonilamino-3-(2-hidróxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 43]



Uma solução de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-benziloxycarbonilamino-3-(1-metilalil)piperidina-1-carboxílico
 20 (815 mg) em clorofórmio/metanol (6,6 ml/6,6 ml) resfriada para -78°C foi fluída com ar de ozônio durante 30 minutos. À mistura reacional foi adicionado boroidreto de sódio (318 mg) em pequenas bateladas, e em seguida a mistura foi aquecida para a temperatura ambiente durante 40 minutos. À mistura foi adicionada solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura
 25 foi extraída com clorofórmio duas vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resul-

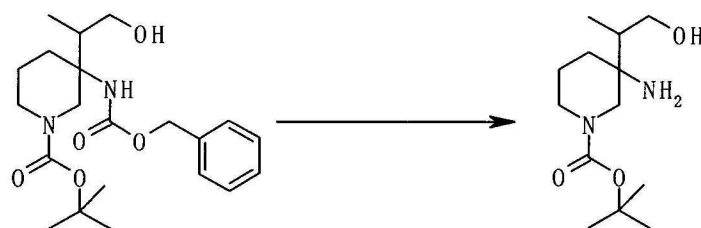
tante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 3/2 a 0/1) para fornecer o composto do título (406 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 7,39-7,27 (5H, m), 6,74-6,55 (1H, m),
5 5,17-4,83 (2H, m), 4,53-4,41 (1H, m), 4,32-3,93 (2H, m), 3,76-3,47 (2H, m),
3,26-3,00 (2H, m), 2,95-2,68 (1H, m), 2,30-2,00 (1H, m), 1,83-1,66 (1H, m),
1,64-1,44 (2H, m), 1,36 (9H, s), 0,92-0,77 (3H, m).

(7) Composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-amino-3-(2-hidróxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxílico

10

[Fórmula Química 44]



15

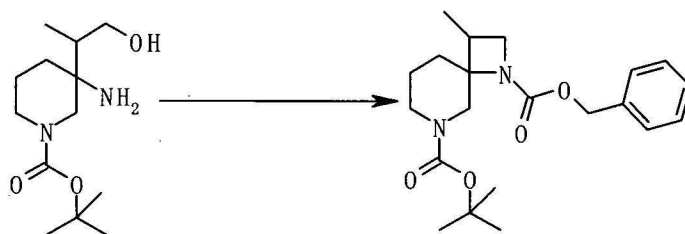
A uma solução de um composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxycarbonilamino-3-(2-hidróxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxílico (374 mg) em metanol (6 ml) foi adicionado paládio sobre carbono a 10% (38 mg), e a mistura foi hidrogenada em temperatura ambiente sob pressão ordinária durante 14 horas. A mistura foi filtrada através de Celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (269 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 4,83 (1H, br s), 3,51-2,74 (4H, m), 1,79-1,25 (7H, m), 1,38 (9H, s), 0,92 (3H, d, J = 6,9 Hz).

20

(8) Composto oticamente ativo de 6-terc-butil éster de 1-benzil éster de ácido 3-metil-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico

[Fórmula Química 45]



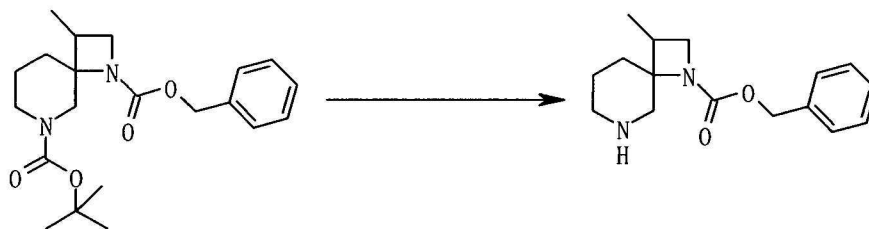
A uma solução de um composto oticamente ativo de terc-butil

éster de ácido 3-amino-3-(2-hidróxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxílico (258 mg), trifenilfosfina (472 mg) e trietilamina (502 µl) em diclorometano (7,7 ml) resfriada para 0°C foi adicionado tetrabrometo de carbono (596 mg). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas e resfriada para 4°C. Em seguida, a ela foram adicionados trietilamina (279 µl) e cloroformiato de benzila (267 µl), e a mistura foi agitada durante 40 minutos. À mistura foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica separada foi sequencialmente lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, e secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 20/1 a 2/1) para fornecer o composto do título (85 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 7,40-7,29 (5H, m), 5,07-4,98 (2H, m), 4,20-4,11 (1H, m), 3,99-3,83 (2H, m), 3,39-3,20 (1H, m), 3,13-2,83 (1H, m), 2,58-2,45 (1H, m), 2,44-2,32 (1H, m), 2,16-2,07 (0,5H, m), 2,01-1,82 (1,5H, m), 1,68-1,58 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,37-1,28 (1H, m), 1,14-1,03 (3H, m).

(9) Composto opticamente ativo de 1-benzil éster de ácido 3-metil-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 46]



A uma solução de um composto opticamente ativo de 6-terc-butil éster de 1-benzil éster de ácido 3-metil-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico (78 mg) em clorofórmio (2 ml) resfriada para 4°C foi adicionado ácido trifluoroacético (0,4 ml), e a mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante mais 1 hora. A mistura reacional foi basificada pela adição de solução de hidróxido de sódio aquosa a 1M, e extraída com clorofórmio. A camada orgânica separada foi lavada com solução de cloreto

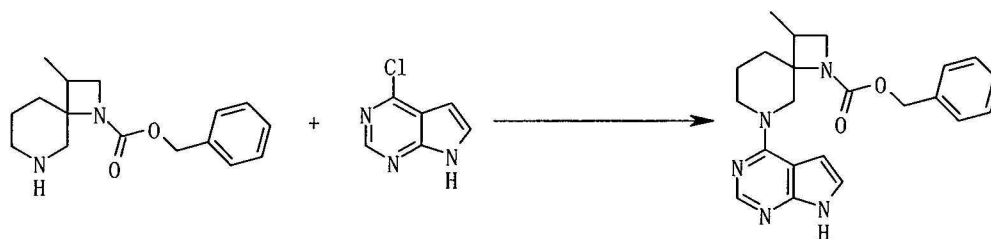
de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (108 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 7,42-7,31 (5,0H, m), 5,20-4,99 (2,0H, m), 4,05-3,88 (1,0H, m), 3,64-3,55 (1,0H, m), 3,43-3,37 (0,5H, m), 3,35-3,26 (0,5H, m), 3,22-2,89 (3,0H, m), 2,39-2,29 (1,0H, m), 2,22-2,13 (0,5H, m), 2,07-1,49 (4,0H, m), 1,29-1,22 (0,5H, m), 1,15 (1,5H, d, J = 6,9 Hz), 1,01-0,91 (0,5H, m).

(10) Composto oticamente ativo de benzil éster de ácido 3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico

10

[Fórmula Química 47]



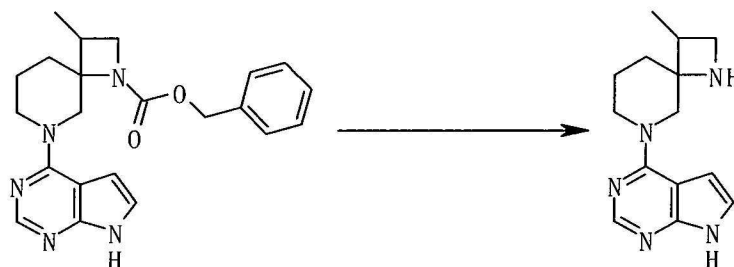
Um composto oticamente ativo de 1-benzil éster de ácido 3-metil-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico (108 mg) foi misturado com 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (32 mg), carbonato de potássio (86 mg) e água (2,1 ml), e agitado durante a noite com refluxo. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e extraída com clorofórmio. A camada orgânica separada foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 2/1 a 0/1, seguido por clorofórmio/metanol = 9/1) para fornecer o composto do título (48 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 11,69 (1,0H, br s), 8,15 (1,0H, s), 7,41-7,27 (5,0H, m), 7,18 (1,0H, dd, J = 3,4, 2,6 Hz), 6,64-6,59 (1,0H, m), 5,09-4,92 (3,5H, m), 4,63-4,55 (1,0H, m), 4,01-3,85 (1,0H, m), 3,45-3,39 (0,5H, m), 3,35-3,27 (0,5H, m), 3,25-3,20 (0,5H, m), 2,99-2,84 (1,0H, m), 2,46-2,38 (1,0H, m), 2,35-2,25 (0,5H, m), 2,20-2,10 (0,5H, m), 2,03-1,95 (1,0H, m), 1,88-1,79 (1,0H, m), 1,66-1,52 (1,0H, m), 0,93 (3,0H, d, J = 6,9 Hz).

(11) Composto oticamente ativo de 4-(3-metil-1,6-

diazaspiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

[Fórmula Química 48]

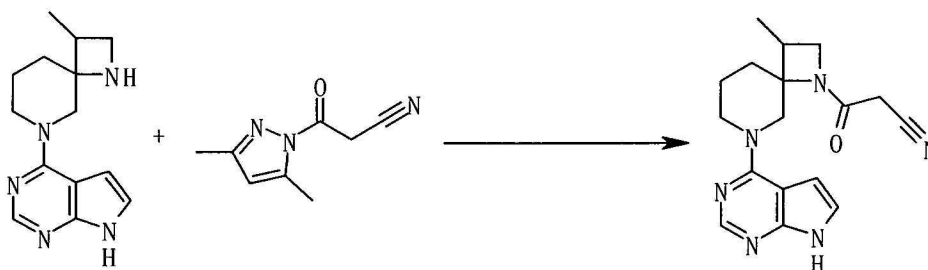


A uma solução de um composto opticamente ativo de benzil éster de ácido 3-metil-6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico (46 mg) em metanol/tetra-hidrofurano (1,8 ml/1,8 ml) foi adicionado paládio sobre carbono a 10% (15 mg), e a mistura foi hidrogenada sob 4 atmosferas durante 14 horas. A mistura foi filtrada através de Celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (27 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 11,73 (1H, br s), 8,17 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J = 3,3, 2,0 Hz), 6,64-6,61 (1H, m), 4,35 (0,5H, br s), 4,09 (0,5H, br s), 4,03 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,97 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,83-3,70 (2H, m), 3,47-3,40 (1H, m), 3,23-3,18 (1H, m), 2,48-2,43 (1H, m), 1,97-1,83 (2H, m), 1,77-1,57 (2H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz).

(12)Composto opticamente ativo de 3-[3-metil-6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,5]non-1-il]-3-oxopropionitrila

[Fórmula Química 49]



Um composto opticamente ativo de 4-(3-metil-1,6-diazaspiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (25 mg) foi misturado com 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (32 mg) e 1,4-dioxano (750 µl), e a mistura foi agitada a 100°C durante 3,5 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente. A ela foram adicionadas água e solução de bicarbonato de só-

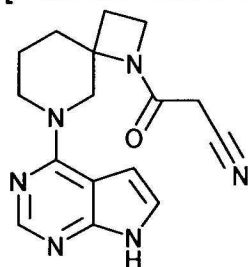
dio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila cinco vezes, e a camada orgânica combinada foi lavada com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de camada fina de sílica-gel (eluente: clorofórmio/metanol = 9/1). O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de camada fina de sílica-gel (eluente: acetato de etila/metanol = 93/7) novamente. O sólido resultante (8,0 mg) foi lavado em suspensão com solução de n-hexano/acetato de etila para fornecer o composto do título (6,7 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 11,70 (1H, br s), 8,14 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 5,03-4,96 (1H, m), 4,66-4,59 (1H, m), 4,11-4,06 (1H, m), 3,70 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,65 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,60-3,55 (1H, m), 3,45 (1H, d, J = 13,0 Hz), 2,97-2,89 (1H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 2,40-2,34 (1H, m), 2,00-1,94 (1H, m), 1,88-1,80 (1H, m), 1,64-1,51 (1H, m), 0,91 (3H, d, J = 7,1 Hz).

[α]_D = +202,79° (25°C, c = 1,04, metanol)

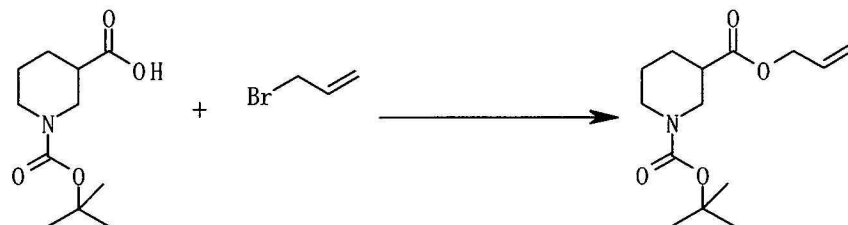
[Preparação 3]: Síntese do composto 3

[Fórmula Química 50]



(1) 1-terc-butil éster de 3-ail éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 51]

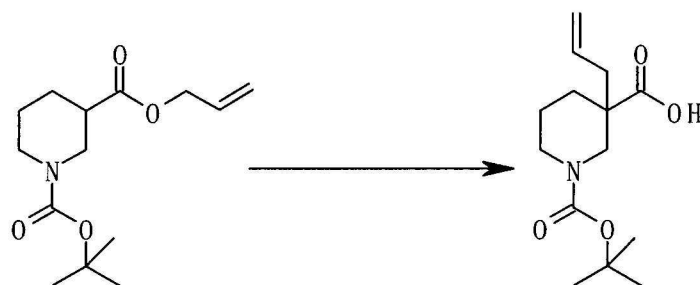


A uma solução de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-piperidinacarboxílico (50,0 g) em N,N-dimetilformamida (500 ml) foram adi-

cionados carbonato de potássio (60,3 g) e brometo de alila (28,3 ml), e a
 mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. À mistura rea-
 cional foi adicionada água (600 ml), e a mistura foi extraída com acetato de
 etila (600 ml). A camada orgânica foi sequencialmente lavada com água
 5 (600 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (400 ml). A camada
 aquosa separada foi extraída com acetato de etila (300 ml) novamente. A
 camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e
 concentrada sob pressão reduzida. A uma solução do resíduo resultante em
 n-hexano/acetato de etila (4/1, 400 ml) foi adicionado sílica-gel (70 g), e a
 10 mistura foi agitada em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, e o filtra-
 do foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título
 (62,5 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,97-5,85 (1H, m), 5,36-5,20 (2H, m), 4,63-
 4,55 (2H, m), 4,34-4,01 (1H, m), 3,97-3,86 (1H, m), 3,16-2,88 (1H, m), 2,86-
 15 2,77 (1H, m), 2,53-2,43 (1H, m), 2,11-2,02 (1H, m), 1,75-1,57 (2H, m), 1,52-
 1,39 (1H, m), 1,46 (9H, s).

(2)1-terc-butil éster de ácido 3-alilpiperidina-1,3-dicarboxílico
 [Fórmula Química 52]



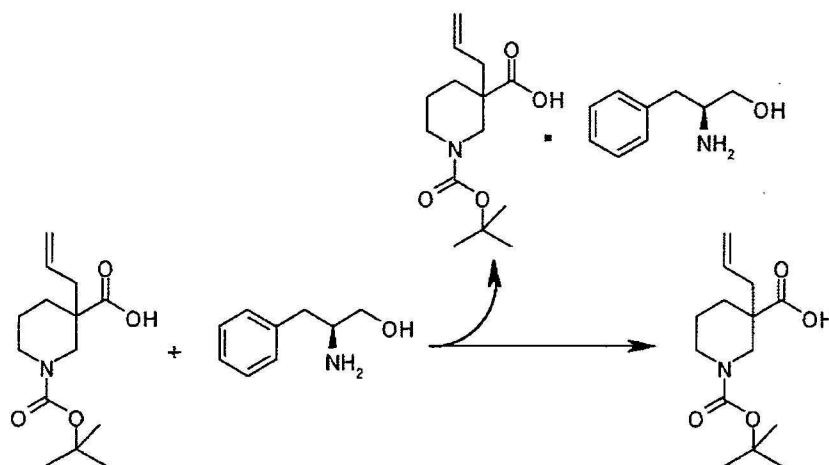
A uma solução de 1-terc-butil éster de 3-alil éster de ácido piper-
 20 ridina-1,3-dicarboxílico (62,5 g) em tetra-hidrofurano (625 ml) resfriada para -
 72°C foi adicionado hexametil dissilazida de lítio (solução de tetra-
 hidrofurano a 1,6M, 160 ml). A mistura foi agitada na mesma temperatura
 durante 30 minutos, e em seguida a mistura reacional foi aquecida para 0°C
 durante 12 minutos e resfriada para -67°C novamente. À mistura foi adicio-
 25 nado cloreto de trimetilsilila (35,2 ml). A mistura reacional foi aquecida para
 2,5°C durante 1 hora, e agitada na mesma temperatura durante mais 2 ho-

ras. À mistura foram sequencialmente adicionados metanol (250 ml) e solução de hidróxido de sódio aquosa a 1M (250 ml), e a mistura foi lavada com n-hexano (940 ml). A camada aquosa separada foi lavada com n-hexano (250 ml) novamente. A camada aquosa separada foi acidificada por água de
 5 ácido clorídrico a 1M, e em seguida extraída com acetato de etila (800 ml). A camada orgânica foi sequencialmente lavada com água (800 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (400 ml), e a camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila (500 ml) novamente. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob
 10 pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado em suspensão com n-hexano/acetato de etila (10/1, 660 ml) para fornecer o composto do título (53,4 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 5,81-5,69 (1H, m), 5,14-5,06 (2H, m), 3,93-3,78 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,29-3,14 (2H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,29-
 15 2,21 (1H, m), 2,07-1,98 (1H, m), 1,65-1,49 (3H, m), 1,45 (9H, s).

(3)Composto oticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-alilpiperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 53]



(3)-(1)Cristal de semente de um sal de um composto oticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-alilpiperidina-1,3-dicarboxílico com (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol
 20

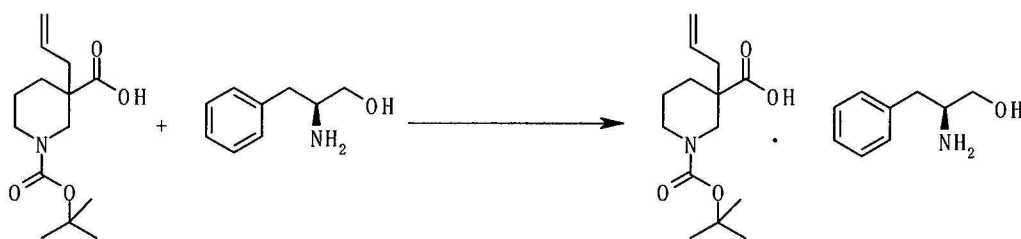
1-terc-Butil éster de ácido 3-alilpiperidina-1,3-dicarboxílico (3,0 g) foi misturado com acetato de isopropila (30 ml), e a mistura foi aquecida para

80°C para dissolver. À mistura foi adicionado (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol (1,01 g), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 21 horas. A mistura em suspensão foi filtrada, e o sólido resultante foi lavado com acetato de isopropila (8 ml) e secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (1,5 g). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e usado em (4)-(1).

(3)-(2) Sal de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-alilpiperidina-1,3-dicarboxílico com (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol

10

[Fórmula Química 54]



A uma solução de 1-terc-butil éster de ácido 3-alilpiperidina-1,3-dicarboxílico (73,3 g) em acetato de isopropila (733 ml) aquecida para 80°C foi adicionado (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol (24,7 g). A solução misturada foi resfriada para a temperatura ambiente. Em seguida, a ela foi adicionado o cristal de semente obtido em (3)-(1), e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura em suspensão foi filtrada, e o sólido resultante foi lavado com acetato de isopropila (210 ml) para fornecer o composto do título (37,4 g). Uma análise por condição de análise de HPLC 1 mostrou que um isômero com tempos de retenção mais curtos foi um produto principal.

20

Um isômero com tempos de retenção mais curtos (tempo de retenção de 6,01 minutos)

Um isômero com tempos de retenção mais longos (tempo de retenção de 8,94 minutos)

(3)-(3) Composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-alilpiperidina-1,3-dicarboxílico do filtrado de (3)-(2)

25

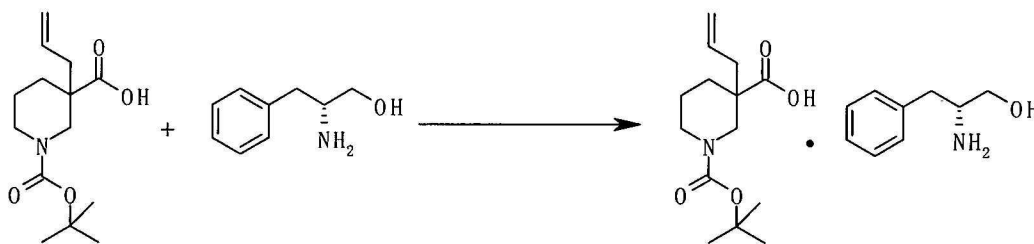
O filtrado de (3)-(2) foi combinado com a solução de lavagem. A ele foi adicionada solução de bissulfato de potássio aquosa (22,2 g/365 ml),

e a mistura foi agitada. A camada orgânica separada foi sequencialmente lavada com solução de bissulfato de potássio aquosa a 10%, água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (49 g).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,81-5,69 (1H, m), 5,14-5,06 (2H, m), 3,93-3,78 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,29-3,14 (2H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,29-2,21 (1H, m), 2,07-1,98 (1H, m), 1,65-1,49 (3H, m), 1,45 (9H, s)

(4) Sal de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-allylpiperidina-1,3-dicarboxílico com (R)-(+)-2-amino-3-fenil-1-propanol

[Fórmula Química 55]



(4)-(1) Cristal de semente de um sal de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-allylpiperidina-1,3-dicarboxílico com (R)-(+)-2-amino-3-fenil-1-propanol

15 Ao resíduo (2,74 g) obtido do filtrado de (3)-(1) foram adicionados acetato de etila (14 ml) e água (14 ml), e a mistura foi resfriada para 0°C. Em seguida, a ela foi adicionado bissulfato de potássio (494 mg). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi sequencialmente lavada com solução de bissulfato de potássio aquosa a 10%, água (duas vezes)

20 e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante (1,94 g) foi misturado com acetato de isopropila (20 ml), e a mistura foi aquecida para 80°C para dissolver. À mistura foi adicionado (R)-(+)-2-amino-

25 3-fenil-1-propanol (925 mg), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 19,5 horas. A mistura em suspensão foi filtrada, e o sólido resultante foi secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (1,85 g).

(4)-(2) Sal de um composto oticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-alilpiperidina-1,3-dicarboxílico com (R)-(+)-2-amino-3-fenil-1-propanol

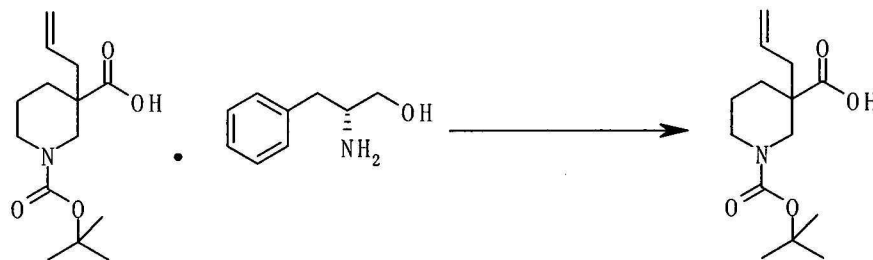
O resíduo (49 g) obtido em (3)-(3) e acetato de isopropila (490 ml) foram combinados, e a mistura foi aquecida para 80°C para dissolver. À mistura foi adicionado (R)-(+)-2-amino-3-fenil-1-propanol (23,7 g), e a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente. Em seguida, a ela foi adicionado o cristal de semente obtido em (4)-(1), e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura em suspensão foi filtrada e lavada com acetato de isopropila (150 ml) para fornecer o composto do título (52 g). Uma análise por condição de análise de HPLC 1 mostrou que um isômero com tempos de retenção mais longos foi um produto principal.

Um isômero com tempos de retenção mais curtos (tempo de retenção de 6,01 minutos)

Um isômero com tempos de retenção mais longos (tempo de retenção de 8,94 minutos)

(5) Composto oticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-alilpiperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 56]



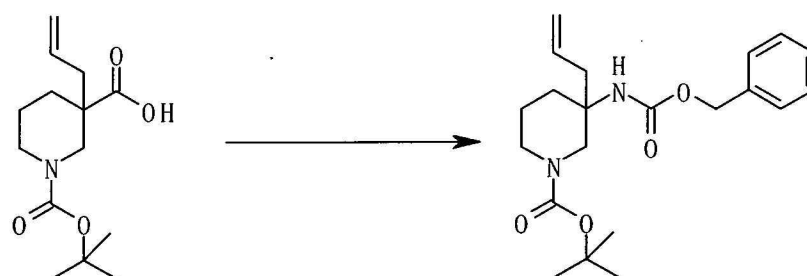
A um sal de um composto oticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-alilpiperidina-1,3-dicarboxílico com (R)-(+)-2-amino-3-fenil-1-propanol (52 g) obtido em (4)-(2) foram adicionados acetato de etila (260 ml) e solução de bissulfato de potássio aquosa (20,2 g/260 ml), e a mistura foi agitada. A camada orgânica separada foi sequencialmente lavada com solução de bissulfato de potássio aquosa a 10%, água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila (130 ml) novamente, e sequencialmente lavada com água e solução

de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (32,2 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,81-5,69 (1H, m), 5,14-5,06 (2H, m), 3,93-3,78 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,29-3,14 (2H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,29-2,21 (1H, m), 2,07-1,98 (1H, m), 1,65-1,49 (3H, m), 1,45 (9H, s).

(6) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-alil-3-benziloxicarbonilaminopiperidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 57]

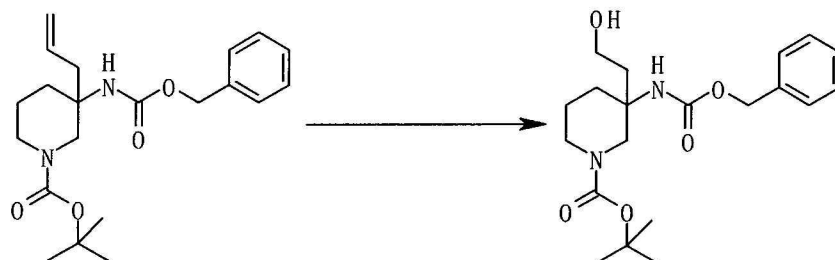


A uma solução de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-alilpiperidina-1,3-dicarboxílico (32,2 g) e trietilamina (33,2 ml) em tolueno (320 ml) aquecida para 80°C foi adicionado gota a gota difenilfosforil azida (33,4 ml) durante 50 minutos. A mistura reacional foi agitada na mesma temperatura durante 2 horas e resfriada para a temperatura ambiente. À mistura foram adicionados álcool benzílico (24,6 ml) e 4-dimetilaminopiridina (2,9 g). A mistura foi agitada a 100°C durante 21 horas e resfriada para a temperatura ambiente. Em seguida, a ela foram adicionados etanol (200 ml) e água (200 ml), e a mistura foi extraída com n-hexano (200 ml). A camada orgânica separada foi sequencialmente lavada com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (200 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (150 ml), e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/0 a 6/1) para fornecer o composto do título (39,4 g).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 7,39-7,27 (5H, m), 6,90-6,68 (1H, m), 5,75-5,63 (1H, m), 5,13-4,85 (4H, m), 4,07-3,94 (0,5H, m), 3,63-3,47 (1H, m), 3,39-3,12 (1H, m), 3,11-2,88 (1,5H, m), 2,79-2,54 (1H, m), 2,28-2,01 (1H, m), 1,79-1,66 (1H, m), 1,63-1,45 (3H, m), 1,36 (9H, s).

(7) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-3-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 58]

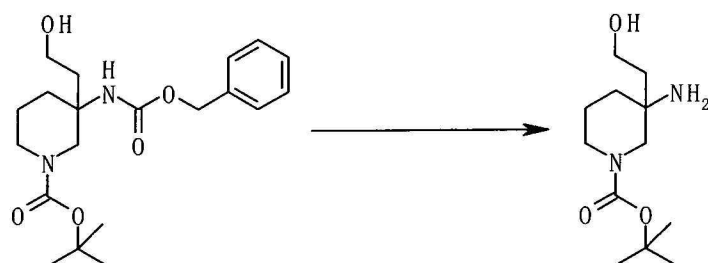


Uma solução de um composto opticamente ativo terc-butil éster de ácido 3-alil-3-benziloxicarbonilaminopiperidina-1-carboxílico (39,4 g) em clorofórmio/metanol (493 ml/493 ml) resfriada para -78°C foi fluída com ar de ozônio durante 1 hora. À mistura reacional foi adicionado boroidreto de sódio (19,9 g) em pequenas bateladas, e a mistura foi aquecida para 4°C durante 50 minutos. À mistura foram adicionados solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (200 ml) e água (400 ml), e a mistura foi extraída com clorofórmio (200 ml). A camada aquosa separada foi extraída com clorofórmio (300 ml) novamente, e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado em suspensão com solução de n-hexano/acetato de etila (1/1, 394 ml) para fornecer um sólido (23,5 g). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado em suspensão com solução de n-hexano/acetato de etila (1/1) novamente para fornecer um sólido (2,4 g). Em seguida, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/1 a 0/1) para fornecer um sólido (1,5 g). Os sólidos foram combinados para fornecer o composto do título (27,4 g).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 7,39-7,26 (5H, m), 6,90-6,62 (1H, m), 5,12-4,87 (2H, m), 4,36 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 4,00-2,96 (6H, m), 2,15-1,72 (2H, m), 1,72-1,46 (2H, m), 1,46-1,17 (2H, m), 1,36 (9H, s).

