



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112018008204-0 B1

(22) Data do Depósito: 21/10/2016

(45) Data de Concessão: 26/12/2023

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS ASSOCIADOS COM IRREGULARIDADES DA TRANSMISSÃO DE SINAL GLUTAMATÉRGICO E DE DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

(51) Int.Cl.: C07D 401/08; A61K 31/4439; A61P 25/28.

(30) Prioridade Unionista: 28/10/2015 CN 201510713865.7.

(73) Titular(es): HUA MEDICINE (SHANGHAI) LTD..

(72) Inventor(es): LI CHEN; YUEJIAO DUAN; JIN SHE; CHENGDE WU.

(86) Pedido PCT: PCT CN2016102946 de 21/10/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/071536 de 04/05/2017

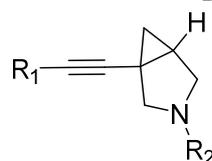
(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/04/2018

(57) Resumo: São aqui fornecidos compostos da fórmula I e também sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que os substituintes são conforme aqueles descritos no relatório descritivo. Estes compostos, e as composições farmacêuticas contendo-os, são úteis para o tratamento ou a prevenção de distúrbios mediados por mGluR5, como distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, distúrbios cognitivos e déficits de memória, e também dores aguda e crônica.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS ASSOCIADOS COM IRREGULARIDADES DA TRANSMISSÃO DE SINAL GLUTAMATÉRGICO E DE DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A invenção refere-se aos compostos da fórmula I



(I)

ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos, e às composições farmacêuticas compreendendo os ditos compostos ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos, em que as definições de R₁, R₂, são conforme descritas abaixo. Os compostos e as composições aqui descritos são antagonistas de mGluR5 úteis para o tratamento ou a prevenção de distúrbios mediados por mGluR5, como distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, distúrbios cognitivos e déficits de memória, e também dores aguda e crônica.

[002] Todos os documentos citados ou utilizados abaixo são expressamente aqui incorporados como referências.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003] Glutamato é o neurotransmissor mais importante no corpo, estando presente em mais que 50% do sistema nervoso. Glutamato medeia seus efeitos mediante dois grupos principais de receptores: ionotrópicos e metabotrópicos. Os receptores ionotrópicos de glutamato são receptores de canais de íons que são, com frequência, responsáveis pela transmissão excitatória rápida. São, em geral, divididos em receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico (AMPA) e de cainato. Em contraste, os receptores metabotrópicos de

glutamato (mGluRs, *metabotropic Glutamate Receptors*) pertencem à família de proteínas receptoras acopladas à proteína-G (GPCR, *G-Protein-Coupled Receptor*) de classe C e estão predominantemente envolvidos na modulação de transmissão excitatória rápida. Como tais, são os alvos terapêuticos atrativos para o tratamento de distúrbios envolvendo mau funcionamento da sinalização de glutamato. Os mGluRs são adicionalmente divididos em três grupos (Grupos I, II e III) com base em homologia de sequência de aminoácidos, mecanismo de transdução de sinal e propriedades farmacológicas. Os receptores de Grupo I incluem mGluR1 e mGluR5, os receptores de Grupo II incluem mGluR2 e mGluR3, os receptores de Grupo III incluem mGluR4, mGluR6, mGluR7 e mGluR8. Os mGluR1 e mGluR5 de Grupo I acoplam-se às proteínas-G da família Gq, Gq e G11, e a ativação deles resulta na ativação de fosfolipase C, resultando na hidrólise de (4,5)-bisfosfato de fosfatidilinositol de membrana em diacilglicerol, que subsequentemente ativa proteína quinase C, e trisfosfato de inositol, que, por sua vez, ativa o receptor de trisfosfato de inositol para ocasionar a liberação de cálcio intracelular.

[004] Estudos anatômicos demonstram uma distribuição ampla e seletiva de mGluRs no sistema nervoso de mamíferos. Por exemplo, mGluR5 são abundantemente expressados no corpo estriado, no córtex, no hipocampo, no putame-caudado e no *nucleus accumbens*; consulte por exemplo: Shigemoto, R., Nomura, S., Hidemitsu, S., *et al. Neuroscience Lett.* 1993, 163, 53-57. Devido ao fato de que tem sido demonstrado que estas áreas cerebrais estão envolvidas em emoção, processos motivacionais, aprendizado e memória, e também em controle motor, os moduladores de mGluR5 têm sido há longo tempo considerados como possuindo potencial terapêutico para uma ampla variedade de indicações.

[005] Os antagonistas de mGluR5 podem ser usados para modular a atividade do mGluR5 e para utilização no tratamento ou na prevenção de

distúrbios mediados por mGluR5, como distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, distúrbios cognitivos e déficits de memória, dores aguda e crônica, proteção contra inconsistência urinária, insuficiência hepática ou dano hepático induzidos por doença ou fármacos. Outras doenças contempladas incluem isquemia cerebral, neurodegeneração crônica incluindo coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, Doença de Alzheimer, doença de Parkinson, distúrbios psiquiátricos, esquizofrenia, distúrbios de humor, distúrbios de emoção, distúrbios de função motora extrapiramidal, obesidade, distúrbios de sistema pulmonar e respiração, função motora e controle motor, distúrbios de déficit de atenção, distúrbios de concentração, retardação mental (incluindo retardação mental relacionada com a síndrome do X frágil), distúrbios do espectro de autismo (DsEA), distúrbios de dor, distúrbios neurodegenerativos, epilepsia, distúrbios convulsivos, enxaqueca, discinesia, distúrbios de alimentação, vômito, espasmos musculares, inconsistência urinária, distúrbios do sono, distúrbios sexuais, distúrbios circadianos, abstinência de drogas, vício de drogas, distúrbios compulsivos, ansiedade, distúrbios de pânico, distúrbios depressivos, distúrbios de pele, isquemia retiniana, degeneração retiniana, glaucoma, distúrbios associados com transplantação de órgãos, asma, isquemia e astrocitomas, doenças do sistema cardiovascular, doenças do sistema gastrointestinal como doença de refluxo gastroesofágico e síndrome do intestino irritável, doenças do sistema endócrino, doenças do sistema exócrino, doenças da pele, câncer e doenças do sistema oftálmico. O desenvolvimento e o uso de antagonistas de mGluR5 estão resumidos em numerosos artigos de revisão, por exemplo: Gasparini, F., Bilbe, G., Gomez-Mancilla, G., e Spooren, W., *Current Opinion in Drug Discovery & Developmen*, 655-665, 2008, 11(5) Rocher, J.-P., Bonnet, B., Boléa, C., *et al.*, *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2011, 11, 680-695 Dekundy, A., Gravius, A., Hechenberger, M., *et al.*, *J. Neural Transm.* 2011, 118, 1703-1716 Niswender, C. M. Conn, P. J., *Annu Rev Pharmacol Toxicol*,

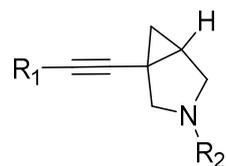
2010, 50, 295-322 Emmitte KA. “mGluR5 negative allosteric modulators: a patent review” (2010-2012). Guiying Li, Morten Jørgensen, *Expert Opin Ther Pat.* 2013, Apr. 23(4), 393-408 e Brian M Campbell. “Metabotropic glutamate receptor 5-negative allosteric modulators for the treatment of psychiatric and neurological disorders” (2009-July 2013), *Pharmaceutical Patent Analyst.* 2(6): 767-802

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, às composições farmacêuticas contendo-os e aos métodos de tratamento de doenças e distúrbios. Os compostos e as composições aqui descritos são antagonistas de mGluR5 úteis para o tratamento de distúrbios mediados por mGluR5, incluindo distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, distúrbios cognitivos e déficits de memória, e também dores aguda e crônica.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[007] Em uma modalidade da presente invenção, são fornecidos compostos da fórmula I:



(I)

ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos,
em que:

R₁ é um anel heteroarila monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros que contém 1 a 3 heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S, em que o sistema de anel de 5 a 10 membros está opcionalmente substituído com 0 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre alquila, halogênio, -OH, -CN, nitro, -CF₃, -O-CF₃, -O-alquila, -O-arila, -S-alquila, -S-arila, -S(O)-alquila, -S(O)-arila, -S(O₂)-alquila, -S(O₂)-arila, -CH₂-

arila, arila, heteroarila, $-O-CH_2$ -arila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterocicloalquila, $-C(O)$ -alquila, $-C(O)$ cicloalquila, $-C(O)$ heterocicloalquila, $-C(O)$ -arila, $-C(O)$ -heteroarila, $-C(O)O$ -alquila, $-C(O)O$ -cicloalquila, $-C(O)O$ -heterocicloalquila, $-C(O)O$ -arila, $-C(O)O$ -heteroarila, $-C(O)N$ -alquila, $-C(O)N$ -cicloalquila, $-C(O)N$ -heteroarila, $-C(O)N$ -arila, $-C(O)N$ -heteroarila ou alquila inferior substituída, em que os substituintes podem combinar-se para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído e fundido de 5 a 7 membros opcionalmente substituído; ou

um anel arila monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, em que o anel arila de 5 a 10 membros está opcionalmente substituído com 0 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre alquila, halogênio, $-OH$, $-CN$, nitro, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O$ -alquila, $-O$ -arila, $-S$ -alquila, $-S$ -arila, $-S(O)$ -alquila, $-S(O)$ -arila, $-S(O_2)$ -alquila, $-S(O_2)$ -arila, $-CH_2$ -arila, arila, heteroarila, $-O-CH_2$ -arila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterocicloalquila, $-C(O)$ -alquila, $-C(O)$ cicloalquila, $-C(O)$ -heterocicloalquila, $-C(O)$ -arila, $-C(O)$ -heteroarila, $-C(O)O$ -alquila, $-C(O)O$ -cicloalquila, $-C(O)O$ -heterocicloalquila, $-C(O)O$ -arila, $-C(O)O$ -heteroarila, $-C(O)N$ -alquila, $-C(O)N$ -cicloalquila, $-C(O)N$ -heteroarila, $-C(O)N$ -arila, $-C(O)N$ -heteroarila ou alquila inferior substituída, em que os substituintes podem combinar-se para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico fundido de 5 a 7 membros e opcionalmente substituído.