(8) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-amino-3-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 59]

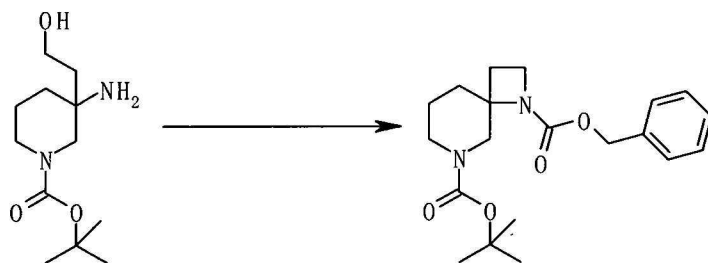


A uma solução de um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxycarbonilamino-3-(2-hidroxi-
 5 etil)piperidina-1-carboxílico (27,2 g) em metanol (544 ml) foi adicionado paládio sobre carbono a 10% (2,7 g), e a mistura foi hidrogenada sob pressão ordinária durante 5 horas. A mistura foi filtrada através de Celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (17,2 g).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 3,58-3,53 (2H, m), 3,43-2,85 (5H, m), 1,63-1,24 (6H, m), 1,39 (9H, s).

(9) Composto opticamente ativo de 6-terc-butil éster de 1-benzil
 10 éster de ácido 1,6-diazaspiro[3,5]-nonano-1,6-dicarboxílico

[Fórmula Química 60]



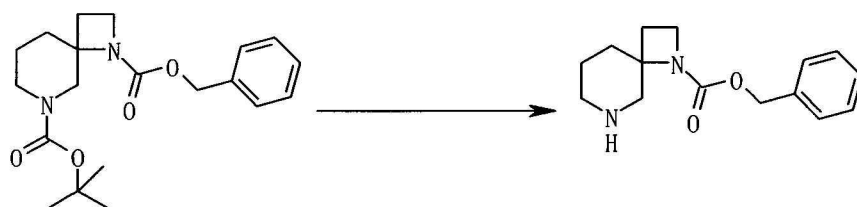
A uma solução de um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-amino-3-(2-hidroxi-
 15 etil)piperidina-1-carboxílico (6,46 g), trietilfosfina (12,5 g) e trietilamina (13,3 ml) em diclorometano (226 ml) resfriada para 0°C foi adicionado tetrabrometo de carbono (15,8 g). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos e resfriada para 0°C novamente. Em seguida, a ela foram adicionados trietilamina (5,5 ml) e cloroformiato de benzila (4,9 ml), e a mistura foi agitada durante 3,5 horas em temperatura ambiente. À mistura foi adicionada água (200 ml), e a mistu-
 20 ra foi extraída com clorofórmio (100 ml). A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de

silica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 5/1) para fornecer o composto do título (5,35 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 7,40-7,29 (5H, m), 5,07-4,98 (2H, m), 4,10-3,96 (1H, m), 3,91-3,69 (3H, m), 2,64-2,53 (1H, m), 2,13-1,83 (4H, m), 1,66-1,54 (1H, m), 1,43-1,27 (2H, m), 1,39 (9H, s).

(10) Composto opticamente ativo de benzil éster de ácido 1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 61]

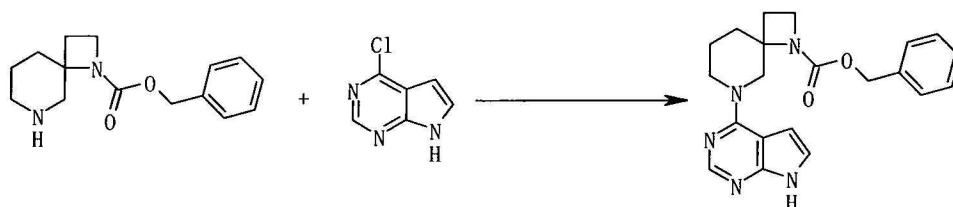


A uma solução de um composto opticamente ativo de 6-terc-butil éster de 1-benzil éster de ácido 1,6-diazaspiro[3,5]-nonano-1,6-dicarboxílico (5,35 g) em clorofórmio (134 ml) resfriada para 0°C foi adicionado ácido trifluoroacético (27 ml), e a mistura foi agitada durante 30 minutos, aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante mais 30 minutos. A mistura reacional foi resfriada para 0°C, e a ela foi adicionada solução de hidróxido de sódio aquosa a 4M (91 ml). A camada aquosa foi extraída com clorofórmio (100 ml, 50 ml) duas vezes, e a camada orgânica combinada foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de silica-gel (eluente: clorofórmio/metanol = 20/1 a 4/1) para fornecer o composto do título (2,37 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 7,41-7,28 (5H, m), 5,09-4,96 (2H, m), 3,83-3,76 (1H, m), 3,73-3,66 (1H, m), 2,94-2,69 (3H, m), 2,38-2,15 (2H, m), 2,12-1,77 (4H, m), 1,58-1,45 (1H, m), 1,38-1,26 (1H, m).

(11) Composto opticamente ativo de 6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzil éster de ácido 1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 62]

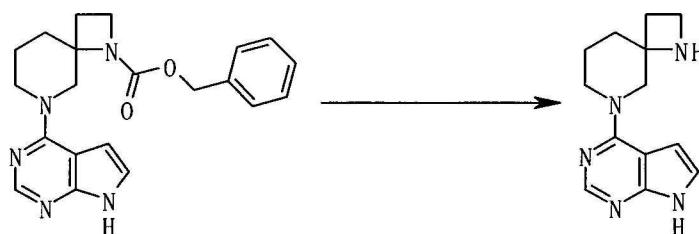


Um composto opticamente ativo de benzil éster de ácido 1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico (2,37 g) foi misturado com 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (1,4 g), carbonato de potássio (3,8 g) e água (71 ml), e aquecido para 100°C para agitar durante 3 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente. Em seguida, a ela foi adicionada água e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado em suspensão com solução de n-hexano/acetato de etila (1/1) para fornecer o composto do título (2,55 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 11,72 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,41-7,28 (5H, m), 7,19 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,64-6,60 (1H, m), 5,13-5,02 (2H, m), 4,96-4,89 (1H, m), 4,64-4,56 (1H, m), 3,98-3,70 (2H, m), 3,46-3,28 (1H, m), 3,01-2,82 (1H, m), 2,31-2,22 (0,5H, m), 2,16-2,06 (0,5H, m), 2,03-1,90 (3H, m), 1,83-1,75 (1H, m), 1,61-1,47 (1H, m).

(12) Composto opticamente ativo de 4-(1,6-diazaspiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

[Fórmula Química 63]



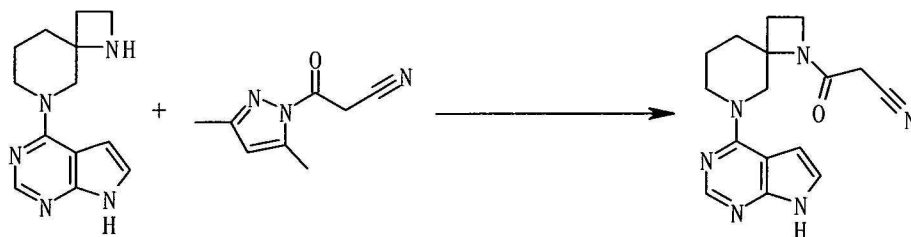
A uma solução de um composto opticamente ativo de 6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzil éster de ácido 1,6-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxílico (2,55 g) em metanol/tetra-hidrofurano (51 ml/51 ml) foi adicionado paládio sobre carbono a 20% (510 mg), e a mistura foi hidrogenada sob 4 atmosferas durante 5 horas. A mistura foi filtrada através de Celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado em

suspensão com di-isopropil éter (30 ml) para fornecer o composto do título (1,55 g).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 11,68 (1H, br s), 8,12 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,61 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 4,18 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,00-3,93 (1H, m), 3,59 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,54-3,47 (1H, m), 3,42-3,16 (3H, m), 2,03-1,82 (3H, m), 1,72-1,62 (2H, m), 1,57-1,46 (1H, m).

(13) Composto opticamente ativo de 3-oxo-3-[6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,5]non-1-il]-propionitrila

[Fórmula Química 64]



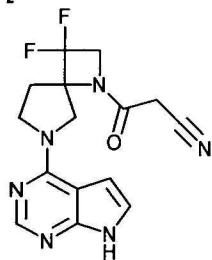
Um composto opticamente ativo de 4-(1,6-diazaspiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (1,55 g) foi misturado com 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (1,56 g), N,N-di-isopropiletilamina (1,66 ml) e 1,4-dioxano (31 ml), e a mistura foi aquecida para 100°C para agitar durante 2 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente. Em seguida, a ela foi adicionada solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: acetato de etila/metanol = 20/1 a 9/1) para fornecer o composto do título (1,50 g).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 11,73 (1H, br s), 8,13 (1H, s), 7,22-7,18 (1H, m), 6,67-6,63 (1H, m), 4,96 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 4,68-4,60 (1H, m), 4,11-4,03 (1H, m), 4,01-3,93 (1H, m), 3,71 (2H, s), 3,53 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 2,98-2,88 (1H, m), 2,40-2,30 (1H, m), 2,03-1,90 (3H, m), 1,83-1,75 (1H, m), 1,59-1,45 (1H, m).

$[\alpha]_D = +210,00^\circ$ (25°C, $c = 1,01$, metanol)

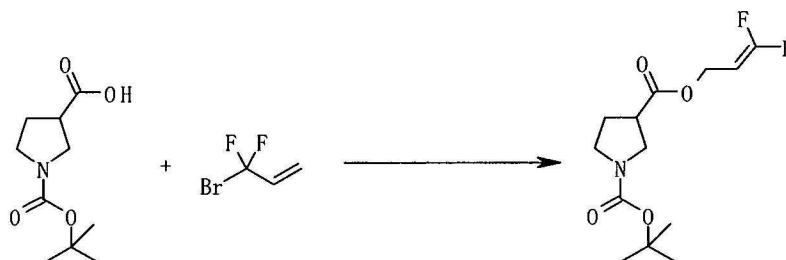
[Preparação 4]: Síntese do composto 4

[Fórmula Química 65]



(1) 3-(3,3-difluoroalil)éster de 1-terc-butil éster de ácido pirrolidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 66]

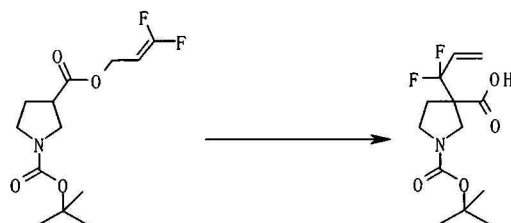


- 5 A uma solução de 1-terc-butil éster de ácido pirrolidina-1,3-dicarboxílico (3,40 g) em N,N-dimetilformamida (34 ml) foram adicionados carbonato de potássio (4,37 g) e 3-bromo-3,3-difluoropropeno (1,93 ml), e a mistura foi agitada a 60°C durante 6 horas. À mistura reacional foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi
- 10 secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 5/1) para fornecer o composto do título (3,73 g).

- ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,64-4,48 (3H, m), 3,67-3,42 (3H, m), 3,41-3,29 (1H, m), 3,10-2,98 (1H, m), 2,18-2,04 (2H, m), 1,46 (9H, s).
- 15

(2) 1-terc-Butil éster de ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 67]

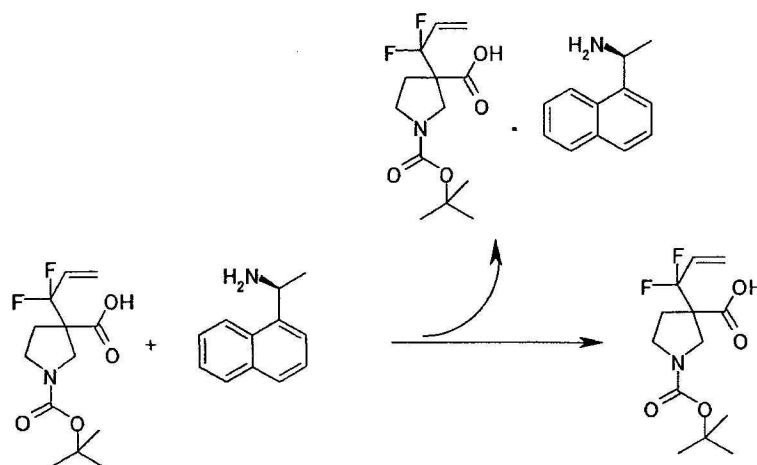


A uma solução de 3-(3,3-difluoroalil)éster de 1-terc-butil éster de ácido pirrolidina-1,3-dicarboxílico (3,73 g) em tetra-hidrofurano (37 ml) resfriada para -78°C foi adicionado hexametil dissilazida de lítio (solução de tetra-hidrofurano a 1,0M, 14 ml). A mistura reacional foi aquecida para 0°C durante 4 minutos, agitada na mesma temperatura durante mais 14 minutos, e em seguida resfriada para -78°C novamente. À mistura foi adicionado cloreto de trimetilsilila (2,0 ml). A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente, e agitada na mesma temperatura durante mais 3 horas. A mistura foi basificada pela adição de água, seguido por solução de hidróxido de sódio aquosa a 2M para pH 8 a 9, e lavada com n-hexano/dietiléter (4/3). À camada orgânica separada foi adicionado n-hexano, e a mistura foi extraída com solução de hidróxido de sódio aquosa a 2M. A camada aquosa combinada foi lavada com n-hexano/dietiléter (4/3) 7 vezes, acidificada por solução de ácido cítrico aquosa a 10%, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado em suspensão com solução de n-hexano/acetato de etila (5/1) para fornecer o composto do título (2,00 g).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 13,47 (1H, br s), 6,23-6,09 (1H, m), 5,71-5,64 (1H, m), 5,63-5,58 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,47-3,28 (2H, m), 3,26-3,15 (1H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 2,21-2,06 (1H, m), 1,39 (9H, s).

(3)Composto oticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 68]

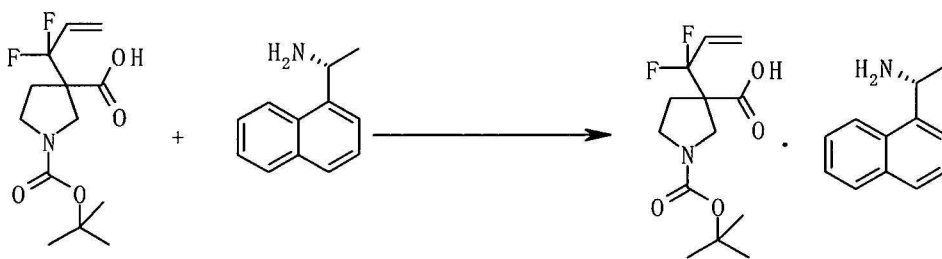


Um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidina-1,3-dicarboxílico (1,5 g), (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina (826 µl) e acetato de isopropila (15 ml) foram combinados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 21 horas. A mistura em suspensão foi filtrada para remover um sólido. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi misturado com acetato de etila (20 ml) e solução de bissulfato de potássio aquosa a 10% (20 ml). A mistura foi agitada a 0°C durante 1 hora. A camada orgânica separada foi sequencialmente lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada com sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (869 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13,47 (1H, br s), 6,23-6,09 (1H, m), 5,71-5,64 (1H, m), 5,63-5,58 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,47-3,28 (2H, m), 3,26-3,15 (1H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 2,21-2,06 (1H, m), 1,39 (9H, s).

(4) Sal de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidina-1,3-dicarboxílico com (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina

[Fórmula Química 69]



O resíduo (869 mg) obtido em (3) foi misturado com (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina (263 µl) e acetato de isopropila (13 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura em suspensão foi filtrada, e o sólido resultante foi lavado com acetato de isopropila (3 ml) para fornecer o composto do título (754 mg). Análise do sólido por condição de análise de HPLC 1 mostrou que um isômero com tempos de retenção mais longos foi um produto principal.

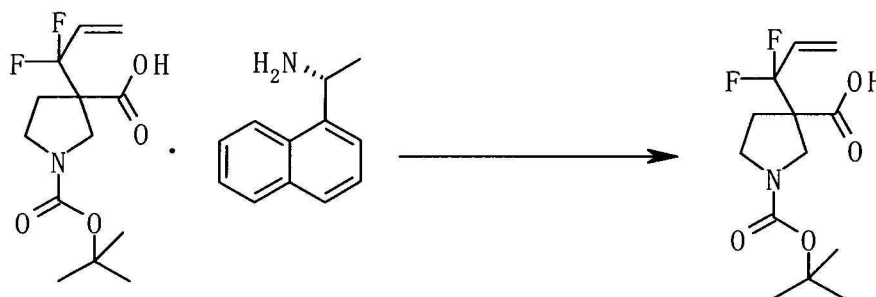
Um isômero com tempos de retenção mais curtos (tempo de retenção de 5,32 minutos)

Um isômero com tempos de retenção mais longos (tempo de retenção de 7,01 minutos)

(5) Composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidina-1,3-dicarboxílico

5

[Fórmula Química 70]

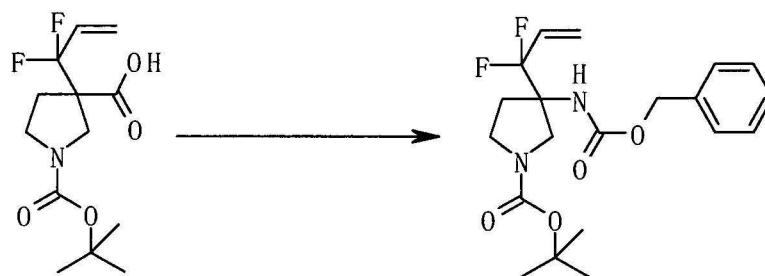


Um sal de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidina-1,3-dicarboxílico com (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina (741 mg) foi misturado com acetato de etila (7,4 ml) e água (3,7 ml), e a mistura foi acidificada pela adição de bissulfato de potássio (261 mg). A camada orgânica separada foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (457 mg).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 13,47 (1H, br s), 6,23-6,09 (1H, m), 5,71-5,64 (1H, m), 5,63-5,58 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,47-3,28 (2H, m), 3,26-3,15 (1H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 2,21-2,06 (1H, m), 1,39 (9H, s).

(6) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxycarbonilamino-3-(1,1-difluoroalil)pirrolidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 71]



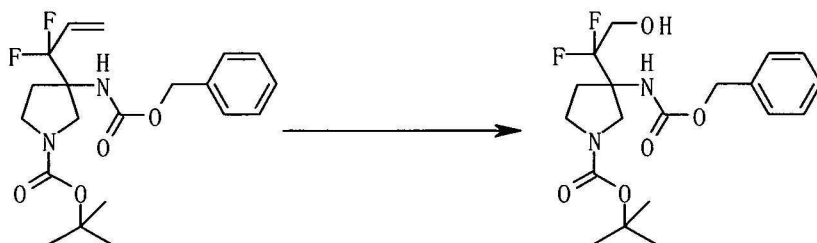
A uma solução de um composto opticamente ativo de 1-terc-butil éster de ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidina-1,3-dicarboxílico (10,6 g) e trietilamina (10,2 ml) em tolueno (106 ml) aquecida para 100°C foi adicionado

gota a gota difenilfosforil azida (10,2 ml). A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 50 minutos, e em seguida a ela foram adicionados álcool benzílico (5,6 ml) e 4-dimetilaminopiridina (0,89 g). A mistura foi agitada a 100°C durante 16,5 horas, e em seguida resfriada para a temperatura ambiente. Em seguida, a ela foi adicionada solução de bissulfato de potássio aquosa a 5%, e a mistura foi extraída com tolueno. A camada orgânica foi sequencialmente lavada com solução de hidróxido de sódio aquosa a 1M e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/clorofórmio/acetato de etila = 5/4/1 a 4/4/1) para fornecer o composto do título (15,5 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,40-7,30 (5,0H, m), 6,04-5,89 (1,0H, m), 5,76-5,68 (1,0H, m), 5,56-5,49 (1,0H, m), 5,07 (2,0H, s), 4,90-4,83 (1,0H, m), 3,85-3,79 (0,5H, m), 3,74-3,40 (3,5H, m), 2,90-2,76 (0,5H, m), 2,63-2,49 (0,5H, m), 2,27-2,18 (1,0H, m), 1,46 (9,0H, s).

(7) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 72]



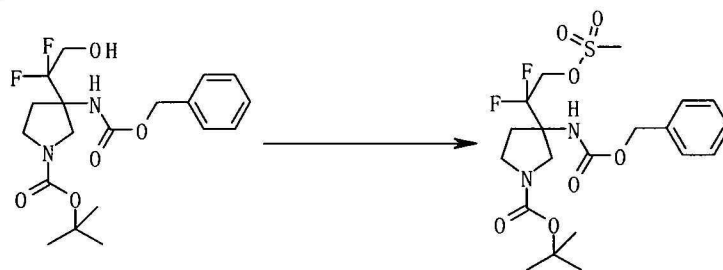
Uma solução de um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoroalil)pirrolidina-1-carboxílico (15,5 g) em clorofórmio/metanol (154 ml/154 ml) resfriada para -78°C foi fluída com ar de ozônio durante 30 minutos. À mistura reacional foi adicionado boroidreto de sódio (4,14 g) em pequenas bateladas, e em seguida a mistura foi aquecida para 0°C e agitada na mesma temperatura durante mais 4 horas. À mistura foram adicionadas solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, e a

mistura foi extraída com clorofórmio. A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 3/1). As frações que não podem ser separadas e isoladas foram concentradas sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/clorofórmio/acetato de etila = 5/4/1) novamente. As frações purificadas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (12,8 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,42-7,32 (5,0H, m), 5,15-5,07 (2,0H, m), 5,04-4,93 (1,0H, m), 4,02-3,49 (6,0H, m), 3,43-3,30 (1,0H, m), 2,67-2,57 (0,4H, m), 2,45-2,28 (1,6H, m), 1,46 (9,0H, s).

(8) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-metanossulfonioxietil)pirrolidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 73]

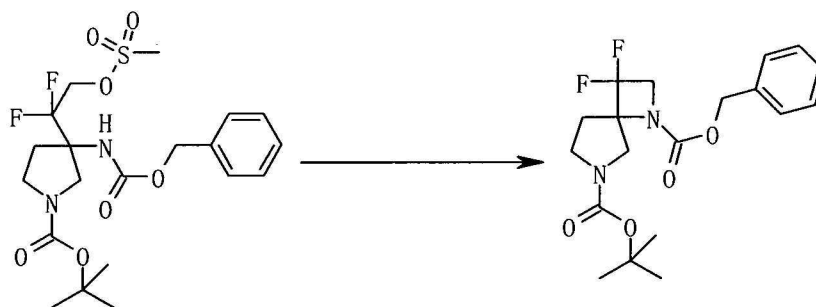


A uma solução de um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxílico (471 mg) e trietilamina (328 μl) em clorofórmio (4,7 ml) resfriada para 0°C foi adicionado cloreto de metanossulfonila (118 μl), e a mistura foi agitada durante 50 minutos. À mistura foi adicionada solução de bissulfato de potássio aquosa a 5%, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi sequencialmente lavada com solução de hidróxido de sódio aquosa a 1M e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (565 mg).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,41-7,33 (5H, m), 5,10 (2H, s), 4,94-4,86 (1H, m), 4,57-4,48 (2H, m), 3,92-3,84 (0,5H, m), 3,80-3,52 (2,5H, m), 3,47-3,33 (1H, m), 3,09 (3H, s), 2,83-2,74 (0,5H, m), 2,61-2,52 (0,5H, m), 2,31-2,21 (1H, m), 1,47 (9H, s).

- 5 (9) Composto opticamente ativo de 6-terc-butil éster de 1-benzil éster de ácido 3,3-difluoro-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1,6-dicarboxílico

[Fórmula Química 74]

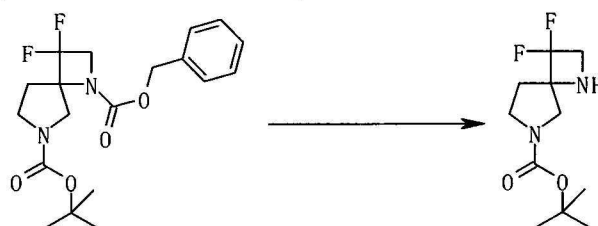


- A uma solução de um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxycarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-metanosulfoniloxyetil)pirrolidina-1-carboxílico (565 mg) em N,N-dimetilformamida (17 ml) resfriada para 0°C foi adicionado hidreto de sódio (71 mg, com 40% de óleo mineral), e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 1 hora. À mistura reacional foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (397 mg).
- 15

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,41-7,31 (5H, m), 5,25-5,06 (2H, m), 4,27-4,17 (2H, m), 3,96-3,82 (1H, m), 3,79-3,49 (2H, m), 3,41-3,27 (1H, m), 2,65-2,41 (0,5H, m), 2,38-2,17 (1,5H, m), 1,50-1,44 (9H, m).

- 20 (10) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3,3-difluoro-1,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxílico

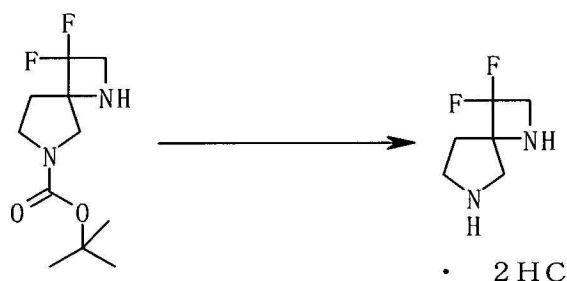
[Fórmula Química 75]



A uma solução de um composto opticamente ativo de 6-terc-butil éster de 1-benzil éster de ácido 3,3-difluoro-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1,6-dicarboxílico (397 mg) em metanol/tetra-hidrofurano (3,2 ml/3,2 ml) foi adicionado paládio sobre carbono a 10% (79 mg), e a mistura foi hidrogenada em temperatura ambiente sob pressão ordinária durante 14 horas. A mistura foi filtrada através de Celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetona = 4/1 a 2/1). As frações que não podem ser separadas e isoladas foram concentradas sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetona = 2/1 a 1/1) novamente. As frações purificadas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (211 mg).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,96-3,74 (3H, m), 3,55-3,37 (2H, m), 3,35-3,25 (1H, m), 2,45-2,35 (1H, m), 2,00-1,88 (1H, m), 1,73-1,56 (1H, m), 1,46 (9H, s).

(11) Cloridrato de 3,3-difluoro-1,6-diazaspiro[3,4]octano 2
[Fórmula Química 76]



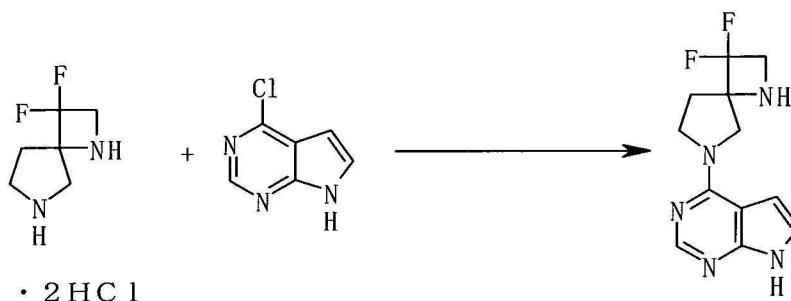
A um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3,3-difluoro-1,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxílico (211 mg) foram adicionados ácido clorídrico a 4M-1,4-dioxano (2,1 ml) e ácido clorídrico a 2M-metanol (2,1 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. À mistura reacional foi adicionado acetato de etila, e a mistura foi filtrada para fornecer o composto do título (163 mg).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,80-9,42 (2H, m), 4,58-3,83 (7H, m), 3,47-3,33 (2H, m), 2,82-2,72 (1H, m).