[007] R_2 é alcanóila, arilalcanoíla, heteroarilacila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alcóxicarbonila, $-C(O)O$ -arila, arilalcóxicarbonila, acilamino, em que a arila ou heteroarila está opcionalmente substituída com 0 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre alquila, halogênio, $-OH$, $-CN$, nitro, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O$ -alquila, $-O$ -arila, $-S$ -alquila, $-S$ -arila, $-S(O)$ -alquila, $S(O)$ -arila, $-S(O_2)$ -alquila, $-S(O_2)$ arila, $-CH_2$ -arila, heteroarila, $-O-CH_2$ -arila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterocicloalquila, $-C(O)$ -alquila, $-C(O)$ cicloalquila, $-C(O)$ -heterocicloalquila, $-C(O)$ -arila, $-C(O)$ -heteroarila, $-C(O)O$ -alquila, $-C(O)O$ -cicloalquila, $-C(O)O$ -heterocicloalquila, $-C(O)O$ -arila,

-C(O)O-heteroarila, -C(O)N-alquila, -C(O)N-cicloalquila, -C(O)N-heteroalquila, -C(O)N-arila, -C(O)N-heteroarila ou alquila inferior substituída, em que os substituintes podem combinar-se para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico fundido de 5 a 7 membros opcionalmente substituído; ou

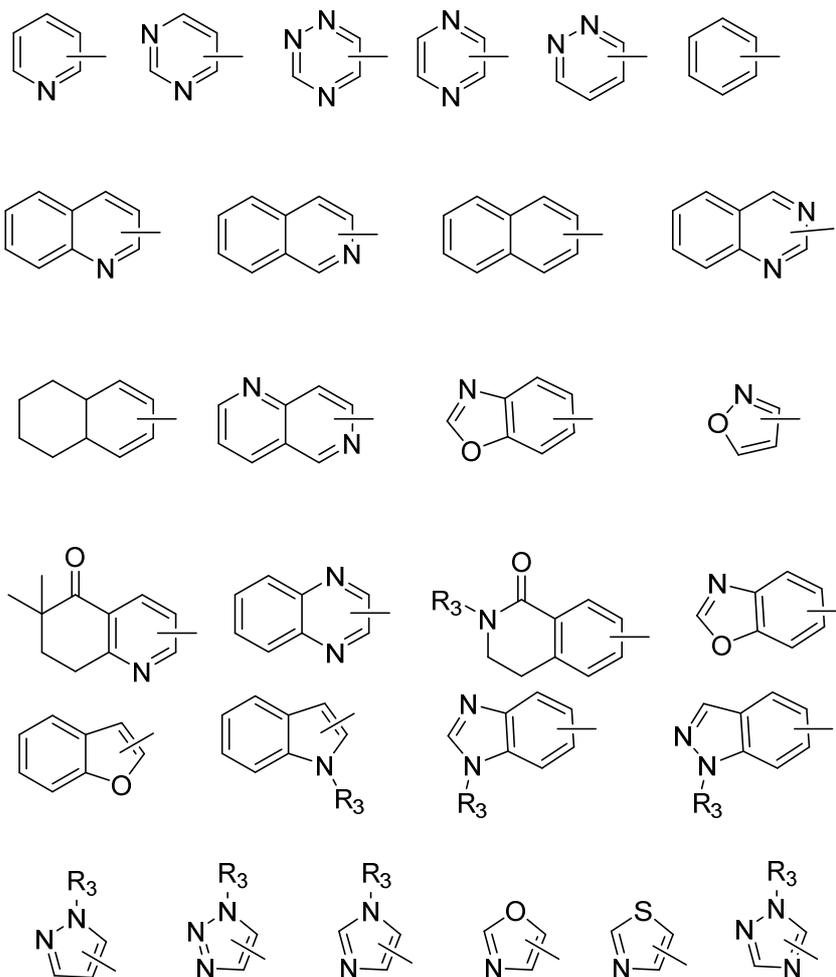
um anel heteroarila monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros que contém 1 a 3 heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S, em que o sistema de anel de 5 a 10 membros está opcionalmente substituído com 0 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre alquila, halogênio, -OH, -CN, nitro, -CF₃, -O-CF₃, -O-alquila, -O-arila, -S-alquila, -S-arila, -S(O)-alquila, -S(O)-arila, -S(O₂)-alquila, -S(O₂)-arila, -CH₂-arila, arila, heteroarila, -O-CH₂-arila, -N(CH₃)₂, cicloalquila, heterocicloalquila, -C(O)-alquila, -C(O)cicloalquila, -C(O)heterocicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)O-alquila, -C(O)O-cicloalquila, -C(O)O-heterocicloalquila, -C(O)O-arila, -C(O)O-heteroarila, -C(O)N-alquila, -C(O)N-cicloalquila, -C(O)N-heteroalquila, -C(O)N-arila, -C(O)N-heteroarila ou alquila inferior substituída, em que os substituintes podem combinar-se para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído e fundido de 5 a 7 membros opcionalmente substituído; ou

um anel arila monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, em que o sistema de anel de 5 a 10 membros está opcionalmente substituído com 0 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre alquila, halogênio, -OH, -CN, nitro, -CF₃, -OCF₃, -O-alquila, -O-arila, -S-alquila, -S-arila, -S(O)-alquila, S(O)-arila, -S(O₂)-alquila, -S(O₂)arila, -CH₂-arila, arila, heteroarila, -O-CH₂-arila, -N(CH₃)₂, cicloalquila, heterocicloalquila, -C(O)-alquila, -C(O)cicloalquila, -C(O)-heterocicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)O-alquila, -C(O)O-cicloalquila, -C(O)O-heterocicloalquila, -C(O)O-arila, -C(O)O-heteroarila, -C(O)N-alquila, -C(O)N-cicloalquila, -C(O)N-heteroalquila, -C(O)N-arila, -C(O)N-heteroarila ou alquila inferior substituída,

em que os substituintes podem combinar-se para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico fundido de 5 a 7 membros opcionalmente substituído.

[008] Em uma modalidade adicional da presente invenção, é provido um composto de acordo com a fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

R_1 é um anel substituído ou não substituído selecionado da seguinte lista:



em que o anel está opcionalmente substituído com 0 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre alquila, halogênio, -OH, -CN, nitro, -CF₃, -OCF₃, -O-alquila, -O-arila, -S-alquila, -S-arila, -S(O)-alquila, S(O)-arila, -S(O₂)-alquila, -S(O₂)arila, -CH₂-arila, arila, heteroarila, -O-CH₂-arila, -N(CH₃)₂, cicloalquila, heterocicloalquila, -C(O)-alquila, -C(O)cicloalquila, -C(O)-heterocicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)O-alquila, -C(O)O-cicloalquila, -C(O)O-heterocicloalquila, -C(O)O-arila,

-C(O)O-heteroarila, -C(O)N-alquila, -C(O)N-cicloalquila, -C(O)N-heteroalquila, -C(O)N-arila, -C(O)N-heteroarila ou alquila inferior substituída, em que os substituintes podem combinar-se para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico fundido de 5 a 7 membros opcionalmente substituído;

R_3 se presente é -H ou alquila inferior;

R_2 é alcanóila, arilalcanóila, herteroarilacila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alcoxicarbonila, -C(O)O-arila, arilalcoxicarbonila, acilamino, em que a arila ou heteroarila está opcionalmente substituída com 0 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre alquila, halogênio, -OH, -CN, nitro, -CF₃, -OCF₃, -O-alquila, -O-arila, -S-alquila, -S-arila, -S(O)-alquila, S(O)-arila, -S(O₂)-alquila, -S(O₂)arila, -CH₂-arila, heteroarila, -O-CH₂-arila, -N(CH₃)₂, cicloalquila, heterocicloalquila, -C(O)-alquila, -C(O)cicloalquila, -C(O)-heterocicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)O-alquila, -C(O)O-cicloalquila, -C(O)O-heterocicloalquila, -C(O)O-arila, -C(O)O-heteroarila, -C(O)N-alquila, -C(O)N-cicloalquila, -C(O)N-heteroalquila, -C(O)N-arila, -C(O)N-heteroarila ou alquila inferior substituída, em que os substituintes podem combinar-se para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico fundido de 5 a 7 membros opcionalmente substituído; ou

um anel heteroarila monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros que contém 1 a 3 heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S, em que o sistema de anel de 5 a 10 membros está opcionalmente substituído com 0 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre alquila, halogênio, -OH, -CN, nitro, -CF₃, -O-CF₃, -O-alquila, -O-arila, -S-alquila, -S-arila, -S(O)-alquila, -S(O)-arila, -S(O₂)-alquila, -S(O₂)-arila, -CH₂-arila, arila, heteroarila, -O-CH₂-arila, -N(CH₃)₂, cicloalquila, heterocicloalquila, -C(O)-alquila, -C(O)cicloalquila, -C(O)heterocicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)O-alquila, -C(O)O-cicloalquila, -C(O)O-heterocicloalquila, -C(O)O-arila, -C(O)O-heteroarila, -C(O)N-alquila, -C(O)N-cicloalquila, -C(O)N-heteroalquila, -C(O)N-arila, -C(O)N-heteroarila

ou alquila inferior substituída, em que os substituintes podem combinar-se para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído e fundido de 5 a 7 membros opcionalmente substituído; ou

um anel arila monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros, em que o sistema de anel de 5 a 10 membros está opcionalmente substituído com 0 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre alquila, halogênio, -OH, -CN, nitro, -CF₃, -OCF₃, -O-alquila, -O-arila, -S-alquila, -S-arila, -S(O)-alquila, S(O)-arila, -S(O₂)-alquila, -S(O₂)arila, -CH₂-arila, arila, heteroarila, -O-CH₂-arila, -N(CH₃)₂, cicloalquila, heterocicloalquila, -C(O)-alquila, -C(O)cicloalquila, -C(O)-heterocicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)O-alquila, -C(O)O-cicloalquila, -C(O)O-heterocicloalquila, -C(O)O-arila, -C(O)O-heteroarila, -C(O)N-alquila, -C(O)N-cicloalquila, -C(O)N-heteroalquila, -C(O)N-arila, -C(O)N-heteroarila ou alquila inferior substituída, em que os substituintes podem combinar-se para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico fundido de 5 a 7 membros opcionalmente substituído.

[009] Em uma modalidade adicional da presente invenção, é provido um composto de acordo com a fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R₁ é um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente monossubstituído ou dissustituído que contém 1 a 3 heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S;

R₂ é arila monocíclica ou bicíclica de 5 a 10 membros opcionalmente monossustituída ou dissustituída, ou heteroarila monocíclica ou bicíclica opcionalmente monossustituída ou dissustituída que contém 1 a 3 heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S, ou -C(O)-alquila_{C₁-C₅}-, -C(O)-alquila_{C₁-C₅}-arila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)O-alquila_{C₁-C₅}-, -C(O)O-alquila_{C₁-C₅}-arila ou -S(O₂)-fenila opcionalmente substituída.

[0010] Em uma modalidade adicional da presente invenção, é provido um composto de acordo com a fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

R_1 é 2-piridinila ou 2-piridinila substituída, 4-piridinila ou 4-piridinila substituída, ou

R_1 é pirimidinila, pirazinila, piridazinila ou tiazolila.

[0011] Em uma modalidade adicional da presente invenção, é provido um composto de acordo com a fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

R_1 é 2-piridinila opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, -alquila C_1-C_4 -, -O-alquila C_1-C_4 -, em que halogênio inclui -F, -Cl, -Br ou -I; -alquila C_1-C_4 - inclui, mas não se limita a, metila, etila, propila, *iso*-propila, butila, *iso*-butila, *terc*-butila; -O-alquila C_1-C_4 - inclui, mas não se limita a metoxila, etoxila, propoxila, *iso*-propoxila, butoxila, *iso*-butoxila ou *terc*-butoxila, ou

R_1 é 4-piridinila opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, -alquila C_1-C_4 -, -O-alquila C_1-C_4 -, em que halogênio inclui -F, -Cl, -Br ou -I; -alquila C_1-C_4 - inclui, mas não se limita a, metila, etila, propila, *iso*-propila, butila, *iso*-butila, *terc*-butila; -O-alquila C_1-C_4 - inclui, mas não se limita a metoxila, etoxila, propoxila, *iso*-propoxila, butoxila, *iso*-butoxila ou *terc*-butoxila; ou

R_1 é pirimidinila, pirazinila, piridazinila ou tiazolila opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, -alquila C_1-C_4 -, -O-alquila C_1-C_4 -, em que halogênio inclui -F, -Cl, -Br ou -I; -alquila C_1-C_4 - inclui, mas não se limita a, metila, etila, propila, *iso*-propila, butila, *iso*-butila, *terc*-butila; a -O-alquila C_1-C_4 - inclui, mas não se limita a metoxila, etoxila, propoxila, *iso*-propoxila, butoxila, *iso*-butoxila ou *terc*-butoxila.