(12) Composto opticamente ativo de 4-(3,3-difluoro-1,6-

diazaspiro[3,4]oct-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

[Fórmula Química 77]

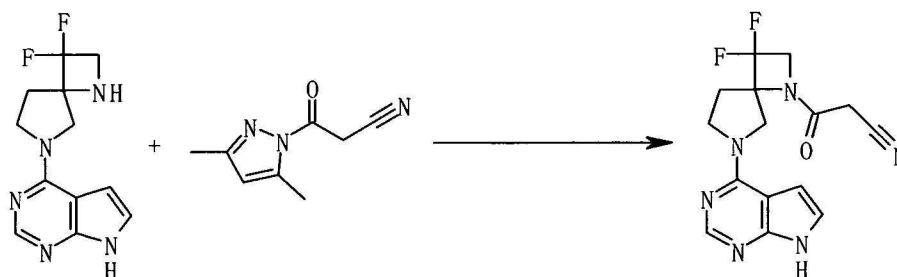


Um composto oticamente ativo de cloridrato de 3,3-difluoro-1,6-diazaspiro[3,4]octano 2 (163 mg) foi misturado com 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (113 mg), carbonato de potássio (509 mg) e água (2,8 ml), e a mistura foi agitada durante 16,5 horas com refluxo. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente. A ela foi adicionada água, e a mistura foi filtrada para fornecer um sólido (126 mg). O filtrado foi extraído com acetato de etila/metanol 4 vezes e clorofórmio/metanol duas vezes. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi combinado com o sólido e purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/metanol = 92/8 a 85/15) para fornecer o composto do título (170 mg).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 11,63 (1H, br s), 8,10 (1H, s), 7,14 (1H, dd, $J = 3,6, 2,4$ Hz), 6,57 (1H, dd, $J = 3,6, 2,0$ Hz), 4,15 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,92-3,65 (5H, m), 3,35-3,22 (1H, m), 2,47-2,39 (1H, m), 2,17-2,07 (1H, m).

(13)Composto oticamente ativo de 3-[3,3-difluoro-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]oct-1-il]-3-oxopropionitrila

[Fórmula Química 78]



Um composto oticamente ativo de 4-(3,3-difluoro-1,6-diazaspiro[3,4]oct-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (170 mg) foi misturado com

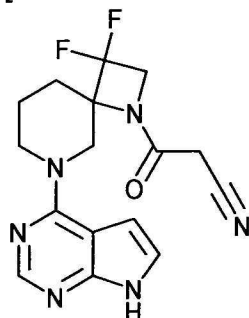
1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (209 mg), N,N-di-isopropiletilamina (117 µl) e 1,4-dioxano (3,4 ml), e a mistura foi agitada a 100°C durante 75 minutos. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente. A ela foi adicionada solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila duas vezes novamente. A camada orgânica combinada foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetato de etila = 2/1, seguido por clorofórmio/metanol = 92/8 a 3/1). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado em suspensão com um solvente misto de n-heptano/etanol (3/1) para fornecer o composto do título (177 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 11,68 (1H, br s), 8,11 (1H, s), 7,17-7,14 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 3,3, 1,8 Hz), 4,66-4,58 (2H, m), 4,24-4,13 (2H, m), 4,12-4,02 (1H, m), 3,89-3,78 (3H, m), 2,68-2,58 (1H, m), 2,56-2,45 (1H, m).

[α]_D = +46,67° (25°C, c = 0,54, metanol)

[Preparação 5]: Síntese do composto 5

[Fórmula Química 79]



(1) 3-(3,3-difluoro-allyl)éster de 1-terc-butil éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 80]

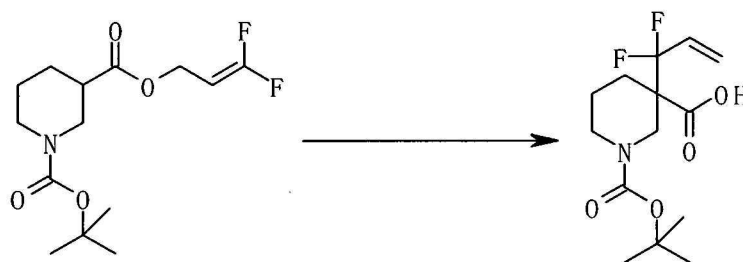


A uma solução de 1-terc-butil éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico (30,0 g) em N,N-dimetilformamida (300 ml) foram adicionados carbonato de potássio (36,2 g) e 3-bromo-3,3-difluoropropeno (16 ml), e a mistura foi agitada a 60°C durante 4,5 horas. À mistura reacional foi adicionada água, e a mistura foi extraída com solução de n-hexano/acetato de etila (1/1). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 10/1) para fornecer o composto do título (33,5 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,62-4,46 (3H, m), 4,34-3,98 (1H, m), 3,95-3,80 (1H, m), 3,18-2,89 (1H, m), 2,87-2,77 (1H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,08-1,98 (1H, m), 1,75-1,55 (2H, m), 1,52-1,41 (1H, m), 1,46 (9H, s).

(2)3-(1,1-Difluoro-alil)-1-terc-butil éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 81]



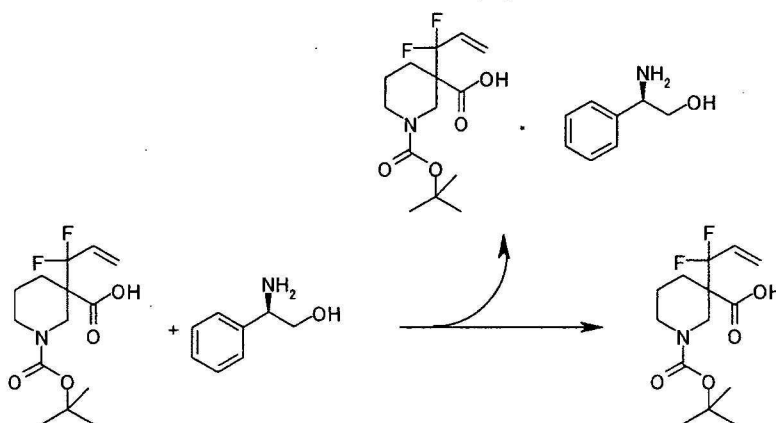
A uma solução de 3-(3,3-difluoro-alil)éster de 1-terc-butil éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico (28,5 g) em tetra-hidrofurano (285 ml) resfriada para -78°C foi adicionado hexametil dissilazida de lítio (solução de tetra-hidrofurano a 1,1M, 110 ml). A mistura reacional foi aquecida para -2°C durante 6 minutos, agitada na mesma temperatura durante mais 15 minutos, e em seguida resfriada para -78°C novamente. À mistura foi adicionado cloreto de trimetilsilila (19 ml). A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente, e agitada na mesma temperatura durante mais 30 minutos. A mistura foi basificada pela adição de água (300 ml), seguido por solução de hidróxido de sódio aquosa a 2M (60 ml), e lavada com n-hexano (450 ml). A camada orgânica separada foi extraída com solução de hidróxido de sódio aquosa a 2M 3 vezes. A camada aquosa combinada foi acidificada por solu-

ção de ácido cítrico aquosa a 10% e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado em suspensão com solução de n-hexano/acetato de etila (5/1) para fornecer o composto do título (23,9 g).

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,05-5,89 (1H, m), 5,72-5,65 (1H, m), 5,56-5,52 (1H, m), 4,67 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,12-4,02 (1H, m), 3,46 (1H, br s), 2,92 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 2,70-2,61 (1H, m), 2,37-2,30 (1H, m), 1,71-1,54 (3H, m), 1,45 (9H, s).

- 10 (3)Composto oticamente ativo de 3-(1,1-difluoro-alil)-1-terc-butil éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 82]



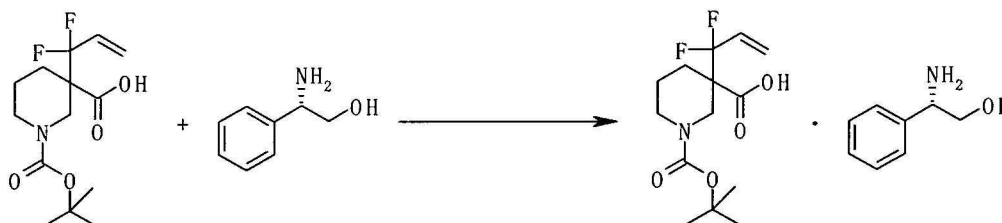
- Um composto oticamente ativo de 3-(1,1-difluoro-alil)-1-terc-butil éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico (26,9 g), (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol (6,6 g) e isopropanol (270 ml) foram misturados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura em suspensão foi filtrada para remover um sólido. O filtrado foi concentrado sob pressão redu-
 15 zida, e o resíduo resultante foi misturado com acetato de etila (97 ml) e solução de bissulfato de potássio aquosa a 25% (97 ml), e a mistura foi agitada durante 25 minutos. A camada orgânica separada foi sequencialmente lava-
 20 da com solução de bissulfato de potássio aquosa a 5% e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (16,2 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,05-5,89 (1H, m), 5,72-5,65 (1H, m), 5,56-5,52 (1H, m), 4,67 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,12-4,02 (1H, m), 3,46 (1H, br s),

2,92 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,70-2,61 (1H, m), 2,37-2,30 (1H, m), 1,71-1,54 (3H, m), 1,45 (9H, s).

- (4) Sal de um composto oticamente ativo de 3-(1,1-difluoro-alil)-1-terc-butil éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico com (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol

[Fórmula Química 83]



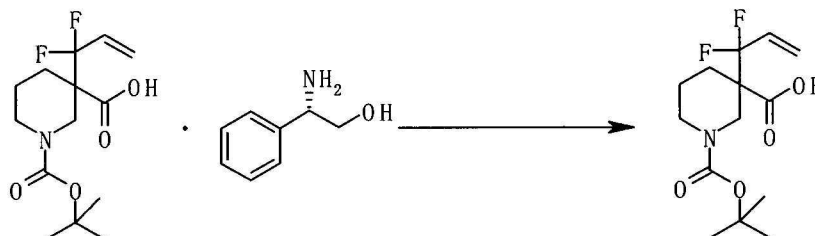
- O resíduo (16,2 g) obtido em (3) foi misturado com (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (6,6 g) e isopropanol (162 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura em suspensão foi filtrada, e o sólido resultante foi lavado com isopropanol (80 ml) para fornecer um sólido (17,8 g). O sólido foi misturado com isopropanol (305 ml), e agitado a 105°C durante 20 minutos e em temperatura ambiente durante 19 horas. A mistura em suspensão foi filtrada, e o sólido resultante foi lavado com isopropanol (90 ml) para fornecer o composto do título (16,0 g). Uma análise por condição de análise de HPLC 1 mostrou que um isômero com tempos de retenção mais longos foi um produto principal.

Um isômero com tempos de retenção mais curtos (tempo de retenção de 5,41 minutos)

- Um isômero com tempos de retenção mais longos (tempo de retenção de 12,47 minutos)

(5) Composto oticamente ativo de 3-(1,1-difluoro-alil)-1-terc-butil éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 84]

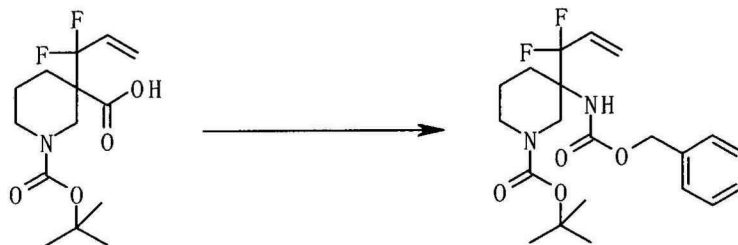


A um sal de um composto oticamente ativo de 3-(1,1-difluoro-alil)-1-terc-butil éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico com (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (17,8 g) foram adicionados acetato de etila (89 ml) e solução de bissulfato de potássio aquosa a 25% (89 ml), e a mistura foi agitada durante 15 minutos. A camada orgânica separada foi sequencialmente lavada com solução de bissulfato de potássio aquosa a 5% (89 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (12,3 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,05-5,89 (1H, m), 5,72-5,65 (1H, m), 5,56-5,52 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,12-4,02 (1H, m), 3,46 (1H, br s), 2,92 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,70-2,61 (1H, m), 2,37-2,30 (1H, m), 1,71-1,54 (3H, m), 1,45 (9H, s).

(6) Composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxycarbonilamino-3-(1,1-difluoro-alil)-piperidina-1-carboxílico

[Fórmula Química 85]

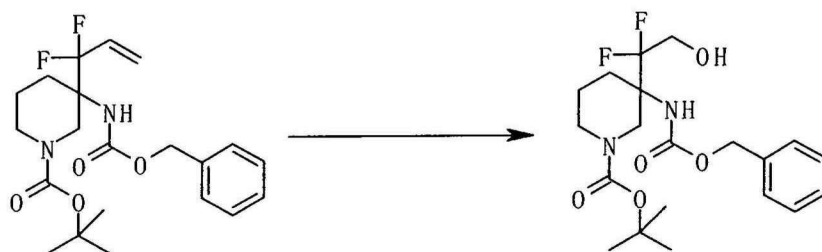


A uma solução de um composto oticamente ativo de 3-(1,1-difluoro-alil)-1-terc-butil éster de ácido piperidina-1,3-dicarboxílico (12,3 g) e trietilamina (11,2 ml) em tolueno (123 ml) aquecida para 100°C foi adicionado gota a gota difenilfosforil azida (11,2 ml). A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 25 minutos, e em seguida a ela foram adicionados álcool benzílico (6,2 ml) e 4-dimetilaminopiridina (0,98 g). A mistura foi agitada a 100°C durante a noite, e em seguida resfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 9/1 a 85/15) para fornecer o composto do título (15,1 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,38-7,28 (5H, m), 6,07-5,92 (1H, m), 5,71-

5,62 (1H, m), 5,53-5,48 (1H, m), 5,36 (0,5H, br s), 5,09-4,97 (2H, m), 4,89 (0,5H, br s), 4,28-3,98 (2H, m), 3,16-2,61 (3H, m), 1,64-1,52 (3H, m), 1,49-1,36 (9H, m).

- (7) Composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-hidróxi-etil)-piperidina-1-carboxílico
5 [Fórmula Química 86]

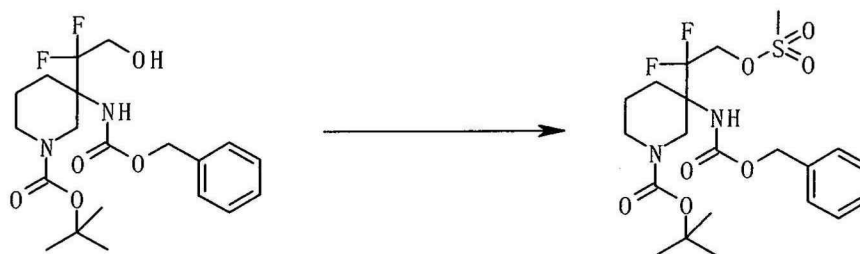


- Uma solução de um composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-alil)-piperidina-1-carboxílico (15,1 g) em clorofórmio/metanol (150 ml/150 ml) resfriada para -78°C foi fluída com ar de ozônio durante 30 minutos. À mistura reacional foi adicionado boroidreto de sódio (4,2 g) em pequenas bateladas, e em seguida a mistura foi aquecida para 0°C e agitada na mesma temperatura durante mais 50 minutos. À mistura foram adicionadas solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, e a
15 mistura foi extraída com clorofórmio. A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 3/1 a 2/1) para fornecer o composto do título (13,6
20 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,38-7,29 (5H, m), 5,78 (1H, br s), 5,15-4,99 (2H, m), 4,42-3,97 (2H, m), 3,95-3,75 (2H, m), 3,55-3,44 (1H, m), 3,15-2,60 (3H, m), 1,79-1,67 (1H, m), 1,55-1,50 (1H, m), 1,42 (9H, s).

- (8) Composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-metanossulfonilóxi-etil)-piperidina-1-carboxílico
25

[Fórmula Química 87]

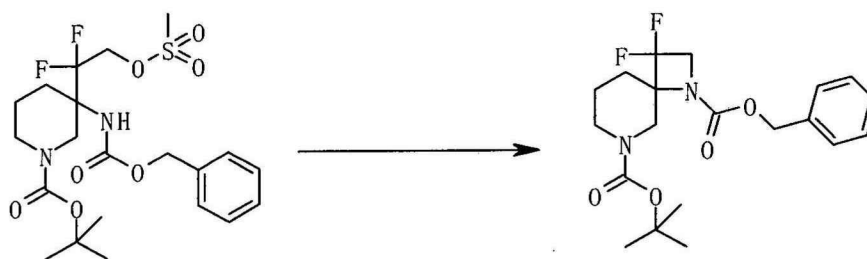


A uma solução de um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxycarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-hidróxi-etil)-piperidina-1-carboxílico (13,6 g) e trietilamina (11,4 ml) em clorofórmio (136 ml) resfriada para 0°C foi adicionado cloreto de metanossulfonila (7,8 ml), e a mistura foi agitada durante 50 minutos. À mistura foi adicionada solução de bissulfato de potássio aquosa a 5%, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica separada foi sequencialmente lavada com solução de hidróxido de sódio aquosa a 4M duas vezes e solução de cloreto de sódio aquosa saturada uma vez, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (17,1 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,39-7,29 (5H, m), 5,65 (1H, br s), 5,15-4,97 (2H, m), 4,65-4,51 (2H, m), 4,39-3,98 (2H, m), 3,15-2,62 (3H, m), 3,07 (3H, s), 1,70-1,53 (3H, m), 1,43 (9H, s).

(9) Composto opticamente ativo de 6-terc-butil éster de 1-benzil éster de ácido 3,3-difluoro-1,6-diaza-spiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico

[Fórmula Química 88]



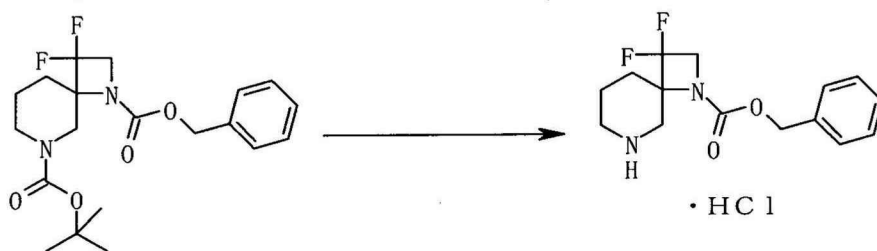
A uma suspensão de hidreto de sódio (1,7 g, com 40% de óleo mineral) em N,N-dimetilformamida (428 ml) resfriada para 0°C foi adicionada uma solução de um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-benziloxycarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-metanossulfonilóxi-etil)-piperidina-1-carboxílico (17,1 g) em N,N-dimetilformamida (86 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 15 minutos. À mistura reacional foi adiciona-

da água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica separada foi sequencialmente lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 5/1) para fornecer o composto do título (12,6 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,41-7,30 (5H, m), 5,21-5,02 (2H, m), 4,56-4,31 (1H, m), 4,25-4,14 (2H, m), 4,13-3,89 (1H, m), 3,41-2,98 (1H, m), 2,80-2,41 (1H, m), 2,33-2,12 (1H, m), 2,03-1,87 (1H, m), 1,80-1,67 (1H, m), 1,65-1,52 (2H, m), 1,45 (9H, s).

(10) Composto opticamente ativo de cloridrato de benzil éster 1 de ácido 3,3-difluoro-1,6-diaza-spiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 89]

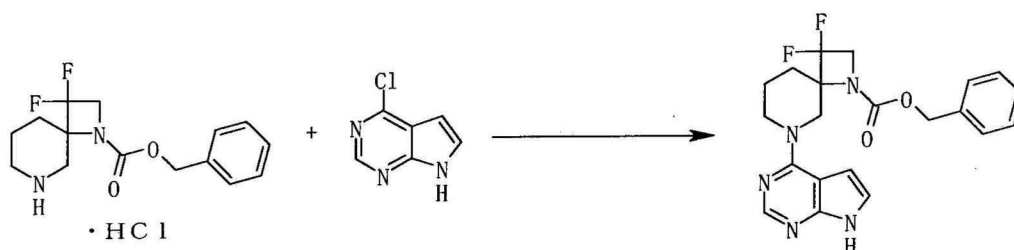


A um composto opticamente ativo de 6-terc-butil éster de 1-benzil éster de ácido 3,3-difluoro-1,6-diaza-spiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico (12,6 g) foi adicionado ácido clorídrico a 4M-1,4-dioxano (126 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e a ela foi adicionado tolueno. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida novamente para fornecer o composto do título (11,2 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 11,56 (1H, br s), 8,65 (1H, br s), 7,43-7,32 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,43-4,20 (2H, m), 3,82-3,72 (1H, m), 3,54-3,35 (2H, m), 3,28-3,14 (1H, m), 2,34-1,91 (4H, m).

(11) Composto opticamente ativo de benzil éster de ácido 3,3-difluoro-6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diaza-spiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 90]



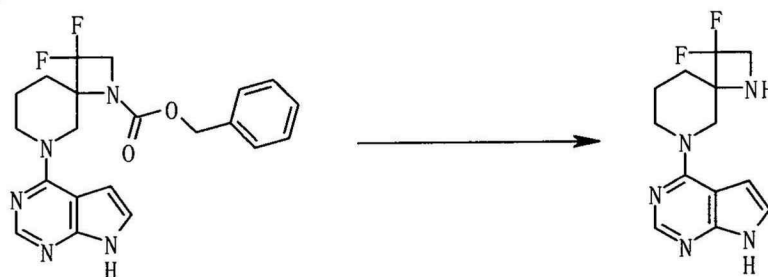
Um composto opticamente ativo de cloridrato de benzil éster 1 de ácido 3,3-difluoro-1,6-diaza-spiro[3,5]nonano-1-carboxílico (11,2 g) foi misturado com 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (4,2 g), carbonato de potássio (18,7 g) e água (104 ml), e a mistura foi agitada durante 16,5 horas com re-
 5 fluxo. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e a ela foram adicionados acetato de etila e água. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi separado e a camada orgânica resultante foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia
 10 de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetona = 3/1). O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetona = 2/1) novamente para fornecer o composto do título (12,0 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,22 (1H, br s), 8,37 (1H, s), 7,42-7,31 (5H, m), 7,10 (1H, dd, $J = 3,3, 2,2$ Hz), 6,56-6,51 (1H, m), 5,25-5,06 (3H, m), 4,77-
 15 4,62 (1H, m), 4,34-4,18 (2H, m), 3,75-3,43 (1H, m), 3,14-2,94 (1H, m), 2,52-2,38 (0,5H, m), 2,36-2,27 (1H, m), 2,23-2,11 (0,5H, m), 2,04-1,91 (1H, m), 1,90-1,77 (1H, m).

(12) Composto opticamente ativo de 4-(3,3-difluoro-1,6-diaza-spiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

20

[Fórmula Química 91]



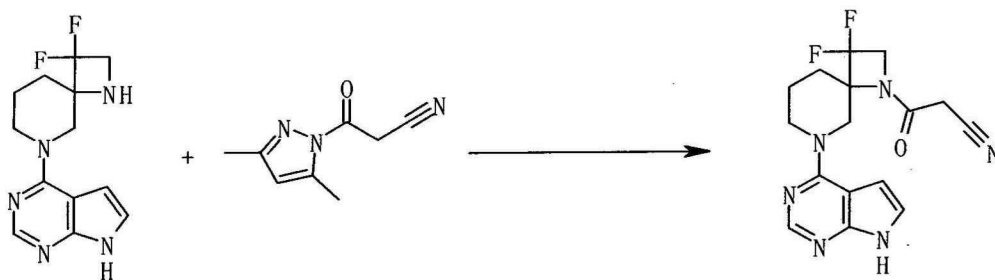
A uma solução de um composto opticamente ativo de benzil éster de ácido 3,3-difluoro-6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diaza-spiro

[3,5]nonano-1-carboxílico (12,0 g) em metanol/tetra-hidrofurano (120 ml/120 ml) foi adicionado paládio sobre carbono a 10% (2,4 g), e a mistura foi hidrogenada em temperatura ambiente sob 4 atmosferas durante 21 horas. A mistura foi filtrada através de Celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em suspensão por um solvente misto de n-hexano/acetato de etila (2/1) para fornecer o composto do título (6,6 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,04 (1H, br s), 8,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 4,60 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,20-4,13 (1H, m), 4,08-3,97 (1H, m), 3,92-3,81 (1H, m), 3,76 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,64-3,55 (1H, m), 2,08-1,78 (5H, m).

(13) Composto oticamente ativo de 3-[3,3-difluoro-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diaza-spiro[3,5]non-1-il]-3-oxo-propionitrila

[Fórmula Química 92]



Um composto oticamente ativo de 4-(3,3-difluoro-1,6-diaza-spiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (6,6 g) foi misturado com 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (7,7 g), N,N-di-isopropiletilamina (4,3 ml) e 1,4-dioxano (132 ml), e a mistura foi agitada a 100°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente. Em seguida, a ela foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada aquosa separada foi também extraída com acetato de etila 5 vezes. A camada orgânica combinada foi sequencialmente lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetona = 3/2 a 2/3). Ao resíduo resultante foi adicionado n-heptano, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo resul-

5

10

[Preparação 6]: Síntese do composto 6

[Fórmula Química 93]

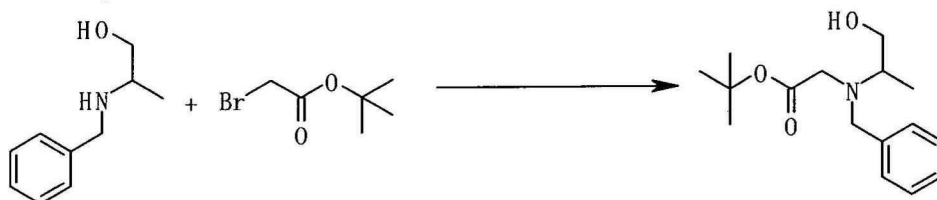
CC(N)CO + O=Cc1ccccc1 >> CC(O)CNc1ccccc1

20

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 7,34-7,27 (4H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 4,53-4,47 (1H, m), 3,76 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,66 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,29-3,24 (2H, m), 2,65-2,55 (1H, m), 1,99 (1H, br s), 0,93 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

- (2) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido [benzil-(2-hidróxi-1-metiletil)-amino]acético

[Fórmula Química 95]

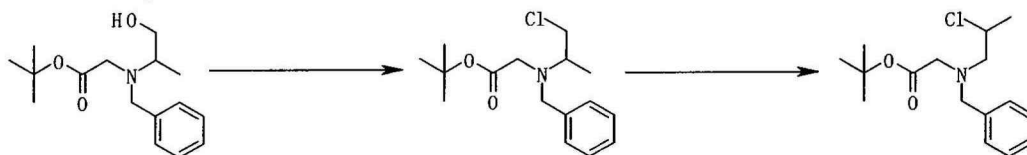


- A uma mistura de um composto opticamente ativo de 2-benzilaminopropan-1-ol (111,2 g), carbonato de potássio (111,6 g) e N,N-dimetilformamida (556 ml) resfriada para 0°C foi adicionado gota a gota terc-butil éster de ácido bromoacético (109 ml) durante 20 minutos, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 19,5 horas. A mistura foi acidificada pela adição de solução de ácido clorídrico aquosa a 2M e solução de ácido clorídrico aquosa a 6M para pH 2, e lavada com tolueno (1000 ml). A camada orgânica separada foi extraída com solução de ácido clorídrico aquosa a 0,1M (300 ml). A camada aquosa combinada foi ajustada para pH 10 por solução de hidróxido de sódio aquosa a 4M, e extraída com acetato de etila (700 ml). A camada orgânica foi sequencialmente lavada com água (900 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (500 ml). A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila (400 ml) novamente. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (160,0 g).

- ^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 7,37-7,26 (4H, m), 7,24-7,19 (1H, m), 4,26 (1H, dd, $J = 6,9, 3,9$ Hz), 3,76 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 3,68 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,45-3,39 (1H, m), 3,29-3,20 (1H, m), 3,24 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 3,13 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 2,84-2,74 (1H, m), 1,37 (9H, s), 0,96 (3H, d, $J = 6,8$ Hz).

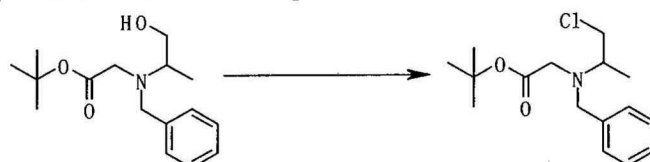
- (3) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido [benzil-(2-cloropropil)-amino]acético

[Fórmula Química 96]



(3)-(1)Composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido [benzil-(2-cloro-1-metiletil)-amino]acético

[Fórmula Química 97]

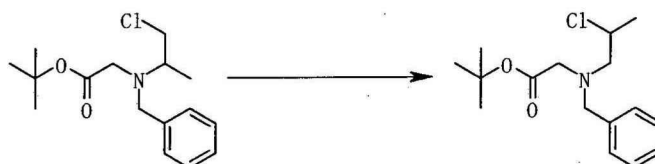


- 5 A uma solução de um composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido [benzil-(2-hidróxi-1-metiletil)-amino]acético (160,0 g) em cloro-
fórmio (640 ml) resfriada para 0°C foi adicionado gota a gota cloreto de tioni-
la (50,0 ml), e a mistura foi agitada a 60°C durante 2 horas. A mistura rea-
cional foi resfriada para 0°C. Em seguida, a ela foram adicionados solução
10 de bicarbonato de sódio aquosa saturada (1000 ml) e clorofórmio (100 ml), e
a mistura foi agitada. A camada orgânica separada foi lavada com solução
de cloreto de sódio aquosa saturada (500 ml), e a camada aquosa foi extraí-
da com clorofórmio (450 ml) novamente. A camada orgânica combinada foi
secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida
15 para fornecer o composto do título (172,9 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,40-7,22 (5H, m), 4,05-3,97 (0,4H, m), 3,93-
3,81 (2H, m), 3,70-3,65 (0,6H, m), 3,44-3,38 (0,6H, m), 3,29 (0,8H, s), 3,27
(1,2H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,24-3,15 (0,6H, m), 3,05-2,99 (0,4H, m), 2,94-2,88
(0,4H, m), 1,50 (1,2H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,48 (3,6H, s), 1,45 (5,4H, s), 1,23
20 (1,8H, d, $J = 6,8$ Hz).

(3)-(2)Composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido [benzil-(2-cloropropil)-amino]acético

[Fórmula Química 98]

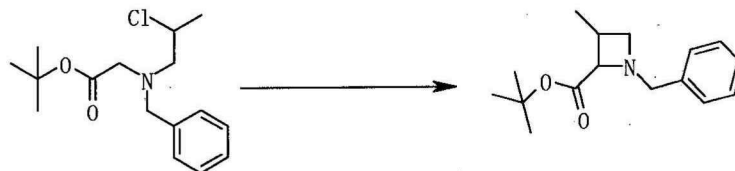


Um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido [benzil-(2-cloro-1-metiletil)-amino]acético (172,9 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (520 ml), e agitado a 80°C durante 140 minutos. A mistura reacional foi resfriada para 0°C. Em seguida, a ela foi adicionada água (1200 ml), e a mistura foi extraída com n-hexano/acetato de etila (2/1, 1000 ml). A camada orgânica foi sequencialmente lavada com água (700 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (400 ml), e a camada aquosa separada foi extraída com n-hexano/acetato de etila (2/1, 600 ml) novamente. A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 50/1 a 40/1) para fornecer o composto do título (127,0 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,37-7,29 (4H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 4,05-3,97 (1H, m), 3,91 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,86 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,29 (2H, s), 3,03 (1H, dd, $J = 13,9, 6,6$ Hz), 2,91 (1H, dd, $J = 13,9, 6,8$ Hz), 1,50 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,48 (9H, s).

(4) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 1-benzil-3-metilazetidina-2-carboxílico

[Fórmula Química 99]



A uma solução de um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido [benzil-(2-cloropropil)-amino]acético (60,0 g) e hexametil fosforamida (36,0 ml) em tetra-hidrofurano (360 ml) resfriada para -72°C foi adicionado gota a gota hexametil dissilazida de lítio (solução de tetra-hidrofurano a 1,0M, 242 ml) durante 18 minutos, e a mistura foi aquecida para 0°C durante 80 minutos. À mistura reacional foram sequencialmente

adicionadas solução de cloreto de amônio aquosa saturada (300 ml) e água (400 ml), e a mistura foi extraída com acetato de etila (500 ml). A camada orgânica foi sequencialmente lavada com água (700 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (500 ml), e a camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila (300 ml) novamente. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 50/1 a 4/1) para fornecer o composto do título (50,9 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,34-7,21 (5H, m), 3,75 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,70-3,67 (1H, m), 3,58 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,05-3,01 (1H, m), 2,99-2,95 (1H, m), 2,70-2,59 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,24 (3H, d, J = 7,1 Hz).

(5) Composto opticamente ativo de di-terc-butil éster de ácido 3-metilazetidina-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 100]

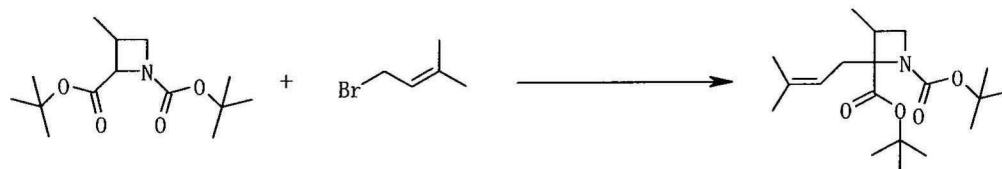


A uma solução de um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 1-benzil-3-metilazetidina-2-carboxílico (43,5 g) e dicarbonato de di-terc-butila (38,2 g) em tetra-hidrofurano/metanol (130 ml/130 ml) foi adicionado hidróxido de paládio sobre carbono a 20% (3,5 g), e a mistura foi hidrogenada sob 4 atmosferas durante 2 horas. A mistura foi filtrada através de Celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (48,0 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 4,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,99-3,77 (1H, m), 3,45-3,37 (1H, m), 3,00-2,88 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,40-1,30 (9H, m), 1,02 (3H, d, J = 7,2 Hz).

(6) Composto opticamente ativo de di-terc-butil éster de ácido 3-metil-2-(3-metil-but-2-enil)-azetidina-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 101]

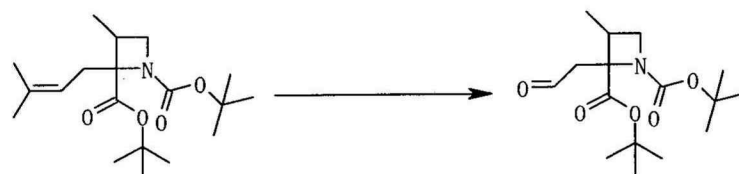


A uma solução de um composto opticamente ativo de di-*tert*-butil éster de ácido 3-metilazetidina-1,2-dicarboxílico (48,0 g) e 1-bromo-3-metil-2-buteno (25,4 ml) em tetra-hidrofurano (380 ml) resfriada para -69°C foi adicionado hexametil dissilazida de lítio (solução de tetra-hidrofurano a 1,0M, 200 ml). A mistura reacional foi aquecida para -20°C durante 40 minutos, e agitada na mesma temperatura durante mais 20 minutos. À mistura reacional foram sequencialmente adicionadas solução de cloreto de amônio aquosa saturada (200 ml) e água (300 ml), e a mistura foi extraída com *n*-hexano/acetato de etila (1/1, 500 ml). A camada orgânica separada foi sequencialmente lavada com água (200 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (200 ml), secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: *n*-hexano/acetato de etila = 15/1 a 8/1) para fornecer o composto do título (44,5 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,29-5,21 (1H, m), 3,77-3,72 (1H, m), 3,49-3,44 (1H, m), 2,73-2,52 (3H, m), 1,76-1,74 (3H, m), 1,66-1,65 (3H, m), 1,51 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz).

(7) Composto opticamente ativo de di-*tert*-butil éster de ácido 3-metil-2-(2-oxoetil)azetidina-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 102]



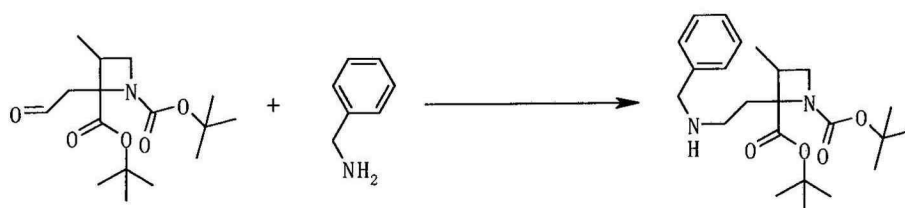
Uma solução de um composto opticamente ativo de di-*tert*-butil éster de ácido 3-metil-2-(3-metil-but-2-enil)-azetidina-1,2-dicarboxílico (44,5 g) em clorofórmio/metanol (310 ml/310 ml) resfriada para -70°C foi fluída com ar de ozônio durante 1 hora. À mistura reacional foi adicionada uma solução de trifenilfosfina (44,7 g) em clorofórmio (45 ml) em pequenas bate-

ladas, e a mistura foi aquecida para a temperatura ambiente. À mistura foram adicionadas solução de tiosulfato de sódio aquosa saturada (200 ml) e água (300 ml), e a mistura foi extraída com clorofórmio (500 ml). A camada orgânica separada foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (95,0 g), que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 9,65 (1H, t, J = 2,6 Hz), 3,79-3,74 (1H, m), 3,45-3,40 (1H, m), 2,99-2,80 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,34 (9H, s), 1,06 (3H, d, J = 7,2 Hz).

(8) Composto opticamente ativo de 2-(2-benzilaminoetil)-di-terc-butil éster de ácido 3-metilazetidina-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 103]

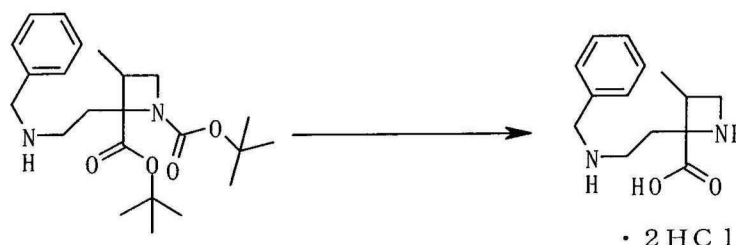


A uma solução do resíduo (95,0 g) obtido em (7) em tetra-
 hidrofurano (300 ml) foi adicionada benzilamina (34 ml) em temperatura am-
 biente, e a mistura foi agitada durante 2 horas. A mistura foi resfriada para
 0°C. Em seguida, a ela foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (83,3 g),
 e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. À mistura
 reacional foi adicionada água (300 ml), e a mistura foi extraída com n-
 hexano/acetato de etila (1/3, 600 ml). A camada orgânica separada foi lava-
 da com água (300 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (200
 ml), e em seguida extraída com solução de ácido cítrico aquosa a 5% (300
 ml, 200 ml) duas vezes e solução de ácido cítrico aquosa a 10% (250 ml x 3)
 3 vezes. A camada aquosa combinada foi basificada por solução de hidróxi-
 do de sódio aquosa a 4M para pH 10 e extraída com clorofórmio (300 ml). A
 camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa satura-
 da (200 ml), secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob
 pressão reduzida para fornecer o composto do título (46,9 g).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 7,34-7,26 (4H, m), 7,22-7,17 (1H, m), 3,74-3,65 (2H, m), 3,61 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,28 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,76-2,66 (2H, m), 2,57-2,45 (1H, m), 2,15 (1H, br s), 2,05-1,89 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,27 (9H, s), 0,96 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).

- 5 (9)Composto oticamente ativo de cloridrato de ácido 2-(2-benzilaminoetil)-3-metilazetidina-2-dicarboxílico 2

[Fórmula Química 104]

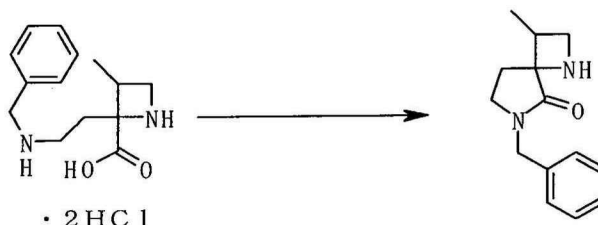


- 10 Um composto oticamente ativo de 2-(2-benzilaminoetil)-di-terc-butil éster de ácido 3-metilazetidina-1,2-dicarboxílico (46,5 g) foi misturado com ácido clorídrico a 4M-1,4-dioxano (230 ml) e água (4,1 ml), e a mistura foi agitada a 80°C durante 2 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, azeotropada com tolueno, e em seguida lavada em suspensão com n-hexano/acetato de etila (1/1, 440 ml) para fornecer o composto do título (30,1 g).

- 15 ^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 10,24 (1H, br s), 9,64 (2H, br s), 8,90 (1H, br s), 7,58-7,53 (2H, m), 7,47-7,41 (3H, m), 4,21-4,10 (2H, m), 4,02-3,94 (1H, m), 3,46-3,37 (1H, m), 3,20-3,10 (1H, m), 2,99-2,85 (2H, m), 2,69-2,54 (2H, m), 1,10 (3H, d, $J = 7,2$ Hz).

- 20 (10)Composto oticamente ativo de 6-benzil-3-metil-1,6-diazaspiro[3,4]octan-5-ona

[Fórmula Química 105]



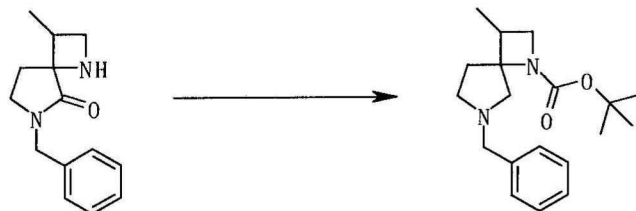
A uma solução de um composto oticamente ativo de cloridrato de ácido 2-(2-benzilaminoetil)-3-metilazetidina-2-dicarboxílico 2 (29,1 g) e

N,N-di-isopropiletilamina (65 ml) em clorofórmio (290 ml) foi adicionado hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (41,3 g) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 4 horas. À mistura reacional foram adicionadas solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (200 ml) e água (100 ml), e a mistura foi extraída com clorofórmio (200 ml). A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/metanol = 20/1 a 10/1) para fornecer o composto do título (21,3 g).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 7,38-7,31 (2H, m), 7,30-7,22 (3H, m), 4,52 (1H, d, $J = 14,8$ Hz), 4,29 (1H, d, $J = 14,8$ Hz), 3,35-3,27 (2H, m), 3,22-3,17 (1H, m), 3,05 (2H, dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz), 2,77-2,66 (1H, m), 2,16-2,10 (1H, m), 1,96-1,87 (1H, m), 0,94 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).

(11) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 6-benzil-3-metil-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxílico

[Fórmula Química 106]



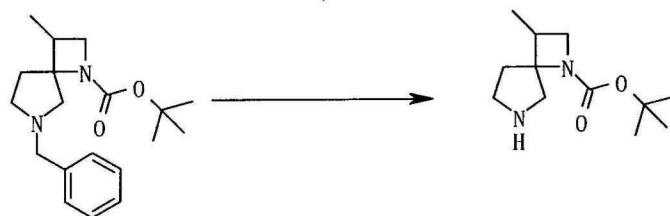
A uma suspensão de hidreto de alumínio de lítio (6,8 g) em tetra-hidrofurano (300 ml) foi lentamente adicionado gota a gota ácido sulfúrico concentrado (4,8 ml) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada durante 30 minutos. À mistura foi adicionada gota a gota uma solução de um composto opticamente ativo de 6-benzil-3-metil-1,6-diazaspiro[3,4]octan-5-ona (21,3 g) em tetra-hidrofurano (100 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante mais 45 minutos. À mistura reacional foram sequencialmente adicionadas água (7,0 ml), solução de hidróxido de sódio aquosa a 4M (7,0 ml) e água (14,0 ml), e a mistura foi diretamente agitada durante 30 minutos. À mistura foram adicionados sulfato de magnésio anidro e acetato de etila (100 ml), e a mistura foi agitada, e em seguida filtrada através de

Celita. Ao filtrado foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (23,4 g) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 3 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida até reduzida pela metade e lavada com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (200 ml x 2) duas vezes. À
 5 camada orgânica separada foi adicionado n-hexano (200 ml), e a mistura foi extraída com solução de ácido cítrico aquosa a 10% 5 vezes. A camada aquosa separada foi basificada por solução de hidróxido de sódio aquosa a 4M e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (200 ml), secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi
 10 purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/metanol = 40/1 a 20/1) para fornecer o composto do título (15,6 g).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 7,34-7,27 (4H, m), 7,26-7,21 (1H, m), 3,84-3,69 (1H, m), 3,62-3,47 (2H, m), 3,19-3,05 (1H, m), 3,02-2,92 (1H, m),
 15 2,76-2,69 (1H, m), 2,47-2,24 (4H, m), 1,95-1,77 (1H, m), 1,36 (9H, s), 1,03 (3H, d, $J = 7,0$ Hz).

(12) Composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-metil-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxílico

[Fórmula Química 107]

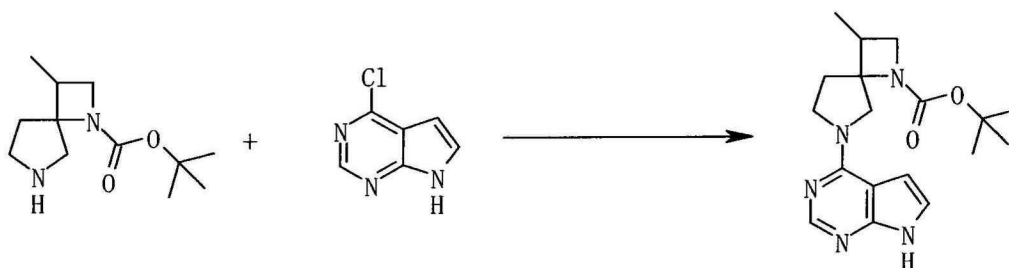


20 A uma solução de um composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 6-benzil-3-metil-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxílico (10,0 g) em tetra-hidrofurano/metanol (50 ml/50 ml) foi adicionado hidróxido de paládio sobre carbono a 20% (2,0 g), e a mistura foi hidrogenada sob 4 atmosferas durante 24 horas. A mistura foi filtrada através de Celita, e o filtra-
 25 do foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (7,3 g).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 3,88-3,71 (1H, m), 3,44-3,06 (2H, m), 3,02-2,64 (4H, m), 2,55-2,38 (1H, m), 2,31-2,15 (1H, m), 1,81-1,72 (1H, m),

1,37 (9H, s), 1,07 (3H, d, J = 7,0 Hz).

(13) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-metil-6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxílico
[Fórmula Química 108]

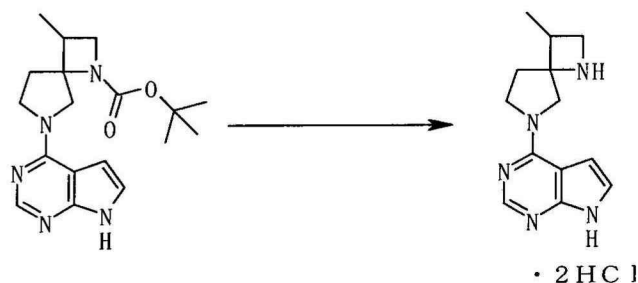


5 Um composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-metil-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxílico (6,9 g) foi misturado com 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (4,3 g), carbonato de potássio (7,7 g) e água (65 ml), e agitado durante 4 horas com refluxo. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e a ela foi adicionada água (60 ml). A mistura foi extraída com clorofórmio/metanol (10/1, 120 ml). A camada orgânica foi se-
10 quencialmente lavada com água, solução de cloreto de amônio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, e secada sobre sulfato de sódio anidro. À mistura foi adicionado sílica-gel (4 g), e a mistura foi agitada durante 10 minutos, filtrada através de Celita e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna
15 de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetato de etila = 1/1, seguido por clorofórmio/metanol = 50/1 a 20/1) para fornecer o composto do título (10,0 g).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 11,59 (1H, br s), 8,09 (1H, s), 7,12-7,09 (1H, m), 6,64-6,59 (1H, m), 4,09-3,66 (5H, m), 3,39-3,21 (1H, m), 2,64-2,44
20 (2H, m), 2,27-2,06 (1H, m), 1,36 (3H, s), 1,21 (6H, s), 1,11 (3H, d, J = 6,5 Hz).

(14) Composto opticamente ativo de cloridrato de 4-(3-metil-1,6-diazaspiro[3,4]oct-6-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina 2

[Fórmula Química 109]

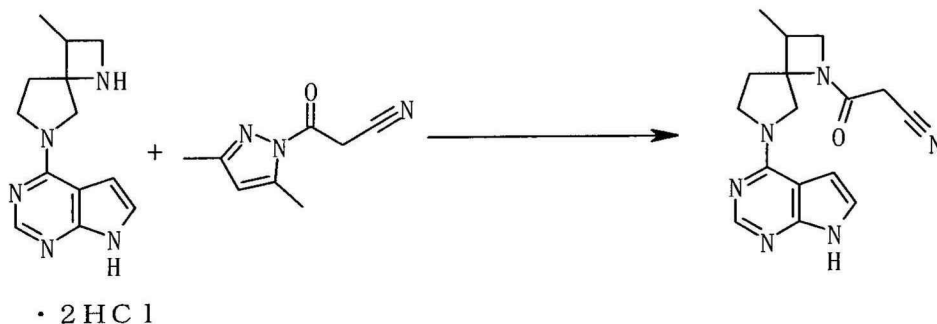


Um composto oticamente ativo de terc-butil éster de ácido 3-metil-6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxílico (9,5 g) foi misturado com ácido clorídrico a 4M-1,4-dioxano (50 ml), clorofórmio (50 ml) e metanol (100 ml), e a mistura foi agitada a 60°C durante 30 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e azeotropada com tolueno para fornecer o composto do título (9,3 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12,91 (1H, br s), 9,97-9,64 (2H, m), 8,45-8,35 (1H, m), 7,58-7,47 (1H, m), 7,04-6,92 (1H, m), 4,99-4,65 (1H, m), 4,32-3,21 (7H, m), 3,04-2,90 (1H, m), 2,46-2,31 (1H, m), 1,27 (3H, d, J = 6,0 Hz).

(15) Composto oticamente ativo de 3-[3-metil-6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]oct-1-il]-3-oxopropionitrila

[Fórmula Química 110]



Um composto oticamente ativo de cloridrato de 4-(3-metil-1,6-diazaspiro[3,4]oct-6-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina 2 (8,8 g) foi misturado com 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (6,8 g), N,N-di-isopropiletilamina (20 ml) e 1,4-dioxano (100 ml), e a mistura foi agitada a 100°C durante 1 hora. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e a ela foi adicionada solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A mistura foi extraída com clorofórmio/metanol (10/1). A camada orgânica separada foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado

por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/metanol = 30/1 a 9/1), e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado em suspensão com n-heptano/etanol (2/1, 90 ml) para fornecer um sólido (7,3 g). O sólido foi lavado em suspensão com n-heptano/etanol (5/1, 90 ml) novamente para fornecer o Cristal 1 do composto do título (6,1 g).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 11,60 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,11 (1H, dd, $J = 3,5, 2,4$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J = 3,4, 1,9$ Hz), 4,18-4,14 (1H, m), 4,09-3,93 (3H, m), 3,84-3,73 (1H, m), 3,71 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 3,66 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 3,58 (1H, dd, $J = 8,2, 6,0$ Hz), 2,70-2,58 (2H, m), 2,24-2,12 (1H, m), 1,12 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).

$[\alpha]_D = +47,09^\circ$ (25°C , $c = 0,55$, metanol)

Ao Cristal 1 resultante (2,6 g) foi adicionado 1-butanol (39 ml), e a mistura foi aquecida a 100°C e agitada. Após a dissolução completa de sólidos, a solução foi resfriada para a temperatura ambiente por 10°C durante 30 minutos, e também agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os cristais gerados foram filtrados, lavados com 1-butanol (6,2 ml) e secados sob pressão reduzida para fornecer o Cristal 2 do composto do título (2,1 g).

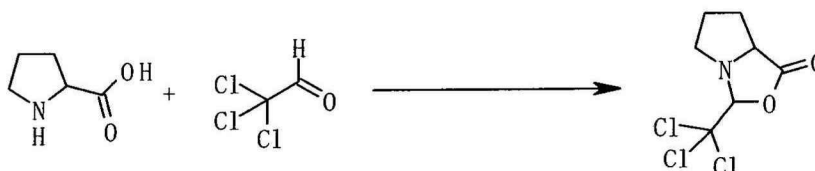
[Preparação 7]: Síntese do composto 7

[Fórmula Química 111]



(1)Composto opticamente ativo de 3-triclorometiltetra-hidropirrolol[1,2-c]oxazol-1-ona

[Fórmula Química 112]

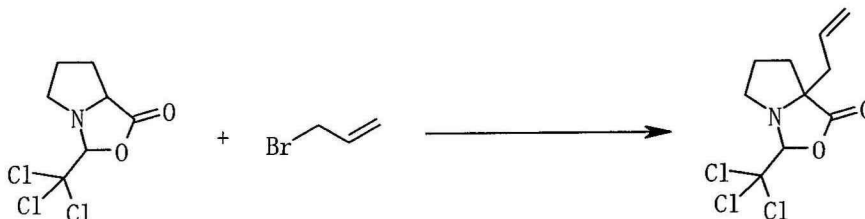


A uma solução de D-prolina (100,0 g) em acetonitrila (400 ml) foi adicionado gota a gota cloral (169 ml) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 18 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Ao resíduo resultante foi adicionada água, e a mistura
 5 foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica separada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado em suspensão com n-hexano/acetato de etila (20/1, 900 ml) para fornecer o composto do título (159,7 g).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 5,83 (1H, s), 4,10 (1H, dd, $J = 9,0, 4,2$ Hz), 3,34-3,27 (1H, m), 3,20-3,13 (1H, m), 2,19-2,07 (1H, m), 1,98-1,90 (1H, m), 1,83-1,73 (1H, m), 1,67-1,55 (1H, m).
 10

(2) Composto opticamente ativo de 7a-álil-3-triclorometiltetra-hidropirrólo[1,2-c]oxazol-1-ona

[Fórmula Química 113]



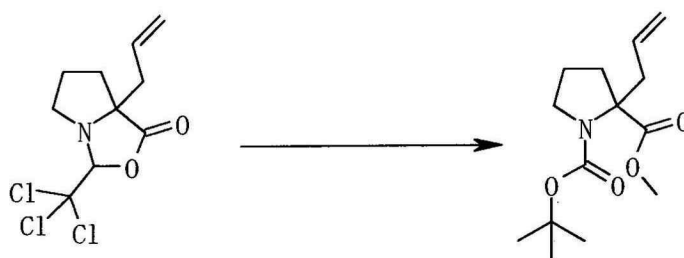
A uma solução de di-isopropilamina (60 ml) em tetra-hidrofurano (160 ml) foi adicionado gota a gota n-butilítio (solução de hexano a 2,64M, 161 ml) durante 20 minutos sob resfriamento com gelo, e a mistura foi diretamente agitada durante 40 minutos. À mistura resfriada para -68°C foi adicionada gota a gota uma solução de 3-triclorometiltetra-hidropirrólo[1,2-c]oxazol-1-ona (80,0 g) em tetra-hidrofurano (640 ml) durante 30 minutos, e a mistura foi diretamente agitada durante 20 minutos. À mistura foi adicionado brometo de alila (57 ml), e a mistura foi diretamente agitada durante 1 hora. À mistura reacional foi adicionada solução de cloreto de amônio aquosa saturada (1000 ml), e a mistura foi extraída com acetato de etila (800 ml).
 20
 25 A camada orgânica separada foi lavada com água (800 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (500 ml). A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila (400 ml, 500 ml) duas vezes. A camada orgânica

combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (86,1 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,96-5,84 (1H, m), 5,22-5,21 (1H, m), 5,20-5,16 (1H, m), 5,00-4,98 (1H, m), 3,26-3,15 (2H, m), 2,67-2,53 (2H, m), 2,19-2,11 (1H, m), 2,08-1,98 (1H, m), 1,95-1,85 (1H, m), 1,72-1,61 (1H, m).

(3) Composto opticamente ativo de 2-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 2-alilpirrolidina-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 114]



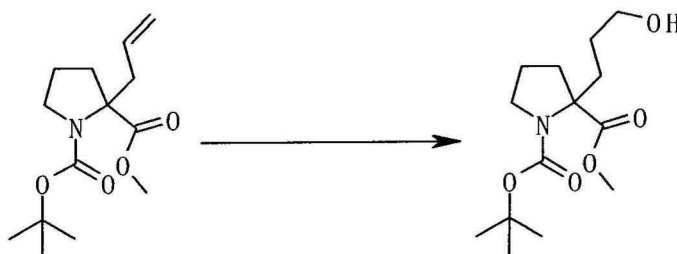
A uma solução de 7a-alil-3-triclorometiltetra-hidropirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona (86,1 g) em metanol (430 ml) resfriada para 0°C foi adicionado gota a gota ácido sulfúrico concentrado (43 ml), e em seguida a mistura foi agitada durante 13,5 horas com refluxo. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. Em seguida, ao resíduo resultante foi adicionado acetato de etila (500 ml), e a mistura foi extraída com água (500 ml). A camada orgânica separada foi extraída com água (300 ml) novamente. A camada aquosa combinada foi neutralizada por solução de hidróxido de sódio aquosa a 4M para pH 7,5. À mistura foi adicionado bicarbonato de sódio (55 g), seguido por uma solução de dicarbonato de di-terc-butila (85,7 g) em tetra-hidrofurano (430 ml) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante a noite. À mistura foi adicionado acetato de etila (800 ml), e a mistura foi extraída. A camada orgânica separada foi sequencialmente lavada com água (1000 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (500 ml). A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila (400 ml) novamente. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 30/1 a 10/1) para fornecer o composto

do título (61,2 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,82-5,70 (1,0H, m), 5,16-5,14 (1,0H, m), 5,13-5,09 (1,0H, m), 3,73-3,66 (0,7H, m), 3,72 (3,0H, s), 3,63-3,56 (0,3H, m), 3,42-3,31 (1,0H, m), 3,14-3,07 (0,3H, m), 2,96-2,89 (0,7H, m), 2,65-2,57 (1,0H, m), 2,17-1,98 (2,0H, m), 1,94-1,75 (2,0H, m), 1,46 (3,0H, s), 1,43 (6,0H, s).