R_2 é um anel arila ou heteroarila monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros que contém 1, 2, ou 3 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em N, O e S, em que o sistema de anel de 5 a 10 membros está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre -alquila C_1-C_4 -, halogênio, -CN, nitro, -CF₃, -OCF₃, -O-alquila C_1-C_4 -, -SCH₃, -S(O)-CH₃, -S(O₂)-CH₃, -CO₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, fenila, em que halogênio inclui -F, -Cl, -Br ou -I; a -alquila C_1-C_4 - inclui, mas não se limita a metila, etila, propila, *iso*-propila, butila, *iso*-butila, *terc*-butila; a -O-alquila C_1-C_4 - inclui, mas não se limita a metoxila, etoxila, propoxila, *iso*-propoxila, butoxila, *iso*-butoxila, *terc*-butoxila, em que o sistema de anel de 5 a 10 membros é preferencialmente fenila, piridinila, benzimidazolila, azaindolila; ou

R_2 é -C(O)-alquila C_1-C_5 -, -C(O)-alquila C_1-C_5 -arila, -C(O)-fenila, -C(O)-benzila, -CO-piridinila, -C(O)O-alquila C_1-C_5 -, -C(O)O-alquila C_1-C_5 -fenila, -C(O)O-fenila, -C(O)O-benzil-S(O₂)-fenila, -C(O)N-arila, -C(O)N-alquila, -C(O)N-alquil-CF₃, em que -alquila C_1-C_5 - inclui metila, etila, propila, *iso*-propila, butila, *iso*-butila, *terc*-butila, pentila, *iso*-pentila, *terc*-pentila, *neo*-pentila. A benzila ou fenila nos substituintes está opcionalmente adicionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes selecionados dentre halogênio, -alquila C_1-C_4 -, -CN ou -O-CF₃ que está opcionalmente adicionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, -alquila C_1-C_4 -, -CN ou -O-CF₃ em que halogênio inclui -F, -Cl, -Br ou -I; -alquila C_1-C_4 - inclui, mas não se limita a, metila, etila, propila, *iso*-propila, butila, *iso*-butila, *terc*-butila.

[0012] Em uma outra modalidade adicional da presente invenção, é provida uma composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0013] É para ser entendido que a terminologia aqui utilizada é para o propósito de descrever modalidades específicas, e não pretende ser limitadora. Além disso, embora quaisquer métodos, dispositivos e materiais similares ou equivalentes àqueles aqui descritos possam ser usados na prática ou no teste da invenção, os métodos, dispositivos e materiais preferidos são agora descritos.

[0014] Como aqui usado, o termo “alquila”, sozinho ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia linear ou ramificada de um a vinte átomos de carbono, preferencialmente de um a dezesseis átomos de carbono, mais preferencialmente de um a dez átomos de carbono,

[0015] Como aqui usado, o termo “alquenila”, sozinho ou em combinação com outros grupos, refere-se a um resíduo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo uma ligação olefínica de dois a vinte átomos de carbono, preferencialmente de dois a dezesseis átomos de carbono, mais preferencialmente de dois a dez átomos de carbono.

[0016] O termo “cicloalquila” refere-se a um radical monocarbocíclico ou policarbocíclico monovalente de três a dez átomos de carbono, preferencialmente de três a seis átomos de carbono. Este termo é adicionalmente exemplificado por radicais como ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, norbornila, adamantila, indanila e semelhantes. Em uma modalidade preferida, as porções “cicloalquila” podem estar opcionalmente substituídas com um, dois, três ou quatro substituintes, com o entendimento de que os ditos substituintes não estão, por sua vez, adicionalmente substituídos a não ser que seja indicado de outro modo nos Exemplos ou nas reivindicações abaixo. Cada substituinte pode ser, independentemente, alquila, alcoxila, halogênio, amino, hidroxila ou oxigênio (O=) a não ser que seja especificamente indicado de outro modo. Exemplos de porções cicloalquila incluem, mas não são limitadas a, ciclopropila

opcionalmente substituída, ciclobutila opcionalmente substituída, ciclopentila opcionalmente substituída, ciclopentenila opcionalmente substituída, ciclo-hexila opcionalmente substituída, ciclo-hexileno opcionalmente substituída, ciclo-heptila opcionalmente substituída, e semelhantes ou aquelas que são especificamente aqui exemplificadas.

[0017] O termo “heterocicloalquila” denota um anel alquila monocíclico ou policíclico, em que um, dois ou três dentre os átomos de carbono estão substituídos por um heteroátomo como N, O ou S. Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem, mas não são limitados a, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila, 1,3-dioxanila e semelhantes. Os grupos heterocicloalquila podem estar não substituídos ou substituídos e a ligação pode ser mediante a estrutura carbônica deles ou mediante o(s) heteroátomo(s) deles onde apropriado, com o entendimento de que os ditos substituintes não estão, por sua vez, adicionalmente substituídos a não ser que seja indicado de outro modo nos Exemplos ou nas reivindicações abaixo.

[0018] O termo “alquila inferior”, sozinho ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical alquila de cadeia linear ou ramificada de um a nove átomos de carbono, preferencialmente de um a seis átomos de carbono, mais preferencialmente de um a quatro átomos de carbono. Este termo é adicionalmente exemplificado por radicais como metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *s*-butila, isobutila, *t*-butila, *n*-pentila, 3-metilbutila, *n*-hexila, 2-etilbutila e semelhantes.

[0019] O termo “arila” refere-se a um radical aromático monocarbocíclico ou policarbocíclico de 6 a 12 átomos de carbono tendo pelo menos um anel aromático. Exemplos de tais grupos incluem, mas não são limitados a, fenila, naftila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno, 1,2-di-hidronaftaleno, indanila, 1H-indenila e semelhantes.

[0020] Os grupos alquila, alquila inferior e arila podem estar substituídos ou não substituídos. Quando substituídos, em geral, estarão, por exemplo, 1 a 4 substituintes presentes, com o entendimento de que os ditos substituintes não estão, por sua vez, adicionalmente substituídos a não ser que seja indicado de outro modo nos Exemplos ou nas reivindicações abaixo. Estes substituintes podem opcionalmente formar um anel com o grupo alquila, alquila inferior ou arila com o qual estão conectados. Os substituintes incluem, por exemplo: grupos contendo carbono como alquila, arila, arilalquila (*por exemplo*, fenila substituída e não substituída, benzila substituída e não substituída); átomos de halogênio e grupos contendo halogênio como haloalquila (*por exemplo*, trifluorometila; grupos contendo oxigênio como álcoois (*por exemplo*, hidroxila, hidroxialquila, aril(hidroxil)alquila), éteres (*por exemplo*, alcoxila, ariloxila, alcoxialquila, ariloxialquila, mais preferencialmente, *por exemplo*, metoxila e etoxila), aldeídos (*por exemplo*, carboxaldeído), cetonas (*por exemplo*, alquilcarbonila, alquilcarbonilalquila, arilcarbonila, arilalquilcarbonila, arilcarbonilalquila), ácidos (*por exemplo*, carboxila, carboxialquila), derivados de ácido como ésteres (*por exemplo*, alcóxicarbonila, alcóxicarbonilalquila, alquilcarboniloxila, alquilcarboniloxialquila), amidas (*por exemplo*, aminocarbonila, monoalquilaminocarbonila ou dialquilaminocarbonila, aminocarbonilalquila, monoalquilaminocarbonilalquila ou dialquilaminocarbonilalquila, arilaminocarbonila), carbamatos (*por exemplo*, alcóxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aminocarboniloxila, monoalquilaminocarboniloxila ou dialquilaminocarboniloxila, arilaminocarboniloxila) e ureias (*por exemplo*, monoalquilaminocarbonilamino ou dialquilaminocarbonilamino ou arilaminocarbonilamino); grupos contendo nitrogênio como amins (*por exemplo*, amino, monoalquilamino ou dialquilamino, aminoalquila, monoalquilamino ou dialquilaminoalquila), azidas, nitrilas (*por exemplo*, ciano, cianoalquila), nitro; grupos contendo enxofre como tióis, tioéteres,

sulfóxidos e sulfonas (*por exemplo*, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquiltioalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, ariltio, arilsulfinila, arilsulfonila, ariltioalquila, arilsulfinilalquila, arilsulfonilalquila); e grupos heterocíclicos contendo um ou mais heteroátomos (*por exemplo*, tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, pirrolinila, imidazolidinila, imidazolinila, pirazolidinila, tetra-hidrofuranila, piranila, pironila, piridila, pirazinila, piridazinila, piperidila, hexa-hidroazepinila, piperazinila, morfolinila, tianaftila, benzofuranila, isobenzofuranila, indolila, oxi-indolila, isoindolila, indazolila, indolinila, 7-azaindolila, benzopiranila, cumarinila, isocumarinila, quinolinila, isoquinolinila, naftridinila, cinolinila, quinazolinila, piridopiridila, benzoxazinila, quinoxalinila, cromenila, cromanila, isocromanila, ftalazinila e carbolinila).

[0021] O termo “heteroarila”, refere-se a um radical aromático monocíclico ou policíclico de 5 a 12 átomos de carbono tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados dentre N, O, e S, com os átomos do anel restantes sendo C. Um ou dois átomos de carbono do anel podem estar substituídos com um grupo carbonila. Exemplos de tais grupos incluem, mas não são limitados a, pirimidinila, piridila, indoila, quinolinila, piridon-2-ila, isoquinolinila, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolinila, tienila, furanila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirazolidinila, pirazinila, piridazinila, tianaftila, benzofuranila, isobenzofuranila, oxi-indolila, isoindolila, indazolila, indolinila, 7-azaindolila, benzopiranila, cumarinila, isocumarinila, isoquinolinila, naftridinila, cinolinila, quinazolinila, piridopiridila, benzoxazinila, quinoxalinila, cromenila, cromanila, isocromanila, ftalazinila e semelhantes.