(4) Composto opticamente ativo de 2-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 2-(3-hidroxipropil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 115]



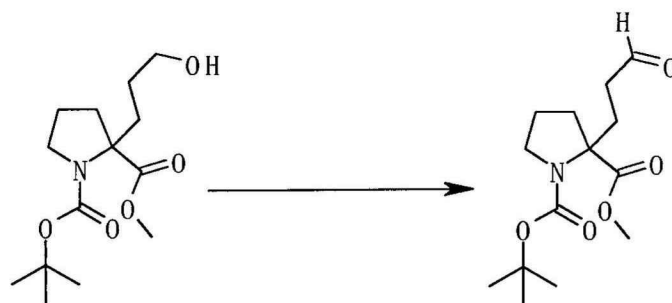
10 A uma solução de 2-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 2-
alilpirrolidina-1,2-dicarboxílico (25,0 g) em tetra-hidrofurano (125 ml) resfriada para 0°C foi adicionado gota a gota complexo de borano-tetra-hidrofurano (solução de tetra-hidrofurano a 1,0M, 105 ml) durante 30 minutos, e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 2,5 horas. À mistura reacional
15 foi adicionado gota a gota complexo de borano-tetra-hidrofurano adicional (solução de tetra-hidrofurano a 1,0M, 11 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 50 minutos. À mistura reacional foi adicionada gota a gota água (180 ml) durante 30 minutos e adicionado 1 hidrato de peroxoborato de sódio (12,0 g) em pequenas bateladas. A mistura foi aquecida
20 para a temperatura ambiente e agitada durante a noite, e em seguida a ela foi adicionada água (500 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (600 ml). A camada orgânica separada foi lavada com solução de tiosulfato de sódio aquosa a 20% (600 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila (300 ml,
25 200 ml) duas vezes. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-

hexano/acetato de etila = 2/1 a 1/1) para fornecer o composto do título (17,4 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,77-3,59 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,47-3,36 (1H, m), 2,37-1,76 (7H, m), 1,68-1,50 (3H, m), 1,45 (4H, s), 1,41 (5H, s).

- 5 (5) Composto oticamente ativo de 2-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 2-(3-oxopropil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 116]



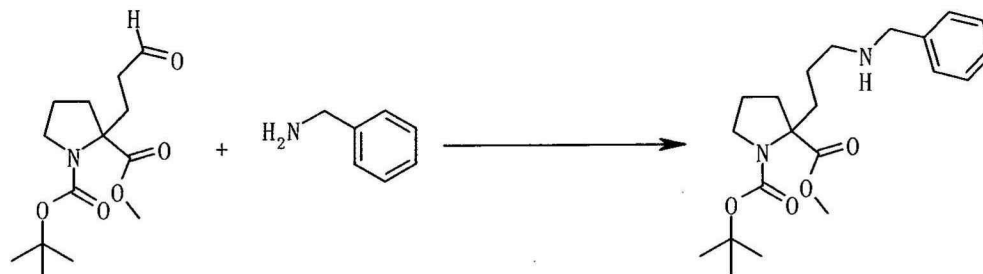
- A uma suspensão de 2-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 2-(3-hidroxipropil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (17,4 g) e bicarbonato de sódio (12,7 g) em clorofórmio (175 ml) resfriada para 0°C foi adicionado periodinano de Dess-Martin (28,3 g). A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 1,5 hora. À mistura reacional foi adicionado periodinano de Dess-Martin adicional (1,0 g), e a mistura foi agitada durante 50 minutos. À mistura reacional resfriada para 0°C foi adicionado periodinano de Dess-Martin adicional (15 g), e a mistura foi agitada durante 2 horas. À mistura foram adicionados tiosulfato de sódio a 20% (250 ml) e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (250 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. A mistura foi extraída com clorofórmio (200 ml x 2) duas vezes, e a camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo
- 10
- 15
- 20
- resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 4/1 a 3/2) para fornecer o composto do título (5,68 g).

- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,78-9,76 (0,5H, m), 9,70-9,68 (0,5H, m), 3,76-3,69 (3,5H, m), 3,61-3,52 (0,5H, m), 3,44-3,32 (1,0H, m), 2,68-2,40 (3,0H, m), 2,29-2,06 (2,0H, m), 2,03-1,76 (3,0H, m), 1,44 (4,0H, s), 1,41
- 25

(5,0H, s).

(6) Composto opticamente ativo de 2-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 2-(3-benzilaminopropil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 117]

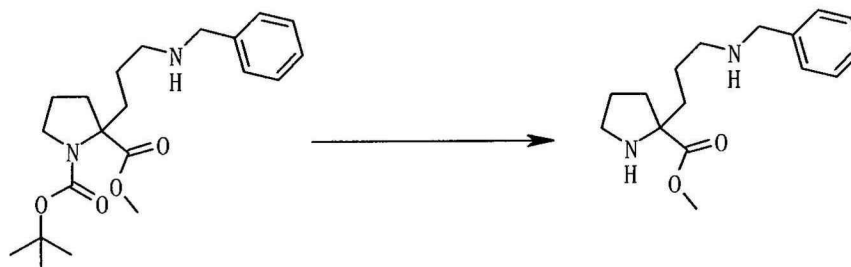


5 A uma solução de 2-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 2-(3-oxopropil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (5,68 g) em tetra-hidrofurano (57 ml) foi adicionada benzilamina (6,53 ml) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura foi resfriada para 0°C, e a ela foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (5,07 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12,5 horas. À mistura reacional foram adicionadas água (12 ml) e solução de cloreto de amônio aquosa saturada (200 ml), e a mistura foi extraída com n-hexano/acetato de etila (1/2, 210 ml x 2, 120 ml x 2) 4 vezes. À camada orgânica combinada foi adicionado n-hexano (150 ml), e a mistura foi extraída com solução de bissulfato de potássio aquosa a 10% 15 (180 ml x 3) 3 vezes. A camada aquosa combinada foi neutralizada por solução de hidróxido de sódio aquosa a 4M para pH 7 a 8, e a ela foi adicionada solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (100 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (200 ml). A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila (200ml x 2) duas vezes, e a camada orgânica combinada foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (200 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (7,69 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,27-7,35 (5H,m), 3,80 (2H, s), 3,65-3,75 (0,7H, m), 3,69 (3H, s), 3,55-3,65 (0,5H, m), 3,31-3,45 (1H, m), 2,60-2,71 (2H, m), 2,25-2,35 (0,2H, m), 2,10-2,21 (0,5H, m), 2,04 (1,0H, s), 1,97-2,11 (2,4H, m), 1,74-1,93 (3,0H, m), 1,45-1,65 (1,7H, m), 1,44 (3,5H, s), 1,38 (5,5H, s)

(7) Composto opticamente ativo de metil éster de ácido 2-(3-benzilaminopropil)pirrolidina-2-carboxílico

[Fórmula Química 118]

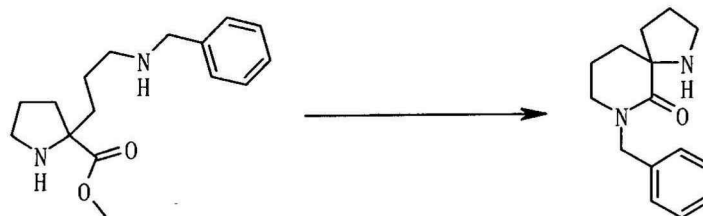


A uma solução de 2-metil éster de 1-terc-butil éster de ácido 2-(3-benzilaminopropil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (7,69 g) em clorofórmio (38 ml) resfriada para 0°C foi adicionado ácido clorídrico a 4M-acetato de etila (18 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. À mistura foi adicionado ácido clorídrico a 4M-acetato de etila adicional (20 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 50 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e em seguida a ela foi adicionada solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (150 ml). A mistura foi extraída com clorofórmio (100 ml x 2, 75 ml x 2) 4 vezes. A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (7,49 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,35-7,22 (5H, m), 3,77 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,02-2,92 (2H, m), 2,65-2,58 (2H, m), 2,21-2,13 (1H, m), 1,92-1,50 (8H, m), 1,43-1,31 (1H, m).

(8) Composto opticamente ativo de 7-benzil-1,7-diazaspiro[4,5]decan-6-ona

[Fórmula Química 119]



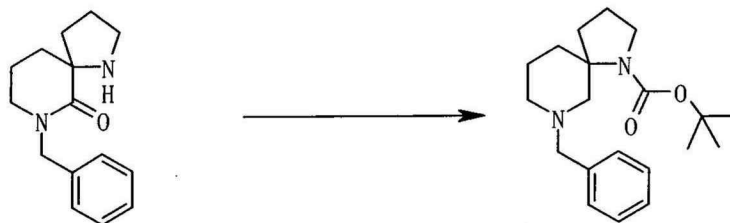
Uma solução de metil éster de ácido 2-(3-benzilaminopropil)pirrolidina-2-carboxílico (133 mg) em xileno (1,5 ml) foi

agitada a 130°C durante a noite. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/metanol = 10/1) para fornecer o composto do título (90 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,35-7,21 (5H, m), 4,68 (1H, d, J = 14,6 Hz),
5 4,48 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,31-3,18 (3H, m), 2,90-2,83 (1H, m), 2,12-2,04 (1H, m), 1,99-1,80 (7H, m), 1,78-1,70 (1H, m).

(9) Composto opticamente ativo de terc-butil éster de ácido 7-benzil-6-oxo-1,7-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxílico

[Fórmula Química 120]



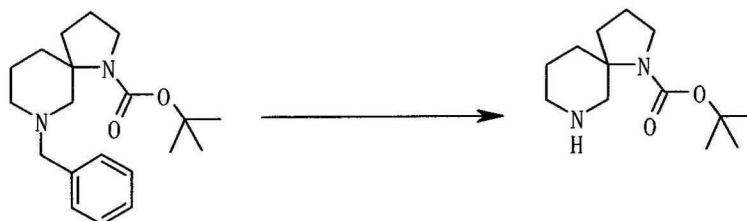
10 A uma suspensão de hidreto de alumínio de lítio (45 mg) em tetra-hidrofurano (1,5 ml) resfriada para 0°C foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (31 µl), e a mistura foi agitada durante 50 minutos. À mistura foi adicionada gota a gota uma solução de 7-benzil-1,7-diazaspiro[4,5]decan-6-ona (90 mg) em tetra-hidrofurano (0,5 ml) a 0°C, e a mistura foi agitada na
15 mesma temperatura durante 40 minutos. À mistura reacional foram sequencialmente adicionadas água (45 µl), solução de hidróxido de sódio aquosa a 4M (45 µl) e água (45 µl), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. À mistura foram adicionados acetato de etila e sulfato de magnésio anidro, e a mistura foi filtrada através de Celita. Ao filtrado foi adicionado dicarbonato de
20 di-terc-butila (112 mg) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 100 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 10/1 a 5/1) para fornecer o composto do título (76 mg).

25 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 7,36-7,28 (4H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 3,72-3,67 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,58 (1H, s), 3,56-3,45 (1H, m), 3,31-3,22 (1H, m), 2,55-2,47 (1H, m), 2,17-1,90 (3H, m), 1,83-1,72 (3H, m), 1,54-1,41

(1H, m), 1,37 (3H, s), 1,33-1,23 (1H, m), 1,29 (6H, s).

(10) Composto opticamente ativo de *tert*-butil éster de ácido 1,7-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxílico

[Fórmula Química 121]

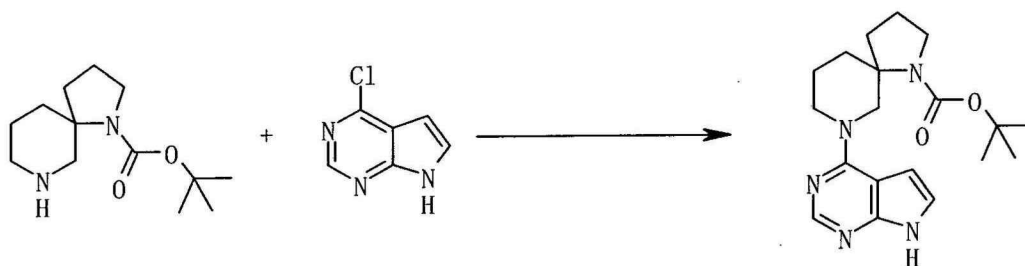


5 A uma solução de *tert*-butil éster de ácido 7-benzil-6-oxo-1,7-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxílico (76 mg) em tetra-hidrofurano/metanol (1 ml/1 ml) foi adicionado hidróxido de paládio sobre carbono a 20% (15 mg), e a mistura foi hidrogenada sob 4 atmosferas. A mistura foi filtrada através de Celita sob nitrogênio, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para
10 fornecer o composto do título (51 mg).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,57-3,31 (3H, m), 3,00-2,87 (1H, m), 2,78-2,39 (3H, m), 2,17-2,07 (1H, m), 1,93-1,78 (1H, m), 1,76-1,62 (3H, m), 1,53-1,42 (12H, m).

(11) Composto opticamente ativo de *tert*-butil éster de ácido 7-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxílico

[Fórmula Química 122]



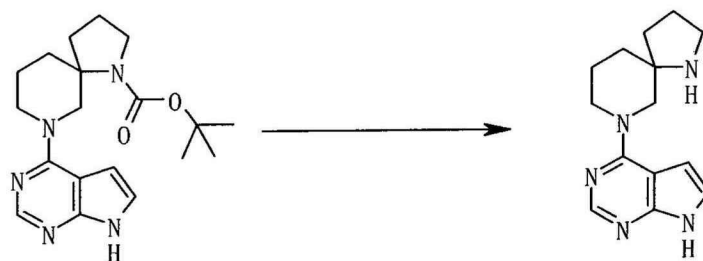
tert-Butil éster de ácido 1,7-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxílico (51 mg) foi misturado com 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (36 mg), carbonato de potássio (59 mg) e água (1 ml), e a mistura foi agitada durante 1,5
20 hora com refluxo. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e a ela foi adicionada água. A mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, seca-

da sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/1, seguido por clorofórmio/metanol = 20/1) para fornecer o composto do título (60 mg).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,58-10,90 (1H,m), 8,30 (1H,br s), 7,07 (1H, br s), 6,48-6,56 (1H, m), 4,66-4,87 (1H, m), 4,52-4,62 (1H, m), 3,82-3,95 (0,6H, m), 3,50-3,75 (1,4H, m), 3,31-3,50 (1H, m), 3,04-3,20 (0,6H, m), 2,85-3,04 (1H, m), 2,58-2,74 (0,4H, m), 1,98-2,14 (1H, m), 1,40-1,90 (6H, m), 1,54 (3,6H, s), 1,48 (5,4H, s)

10 (12)Composto opticamente ativo de 4-(1,7-diazaspiro[4,5]dec-7-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

[Fórmula Química 123]



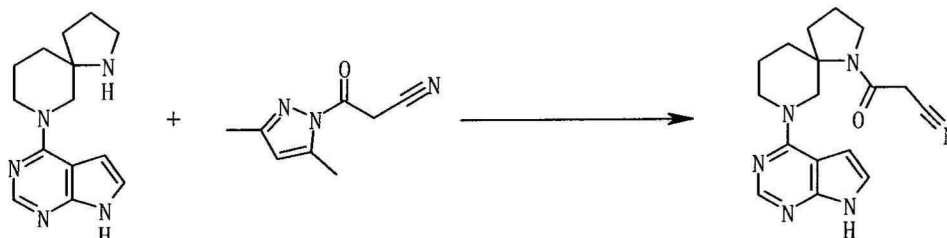
A uma solução de *tert*-butil éster de ácido 7-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxílico (60 mg) em clorofórmio (1,0 ml) foram adicionados ácido clorídrico a 4M-acetato de etila (1,5 ml) e ácido clorídrico a 2M-metanol (0,5 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e em seguida azeotropada com tolueno. O resíduo foi neutralizado pela adição de solução de hidróxido de sódio aquosa a 4M, e a ele foi adicionada solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A mistura foi extraída com clorofórmio. O solvente orgânico separado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (30 mg).

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,26 (1H, br s), 8,28 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,52 (1H, d, J = 3,7 Hz), 3,92-3,86 (2H, m), 3,81 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,72 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,10-3,00 (2H, m), 1,94-1,80 (3H, m), 1,78-1,70 (5H, m), 1,55-1,47 (1H, m).

(13)Composto opticamente ativo de 3-oxo-3-[7-(7H-pirrólo[2,3-

d]pirimidin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,5]dec-1-il)propionitrila

[Fórmula Química 124]



4-(1,7-Diazaspiro[4,5]dec-7-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (30 mg) foi misturado com 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (38 mg), N,N-diisopropiletilamina (42 µl) e 1,4-dioxano (1 ml), e a mistura foi agitada a 110°C durante 75 minutos. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e em seguida a ela foi adicionada solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetato de etila = 1/2, seguido por clorofórmio/metanol = 25/1 a 20/1) para fornecer o composto do título (32 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 11,69 (1H, br s), 8,09 (1H, s), 7,19-7,15 (1H, m), 6,59-6,55 (1H, m), 4,74-4,66 (1H, m), 4,55-4,47 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,86-3,78 (1H, m), 3,57-3,48 (1H, m), 3,45-3,37 (1H, m), 2,99-2,82 (2H, m), 1,89-1,68 (4H, m), 1,66-1,56 (2H, m), 1,55-1,47 (1H, m).

[α]_D = +185,58° (25°C, c = 1,04, metanol)

[Preparação 8]

Um composto ativo óptico de 3-[3-metil-6-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]oct-1-il]-3-oxopropionitrila (Composto 6) foi tratado de acordo com um método convencional para fornecer 1 hidrato do mesmo.

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 11,60 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,11 (1H, s), 6,58 (1H, s), 4,16 (1H, dd, J = 8,2, 8,2 Hz), 4,11-3,61 (6H, m), 3,57 (1H, dd, J = 7,65, 6,26 Hz), 2,70-2,57 (2H, m), 2,24-2,10 (1H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,9 Hz).

As seguintes tabelas 1 a 3 mostram fórmulas estruturais e dados

espectrais de ^1H -RMN dos compostos 1 a 95 preparados de acordo com as preparações acima. Espectros de ^1H -RMN são medidos em CDCl_3 ou DM-SO-d_6 usando-se tetrametilsilano como um padrão interno, e todos valores de δ são mostrados em ppm. A menos que de outro modo especificado, uma

5 espectroscopia de RMN de 400MHz foi usada para medição.

Símbolos na tabela têm os seguintes significados.

s: singleto

d: duplete

t: tripleto

10 q: quarteto

dd: duplo duplete

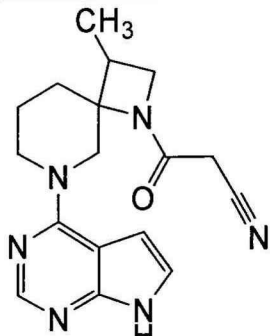
ddd: duplo duplo duplete

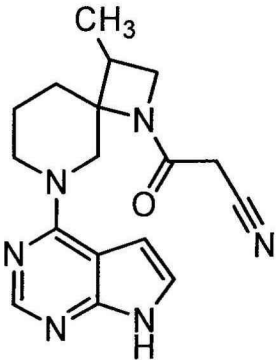
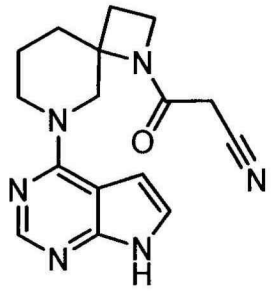
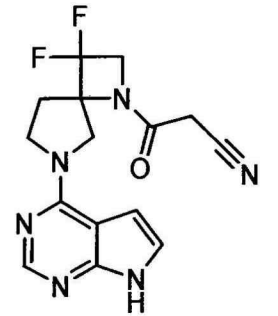
brs: singleto amplo

m: multiplete

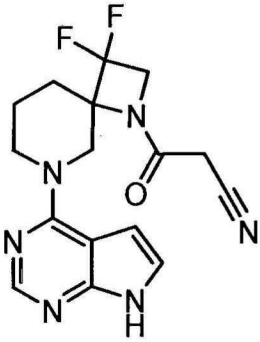
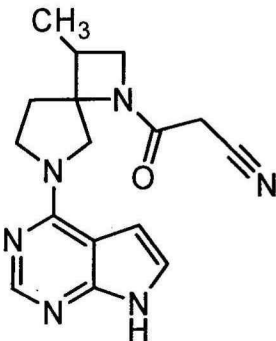
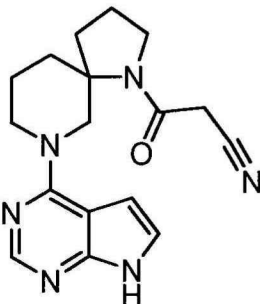
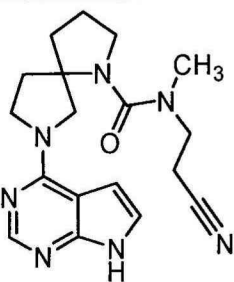
15 J: constante de acoplamento

[Tabela 1-1]

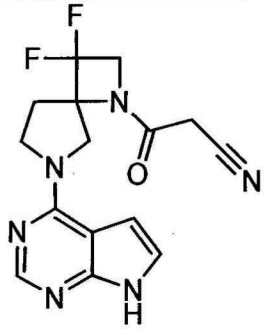
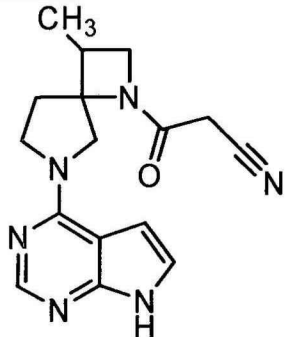
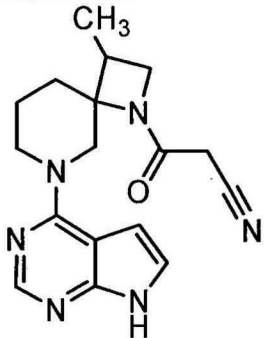
No.	Fórmula Estrutural	Comentários	Dados de RMN
1		Composto 1 (Substância oticamente ati- va)	^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 11,71 (1H, br s), 8,12 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 4,93- 4,88 (1H, m), 4,64-4,58 (1H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 3,67 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,46- 3,41 (1H, m), 3,03-2,95 (1H, m), 2,42-2,35 (1H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,83- 1,77 (1H, m), 1,57-1,43 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 7,1 Hz).

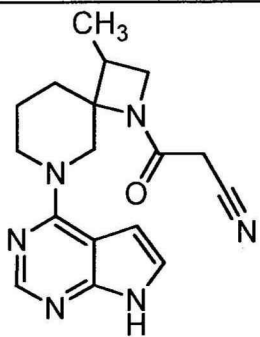
2		Composto 2 (Substância oticamente ati- va)	<p>1H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,70 (1H, br s), 8,14 (1H, s), 7,19 (1H, dd, $J = 3,5, 2,4$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 3,6, 1,9$ Hz), 5,03-4,96 (1H, m), 4,66-4,59 (1H, m), 4,11-4,06 (1H, m), 3,70 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 3,65 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 3,60-3,55 (1H, m), 3,45 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 2,97-2,89 (1H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 2,40-2,34 (1H, m), 2,00-1,94 (1H, m), 1,88-1,80 (1H, m), 1,64-1,51 (1H, m), 0,91 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).</p>
3		Composto 3 (Substância oticamente ati- va)	<p>1H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,73 (1H, br s), 8,13 (1H, s), 7,22-7,18 (1H, m), 6,67-6,63 (1H, m), 4,96 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 4,68-4,60 (1H, m), 4,11-4,03 (1H, m), 4,01-3,93 (1H, m), 3,71 (2H, s), 3,53 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 2,98-2,88 (1H, m), 2,40-2,30 (1H, m), 2,03-1,90 (3H, m), 1,83-1,75 (1H, m), 1,59-1,45 (1H, m).</p>
4		Composto 4 (Substância oticamente ati- va)	<p>1H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,68 (1H, br s), 8,11 (1H, s), 7,17-7,14 (1H, m), 6,58 (1H, dd, $J = 3,3, 1,8$ Hz), 4,66-4,58 (2H, m), 4,24-4,13 (2H, m), 4,12-4,02 (1H, m), 3,89-3,78 (3H, m), 2,68-2,58 (1H, m), 2,56-2,45 (1H, m).</p>

[Tabela 1-2]

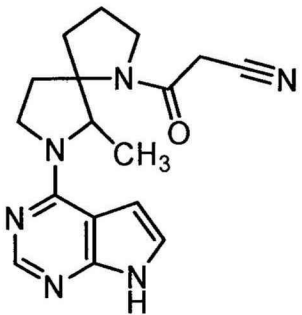
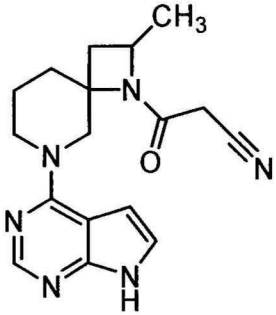
5		Composto (Substância oticamente ativa)	5	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,74 (1H, br s), 8,15 (1H, s), 7,22-7,19 (1H, m), 6,65-6,62 (1H, m), 5,13-5,07 (1H, m), 4,69-4,46 (3H, m), 3,83 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 19,2$ Hz), 3,61-3,55 (1H, m), 2,99-2,91 (1H, m), 2,39-2,29 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m), 1,63-1,48 (1H, m).
6		Composto (Substância oticamente ativa)	6	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,60 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,11 (1H, dd, $J = 3,5, 2,4$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J = 3,4, 1,9$ Hz), 4,18-4,14 (1H, m), 4,09-3,93 (3H, m), 3,84-3,73 (1H, m), 3,71 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 3,66 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 3,58 (1H, dd, $J = 8,2, 6,0$ Hz), 2,70-2,58 (2H, m), 2,24-2,12 (1H, m), 1,12 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).
7		Composto (Substância oticamente ativa)	7	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,69 (1H, br s), 8,09 (1H, s), 7,19-7,15 (1H, m), 6,59-6,55 (1H, m), 4,74-4,66 (1H, m), 4,55-4,47 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,86-3,78 (1H, m), 3,57-3,48 (1H, m), 3,45-3,37 (1H, m), 2,99-2,82 (2H, m), 1,89-1,68 (4H, m), 1,66-1,56 (2H, m), 1,55-1,47 (1H, m).
8		Racemato		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,66-11,52 (1,0H, m), 8,28 (0,1H, s), 8,10 (0,3H, s), 8,08-8,05 (0,6H, m), 7,15-7,06 (1,0H, m), 6,63-6,51 (1,0H, m), 4,49-4,16 (0,5H, m), 4,06-3,74 (2,0H, m), 3,66-2,72 (9,5H, m), 2,44-2,32 (0,5H, m), 2,15-1,65 (6,5H, m).

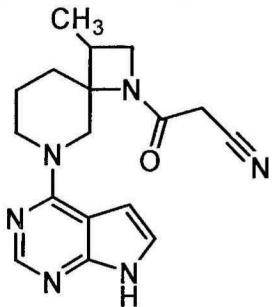
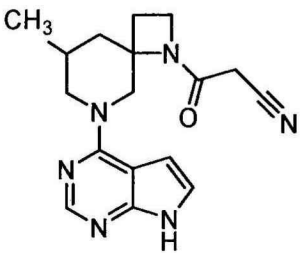
[Tabela 1-3]

9		Enantiômero de composto 4	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,68 (1H, br s), 8,11 (1H, s), 7,17-7,15 (1H, m), 6,58 (1H, dd, $J = 3,2, 1,7$ Hz), 4,65-4,59 (2H, m), 4,22-4,15 (2H, m), 4,13-4,01 (2H, m), 3,86 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 3,80 (1H, d, $J = 19,2$ Hz), 2,69-2,58 (1H, m), 2,56-2,45 (1H, m).
10		Enantiômero de composto 6	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,60 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,11 (1H, dd, $J = 3,2, 2,5$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J = 3,4, 1,9$ Hz), 4,18-4,14 (1H, m), 4,09-3,93 (3H, m), 3,86-3,74 (1H, m), 3,71 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 3,66 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 3,58 (1H, dd, $J = 8,2, 6,0$ Hz), 2,69-2,58 (2H, m), 2,24-2,12 (1H, m), 1,12 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).
11		Enantiômero de composto 2	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,70 (1H, br s), 8,14 (1H, s), 7,19 (1H, dd, $J = 3,5, 2,4$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 3,7, 2,0$ Hz), 5,02-4,97 (1H, m), 4,66-4,59 (1H, m), 4,11-4,06 (1H, m), 3,70 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 3,65 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 3,60-3,56 (1H, m), 3,45 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 2,98-2,89 (1H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 2,39-2,34 (1H, m), 2,00-1,94 (1H, m), 1,87-1,81 (1H, m), 1,64-1,51 (1H, m), 0,91 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).