[0022] O grupo heteroarila descrito acima pode estar substituído independentemente com um, dois, ou três substituintes, com o entendimento

de que os ditos substituintes não estão, por sua vez, adicionalmente substituídos a não ser que seja indicado de outro modo nos Exemplos ou nas reivindicações abaixo. Estes substituintes podem opcionalmente formar um anel com o grupo heteroarila ao qual estão conectados. Os substituintes podem incluir, por exemplo: grupos contendo carbono como alquila, arila, arilalquila (*por exemplo*, fenila substituída e não substituída, benzila substituída e não substituída); átomos de halogênio e grupos contendo halogênio como haloalquila (*por exemplo*, trifluorometila); grupos contendo oxigênio como álcoois (*por exemplo*, hidroxila, hidroxialquila, aril(hidroxil)alquila), éteres (*por exemplo*, alcoxila, ariloxila, alcoxialquila, ariloxialquila), aldeídos (*por exemplo*, carboxaldeído), cetonas (*por exemplo*, alquilcarbonila, alquilcarbonilalquila, arilcarbonila, arilalquilcarbonila, arilcarbonilalquila), ácidos (*por exemplo*, carboxila, carboxialquila), derivados de ácido como (*por exemplo*, alcoxycarbonila, alcoxycarbonilalquila, alquilcarboniloxila, alquilcarboniloxialquila), amidas (*por exemplo*, aminocarbonila, monoalquilaminocarbonila ou dialquilaminocarbonila, aminocarbonilalquila, monoalquilaminocarbonilalquila ou dialquilaminocarbonilalquila, arilaminocarbonila), carbamatos (*por exemplo*, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, aminocarboniloxila, monoalquilaminocarboniloxila ou dialquilaminocarboniloxila, arilaminocarboniloxila) e ureias (*por exemplo*, monoalquilaminocarbonilamino ou dialquilaminocarbonilamino ou arilaminocarbonilamino); grupos contendo nitrogênio como amins (*por exemplo*, amino, monoalquilamino ou dialquilamino, aminoalquila, monoalquilamino ou dialquilaminoalquila), azidas, nitrilas (*por exemplo*, ciano, cianoalquila), nitro; compostos contendo enxofre como tióis, tioéteres, sulfóxidos e sulfonas (*por exemplo*, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquiltioalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, ariltio, arilsulfinila, arilsulfonila, ariltioalquila, arilsulfinilalquila, arilsulfonilalquila); e grupos heterocíclicos contendo um ou

mais heteroátomos, (*por exemplo*, tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, aziridinila, azetidínila, pirrolidinila, pirrolinila, imidazolidinila, imidazolinila, pirazolidinila, tetra-hidrofuranila, piranila, pironila, piridila, pirazinila, piridazinila, piperidila, hexa-hidroazepinila, piperazinila, morfolinila, tianaftila, benzofuranila, isobenzofuranila, indolila, oxi-indolila, isoindolila, indazolila, indolinila, 7-azaindolila, benzopiranila, cumarinila, isocumarinila, quinolinila, isoquinolinila, naftridinila, cinolinila, quinazolinila, piridopiridila, benzoxazinila, quinoxalinila, cromenila, cromanila, isocromanila, ftalazinila, benzotiazolila e carbolinila).

[0023] Como aqui usado, o termo “alcoxila (ou alcoxi)” significa alquil-O-; e “alcanoíla (ou alcanoil)” significa alquil-CO-. Os grupos substituintes alcoxila (ou alcoxi) ou grupos substituintes contendo alcoxila (ou alcoxi) podem estar substituídos com, por exemplo, um ou mais grupos alquila, com o entendimento de que os ditos substituintes não estão, por sua vez, adicionalmente substituídos a não ser que seja indicado de outro modo nos Exemplos ou nas reivindicações abaixo.

[0024] Como aqui usado, o termo “halogênio” significa um radical flúor, cloro, bromo ou iodo, preferencialmente um radical flúor, cloro ou bromo, e mais preferencialmente um radical flúor ou cloro.

[0025] Os compostos de fórmula I podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir sob a forma de enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros como, por exemplo, racematos, diaestereoisômeros opticamente puros, misturas de diaestereoisômeros, racematos diaestereoisoméricos ou misturas de racematos diaestereoisoméricos. As formas opticamente ativas podem ser obtidas por exemplo por resolução dos racematos, por síntese assimétrica ou cromatografia assimétrica (cromatografia com um eluente ou adsorvente quiral). A invenção abrange todas estas formas.

[0026] Como aqui usado, o termo “sal farmaceuticamente aceitável” significa qualquer sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I. Os sais podem ser preparados a partir de ácidos farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos e de bases farmaceuticamente aceitáveis não tóxicas incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos e bases inorgânicas e orgânicas. Tais ácidos incluem, por exemplo, acético, benzenossulfônico, benzoico, canforossulfônico, cítrico, etanossulfônico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glicônico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, oxálico, pamoico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, *p*-toluenossulfônico e semelhantes. São particularmente preferidos os ácidos fumárico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, sulfúrico e metanossulfônico. Os sais de base aceitáveis incluem sais de metais alcalinos (*por exemplo*, de sódio, de potássio), sais de metais alcalino-terrosos (*por exemplo*, de cálcio, de magnésio) e sais de alumínio.

[0027] Na prática do método da presente invenção, uma quantidade eficaz de qualquer um dentre os compostos desta invenção ou de qualquer uma combinação de quaisquer dentre os compostos desta invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, é administrado(a) via um dos métodos habituais e aceitáveis conhecidos na técnica, quer individualmente quer em combinação. Os compostos ou as composições podem, portanto, ser administrados oralmente (*por exemplo*, cavidade bucal), sublingualmente, parenteralmente (*por exemplo*, intramuscularmente, intravenosamente ou subcutaneamente), retalmente (*por exemplo*, por supositórios ou lavagem), transdermicamente (*por exemplo*, eletroporação da pele) ou por inalação (*por exemplo*, por aerossol), e sob a forma de dosagens sólidas, líquidas ou gasosas, incluindo comprimidos e suspensões. A administração pode ser conduzida em uma forma de dosagem unitária individual com terapia contínua ou em uma terapia de dose única *ad libitum*. A composição

terapêutica pode estar, também, sob a forma de uma emulsão ou dispersão oleosa juntamente com um sal lipofílico como sal de ácido pamoico, ou sob a forma de uma composição biodegradável de liberação prolongada para administração subcutânea ou intramuscular.

[0028] Os carreadores farmacêuticos úteis para a preparação das composições aqui, podem ser sólidos, líquidos ou gases. Portanto, as composições podem se apresentar sob a forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, supositórios, pós, formulações entericamente revestidas ou outras formulações (*por exemplo*, com ligação a resinas de troca iônica ou embaladas em vesículas de lipídeo-proteína), formulações de liberação prolongada, soluções, suspensões, elixires, aerossóis, e semelhantes. O carreador pode ser selecionado de vários óleos incluindo aqueles originados de petróleo, de origem animal, vegetal ou sintética, *por exemplo*, óleo de amendoim, óleo mineral, óleo de gergelim, e semelhantes. Água, solução salina, dextrose aquosa, e glicóis são carreadores líquidos preferidos, particularmente (quando isotônicos com o sangue) para soluções injetáveis. Por exemplo, as formulações para administração intravenosa compreendem soluções aquosas estéreis do(s) ingrediente(s) ativo(s) que são preparadas por dissolução do(s) ingrediente(s) ativo(s) sólido(s) em água para produzir uma solução aquosa, tornando a solução estéril. Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem amido, celulose, talco, glicose, lactose, talco, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica, estearato de magnésio, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, cloreto de sódio, leite desnatado em pó, glicerol, glicol propilênico, água, etanol, e semelhantes. As composições podem ser submetidas aos aditivos farmacêuticos convencionais como conservantes, agentes estabilizadores, agentes umectantes ou emulsificantes, sais para ajuste da pressão osmótica, agentes tamponantes e semelhantes. Os carreadores farmacêuticos adequados e a formulação deles são descritos em **Remington's Pharmaceutical Sciences** de autoria de E. W. Martin. Tais

composições conterão, em cada caso, uma quantidade eficaz do composto ativo juntamente com um carreador adequado de modo a preparar a forma de dosagem apropriada para a administração adequada ao paciente recipiente.

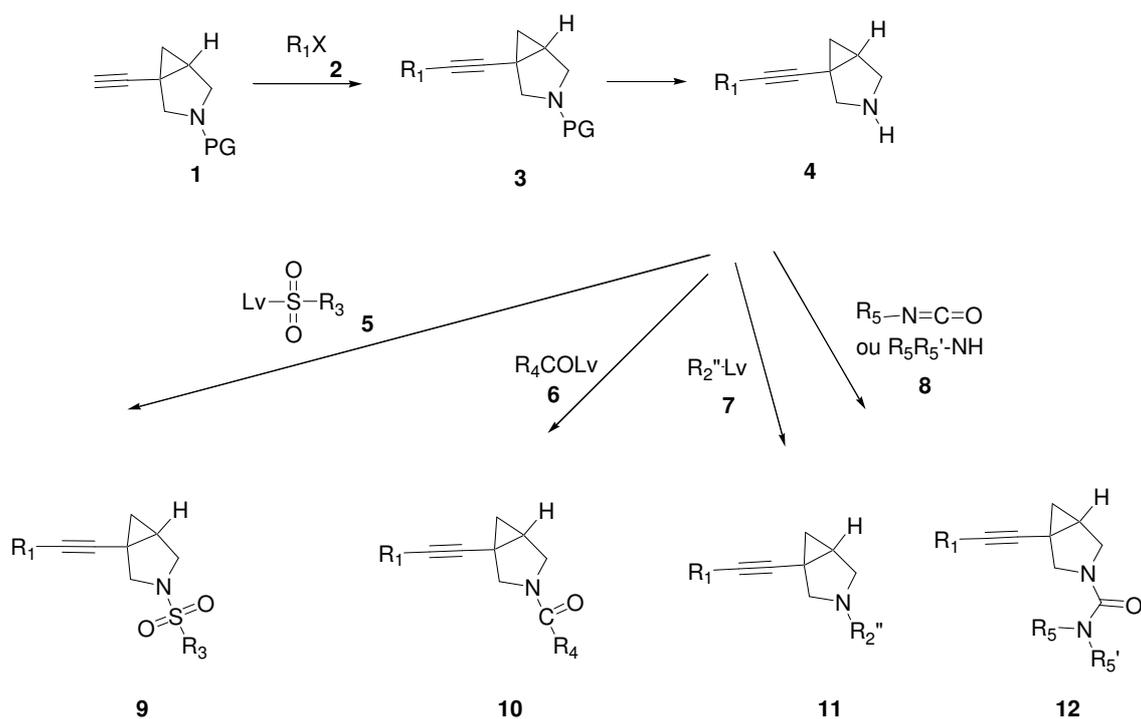
[0029] A dose de um composto da presente invenção depende de numerosos fatores, como, por exemplo, a maneira de administração, a idade e o peso corporal do indivíduo, a condição do indivíduo a ser tratada, e em última análise será decidida pelo médico ou veterinário atendente. Uma tal quantidade do composto ativo conforme determinada pelo médico ou veterinário atendente é aqui, e nas reivindicações, denominada uma “quantidade terapêuticamente eficaz”. Por exemplo, a dose de um composto da presente invenção está tipicamente dentro da faixa de cerca de 1 mg a cerca de 1.000 mg por dia. Preferencialmente, a quantidade terapêuticamente eficaz é uma quantidade de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg por dia.

[0030] Será reconhecido, que os compostos de fórmula geral I nesta invenção podem ser derivatizados a partir dos grupos funcionais para fornecer derivados que são capazes de converterem-se, de volta, no composto parental *in vivo*. Derivados fisiologicamente aceitáveis e metabolicamente lábeis, que são capazes de produzir os compostos parentais de fórmula geral I *in vivo* estão, outrossim, dentro do escopo desta invenção.

[0031] Os compostos da presente invenção podem ser preparados começando-se com materiais de partida comercialmente disponíveis e utilizando técnicas ou procedimentos de síntese gerais conhecidas(os) por aquelas pessoas versadas na técnica. Os produtos químicos podem ser comprados junto a companhias como, por exemplo Aldrich, Argonaut Technologies, VWR e Lancaster.

[0032] Os compostos de fórmula I podem ser preparados pelos seguintes Esquemas de Reações Gerais:

Esquema 1



[0033] No Esquema 1, o composto de fórmula 1, em que PG é um grupo protetor, por exemplo um grupo 1,1-dimetiletoxicarbonila (Boc), é conhecido como um intermediário comum, e a preparação do composto 1 será descrita no Esquema 3.

[0034] A reação de compostos 1 e 2 para formar o alquino 3 pode ser realizada por acoplamento de Sonogashira do alquino 1 com o halo-hidrocarboneto 2 em um solvente inerte adequado, por exemplo THF, pela adição de Pd(PPh₃)₂Cl₂, Et₃N e CuI, então a mistura de reação é aquecida por micro-ondas a uma temperatura média, por exemplo 90 °C, após a reação ser completada, o composto 3 recém-formado pode ser isolado usando técnicas convencionais, por exemplo, por inativação da reação com uma solução aquosa seguida por extração dos produtos em um solvente orgânico, lavagem com salmoura, secagem e cromatografia em gel de sílica, se necessário (Sonogashira, K. (2002), "Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides", *J. Organomet. Chem.* 653: 46-49; King, A. O.; Yasuda, N. (2004), "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling

Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals Organometallics in Process Chemistry”, *Top. Organomet. Chem.* **6**: 205-245).

[0035] As condições para a remoção do grupo protetor em **3** para fornecer o composto de estrutura **4**, dependerá da escolha específica do grupo protetor utilizado. Os químicos orgânicos versados estão familiarizados com os vários grupos protetores potenciais e os vários procedimentos para a remoção deles. Sob esse aspecto, pode ser útil a referência a um compêndio de grupos protetores como Wuts, P.G. e Greene, T. W., *Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., citado acima. Em uma implementação conveniente, um grupo Boc ((1,1-dimetiletoxi)carbonila) pode ser usado. Neste caso, sua remoção para fornecer um composto de estrutura **4** pode ser facilmente realizada pelo tratamento com um ácido, por exemplo ácido trifluoroacético (TFA) em um solvente adequado, por exemplo diclorometano seguido por um procedimento de separação e purificação convencional.

[0036] Transformação adicional dos compostos de estrutura **4** em compostos da invenção dependerá do composto alvo específico desejado. No caso no qual a introdução de um grupo sulfonila é desejada para fornecer um composto de estrutura **8**, um composto de estrutura **4** pode ser tratado com um derivado de sulfonila ativado **5** em que Lv é um grupo de saída, por exemplo, um cloreto. Tais transformações são, em geral, realizadas na presença de uma base orgânica ou inorgânica, por exemplo trimetilamina (TEA) em um solvente adequado como diclorometano. Os químicos orgânicos versados estarão familiarizados com o escopo de reações gerais e serão capazes de escolher as condições apropriadas para o composto alvo de interesse.

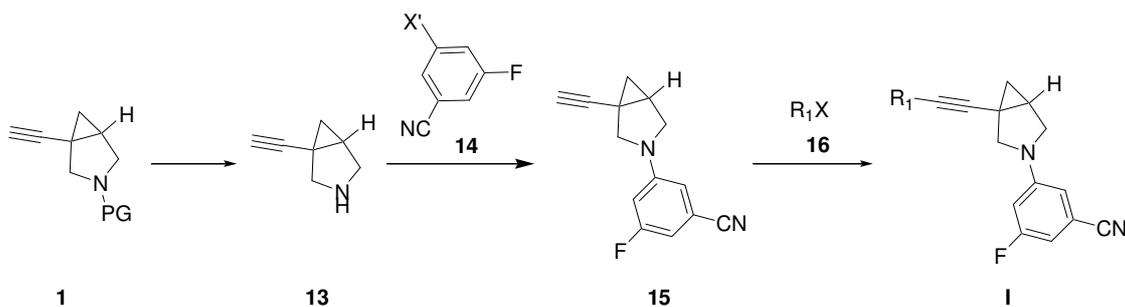
[0037] No caso no qual uma amida ou um carbamato da estrutura **9** é desejada(o) (R₄ = arila, heteroarila, alquila, alcoxila, ou arilalcoxila), um composto de estrutura **4** pode ser tratado com um derivado de éster ativado **6** em que Lv é um grupo de saída adequado para reações de acilação, por exemplo um átomo de halogênio como um cloreto. Tais reações podem ser

realizadas sob uma ampla variedade de condições conhecidas pelos químicos orgânicos versados. Em um conjunto de condições, um cloreto de ácido **6**, em que Lv é cloreto pode ser permitido reagir com a amina **4** em um solvente inerte como diclorometano a uma temperatura adequada, por exemplo temperatura ambiente na presença de base, por exemplo TEA seguido por um procedimento de separação e purificação convencional envolvendo inativação com uma solução aquosa, extração do produto em um solvente orgânico, secagem, evaporação e opcionalmente, purificação cromatográfica do resíduo.

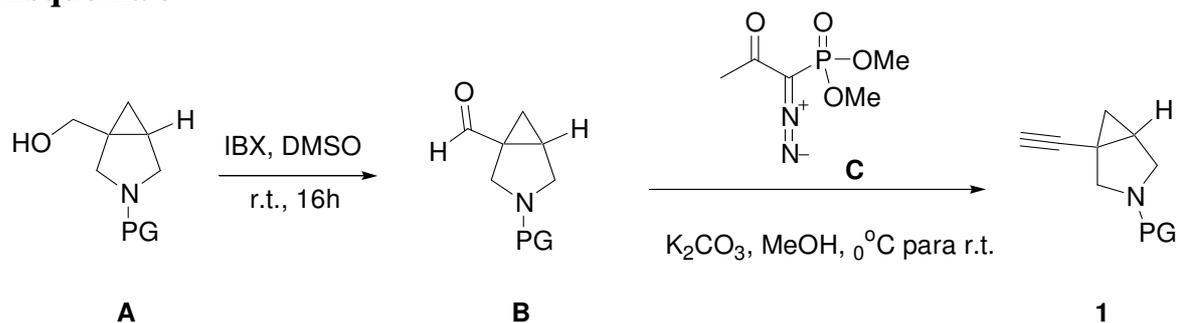
[0038] No caso de o composto desejado ser um derivado de N-arila ou N-heteroarila de estrutura **11**, um composto de estrutura **4** pode ser reagido com um composto de estrutura **7** em que Lv representa um grupo de saída adequado para a participação em uma reação de Buchwald ou reação de acoplamento de Chan-Lam e R₂” representa um R₂ da invenção e incorpora funcionalidade que pode ser transformada em um R₂ da invenção mediante manipulação dos substituintes e grupos protetores após a reação de acoplamento. Os grupos típicos incluem, iodeto, brometo e cloreto. As reações tipicamente são realizadas na presença de uma base, que pode ser uma base forte como LiHMDS ou uma base mais fraca como Cs₂CO₃ na presença de um catalisador de paládio e um ligante adequado. A seleção da base, do solvente e do ligante para uma transformação desejada específica pode ser orientada pela literatura anterior (Surry, D. S. e Buchwald, S. L, *Chem. Sci.* 2011, 2: 27-50; D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winteres, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39: 2933-2936). Para porções arila e heteroarila com grupos de saída elevadamente reativos, por exemplo 2-fluoropiridina, uma reação direta entre aquele composto e o composto **4** na presença de uma base adequada, por exemplo carbonato de potássio a uma temperatura elevada, por exemplo 90-130 °C pode afetar sua transformação em um composto de estrutura **11**.

[0039] No caso de o composto desejado ser o derivado de ureia de estrutura **12** (R_5 = arila, heteroarila, alquila C_1 - C_4 -, trifluorometilalquila, R_5' = hidrogênio, alquila C_1 - C_4 -, em que R_5 , R_5' e o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados podem ser combinados para formar um azacicloalcano), composto de estrutura **4** pode ser tratado com isocianato na presença de base, por exemplo TEA, ou tratado com amina na presença de CDI, para obter o composto de estrutura **12** desejado (Johnson Douglas S., Ahn Kay, Kesten Suzanne, *et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009, 19(10):2865-2869; Satoshi Sasaki, Nobuo Cho, Yoshi Nara, *et al. J. Med. Chem.* 2003, 46 (1): 113-124),

Esquema 2



[0040] O método para a preparação de compostos de fórmula **I** (para R_2 =3-ciano-5-fluorofenila) é mostrado no Esquema 2. Os compostos **1** conforme descritos no Esquema 1 pela desproteção para fornecer o alquino **13**, podem, então, ser submetidos à reação de acoplamento de Buchwald com o composto **14** em que X' é halogênio, como iodeto, brometo e cloro para fornecer o composto **15**. Os compostos **15** e **16** são submetidos a uma reação de acoplamento de Sonogashira (Sonogashira, K., “Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp^2 -carbon halides”, *J. Organomet. Chem.* 2002, 653: 46-49) para fornecer os compostos de fórmula **I** (para R_2 =3-ciano-5-fluorofenila).

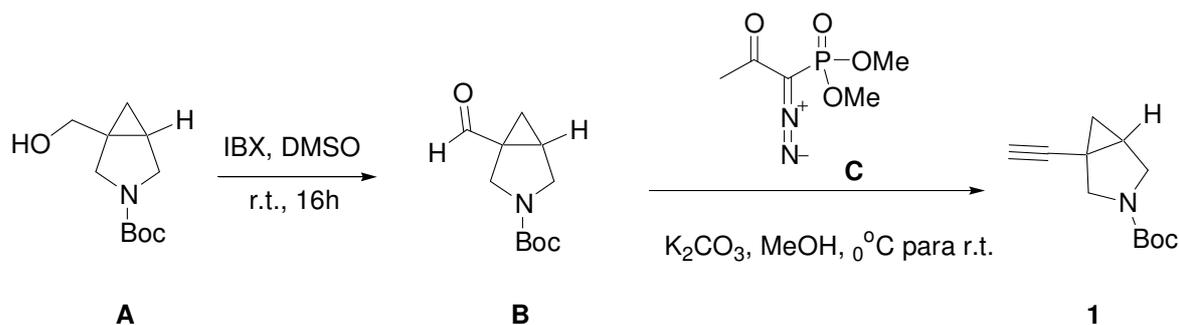
Esquema 3

[0041] O procedimento para a preparação do composto **1** é mostrado no Esquema 3. O composto **A** está comercialmente disponível junto à Wuxi AppTech, o tratamento de **A** com um oxidante apropriado, como IBX em um solvente inerte DMSO, por exemplo, fornece o aldeído **B** (Frigerio, M.; Santadostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7272). A reação de **B** com o Reagente de Bestmann-Ohirat (1-diazo-2-oxopropil)-fosfonato de dimetila mediante a homologação de Seyferth-Gilbert na presença de base como carbonato de potássio em um solvente como metanol produz os compostos desejados de fórmula **1** (S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett*, 1996, 521-522; Ohira, S. *Synthetic Commun.* 1989, 19: 561-564).

[0042] A invenção será agora descrita em detalhes nos Exemplos abaixo, que são pretendidos apenas como uma ilustração e não limitam o escopo da invenção.