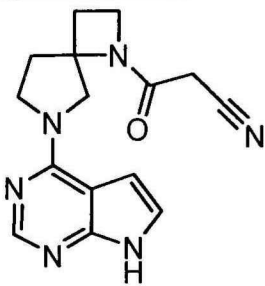
12		Enantiômero de composto 1	^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 11,71 (1H, br s), 8,13 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 3,5, 1,8 Hz), 4,93-4,88 (1H, m), 4,64-4,58 (1H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 3,68 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,45-3,41 (1H, m), 3,04-2,95 (1H, m), 2,42-2,35 (1H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,57-1,43 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 7,1 Hz).
----	---	---------------------------	---

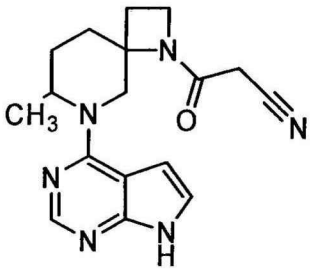
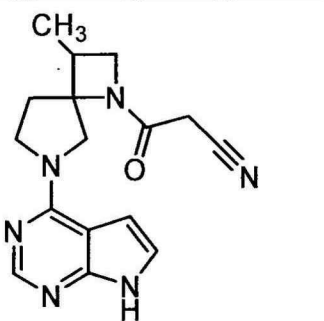
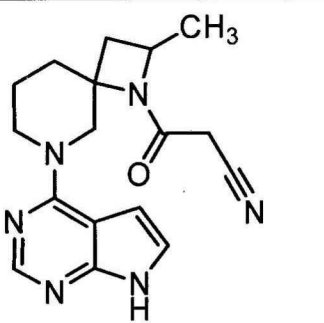
[Tabela 1-4]

13		Diastereômero de composto 34 (Substância opticamente ativa)	^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 11,56 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,12-7,08 (1H, m), 6,50-6,46 (1H, m), 4,84 (1H, q, J = 6,5 Hz), 4,05-3,98 (1H, m), 3,92 (2H, s), 3,82-3,74 (1H, m), 3,51-3,44 (2H, m), 2,68-2,59 (1H, m), 2,20-2,13 (1H, m), 1,97-1,90 (1H, m), 1,89-1,79 (3H, m), 1,26 (3H, d, J = 6,5 Hz).
14		Diastereômero de composto 20 (Racemato)	^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 11,71 (1H, br s), 8,13-8,09 (1H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 6,67-6,63 (1H, m), 4,91-4,84 (1H, m), 4,69-4,61 (1H, m), 4,51-4,44 (1H, m), 3,77 (1H, d, J = 18,6 Hz), 3,69 (1H, d, J = 18,6 Hz), 3,65 (1H, d, J = 15,3 Hz), 2,94-2,85 (1H, m), 2,38-2,29 (1H, m), 2,22-2,16 (1H, m), 1,97-1,91 (1H, m), 1,79-1,71 (1H, m), 1,58-1,48 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz).

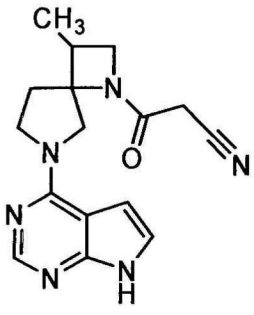
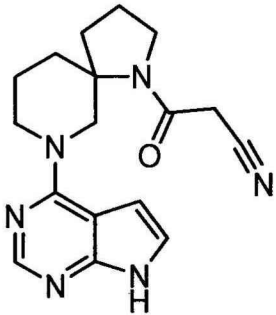
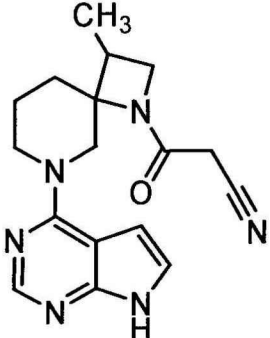
15		Racemato de composto 1	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,35 (1H, br s), 8,30 (1H, s), 7,07 (1H, dd, $J = 3,6, 2,3$ Hz), 6,53 (1H, dd, $J = 3,6, 1,9$ Hz), 5,09-5,03 (1H, m), 4,65-4,59 (1H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 3,81-3,76 (1H, m), 3,60-3,55 (1H, m), 3,21-3,13 (1H, m), 3,21 (2H, s), 2,74-2,65 (1H, m), 2,59-2,49 (1H, m), 2,23-2,17 (1H, m), 1,93-1,86 (1H, m), 1,72-1,60 (1H, m), 1,13 (3H, d, $J = 7,1$ Hz).
16		Diastereômero único (Racemato)	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 11,73 (1H, br s), 8,12 (1H, s), 7,22-7,19 (1H, m), 6,65-6,62 (1H, m), 4,99-4,92 (1H, m), 4,64-4,57 (1H, m), 4,09-4,01 (1H, m), 4,00-3,92 (1H, m), 3,69 (2H, s), 3,49-3,44 (1H, m), 2,60-2,52 (1H, m), 2,08-1,90 (4H, m), 1,75-1,65 (1H, m), 0,98 (3H, d, $J = 6,5$ Hz).

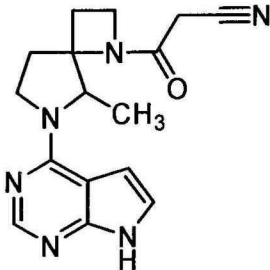
[Tabela 1-5]

17		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 11,61 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,12 (1H, dd, $J = 3,3, 2,4$ Hz), 6,57 (1H, dd, $J = 3,5, 1,8$ Hz), 4,29-4,20 (1H, m), 4,08-3,74 (5H, m), 3,70 (2H, s), 2,69-2,58 (1H, m), 2,43-2,36 (1H, m), 2,35-2,27 (1H, m), 2,23-2,14 (1H, m).
----	---	----------	---

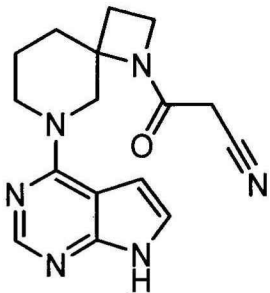
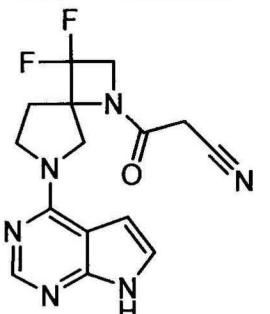
18		Diastereômero único (Racemato)	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 10,33 (1H, br s), 8,31 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 3,5, 2,0 Hz), 6,53-6,49 (1H, m), 5,08-4,99 (1H, m), 4,97-4,88 (1H, m), 4,29-4,21 (1H, m), 4,18-4,11 (1H, m), 3,88-3,81 (1H, m), 3,25 (2H, s), 2,88-2,79 (1H, m), 2,44-2,36 (1H, m), 2,10-2,02 (1H, m), 1,92-1,79 (2H, m), 1,78-1,71 (1H, m), 1,42 (3H, d, J = 7,1 Hz).
19		Diastereômero de composto 6 (Racemato)	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11,57 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J = 3,6, 2,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,4, 1,8 Hz), 4,31-4,22 (1H, m), 4,18-4,13 (1H, m), 4,09-3,94 (1H, m), 3,91-3,73 (2H, m), 3,67 (2H, s), 3,59-3,53 (1H, m), 2,80-2,71 (1H, m), 2,45-2,36 (1H, m), 2,30-2,19 (1H, m), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz).
20		Diastereômero de composto 14 (Racemato)	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9,04 (1H, br s), 8,32 (1H, s), 7,09-7,06 (1H, m), 6,56-6,53 (1H, m), 5,10-5,05 (1H, m), 4,72-4,66 (1H, m), 4,53-4,47 (1H, m), 3,78-3,73 (1H, m), 3,30 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,25 (1H, d, J = 17,6 Hz), 3,12-3,04 (1H, m), 2,77-2,69 (1H, m), 2,23-2,17 (1H, m), 1,95-1,85 (3H, m), 1,59 (4H, d, J = 6,3 Hz).

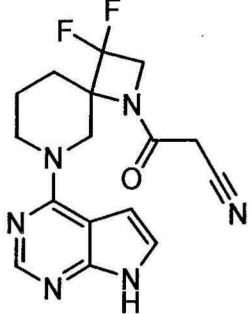
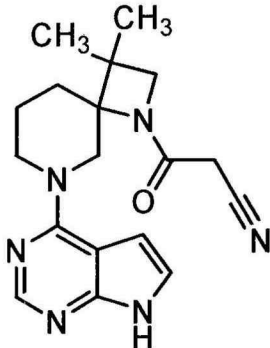
[Tabela 1-6]

21		Racemato de composto 6	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,59 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J = 3,2, 2,6 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,4, 1,7 Hz), 4,18-4,12 (1H, m), 4,08-3,92 (3H, m), 3,84-3,72 (1H, m), 3,70 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,65 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,59-3,54 (1H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,22-2,11 (1H, m), 1,11 (3H, d, J = 7,2 Hz).
22		Enantiômero de composto 7	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,69 (1H, br s), 8,09 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,5, 1,9 Hz), 4,73-4,66 (1H, m), 4,55-4,48 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,85-3,78 (1H, m), 3,56-3,49 (1H, m), 3,45-3,37 (1H, m), 2,98-2,82 (2H, m), 1,89-1,69 (4H, m), 1,65-1,56 (2H, m), 1,55-1,48 (1H, m).
23		Racemato de composto 2	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,70 (1H, br s), 8,14 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 3,7, 2,6 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 3,7, 1,9 Hz), 5,02-4,96 (1H, m), 4,65-4,59 (1H, m), 4,11-4,05 (1H, m), 3,70 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,65 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,59-3,54 (1H, m), 3,46-3,42 (1H, m), 2,97-2,88 (1H, m), 2,47-2,33 (2H, m), 2,00-1,93 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m), 1,63-1,50 (1H, m), 0,90 (3H, d, J = 7,2 Hz).

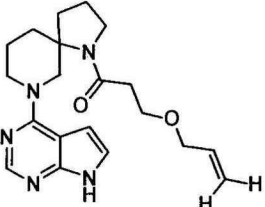
24		Diastereômero único (Racemato)	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6) δ : 11,59 (1H, br s), 8,09 (1H, s), 7,12 (1H, dd, $J = 3,2, 2,6$ Hz), 6,52 (1H, dd, $J = 3,5, 1,9$ Hz), 4,45 (1H, q, $J = 6,4$ Hz), 4,08-3,99 (3H, m), 3,81 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 3,81-3,71 (1H, m), 3,75 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 3,01-2,92 (1H, m), 2,31-2,24 (1H, m), 2,20-2,12 (1H, m), 2,09-2,01 (1H, m), 1,33 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).
----	---	--------------------------------	---

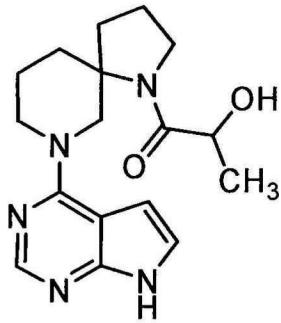
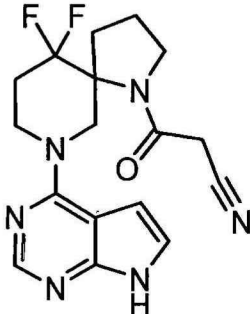
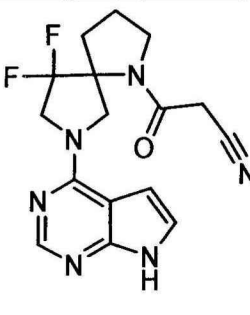
[Tabela 1-7]

25		Enantiômero de composto 3	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6) δ : 11,72 (1H, br s), 8,13 (1H, s), 7,20 (1H, dd, $J = 3,5, 2,6$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 3,6, 1,9$ Hz), 4,96 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 4,68-4,59 (1H, m), 4,11-4,04 (1H, m), 4,00-3,93 (1H, m), 3,71 (2H, s), 3,53 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 2,98-2,90 (1H, m), 2,39-2,30 (1H, m), 2,01-1,93 (3H, m), 1,82-1,75 (1H, m), 1,59-1,46 (1H, m).
26		Racemato de composto 4	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6) δ : 11,67 (1H, br s), 8,11 (1H, s), 7,16 (1H, dd, $J = 3,3, 2,4$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J = 3,5, 2,0$ Hz), 4,65-4,57 (2H, m), 4,23-4,14 (2H, m), 4,12-4,01 (1H, m), 3,89-3,78 (1H, m), 3,85 (1H, d, $J = 19,2$ Hz), 3,79 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 2,66-2,58 (1H, m), 2,56-2,46 (1H, m).

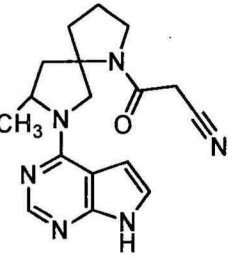
27		Enantiômero de composto 5	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,74 (1H, br s), 8,15 (1H, s), 7,22-7,19 (1H, m), 6,65-6,62 (1H, m), 5,13-5,07 (1H, m), 4,70-4,46 (3H, m), 3,83 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,77 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,61-3,54 (1H, m), 2,99-2,90 (1H, m), 2,39-2,29 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 1,99-1,90 (1H, m), 1,64-1,48 (1H, m).
28		Racemato	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,70 (1H, br s), 8,15 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J = 3,6, 2,5 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 5,11-5,03 (1H, m), 4,60-4,52 (1H, m), 3,78 (1H, d, J = 7,9 Hz), 3,70 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,65 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 3,50-3,46 (1H, m), 3,07-2,99 (1H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,23-2,18 (1H, m), 1,91-1,83 (1H, m), 1,57-1,44 (1H, m), 1,23 (3H, s), 0,99 (3H, s).

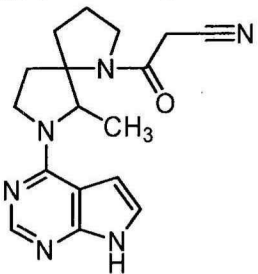
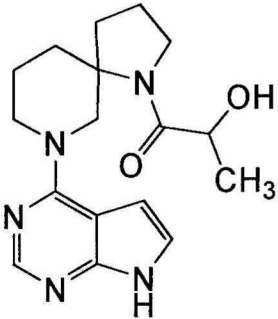
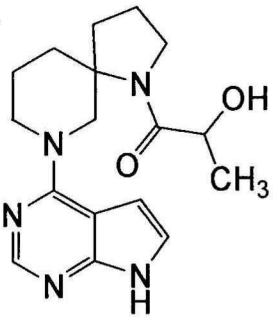
[Tabela 1-8]

29		Racemato	¹ H-RMN (CDCl3) δ: 9,43 (1H, br s), 8,28 (1H, s), 7,04 (1H, dd, J = 3,5, 2,1 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 3,6, 1,5 Hz), 5,99-5,89 (1H, m), 5,33-5,27 (1H, m), 5,23-5,18 (1H, m), 4,75-4,68 (1H, m), 4,62-4,55 (1H, m), 4,14-4,08 (1H, m), 4,05-4,01 (2H, m), 3,81-3,76 (2H, m), 3,68-3,61 (1H, m), 3,56-3,48 (1H, m), 3,21-3,11 (2H, m), 2,66-2,54 (2H, m), 2,12-2,04 (1H, m), 1,95-1,85 (2H, m), 1,83-1,65 (3H, m), 1,58-1,51 (1H, m).
----	---	----------	--

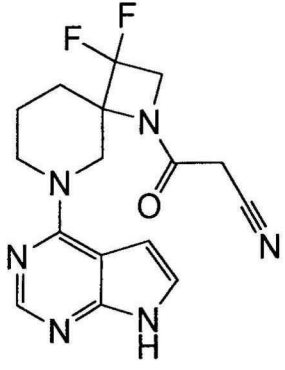
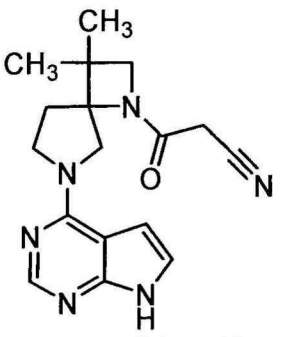
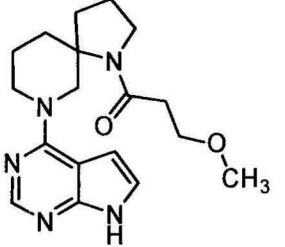
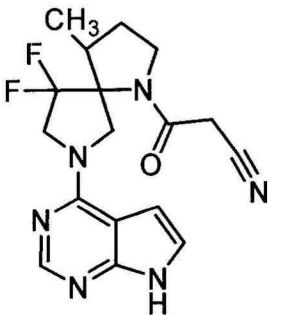
30		Enantiômero de composto 36. Configuração de α -carbono de carbonila é S (derivado de reagentes).	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,54 (1H, br s), 8,29 (1H, s), 7,06 (1H, dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz), 6,54-6,50 (1H, m), 4,71-4,64 (2H, m), 4,30-4,23 (1H, m), 4,06-4,00 (1H, m), 3,74 (1H, br s), 3,57-3,51 (2H, m), 3,29-3,21 (1H, m), 3,19-3,10 (1H, m), 2,11-2,04 (1H, m), 1,98-1,72 (5H, m), 1,62-1,56 (1H, m), 1,38 (3H, d, $J = 6,5$ Hz).
31		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 11,79 (1H, br s), 8,15 (1H, s), 7,23 (1H, dd, $J = 3,5, 2,6$ Hz), 6,66 (1H, dd, $J = 3,5, 1,9$ Hz), 4,83-4,76 (1H, m), 4,73-4,61 (2H, m), 4,11 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 4,00 (1H, d, $J = 19,2$ Hz), 3,64-3,50 (2H, m), 3,28-3,18 (1H, m), 2,35-2,26 (2H, m), 2,11-2,02 (1H, m), 1,93-1,83 (1H, m), 1,79-1,71 (2H, m).
32		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 11,73 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,19-7,16 (1H, m), 6,64-6,60 (1H, m), 4,52-3,96 (4H, m), 4,14 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 4,00 (1H, d, $J = 19,2$ Hz), 3,61-3,54 (2H, m), 2,46-2,42 (1H, m), 2,11-2,01 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m), 1,87-1,76 (1H, m).

[Tabela 1-9]

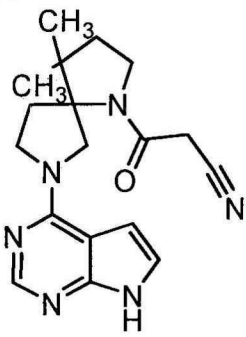
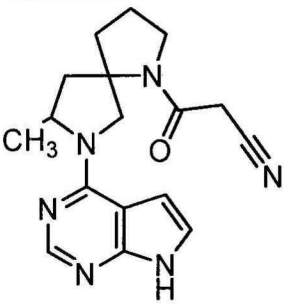


33		Diastereômero de composto 42 (Substância opticamente ativa)	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 11,60 (1H, br s), 8,10 (1H, s), 7,13-7,11 (1H, m), 6,45-6,43 (1H, m), 4,44-4,31 (2H, m), 4,00 (2H, s), 3,68-3,59 (1H, m), 3,52-3,39 (2H, m), 2,87-2,80 (1H, m), 1,99-1,90 (1H, m), 1,83-1,73 (4H, m), 1,36 (3H, d, $J = 6,0$ Hz).
----	---	---	---

34		Diastereômero de composto 13 (Substância opticamente ativa)	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11,59 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,13-7,10 (1H, m), 6,57-6,52 (1H, m), 4,24-4,16 (1H, m), 4,08 (1H, d, J = 19,0 Hz), 4,00 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,79-3,67 (2H, m), 3,59-3,53 (1H, m), 3,52-3,44 (1H, m), 1,91-1,65 (6H, m), 1,23 (3H, d, J = 6,7 Hz).
35		Diastereômero de composto 36 (Substância opticamente ativa). Configuração de α-carbono de carbonila é S (derivado de reagentes). Polaridade maior sobre TLC (clorofórmio/metanol = 10/1) do que o composto 36.	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9,88 (1H, br s), 8,30 (1H, s), 7,09-7,05 (1H, m), 6,54-6,51 (1H, m), 4,79-4,72 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,33 (1H, dt, J = 6,6, 6,6 Hz), 4,10 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,88 (1H, br s), 3,72-3,65 (1H, m), 3,46-3,38 (1H, m), 3,24-3,16 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 2,21-2,14 (1H, m), 2,03-1,52 (6H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,5 Hz).
36		Diastereômero de composto 35, Enantiômero de composto 30. Configuração de α-carbono de carbonila é R (derivado de reagentes). Polaridade menor sobre TLC (clorofórmio/metanol = 10/1) do que o composto 35.	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 10,07 (1H, br s), 8,30 (1H, s), 7,10-7,06 (1H, m), 6,54-6,50 (1H, m), 4,73-4,64 (2H, m), 4,27 (1H, dt, J = 6,5, 6,5 Hz), 4,07-4,01 (1H, m), 3,77 (1H, br s), 3,60-3,51 (2H, m), 3,30-3,21 (1H, m), 3,19-3,10 (1H, m), 2,12-2,04 (1H, m), 1,98-1,57 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,5 Hz).

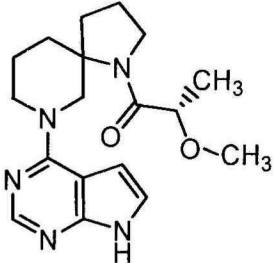
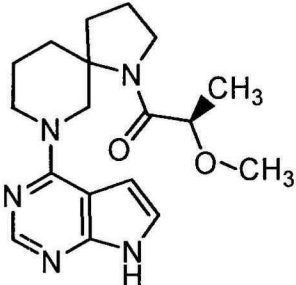
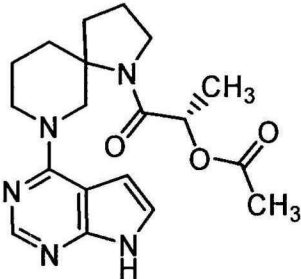
[Tabela 1-10]

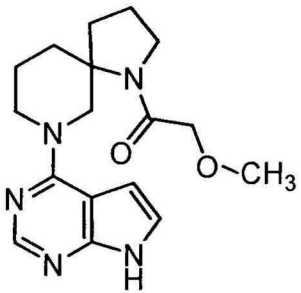
37		Racemato de composto 5	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,73 (1H, br s), 8,15 (1H, s), 7,21 (1H, dd, $J = 3,4, 2,6$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 3,6, 2,0$ Hz), 5,14-5,07 (1H, m), 4,70-4,46 (3H, m), 3,83 (1H, d, $J = 18,9$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 18,9$ Hz), 3,62-3,56 (1H, m), 3,00-2,91 (1H, m), 2,40-2,29 (1H, m), 2,27-2,20 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m), 1,63-1,49 (1H, m).
38		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,56 (1H, br s), 8,06 (1H, s), 7,11-7,08 (1H, m), 6,55 (1H, dd, $J = 3,5, 1,9$ Hz), 4,18-4,07 (2H, m), 3,97-3,85 (2H, m), 3,71 (2H, s), 3,65 (2H, s), 2,43-2,22 (2H, m), 1,24 (3H, s), 1,20 (3H, s).
39		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,34 (1H, br s), 8,29 (1H, s), 7,06 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 4,76-4,68 (1H, m), 4,59 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 4,11 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,75-3,70 (2H, m), 3,66-3,60 (1H, m), 3,54-3,47 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,22-3,12 (2H, m), 2,64-2,51 (2H, m), 2,12-2,04 (1H, m), 1,96-1,61 (5H, m), 1,59-1,52 (1H, m).
40		Diastereômero único (Substância opticamente ativa)	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,73 (1H, br s), 8,14 (1H, s), 7,17 (1H, dd, $J = 3,5, 2,3$ Hz), 6,61 (1H, dd, $J = 3,5, 1,6$ Hz), 4,47-4,37 (1H, m), 4,30-4,24 (1H, m), 4,22-4,05 (2H, m), 4,12 (1H, d, $J = 19,2$ Hz), 4,04 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 3,65-3,60 (1H, m), 3,54-3,48 (1H, m), 2,70-2,64 (1H, m), 2,08-1,97 (1H, m), 1,71-1,63 (1H, m), 1,08 (3H, d, $J = 7,0$ Hz).

[Tabela 1-11]

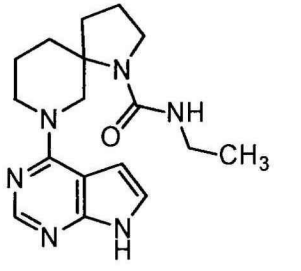
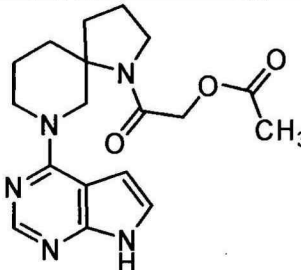
41		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,57 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,09 (1H, dd, $J = 3,5, 2,4$ Hz), 6,56 (1H, dd, $J = 3,5, 2,0$ Hz), 4,01-3,81 (4H, m), 3,96 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 3,90 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 3,48-3,42 (2H, m), 2,46-2,37 (1H, m), 2,16-2,06 (1H, m), 1,77-1,69 (2H, m), 1,03 (3H, s), 0,98 (3H, s).
42		Diastereômero de composto 33 (Substância opticamente ativa)	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,57 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,11-7,09 (1H, m), 6,50 (1H, dd, $J = 3,5, 1,6$ Hz), 4,73-4,65 (1H, m), 4,29-4,23 (1H, m), 3,94 (2H, s), 3,72-3,66 (1H, m), 3,51-3,44 (1H, m), 3,43-3,36 (1H, m), 3,23-3,15 (1H, m), 2,28-2,21 (1H, m), 2,13-2,05 (1H, m), 1,94-1,86 (2H, m), 1,60-1,54 (1H, m), 1,31 (3H, d, $J = 6,5$ Hz).
43		Mistura de diastereômero. Configuração de α -posição de carbonila de amida é S.	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,97-10,54 (1H, m), 8,30 (1H, s), 7,11-7,08 (1H, m), 6,51 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 4,80-4,59 (2H, m), 4,36-4,24 (1H, m), 4,12-4,01 (1H, m), 3,89 (1H, br s), 3,71-3,65 (0,5H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,45-3,37 (0,5H, m), 3,29-3,05 (2H, m), 2,21-2,14 (0,5H, m), 2,11-2,04 (0,5H, m), 2,02-1,70 (5H, m), 1,66-1,53 (1H, m), 1,39-1,32 (3H, m).
44		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,67-10,25 (1H, m), 8,30 (1H, s), 7,11-7,07 (1H, m), 6,52 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 4,78-4,71 (1H, m), 4,70-4,64 (1H, m), 4,09 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,04-3,98 (1H, m), 4,03 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 3,67 (1H, br s), 3,50-3,42 (1H, m), 3,41-3,32 (1H, m), 3,26-3,17 (1H, m), 3,17-3,08 (1H, m), 2,18-2,10 (1H, m), 2,04-1,58 (6H, m).

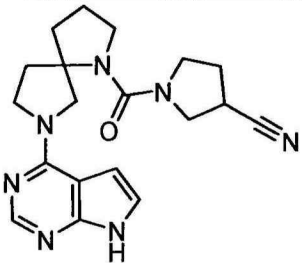
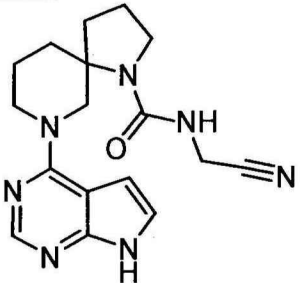
[Tabela 1-12]

45		Mistura de diastereômero. Configuração de α -posição de carbonila de amida é S (derivado de ácido (S)-(-)-2-metoxipropiônico).	1H-RMN (CDCl ₃) δ : 10,62 (1H, br s), 8,30 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,54-6,50 (1H, m), 4,75-4,57 (2H, m), 4,20-4,12 (1H, m), 4,05-3,99 (1H, m), 3,85-3,78 (0,5H, m), 3,67-3,62 (1H, m), 3,54-3,46 (0,5H, m), 3,37-3,35 (3H, m), 3,27-3,12 (2H, m), 2,13-2,04 (1H, m), 1,99-1,49 (6H, m), 1,41-1,36 (3H, m).
46		Mistura de diastereômero. Configuração de α -posição de carbonila de amida é R (derivado de ácido (R)-(+)-2-metoxipropiônico).	1H-RMN (CDCl ₃) δ : 10,98 (1H, br s), 8,30 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,53-6,50 (1H, m), 4,74-4,58 (2H, m), 4,20-4,12 (1H, m), 4,05-3,99 (1H, m), 3,85-3,78 (0,5H, m), 3,68-3,62 (1H, m), 3,53-3,46 (0,5H, m), 3,37-3,35 (3H, m), 3,27-3,14 (2H, m), 2,13-2,04 (1H, m), 1,99-1,48 (6H, m), 1,40-1,36 (3H, m).
47		Mistura de diastereômero. Configuração de α -posição de carbonila de amida é S (derivado de cloreto de (S)-(-)-2-acetoxipropionila).	1H-RMN (DMSO-D ₆) δ : 11,67 (1H, br s), 8,11 (0,5H, s), 8,10 (0,5H, s), 7,18-7,16 (1H, m), 6,58 (0,5H, dd, J = 3,5, 1,8 Hz), 6,51 (0,5H, dd, J = 3,7, 1,8 Hz), 5,10-5,03 (1H, m), 4,70-4,60 (1H, m), 4,52-4,45 (1H, m), 3,88-3,79 (1H, m), 3,77-3,70 (0,5H, m), 3,61-3,51 (1H, m), 3,49-3,41 (0,5H, m), 3,01-2,82 (2H, m), 2,05 (1,5H, s), 2,04 (1,5H, s), 1,91-1,72 (4H, m), 1,66-1,56 (2H, m), 1,50-1,43 (1H, m), 1,35 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 1,31 (1,5H, d, J = 6,8 Hz).

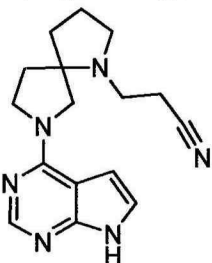
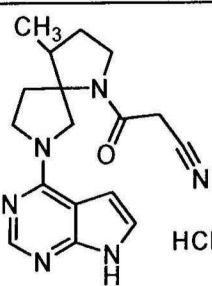
48		Racemato	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,67 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 3,5, 2,3 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 3,6, 1,7 Hz), 4,72-4,66 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,94 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,89 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,53-3,46 (1H, m), 3,39-3,34 (1H, m), 3,30 (3H, s), 2,99-2,89 (2H, m), 1,85-1,66 (4H, m), 1,62-1,52 (2H, m), 1,51-1,45 (1H, m).
----	---	----------	--


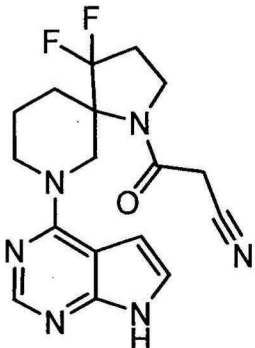
[Tabela 1-13]

49		Racemato	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,64 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 3,6, 1,7 Hz), 5,97 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,72-4,64 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,87 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,39-3,29 (1H, m), 3,28-3,21 (1H, m), 3,07-3,00 (2H, m), 2,96-2,84 (2H, m), 1,83-1,65 (4H, m), 1,62-1,47 (2H, m), 1,44-1,37 (1H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz).
50		Racemato	¹ H-RMN (CDCl3) δ: 10,68 (1H, br s), 8,28 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,51 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,75-4,68 (1H, m), 4,67-4,61 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,60 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,06-4,01 (1H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,49-3,42 (1H, m), 3,21-3,07 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,13-2,05 (1H, m), 2,03-1,81 (3H, m), 1,79-1,55 (3H, m).

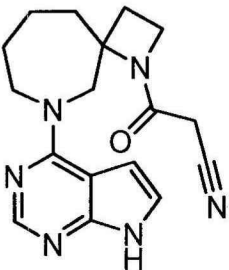
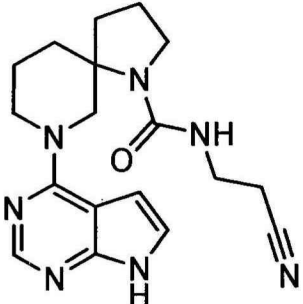
51		Racemato	^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,34 (1H, br s), 8,28 (1H, s), 7,00-6,97 (1H, m), 6,58-6,54 (1H, m), 4,19-3,95 (2H, m), 3,84-3,45 (6H, m), 3,24-3,08 (2H, m), 2,28-2,14 (2H, m), 2,07-1,90 (5H, m), 1,85-1,61 (2H, m).
52		Racemato	^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,68 (1H, br s), 8,10 (1H, s), 7,16 (1H, dd, $J = 3,5, 2,6$ Hz), 6,82 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J = 3,7, 1,9$ Hz), 4,75-4,67 (1H, m), 4,51-4,45 (1H, m), 4,03 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 3,86-3,81 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 3,32-3,25 (1H, m), 2,97-2,85 (2H, m), 1,88-1,69 (4H, m), 1,66-1,52 (2H, m), 1,52-1,45 (1H, m).

[Tabela 1-14]

53		Racemato	^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,30-10,10 (1H, m), 8,33 (1H, s), 7,06 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,60 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,10-4,03 (1H, m), 8,10 (1H, m), 3,87-3,62 (3H, m), 2,53 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,22-2,08 (1H, m), 1,99-1,85 (6H, m).
54		Diastereômero único (Substância opticamente ativa)	^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,75 (1H, br s), 8,32 (1H, s), 7,49-7,45 (1H, m), 6,98-6,93 (1H, m), 4,26-3,78 (5H, m), 3,97 (2H, s), 3,58-3,23 (2H, m), 2,83-2,73 (1H, m), 2,28-2,20 (1H, m), 2,17-1,96 (2H, m), 1,70-1,49 (1H, m), 1,02 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

55		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,70 (1H, br s), 8,14 (1H, s), 7,18 (1H, dd, $J = 3,5, 2,3$ Hz), 6,63 (1H, dd, $J = 3,5, 1,9$ Hz), 4,22-4,01 (5H, m), 3,96-3,82 (1H, m), 3,72-3,60 (2H, m), 2,86-2,77 (1H, m), 2,72-2,51 (2H, m), 2,41-2,30 (1H, m).
56		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,67 (1H, br s), 8,11 (1H, s), 7,17 (1H, dd, $J = 3,5, 2,6$ Hz), 6,61 (1H, dd, $J = 3,7, 1,9$ Hz), 4,90-4,84 (1H, m), 4,63-4,56 (1H, m), 4,06 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 3,99 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 3,94-3,88 (1H, m), 3,67-3,60 (1H, m), 3,56-3,49 (1H, m), 3,16-3,08 (1H, m), 2,81-2,71 (1H, m), 2,48-2,37 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,85-1,72 (1H, m).

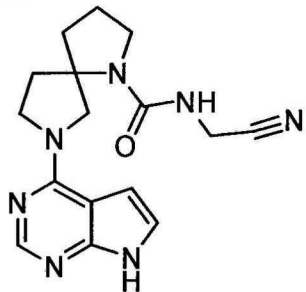
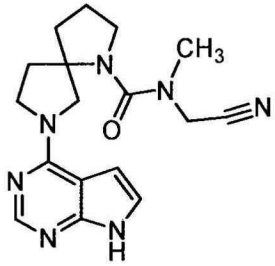
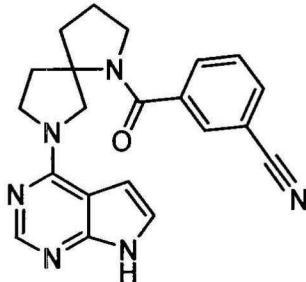
[Tabela 1-15]

57		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,59 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,13-7,10 (1H, m), 6,55 (1H, dd, $J = 3,2, 1,6$ Hz), 4,33-4,28 (1H, m), 4,08 (2H, s), 3,97-3,54 (3H, m), 3,48-3,29 (2H, m), 2,61-2,53 (1H, m), 2,30-2,06 (1H, m), 1,82-1,47 (6H, m).
58		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,67 (1H, br s), 8,10 (1H, s), 7,16 (1H, dd, $J = 3,5, 2,6$ Hz), 6,56 (1H, dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz), 6,46 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,74-4,67 (1H, m), 4,45 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 3,87 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,43-3,36 (1H, m), 3,30-3,24 (3H, m), 2,96-2,87 (2H, m), 2,66 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,87-1,68 (4H, m), 1,65-1,51 (2H, m), 1,49-1,42 (1H, m).

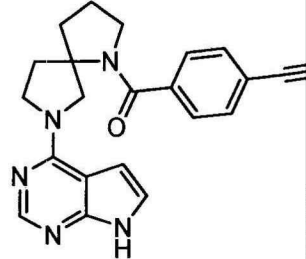
59		Racemato de composto 3	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,71 (1H, br s), 8,13 (1H, s), 7,20 (1H, dd, $J = 3,5, 2,4$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 3,6, 1,9$ Hz), 4,96 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 4,67-4,60 (1H, m), 4,11-4,04 (1H, m), 4,00-3,93 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,53 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 2,98-2,90 (1H, m), 2,39-2,31 (1H, m), 2,01-1,93 (3H, m), 1,83-1,75 (1H, m), 1,58-1,46 (1H, m).
60		Diastereômero único (Substância opticamente ativa)	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,67 (1H, br s), 8,12 (1H, s), 7,16 (1H, dd, $J = 3,5, 2,6$ Hz), 6,61 (1H, dd, $J = 3,7, 1,9$ Hz), 4,60 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,38-4,30 (1H, m), 3,98 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 3,92 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 3,75 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,54-3,47 (1H, m), 3,46-3,35 (1H, m), 3,28-3,20 (1H, m), 2,54-2,46 (1H, m), 2,18-2,07 (2H, m), 2,01-1,92 (1H, m), 1,87-1,76 (1H, m), 1,66-1,58 (1H, m), 1,56-1,47 (1H, m), 0,82 (3H, d, $J = 7,0$ Hz).

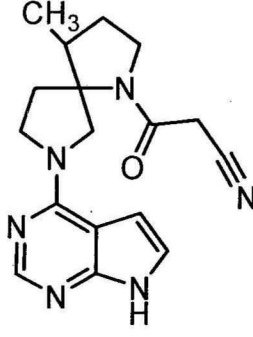
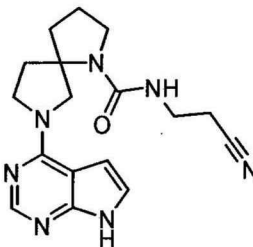
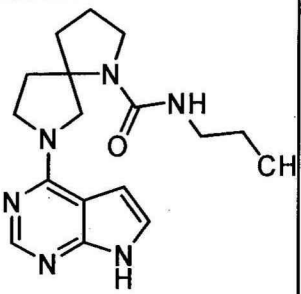
[Tabela 1-16]

61		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,99-10,59 (1H, m), 8,31 (1H, s), 7,08-7,01 (1H, m), 6,55 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,63-4,03 (2H, m), 3,84-3,44 (4H, m), 3,70 (3H, s), 3,31-3,12 (0,7H, m), 3,00-2,81 (0,3H, m), 2,16-1,71 (5H, m).
----	--	----------	--

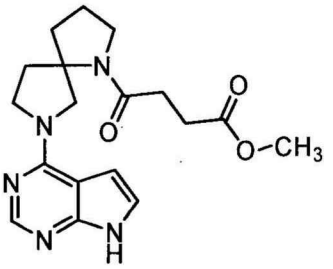
62		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 11,56 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,09 (1H, dd, $J = 3,2, 2,6$ Hz), 6,92 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 6,55 (1H, dd, $J = 3,2, 1,9$ Hz), 4,37-4,12 (1H, m), 4,05-3,93 (1H, m), 4,02 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,79-3,49 (2H, m), 3,40-3,27 (2H, m), 3,07-2,94 (1H, m), 1,98-1,83 (4H, m), 1,76-1,67 (1H, m).
63		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,13 (1H, br s), 8,29 (1H, s), 7,00-6,97 (1H, m), 6,58-6,54 (1H, m), 4,18-4,09 (1H, m), 4,06-3,93 (2H, m), 3,88-3,72 (1H, m), 3,68-3,61 (1H, m), 3,59-3,53 (2H, m), 3,22-3,09 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,07-1,92 (5H, m), 1,87-1,69 (1H, m).
64		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,33-9,10 (1H, m), 8,32 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,76-7,70 (2H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,03-7,00 (1H, m), 6,61-6,57 (1H, m), 4,75-4,55 (1H, m), 4,27-4,18 (1H, m), 3,97-3,81 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,57-3,40 (3H, m), 2,23-2,15 (1H, m), 2,12-2,03 (1H, m), 1,98-1,85 (3H, m).

[Tabela 1-17]

65		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,44 (1H, br s), 8,32 (1H, s), 7,73 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J = 3,6, 2,2$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J = 3,2, 1,9$ Hz), 4,75-4,52 (1H, m), 4,29-4,17 (1H, m), 3,97-3,82 (1H, m), 3,78-3,73 (1H, m), 3,53-3,41 (3H, m), 2,22-2,15 (1H, m), 2,11-2,03 (1H, m), 1,97-1,87 (3H, m).
----	---	----------	--

66		Diastereôme-ro único (Substância oticamente ativa)	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,60 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 3,5, 1,9 Hz), 3,99 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,98-3,78 (4H, m), 3,92 (1H, d, J = 19,2 Hz), 3,54-3,47 (1H, m), 3,44-3,38 (1H, m), 3,05-2,95 (1H, m), 2,21-2,11 (1H, m), 1,98-1,87 (2H, m), 1,63-1,52 (1H, m), 0,93 (3H, d, J = 6,7 Hz).
67		Racemato	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,55 (1H, br s), 8,05 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 3,2, 2,6 Hz), 6,58-6,51 (2H, m), 4,35-4,16 (1H, m), 4,00-3,92 (1H, m), 3,72-3,50 (2H, m), 3,39-3,27 (2H, m), 3,26-3,21 (2H, m), 3,08-2,95 (1H, m), 2,62 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,94-1,82 (4H, m), 1,71-1,63 (1H, m).
68		Racemato	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,55 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 3,4, 2,4 Hz), 6,55-6,52 (1H, m), 6,10 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,37-4,15 (1H, m), 4,01-3,90 (1H, m), 3,69- 3,55 (1H, m), 3,54-3,49 (1H, m), 3,37-3,28 (2H, m), 3,09- 3,01 (1H, m), 2,99-2,93 (2H, m), 1,93-1,80 (4H, m), 1,68- 1,62 (1H, m), 1,46-1,37 (2H, m), 0,83 (3H, t, J = 7,4 Hz).

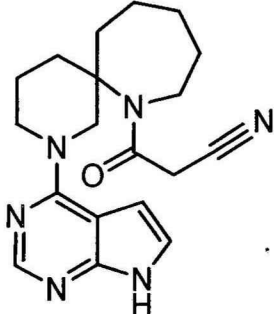
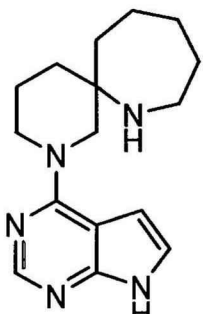

[Tabela 1-18]

69		Racemato	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,58 (1H, br s), 8,06 (1H, s), 7,10-7,07 (1H, m), 6,55- 6,49 (1H, m), 4,39-4,10 (1H, m), 4,04-3,92 (1H, m), 3,83-3,62 (1H, m), 3,62- 3,49 (3H, m), 3,56 (3H, s), 3,07-2,91 (1H, m), 2,60- 2,53 (2H, m), 2,51-2,45 (2H, m), 1,99-1,93 (2H, m), 1,91-1,82 (2H, m), 1,75- 1,65 (1H, m).
----	---	----------	--

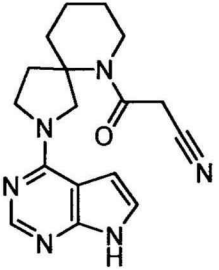
70		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,81 (1H, br s), 8,29 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 4,64 (2H, s), 4,55-4,39 (1H, m), 4,18-4,07 (1H, m), 3,85-3,74 (1H, m), 3,72-3,64 (1H, m), 3,59-3,48 (2H, m), 3,37-3,26 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,14-1,91 (4H, m), 1,83-1,72 (1H, m).
71		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 11,58 (1H, br s), 8,27 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,07 (1H, s), 7,46 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,12-7,09 (1H, m), 6,60-6,57 (1H, m), 4,29-4,15 (1H, m), 4,05-3,95 (1H, m), 3,78-3,65 (4H, m), 2,98-2,82 (1H, m), 2,15-2,03 (2H, m), 1,97-1,86 (3H, m).
72		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 11,57 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,10-7,08 (1H, m), 6,56-6,52 (1H, m), 4,46 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,39-4,21 (1H, m), 4,06-3,96 (3H, m), 3,74-3,55 (2H, m), 3,45-3,39 (2H, m), 3,09-2,97 (1H, m), 1,97-1,92 (2H, m), 1,90-1,84 (2H, m), 1,78-1,71 (1H, m).


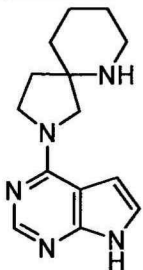
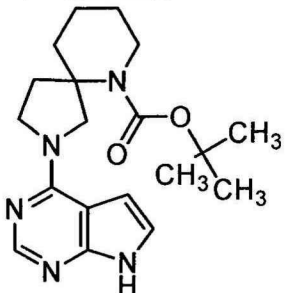
[Tabela 1-19]

73		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 11,58 (1H, br s), 8,06 (1H, s), 7,10 (1H, dd, $J = 3,4, 2,4$ Hz), 6,57 (1H, dd, $J = 3,5, 2,1$ Hz), 4,30-4,09 (1H, m), 4,04-3,94 (1H, m), 3,92-3,82 (2H, m), 3,77-3,52 (2H, m), 2,97-2,84 (1H, m), 2,07-1,92 (4H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,63-1,49 (4H, m).
----	--	----------	---

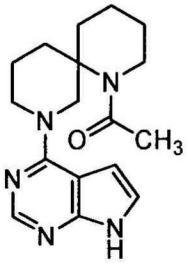
74		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6) δ : 11,63 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,15 (1H, dd, $J = 3,5, 2,6$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 3,6, 2,0$ Hz), 4,53 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,38-4,29 (1H, m), 4,18 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 4,02 (2H, s), 3,35-3,31 (3H, m), 2,63-2,55 (1H, m), 1,88-1,77 (2H, m), 1,74-1,50 (6H, m), 1,47-1,34 (3H, m).
75		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6) δ : 11,59 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,13 (1H, dd, $J = 3,5, 2,6$ Hz), 6,57 (1H, dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz), 3,90-3,83 (1H, m), 3,70-3,62 (1H, m), 3,69 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,53 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 2,67-2,57 (1H, m), 2,54-2,45 (1H, m), 1,76-1,63 (2H, m), 1,60-1,36 (10H, m).
76		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6) δ : 11,67 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,18-7,14 (1H, m), 6,69-6,63 (1H, m), 4,53-4,45 (1H, m), 4,33-4,24 (1H, m), 4,14-4,07 (1H, m), 3,45-3,25 (3H, m), 2,52-2,39 (1H, m), 1,85-1,47 (11H, m), 1,40 (9H, s).

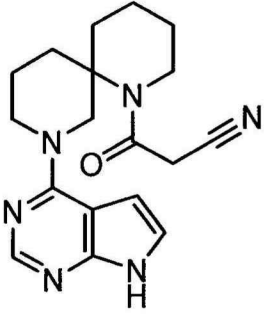
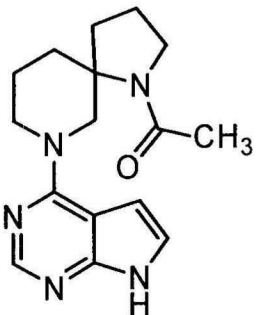
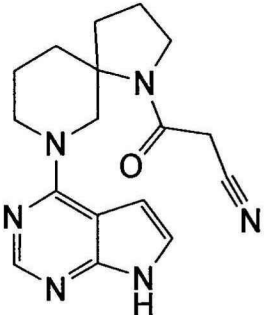
[Tabela 1-20]

77		Racemato	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6) δ : 11,60 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,13-7,10 (1H, m), 6,57-6,51 (1H, m), 4,32-4,26 (1H, m), 4,07 (2H, s), 4,00-3,50 (3H, m), 3,48-3,32 (2H, m), 2,60-2,52 (1H, m), 2,30-2,08 (1H, m), 1,82-1,44 (6H, m).
----	---	----------	---


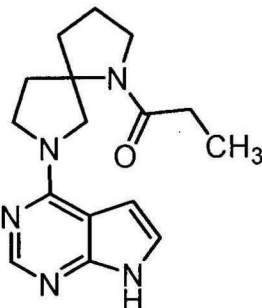
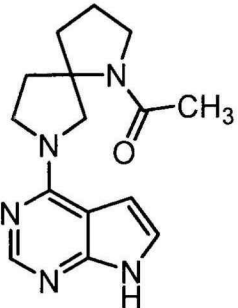
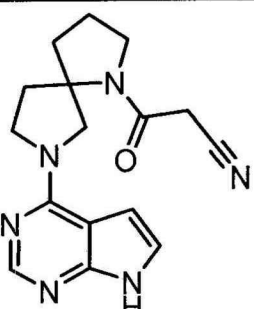
78		Racemato	^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 11,59 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,13-7,11 (1H, m), 6,55-6,52 (1H, m), 4,39-4,33 (1H, m), 3,92-3,74 (2H, m), 3,64-3,51 (2H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 2,65-2,56 (1H, m), 2,24-1,97 (1H, m), 2,06 (3H, s), 1,87-1,73 (1H, m), 1,71-1,56 (4H, m), 1,52-1,40 (1H, m).
79		Racemato	^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 11,53 (1H, br s), 8,05 (1H, s), 7,08 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 6,55 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 3,91-3,67 (3H, m), 3,61-3,40 (1H, m), 2,76-2,62 (2H, m), 2,04-1,91 (2H, m), 1,88-1,79 (1H, m), 1,64-1,46 (4H, m), 1,45-1,37 (2H, m).
80		Racemato	^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 11,58 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,12-7,10 (1H, m), 6,55 (1H, dd, $J = 3,2, 1,9$ Hz), 4,31-4,21 (1H, m), 4,00-3,47 (4H, m), 3,33-3,22 (1H, m), 2,59-2,44 (1H, m), 2,24-2,04 (1H, m), 1,82-1,71 (1H, m), 1,69-1,56 (3H, m), 1,53-1,45 (1H, m), 1,45-1,36 (1H, m), 1,42 (9H, s).

[Tabela 1-21]

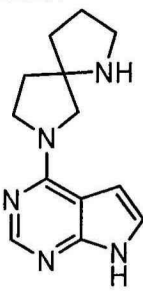
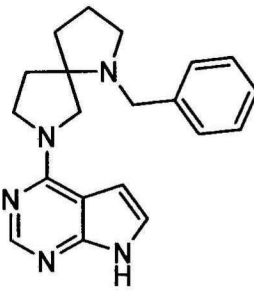
81		Racemato	^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 12,02 (1H, br s), 8,17 (1H, s), 7,27-7,23 (1H, m), 6,75-6,69 (1H, m), 4,57-4,35 (3H, m), 3,46-3,33 (3H, m), 2,78-2,68 (1H, m), 2,02 (3H, s), 1,87-1,78 (1H, m), 1,75-1,40 (8H, m).
----	---	----------	---

82		Racemato	<p>¹H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,68 (1H, br s), 8,10 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 3,7, 1,9 Hz), 4,64-4,59 (1H, m), 4,51-4,44 (1H, m), 4,26-4,21 (1H, m), 4,07 (1H, d, J = 18,8 Hz), 4,01 (1H, d, J = 18,6 Hz), 3,31-3,13 (2H, m), 2,77-2,67 (1H, m), 1,86-1,37 (10H, m).</p>
83		Racemato	<p>¹H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,65 (1H, br s), 8,09 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 3,4, 2,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 4,73-4,65 (1H, m), 4,47 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,90 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,62-3,54 (1H, m), 3,48-3,41 (1H, m), 3,00-2,88 (2H, m), 1,97 (3H, s), 1,88-1,67 (4H, m), 1,65-1,53 (2H, m), 1,50-1,43 (1H, m).</p>
84		Racemato de composto 7	<p>¹H-RMN (DMSO-D6) δ: 11,64 (1H, br s), 8,10 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 3,4, 2,6 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,6, 1,6 Hz), 4,73-4,66 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,93 (2H, s), 3,83 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,58-3,51 (1H, m), 3,46-3,39 (1H, m), 2,99-2,84 (2H, m), 1,90-1,70 (4H, m), 1,67-1,57 (2H, m), 1,56-1,49 (1H, m).</p>

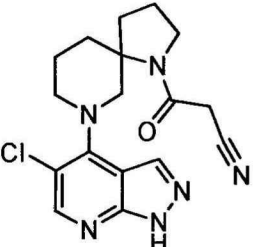
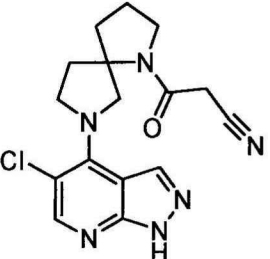
[Tabela 1-22]

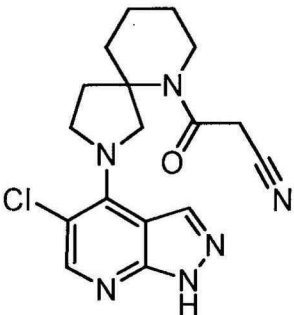
85		Racemato	^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,05 (1H, br s), 8,27 (1H, s), 6,96 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 4,19-4,10 (1H, m), 3,90-3,75 (1H, m), 3,70-3,56 (3H, m), 3,39-3,28 (1H, m), 2,70-2,60 (1H, m), 2,12-2,03 (1H, m), 1,99-1,91 (4H, m), 1,79-1,69 (1H, m), 1,16-1,08 (6H, m).
86		Racemato	^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 11,56 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,10-7,07 (1H, m), 6,56-6,51 (1H, m), 4,36-4,22 (1H, m), 4,04-3,94 (1H, m), 3,72-3,59 (1H, m), 3,56-3,49 (3H, m), 3,11-2,97 (1H, m), 2,29 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 1,97-1,93 (2H, m), 1,90-1,82 (2H, m), 1,74-1,66 (1H, m), 0,97 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).
87		Racemato	^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 11,58 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,11-7,08 (1H, m), 6,57-6,52 (1H, m), 4,38-4,24 (1H, m), 4,03-3,94 (1H, m), 3,75-3,60 (1H, m), 3,59-3,48 (3H, m), 3,13-2,99 (1H, m), 1,99 (3H, s), 1,98-1,93 (2H, m), 1,90-1,82 (2H, m), 1,74-1,66 (1H, m).
88		Racemato	^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 11,59 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,10 (1H, dd, $J = 3,4, 2,4$ Hz), 6,56-6,52 (1H, m), 4,36-4,17 (1H, m), 4,10-3,94 (1H, m), 3,99 (2H, s), 3,76-3,19 (4H, m), 3,05-2,92 (1H, m), 2,01-1,94 (2H, m), 1,93-1,83 (2H, m), 1,81-1,72 (1H, m).

[Tabela 1-23]

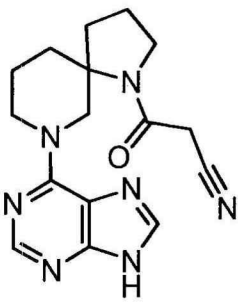
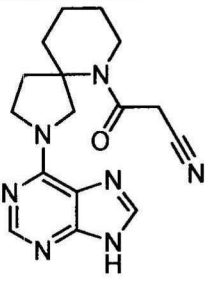
89		Racemato	^1H -RMN (CDCl_3) δ : 11,52 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,08 (1H, dd, $J = 3,2, 1,9$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,87-3,71 (2H, m), 3,67-3,53 (2H, m), 2,91-2,81 (2H, m), 2,31 (1H, br s), 1,99-1,84 (2H, m), 1,81-1,63 (4H, m).
90		Racemato	^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 11,56 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,35-7,27 (4H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 7,11-7,09 (1H, m), 6,62-6,58 (1H, m), 4,04-3,91 (1H, m), 3,80-3,56 (5H, m), 2,68-2,55 (2H, m), 2,29-2,19 (1H, m), 1,91-1,71 (5H, m).

[Tabela 2]

No.	Fórmula Estrutural	Comentários	Dados de RMN
91		Racemato	^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 13,60 (1H, br s), 8,24 (1H, s), 8,17 (1H, s), 4,02-3,98 (1H, m), 3,93 (2H, s), 3,81-3,75 (1H, m), 3,51-3,38 (2H, m), 3,27-3,05 (2H, m), 2,94-2,84 (1H, m), 2,37-2,28 (1H, m), 1,85-1,69 (5H, m), 1,57-1,50 (1H, m).
92		Racemato	^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 13,32 (1H, br s), 8,18 (1H, s), 8,01 (1H, s), 4,66-4,62 (1H, m), 4,09-4,00 (2H, m), 3,99 (2H, s), 3,60-3,56 (1H, m), 3,53-3,42 (2H, m), 3,06-2,97 (1H, m), 2,03-1,81 (4H, m), 1,77-1,71 (1H, m).

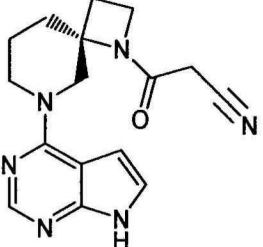
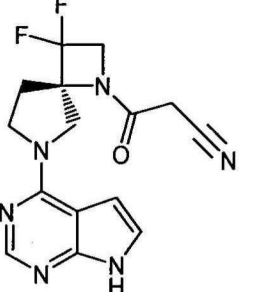
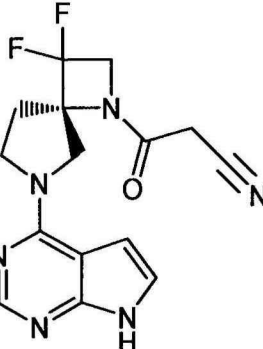
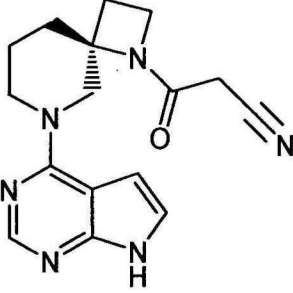
93		Racemato	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 13,32 (1H, br s), 8,13 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,02 (1H, s), 4,39 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,28 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,09 (2H, s), 4,08-4,01 (1H, m), 3,88-3,82 (1H, m), 3,50-3,43 (1H, m), 3,38-3,27 (1H, m), 2,61-2,54 (1H, m), 2,16-2,06 (1H, m), 1,84-1,45 (6H, m).
----	---	----------	--

[Tabela 3]

No.	Fórmula Estrutural	Comentários	Dados de RMN
94		Racemato	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 13,02 (1H, br s), 8,17 (1H, s), 8,11 (1H, s), 5,72-4,95 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 19,2 Hz), 3,94 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,89-3,78 (1H, m), 3,60-3,52 (1H, m), 3,46-3,39 (1H, m), 2,97-2,73 (2H, m), 1,94-1,84 (2H, m), 1,82-1,49 (6H, m).
95		Racemato	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 12,92 (1H, br s), 8,17 (1H, s), 8,07 (1H, s), 4,95-4,78 (1H, m), 4,34-4,09 (1H, m), 4,06 (2H, s), 3,99-3,67 (1H, m), 3,60-3,50 (1H, m), 3,43-3,28 (2H, m), 2,58-2,41 (1H, m), 2,30-2,11 (1H, m), 1,81-1,48 (6H, m).