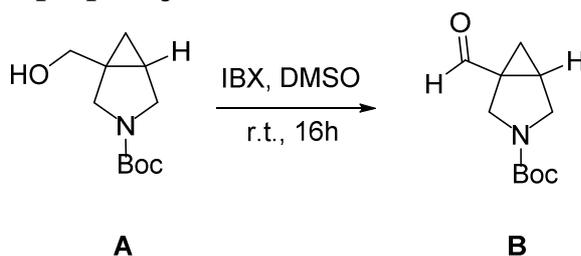
EXEMPLOS**Exemplo 1**

Preparação de 1-etinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butila:



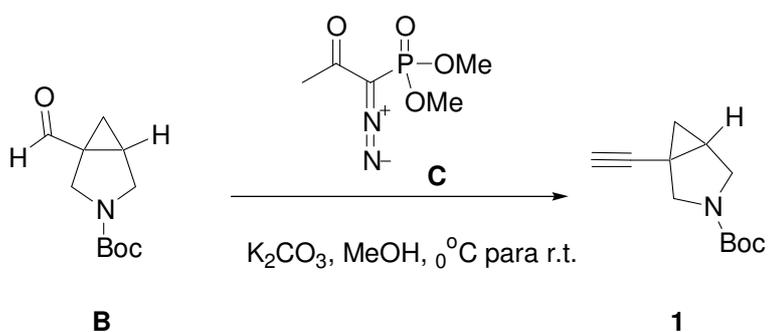
Seção experimental:

Procedimento para a preparação de B:



[0043] A uma solução de composto **A** (3,50 g, 16,4 mmol) em DMSO (30 mL) foi adicionado IBX (6,89 g, 24,6 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. CCF (Cromatografia em Camada Fina) indicou que o composto **A** foi consumido completamente. A suspensão branca foi diluída com EA (Acetato de Etila) (50 mL), filtrada através de camada de Celite. O filtro foi lavado com solução saturada de NaHCO_3 (50 mL), então com solução saturada de Na_2SO_3 (50 mL) (teste com papel de KI, negativo), salmoura (50 mL), a solução foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto **B** (2,95 g, rendimento: 85%) foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

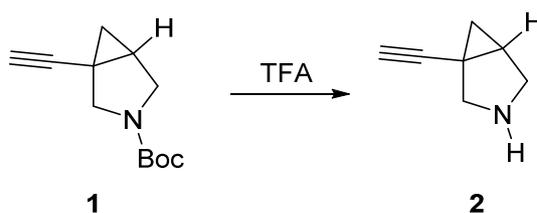
Procedimento para a preparação de 1:



[0044] A uma solução de composto **B** (2,95 g, 13,9 mmol) em MeOH (30mL) foi adicionado K_2CO_3 (5,79 g, 41,8 mmol), e então **C** (4,83 g, 25,1 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. CCF indicou que o composto **B** foi consumido completamente e uma nova mancha formou. A mistura de reação foi diluída com DCM (50 mL) e H_2O (40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (60 mL), secadas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto **1** (2,70 g, rendimento: 93%).

Exemplo 2

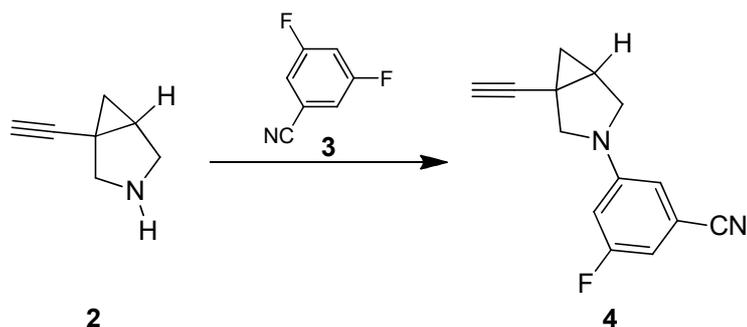
Procedimento para a preparação de 1-etinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



[0045] A uma solução de **1** (2,0 g, 9,65 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado TFA (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora., LCMS (Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa) mostrou que **1** foi consumido completamente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeOH, então a solução foi neutralizada para pH 8 a 9 por resina básica, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto bruto **2** (1,0 g, bruto), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 3

Preparação de 3-(1-etinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-5-fluorobenzonitrila:



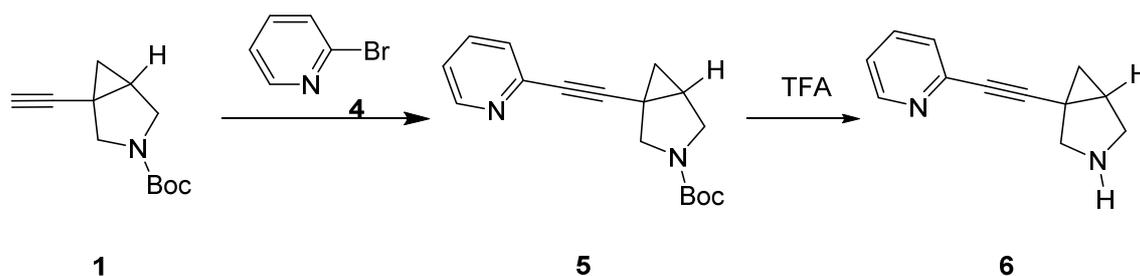
Seção experimental:

Procedimento para a preparação de 4:

[0046] A uma solução de **2** (1,0 g, 9,33 mmol) e **3** (1,5 g, 11,2 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado K_2CO_3 (2,5 g, 18,6 mmol). A mistura foi agitada a 110 °C durante 16 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (20 mL) e a solução foi extraída com EA (30 mL x 3), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo, que foi purificado por HPLC-preparativa (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Preparativa) para produzir o produto **4** (450 mg, rendimento: 21%).

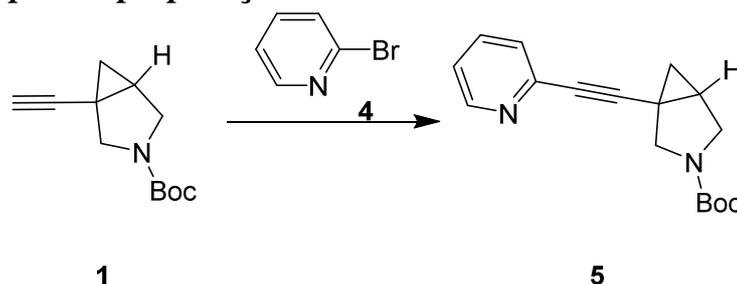
Exemplo 4

Preparação de 1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

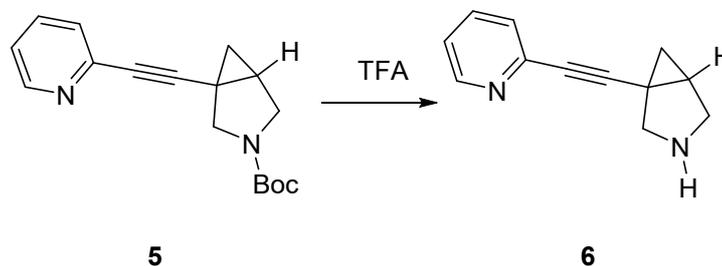
Procedimento para a preparação de 5:



[0047] Uma mistura de **1** (640,00 mg, 3,09 mmol), **4** (732,33 mg, 4,64 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (216,89 mg, 309,00 μmol), Et₃N (625,35 mg, 6,18 mmol) e CuI (58,85 mg, 309,00 μmol) foi recolhida para dentro de um tubo de micro-ondas em THF (20 mL). O tubo vedado foi desgaseificado com N₂ duas vezes e então aquecido a 90 °C durante 1 hora sob micro-ondas. CCF mostrou que o material de partida foi consumido. Após o esfriamento para a temperatura ambiente, EA (20 mL) e água (20 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EA (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, concentradas sob vácuo para produzir o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto **5** (800,00 mg, rendimento: 91,05%).

LCMS: *m/z*, 285 (M+H)⁺.

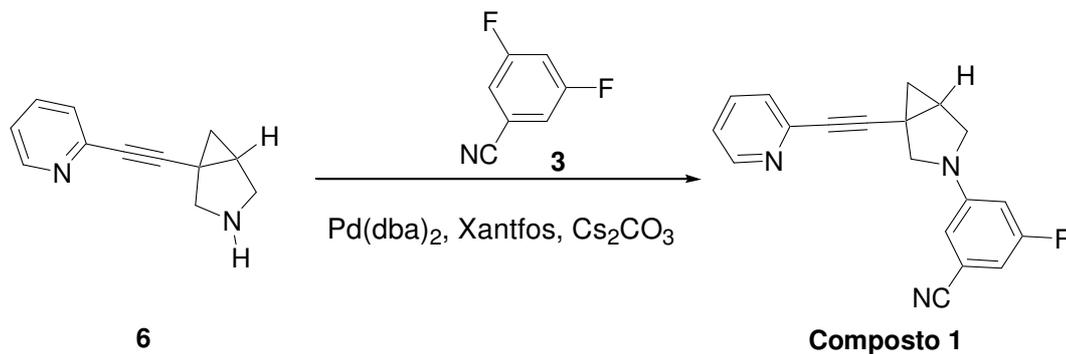
Procedimento para a preparação de 6:



[0048] A uma mistura de **5** (700,00 mg, 2,46 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado TFA (4 mL) em uma porção à temperatura ambiente, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. LCMS mostrou que a reação estava completa. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida a 50 °C. O resíduo foi derramado em solução saturada de NaHCO₃ (50 mL) e a solução foi agitada durante 10 min. A fase aquosa foi extraída com EA (30 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura saturada (30 mL x 1), secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo para produzir o produto **6** (400,00 mg, rendimento: 88,26%).

Composto Exemplificador 1

Preparação de 3-fluoro-5-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0] hexan-3-il)benzonnitrila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 1:

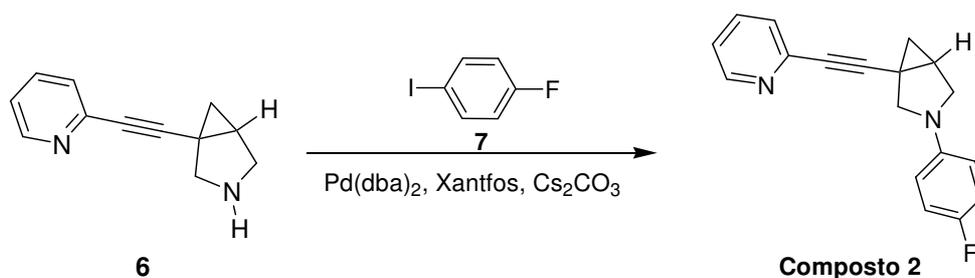
A uma mistura de **6** (400,00 mg, 2,17 mmol) e **3** (868,04 mg, 4,34 mmol) em tolueno (20 mL) foram adicionados Pd(dba)₂ (124,84 mg, 217,00 μmol), Cs₂CO₃ (1,41 g, 4,34 mmol) e Xantfos (125,62 mg, 217,00 μmol) em uma porção à temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. A mistura foi então aquecida a 110 °C e a solução foi agitada durante 18 horas. LCMS mostrou que a reação estava completa. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida a 60 °C. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o **Composto 1** (292,00 mg, rendimento: 44,06%).

LCMS: *m/z*, 304 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,54 (d, *J* = 4,65 Hz, 1 H), 7,63 (td, *J* = 7,76, 1,59 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 7,09, 5,38 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,38-6,45 (m, 1 H), 3,72 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H), 3,41 a 3,54 (m, 3H), 2,19 (dt, *J* = 8,31, 4,40 Hz, 1 H), 1,43 (dd, *J* = 8,07, 4,89 Hz, 1 H), 0,98 (t, *J* = 5,01 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 2

Preparação de 3-(4-fluorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0] hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 2:

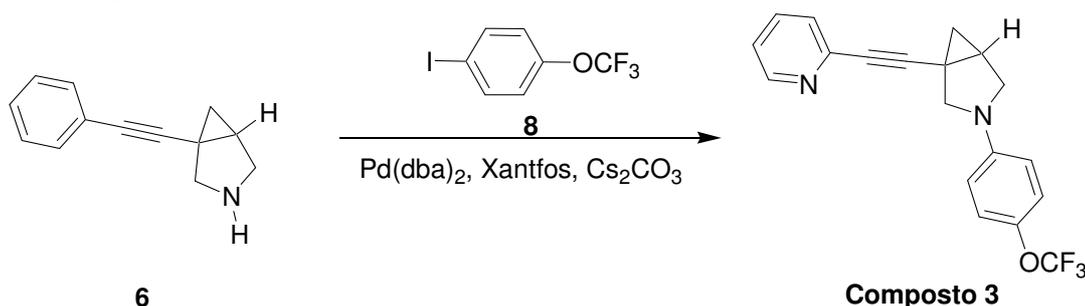
[0049] A uma mistura de **6** (100,00 mg, 542,77 μmol) e **7** (361,49 mg, 1,63 mmol) em tolueno (5,00 mL) foram adicionados Pd(dba)₂ (31,21 mg, 54,28 μmol), Cs₂CO₃ (353,69 mg, 1,09 mmol) e Xantfos (31,41 mg, 54,28 μmol) em uma porção à temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. A mistura foi então aquecida para 110 °C e a solução foi agitada durante 18 horas. LCMS mostrou que a reação estava completa. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida a 60 °C. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 2** (15,00 mg, rendimento: 9,72%).

LCMS: m/z , 279 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,48 (d, $J = 4,85$ Hz, 1 H), 7,56 (td, $J = 7,72, 1,76$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 7,94$ Hz, 1 H), 7,09-7,17 (m, 1 H), 6,86 (t, $J = 8,71$ Hz, 2 H), 6,37-6,47 (m, 2 H), 3,69 (d, $J = 8,60$ Hz, 1 H), 3,48 (d, $J = 8,82$ Hz, 1 H), 3,19-3,35 (m, 2 H), 2,07 (dt, $J = 8,21, 4,38$ Hz, 1 H), 1,27 (dd, $J = 8,05, 4,52$ Hz, 1 H), 1,05 (t, $J = 4,63$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 3

Preparação de 1-(piridin-2-iletinil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3-azabicciclo[3.1.0] hexano:

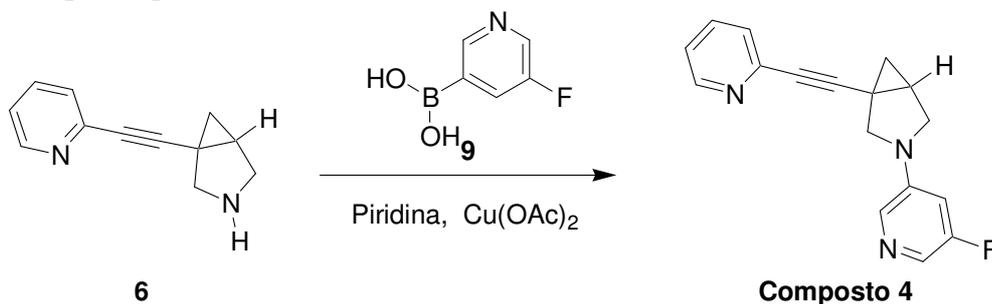


Seção experimental:**Procedimento para a preparação de composto 3:**

A uma mistura de **6** (100,00 mg, 542,77 μmol) e **8** (299,73 mg, 1,09 mmol) em tolueno (5,00 mL) foram adicionados Pd(dba)₂ (31,21 mg, 54,28 μmol), Cs₂CO₃ (353,69 mg, 1,09 mmol) e Xantfos (31,41 mg, 54,28 μmol) em uma porção à temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. A mistura foi então aquecida para 110 °C e a solução foi agitada durante 18 horas. LCMS mostrou que a reação estava completa. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida a 60 °C. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 3** (8,00 mg, rendimento: 4,36%).

LCMS: *m/z*, 345 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 8,54 (d, *J* = 4,85 Hz, 1 H), 7,63 (td, *J* = 7,72, 1,76 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 7,06, 5,51 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J* = 8,60 Hz, 2 H), 6,51 (d, *J* = 9,26 Hz, 2 H), 3,76 (d, *J* = 8,82 Hz, 1 H), 3,55 (d, *J* = 9,04 Hz, 1 H), 3,32-3,46 (m, 2 H), 2,10-2,19 (m, 1 H), 1,36 (dd, *J* = 8,05, 4,52 Hz, 1 H), 1,05 (t, *J* = 4,63 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 4**Preparação de 3-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicclo[3.1.0] hexano:****Seção experimental:****Procedimento para a preparação de composto 4:**

[0050] A uma mistura de **6** (100,00 mg, 542,77 μmol) e **9** (152,96 mg, 1,09 mmol) em DCM (20 mL), foram adicionados Cu(OAc)₂ (197,17 mg, 1,09 mmol) e Piridina (128,80 mg, 1,63 mmol) em uma porção à temperatura

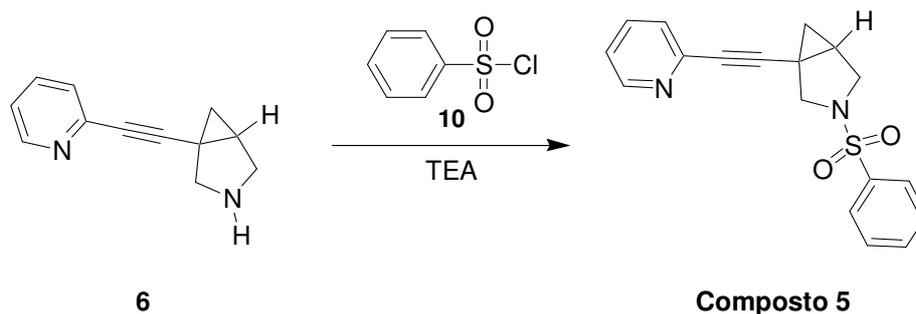
ambiente ao ar livre. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. CCF mostrou que a reação estava completa. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por CCF-preparativa seguida por purificação por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 4** (30,00 mg, rendimento: 19,64%).

LCMS: m/z , 280,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,55-8,54 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,64-7,61 (m, 1 H), 7,40-7,38 (m, 1 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 6,54-6,51 (m, 1 H), 3,78-3,76 (m, 1 H), 3,57-3,55 (m, 1 H), 3,48-3,45 (m, 2 H), 2,20-2,18 (m, 1 H), 1,44-1,40 (m, 1 H), 1,04-1,01 (m, 1 H).

Composto Exemplificador 5

Preparação de 3-(fenilsulfonyl)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 5:

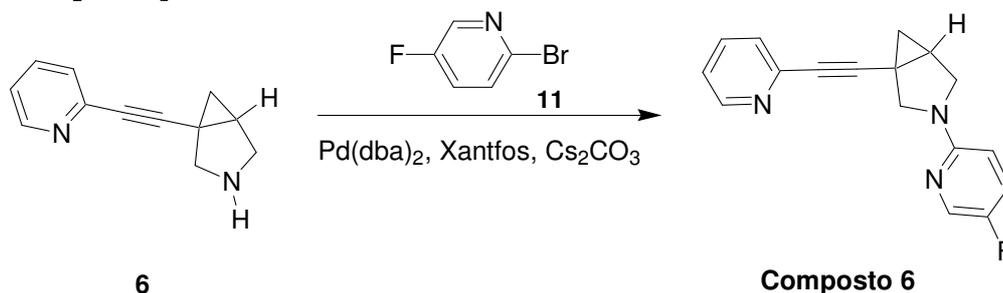
[0051] A uma mistura de **6** (150,00 mg, 814,16 μ mol) e TEA (247,15 mg, 2,44 mol) em DCM (15 mL), foi adicionado **10** (287,59 mg, 1,63 mmol) por gotejamento à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. LCMS mostrou que a reação estava completa. A mistura foi inativada com água (10mL), a fase aquosa foi extraída com DCM (20 mL x 2). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura saturada (5 mL), secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto **Composto 5** (100,00 mg, rendimento: 33,51%).

LCMS: m/z , 325,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,51-8,49 (m, 1 H), 7,80-7,79 (m, 2 H), 7,63-7,54 (m, 4 H), 7,33-7,31 (m, 1 H), 7,20-7,18 (m, 1 H), 3,76-3,74 (m, 1 H), 3,60-3,58 (m, 1 H), 3,18-3,12 (m, 2 H), 1,90-1,88 (m, 1 H), 1,23-1,20 (m, 1 H), 1,14-1,11 (m, 1 H).

Composto Exemplificador 6

Preparação de 3-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabiciclo[3.1.0] hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 6:

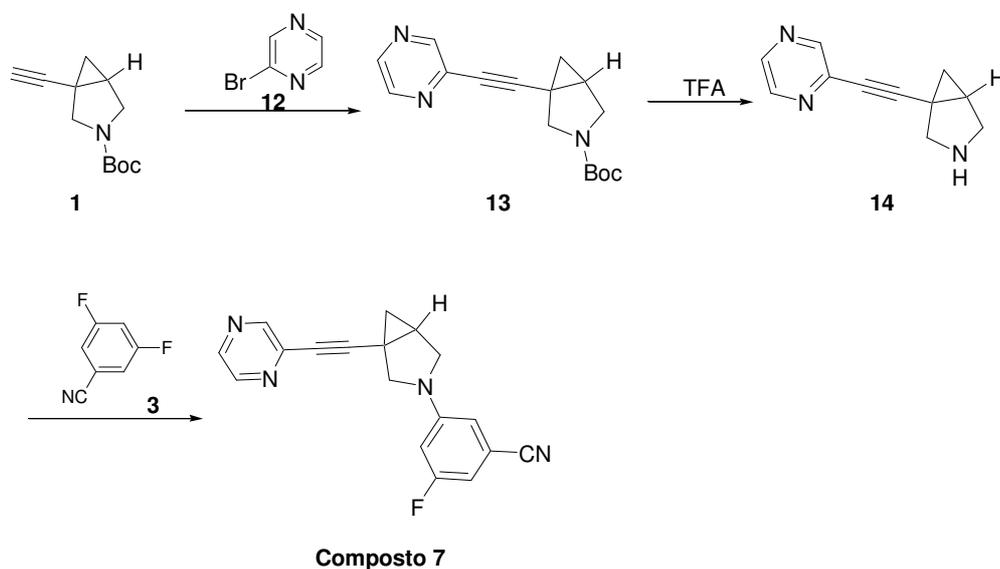
Uma mistura de **6** (100,00 mg, 542,77 μ mol), **11** (191,04 mg, 1,09 mmol), Xantfos (31,41 mg, 54,28 μ mol), Cs₂CO₃ (530,54 mg, 1,63 mmol) e Pd(dba)₂ (31,21 mg, 54,28 μ mol) foi recolhida para dentro de um tubo de micro-ondas em tolueno (8 mL). O tubo vedado foi aquecido a 130 °C durante 1 hora sob micro-ondas. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente, após o esfriamento para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por CCF-preparativa seguida por purificação por HPLC-preparativa para produzir o **Composto 6** (17,00 mg, rendimento: 5,10%).