A seguinte tabela 4 mostra estruturas químicas de compostos dos quais configurações absolutas foram especificadas entre os compostos opticamente ativos acima.

[Tabela 4]

No.	Fórmula Estrutural	No.	Fórmula Estrutural
3		9	
4		25	

[Teste 1]

Efeitos inibitórios de atividade de JAK3 de compostos testes foram avaliados pelas seguintes reações de quinase.

- 5 Nas reações de quinase, proteínas fundidas (domínio de hJAK3 quinase fundido ao rótulo 6His (aa781-extremidade)) que foram coexpressas em células Sf21 e purificadas por Ni²⁺/NTA agarose foram usadas. As reações de quinase foram iniciadas pela adição das seguintes soluções de (a) a (c) às placas brancas de meia área de 96 cavidades (placas, Corning Incorporated 3642).

- 10 (a) 5 µmol/L de TK substrato-biotina (cisbio) diluídos por tampão de quinase (50 mmol/L de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico (pH 7,0)), azida de sódio a 0,02%, 0,1 mmol/L de vanadato de sódio, 5 mmol/L de cloreto de magnésio, 1 mmol/L de ditioneitol, albumina do soro bovino a 0,01%), 25 µmol/L de ATP, 250 nmol/L de solução de tampão enzimático suplementar (cisbio): 10 µL/cavidade

- (b) Solução de artigo de teste preparada usando-se tampão de

quinase contendo dimetilsulfóxido a 5%: 10 µL/cavidade

(c)33 ng/mL de enzima hJAK3 diluídos por tampão de quinase:
30 µL/cavidade

5 Uma cavidade em que ATP não foi adicionado foi fixada como
uma cavidade vazia.

As placas foram deixadas descansar em temperatura ambiente durante 10 minutos de reações de partida.

10 Às placas foram adicionados 50 µL/cavidade de um tampão para
detecção contendo TK-Anticorpo-Criptato (5 testes/50 µL) e reagente XL665
de adição de estreptoavidina (62,5 nmol/L) (50 mmol/L de ácido 4-(2-
hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico (pH 7,0), 20 mM de EDTA, 800
mmol/L de fluoreto de potássio, albumina do soro bovino a 0,1%).

15 Uma hora após a adição do tampão para detecção, cálculos de
fluorescência de cada cavidade foram medidos por uma leitora de micropla-
ca de fluorescência. Especificamente, cálculos de fluorescência em 620 nm
excitados em 337 nm, e cálculos de fluorescência em 665 nm excitados por
fluorescência em 620 nm foram medidos.

20 A relação de cada cavidade foi calculada de cálculos de fluore-
scência medidos (cálculos de fluorescência em 665 nm/cálculos de fluore-
scência em 620 nm x 10000).

25 Os dados foram obtidos por dedução da relação média de uma
cavidade vazia de relação de cada cavidade. Valores de IC50 de artigos de
teste foram calculados de % de valores de controle de 2 doses antes bem
como após 50% em 100% como % de um valor de controle de um controle
de solvente. % de Inibição de 0,1 µmol/L ou 1 µmol/L (100-% de valores de
controle) foi também calculado.

[Teste 2]

Efeitos inibitórios de atividade de JAK2 de compostos testes fo-
ram avaliados pelas seguinte reações de quinase.

30 Nas reações de quinase, proteínas fundidas (domínio de hJAK2
quinase fundido ao rótulo 6His (aa808-end)) que foram coexpressas em cé-
lulas Sf21 e purificadas por Ni²⁺/NTA agarose foram usadas. As reações de

quinase foram iniciadas pela adição das seguintes soluções de (a) a (c) às placas brancas de meia área de 96 cavidades (placas, Corning Incorporated 3642).

5 (a) 5 $\mu\text{mol/L}$ de TK substrato-biotina (cisbio) diluídos por tampão de quinase (50 mmol/L de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico (pH 7,0)), azida de sódio a 0,02%, 0,1 mmol/L de vanadato de sódio, 5 mmol/L de cloreto de magnésio, 1 mmol/L de ditioneitol, albumina do soro bovino a 0,01%), 100 $\mu\text{mol/L}$ de ATP, 250 nmol/L de solução de tampão enzimático suplementar (cisbio): 10 $\mu\text{L/cavidade}$

10 (b) Solução de artigo de teste preparada usando-se tampão de quinase contendo dimetilsulfóxido a 5%: 10 $\mu\text{L/cavidade}$

(c) 7 ng/mL de enzima hJAK2 diluídos por tampão de quinase: 30 $\mu\text{L/cavidade}$

15 Uma cavidade em que ATP não foi adicionado foi fixada como uma cavidade vazia.

As placas foram deixadas descansar em temperatura ambiente durante 10 minutos de reações de partida.

20 Às placas foram adicionados 50 $\mu\text{L/cavidade}$ de um tampão para detecção contendo TK-Anticorpo-Criptato (5 testes/50 μL) e reagente XL665 de adição de estreptoavidina (62,5 nmol/L) (50 mmol/L de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico (pH 7,0), 20 mM de EDTA, 800 mmol/L de fluoreto de potássio, albumina do soro bovino a 0,1%).

25 Uma hora após a adição do tampão para detecção, cálculos de fluorescência de cada cavidade foram medidos por uma leitora de microplaca de fluorescência. Especificamente, cálculos de fluorescência em 620 nm excitados em 337 nm, e cálculos de fluorescência em 665 nm excitados por fluorescência em 620 nm foram medidos.

30 A relação de cada cavidade foi calculada de cálculos de fluorescência medidos (cálculos de fluorescência em 665 nm/cálculos de fluorescência em 620 nm x 10000).

Os dados foram obtidos por dedução da relação média de uma cavidade vazia de relação de cada cavidade. Valores de IC_{50} de artigos de

teste foram calculados de % de valores de controle de 2 doses antes bem como após 50% em 100% como % de um valor de controle de um controle de solvente.

- As seguintes tabelas 5 a 7 mostram os dados de inibição de atividade de JAK3 ou dados de % de inibição dos compostos 1 a 95.

[Tabela 5-1]

Composto No.	IC50 de JAK3 (uM)	% de Inibição
1	0,0034	
2	0,0047	
3	0,010	
4	0,0051	
5	0,0040	
6	0,0071	
7	0,0058	
8	0,73	
9		24 (0,1 uM)
10		28 (0,1 uM)
11		38 (0,1 uM)
12		46 (0,1 uM)
13		26 (1 uM)
14	0,041	
15	0,0071	
16	0,058	
17	0,087	
18	0,41	
19	0,40	
20	0,10	

[Tabela 5-2]

21	0,021	
22		30 (1 uM)
23	0,014	
24	0,13	

25	0,23	
26	0,012	
27	0,088	
28	0,13	
29	0,047	
30	0,58	
31	0,046	
32	0,49	
33	0,48	
34	0,036	
35	0,53	
36	0,15	
37	0,0033	
38	0,15	
39	0,12	
40	0,14	
41	0,090	

[Tabela 5-3]

42	0,10	
43	0,040	
44	0,067	
45	0,27	
46	0,27	
47	0,11	
48	0,17	
49	0,092	
50	0,23	
51		41 (1 uM)
52	0,010	
53	0,056	
54	0,0059	
55	0,0066	

56	0,0068	
57	0,037	
58	0,031	
59	0,038	
60	0,014	
61	0,65	
62	0,13	

[Tabela 5-4]

63	0,24	
64	0,18	
65	0,19	
66	0,011	
67	0,24	
68	0,28	
69	0,32	
70	0,30	
71	0,25	
72	0,15	
73	0,073	
74	0,18	
75		1 (1 uM)
76	0,76	
77	0,048	
78	0,15	
79		38 (1 uM)
80	0,10	
81	0,46	
82	0,013	
83	0,25	

[Tabela 5-5]

84	0,014	
85	0,57	

86	0,45	
87		39 (1 uM)
88	0,032	
89	8,6	
90	0,55	

[Tabela 6]

Composto No.	IC50 de JAK3 (uM)	% de Inibição
91		42 (1 uM)
92	0,33	
93	0,11	

[Tabela 7]

Composto No.	IC50 de JAK3 (uM)	% de Inibição
94	0,35	
95	0,078	

A seguinte Tabela 8 mostra os dados de inibição de atividade de JAK2 ou dados de % de inibição dos compostos 1 a 7.

5 [Tabela 8]

Composto No.	IC50 de JAK2(uM)	% de Inibição
1	0,0010	
2	0,0017	
3	0,0022	
4	0,0017	
5	0,0019	
6	0,0021	
7	0,0047	

[Formulações]

Os exemplos de formulação da presente invenção incluem as seguintes formulações. Entretanto, a presente invenção não deve ser pretendida limitá-los.

10 Formulação 1 (Preparação de Cápsula)

1) composto 130 mg

2) Celulose microcristalina 10 mg

3) Lactose 19 mg

4) Estearato de magnésio 1 mg

5 1), 2), 3) e 4) são misturados para encher em uma cápsula de gelatina.

Formulação 2 (Preparação de Comprimido)

1) composto 110 g

2) Lactose 50 g

3) Amido de milho 15 g

10 4) Carmelose cálcica 44 g

5) Estearato de magnésio 1 g

A quantidade total de 1), 2) e 3) e 30 g de 4) são combinados com água, secados em vácuo, e em seguida granulados. Os grânulos resultantes são misturados com 14 g de 4) e 1 g de 5), e prensados por uma máquina de compressão. Em seguida, 1000 comprimidos em que o composto 1 (10 mg) está compreendido em cada comprimido são obtidos.

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

A presente invenção é útil para o tratamento ou prevenção de:

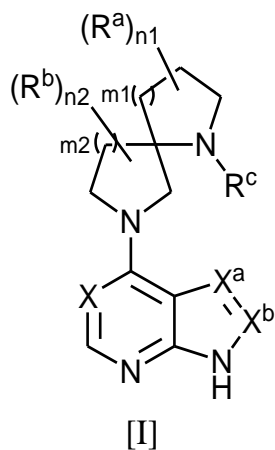
20 (a) rejeição de transplante de órgão, reação enxerto *versus* hospedeiro após transplante;

(b) doenças autoimunes incluindo artrite reumatoide, psoríase, artrite psoriática, esclerose múltipla, colite ulcerativa, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes tipo I, miastenia grave, doença de Castleman, artrite idiopática juvenil, olho seco; e

25 (c) doenças alérgicas incluindo asma, dermatite atópica, rinite, etc.. A presente invenção é também útil para o tratamento ou prevenção de doenças mieloproliferativas crônicas incluindo policitemia vera, mielofibrose primária, trombocitemia essencial, etc..

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula geral [I]:



em que

5 R^a é igual ou diferente e cada:

(1) C_{1-6} alquila, ou

(2) átomo de halogênio,

n_1 é um número inteiro selecionado de 0 a 4,

R^b é igual ou diferente e cada:

10 (1) C_{1-6} alquila, ou

(2) átomo de halogênio,

n_2 é um número inteiro selecionado de 0 a 4,

m_1 é um número inteiro selecionado de 0 a 3,

m_2 é um número inteiro selecionado de 1 a 4,

15 $X^a=X^b$ is:

(1) $CH=CH$,

X é:

(1) átomo de nitrogênio,

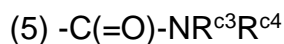
R^c é um grupo selecionado dos seguintes (1) a (6):

20 (1) átomo de hidrogênio,

(2) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída pelo mesmo ou diferente 1 a 5 substituintes selecionados do seguinte Grupo A,

(3) $-C(=O)-R^{c1}$,

(4) $-C(=O)-O-R^{c2}$,

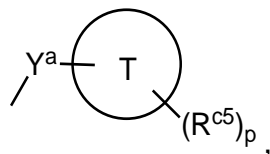


em que R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} e R^{c4} são iguais ou diferentes e cada:

(i) átomo de hidrogênio, ou

5 (ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída pelo mesmo ou diferente 1 a 5 substituintes selecionados do seguinte Grupo A, ou

(6) um grupo de fórmula:



em que

Y^a é um grupo selecionado dos seguintes (i) a (iii):

10 (i) C_{1-6} alquilenos,

(ii) $-C(=O)-$, ou

(iii) $-C(=O)-O-$,

Anel T é:

(i) C_{6-10} arila,

(ii) C_{3-10} cicloalquila, ou

15 (iii) monoheterociclila saturada em que a monoheterociclila saturada compreende 1 a 4 heteroátomos selecionados de átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio ou átomo de enxofre bem como átomos de carbono e o número dos átomos de anel constituintes é 3 a 7,

R^{c5} é igual ou diferente e cada:

20 (i) ciano, ou

(ii) nitro,

p é um número inteiro selecionado de 0 a 4,

Grupo A é o grupo que consiste em:

(a) hidroxila,

25 (b) C_{1-6} alcóxi,

(c) ciano,

(d) C_{1-6} alcóxicarbonila,

(e) C_{1-6} alquilcarbonilóxi, e

(f) C_{2-6} alquenilóxi,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na fórmula geral [I]

n1 é um número inteiro selecionado de 0 a 2,

5 n2 é um número inteiro selecionado de 0 a 2,

m1 é um número inteiro selecionado de 0 a 3,

m2 é um número inteiro selecionado de 1 a 3,

X é:

(1) átomo de nitrogênio,

10 R^c é um grupo selecionado dos seguintes (1) a (6):

(1) átomo de hidrogênio,

(2) C₁₋₆ alquila substituída por um substituinte selecionado do seguinte Grupo A,

(3) -C(=O)-R^{c1},

15 (4) -C(=O)-O-R^{c2},

(5) -C(=O)-NR^{c3}R^{c4}

em que R^{c1} é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um substituinte selecionado do seguinte Grupo A,

R^{c2} é C₁₋₆ alquila,

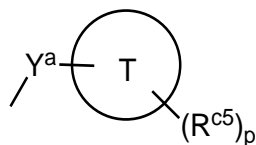
20 R^{c3} é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um substituinte selecionado do seguinte Grupo A,

R^{c4} é

(i) átomo de hidrogênio, ou

(ii) C₁₋₆ alquila, ou

25 (6) um grupo de fórmula:



em que

Y^a é um grupo selecionado dos seguintes (i) a (iii):

(i) C₁₋₆ alquilenos,

(ii) -C(=O)-, ou

(iii) $-C(=O)-O-$,

Anel T é:

(i) fenila,

(ii) C_{3-6} cicloalquila, ou

(iii) pirrolidinila,

R^{c5} é

(i) ciano, ou

(ii) nitro,

p é um número inteiro selecionado de 0 ou 1,

Grupo A é o grupo que consiste em:

(a) hidroxila,

(b) C_{1-6} alcóxi,

(c) ciano,

(d) C_{1-6} alcoxycarbonila,

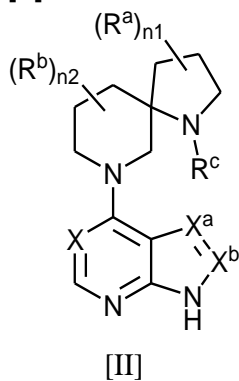
(e) C_{1-6} alquilcarbonilóxi, e

(f) C_{2-6} alquenilóxi,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que m_1 é um número inteiro de 0 ou 1 e m_2 é um número inteiro de 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

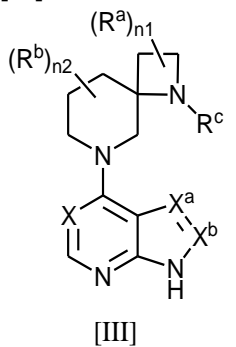
4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que uma combinação de (m_1, m_2) é (1,2), que é um composto apresentando a fórmula geral [II]:



em que cada símbolo tem o mesmo significado daquele definido na

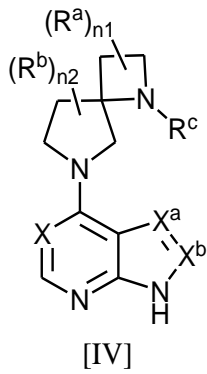
reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que uma combinação de (m1,m2) é (0,2), que é um composto apresentando a fórmula geral [III]:



em que cada símbolo tem o mesmo significado daquele definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que uma combinação de (m1,m2) é (0,1), que é um composto apresentando a fórmula geral [IV]:



em que cada símbolo tem o mesmo significado daquele definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que uma combinação de (m1,m2) é selecionada de (0,3), (2,1), (2,2) ou (3,2), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2,

caracterizado pelo fato de que uma combinação de (n_1, n_2) é $(0, 0)$, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que uma combinação de (n_1, n_2) é $(1, 0)$, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que uma combinação de (n_1, n_2) é $(0, 1)$, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que uma combinação de (n_1, n_2) é $(2, 0)$, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que uma combinação de (n_1, n_2) é $(0, 2)$, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 9 ou 11, caracterizado pelo fato de que R^a é metila ou átomo de flúor, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que R^c é $-C(=O)-R^{c1}$, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

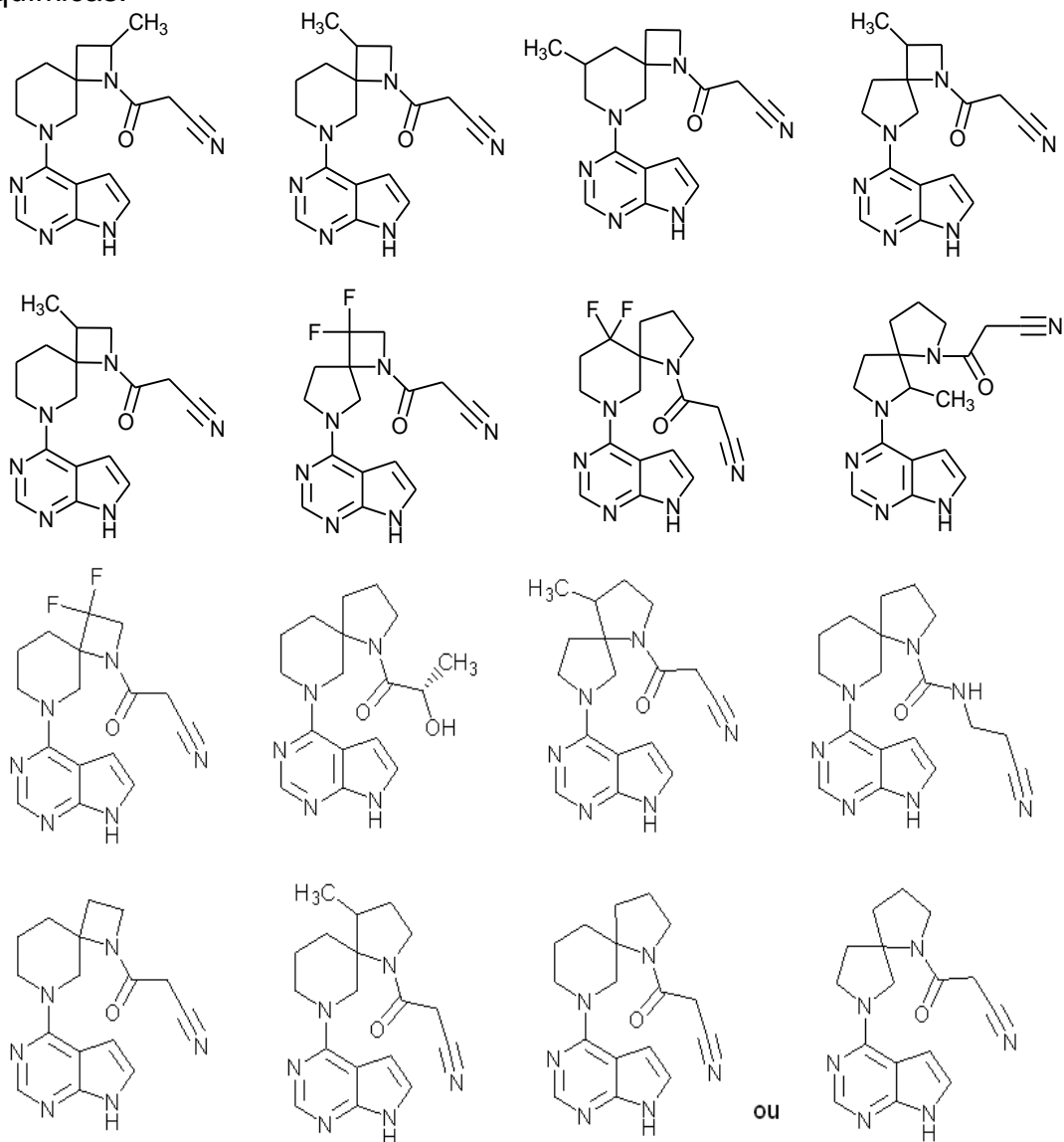
15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R^{c1} é C_{1-6} alquila substituída por um grupo hidroxila ou ciano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que R^c é $-C(=O)-NR^{c3}R^{c4}$, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R^{c3} é C_{1-6} alquila substituída por um grupo ciano, e R^{c4} é hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

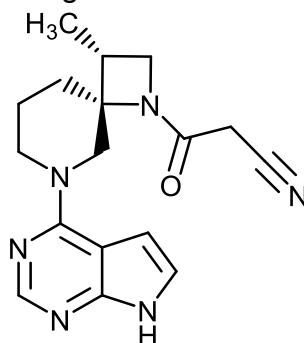
18. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

peelo fato de que é selecionado a partir das seguintes fórmulas estruturais químicas:



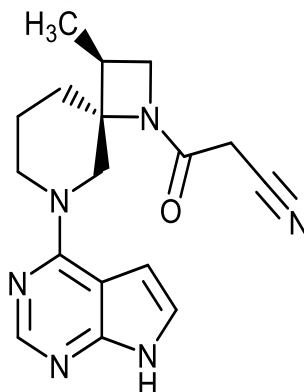
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

19. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



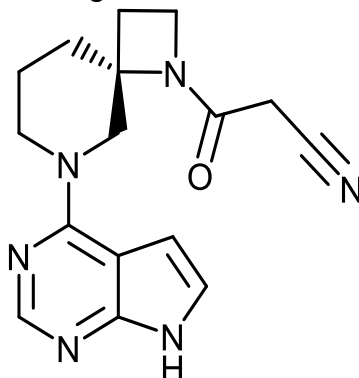
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



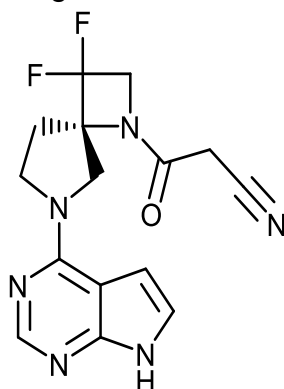
5 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

21. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

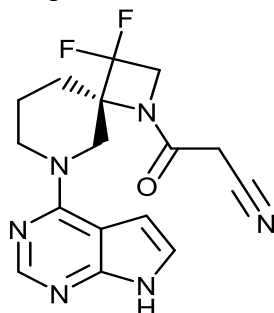
10 22. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

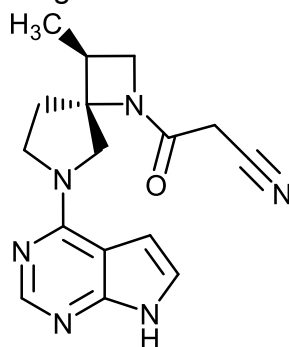
23. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



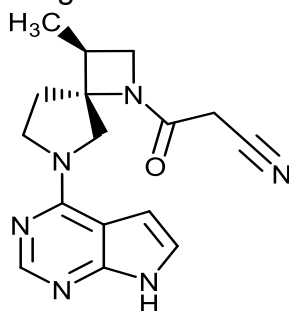
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

24. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
5 pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



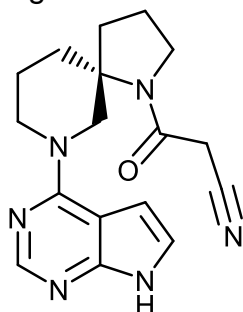
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

25. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



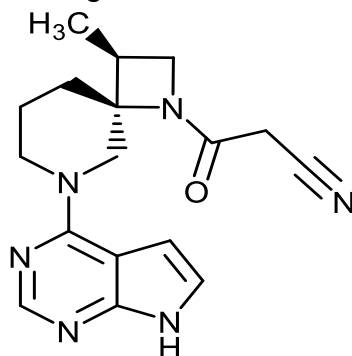
10

26. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



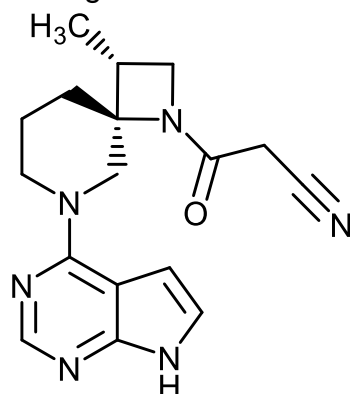
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

27. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



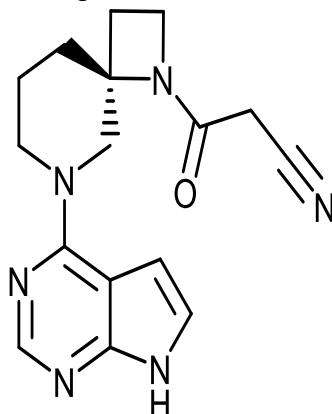
5 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

28. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

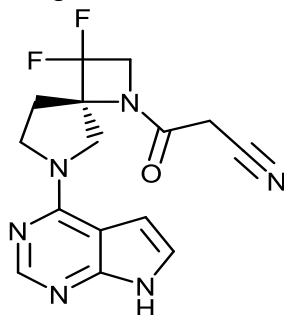
10 29. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

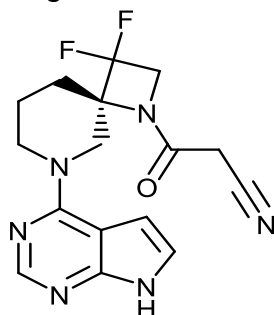
30. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



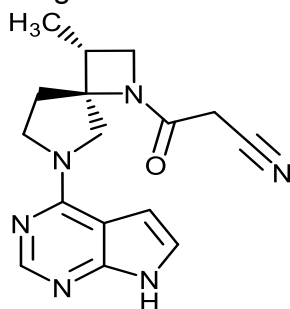
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

31. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
5 pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

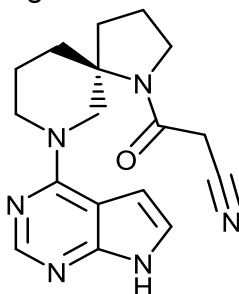
32. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



10

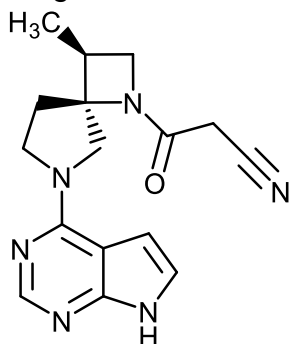
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

33. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



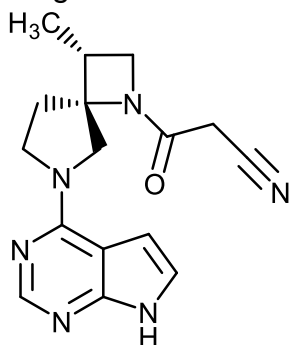
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

34. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



5 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

35. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula estrutural química:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

10 36. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

15 37. Inibidor de Janus quinase, caracterizado pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

38. Inibidor de Janus quinase de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a Janus quinase é Janus quinase 3.

20 39. Inibidor de Janus quinase, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a Janus quinase é Janus quinase 2.

40. Agente terapêutico ou preventivo para uma doença

selecionada a partir do grupo compreendendo rejeição a transplante de órgão, reação enxerto versus hospedeiro após transplante, doença autoimune, doença alérgica e doença mieloproliferativa crônica, caracterizado pelo fato de que compreende um composto, como definido em
5 qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

41. Agente terapêutico ou preventivo para artrite reumatoide, caracterizado pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente
10 aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

42. Agente terapêutico ou preventivo para psoríase, caracterizado pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

15 43. Agente terapêutico ou preventivo para olho seco, caracterizado pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

44. Agente terapêutico ou preventivo para dermatite atópica, caracterizado pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente
20 aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo.

45. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou
25 um hidrato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um inibidor de Janus quinase.

46. Uso de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que a Janus quinase é Janus quinase 3.

47. Uso de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo
30 fato de que a Janus quinase é Janus quinase 2.

48. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou

um hidrato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença selecionada do grupo que consiste em rejeição a transplante de órgão, reação enxerto versus hospedeiro após transplante, doença autoimune, doença alérgicas e doença mieloproliferativa crônica.

5

49. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir artrite reumatoide.

10

50. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir psoríase.

15

51. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir olho seco.

20

52. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir dermatite atópica.