LCMS: m/z , 280,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,54-8,53 (m, 1 H), 8,01-7,99 (m, 1 H), 7,64-7,62 (m, 1 H), 7,39-7,37 (m, 1 H), 7,23-7,20 (m, 2H), 6,31-6,28 (m, 1 H), 3,92-3,89 (m, 1 H), 3,75-3,72 (m, 1 H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 1 H), 1,39-1,36 (m, 1 H), 1,02-1,00 (m, 1 H).

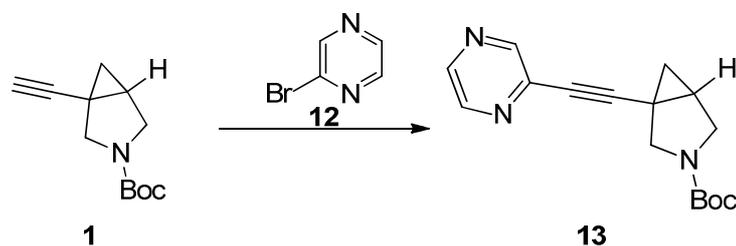
Composto Exemplificador 7

Preparação de 3-fluoro-5-(1-(pirazin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0] hexan-3-il)benzonitrila:



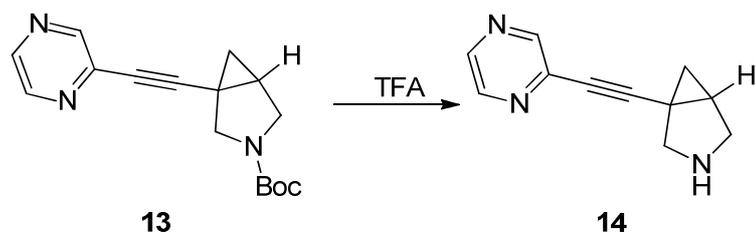
Seção experimental:

Procedimento para a preparação de 13:



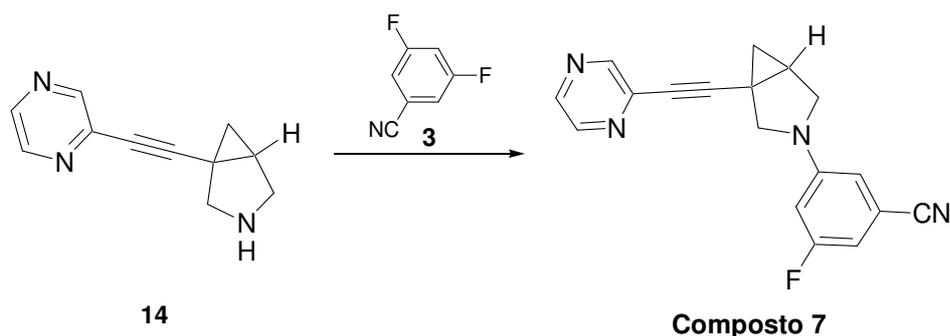
[0052] A uma solução de **1** (300,00 mg, 1,45 mmol) e **12** (345,16 mg, 2,17 mmol) em THF (5 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50,80 mg, 72,37 μmol), TEA (439,38 mg, 4,34 mmol) e CuI (27,57 mg, 144,74 μmol) foram adicionados, a mistura de reação foi recolhida para dentro de um tubo de micro-ondas. O tubo vedado foi aquecido a 90 °C durante 1 hora sob micro-ondas. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente, a mistura de reação foi diluída com EA (10 mL), lavada com salmoura (5 mL), secada com Na₂SO₄ anidro, concentrada sob vácuo para produzir o produto bruto que foi purificado por HPLC-preparativa (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Preparativa) para produzir o produto **13** (300,00 mg, rendimento: 72,41%).

Procedimento para a preparação de 14:



[0053] Composto **13** (300,00 mg, 1,05 mmol) foi dissolvido em TFA (1 mL) e DCM (5 mL), a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, CCF mostrou que a reação estava completa. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi basicificado pela adição de solução aq. 15% de NaOH (10 mL), a solução foi extraída com EA (10 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL), secada com Na₂SO₄ anidro, e concentrada até a secura para produzir o produto **14** (160,00 mg, bruto), que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Procedimento para a preparação de composto 7:



[0054] Uma mistura de **3** (160,00 mg, 863,84 μ mol), **14** (320,06 mg, 1,30 mmol), Pd(dba)₂ (49,67 mg, 86,38 μ mol), Cs₂CO₃ (844,37 mg, 2,59 mmol) e Xantfos (41,18 mg, 86,38 μ mol) foi recolhida para dentro de um tubo de micro-ondas em tolueno (4 mL). O tubo vedado foi aquecido a 120 °C durante 1 hora sob micro-ondas. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. Após o esfriamento para a temperatura ambiente, EA (10 mL) e água (10 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EA (5 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, concentradas sob vácuo para

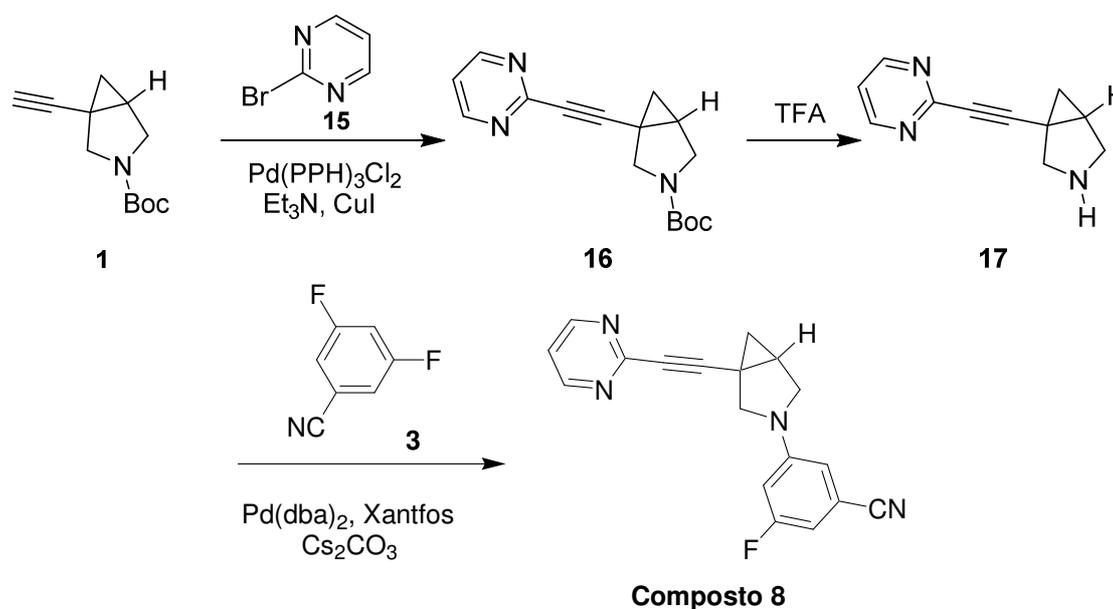
produzir o produto bruto que foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto **Composto 7** (85,00 mg, rendimento: 32,33%).

LCMS: m/z , 305,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,06 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 1,48 (dd, $J = 5,2, 8,0$ Hz, 1 H), 2,25 (t, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 3,48-3,53 (m, 3 H), 3,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 6,44 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,47 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H).

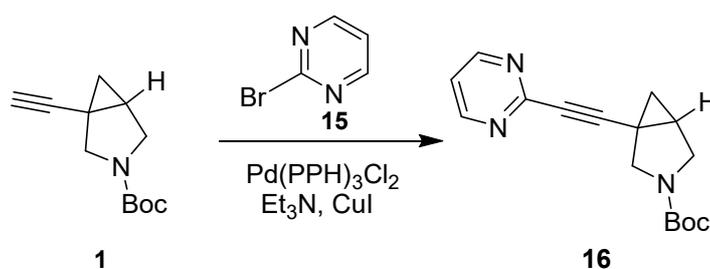
Composto Exemplificador 8

Preparação de 3-fluoro-5-(1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0] hexan-3-il)benzonitrila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de 16:

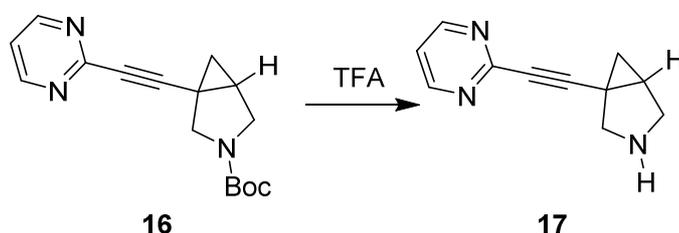


[0055] Uma mistura de **1** (300,00 mg, 1,45 mmol), **15** (460,21 mg, 2,89 mmol), CuI (27,57 mg, 144,74 μmol), TEA (439,38 mg, 4,34 mmol) e

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50,80 mg, 72,37 μmol ,) foi recolhida para dentro de um tubo de micro-ondas em THF (10 mL). O tubo vedado foi aquecido a 90 °C durante 1 hora sob micro-ondas. LCMS mostrou que o material de partida foi consumido completamente. Após o esfriamento para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica para produzir o produto **16** (300,00 mg, rendimento: 61,89%).

LCMS: m/z , 230,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

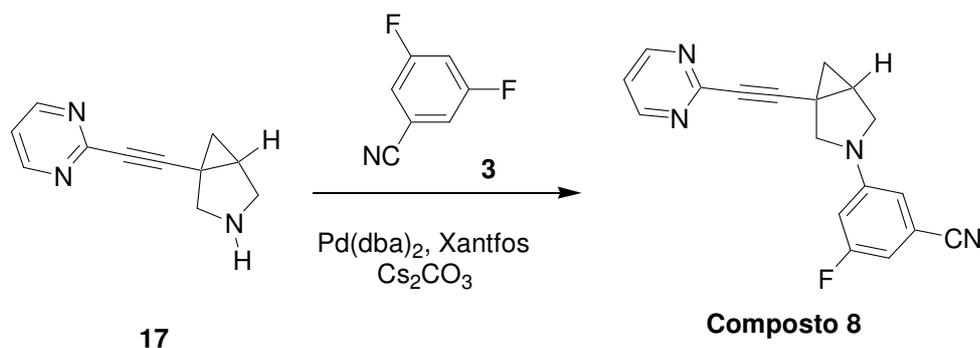
Procedimento para a preparação de 17:



[0056] A uma solução de **16** (250,00 mg, 876,15 μmol) em DCM (4,5 mL), foi adicionado TFA (1,5 mL) em uma porção à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. LCMS mostrou que a reação estava completa. À mistura de reação foi adicionada solução saturada de Na_2CO_3 (3 mL). A fase aquosa foi extraída com DCM (20 mL x 3). A fase orgânica combinada foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob vácuo para produzir o produto **17** (150,00 mg, bruto).

LCMS: m/z , 186,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Procedimento para a preparação de composto 8:



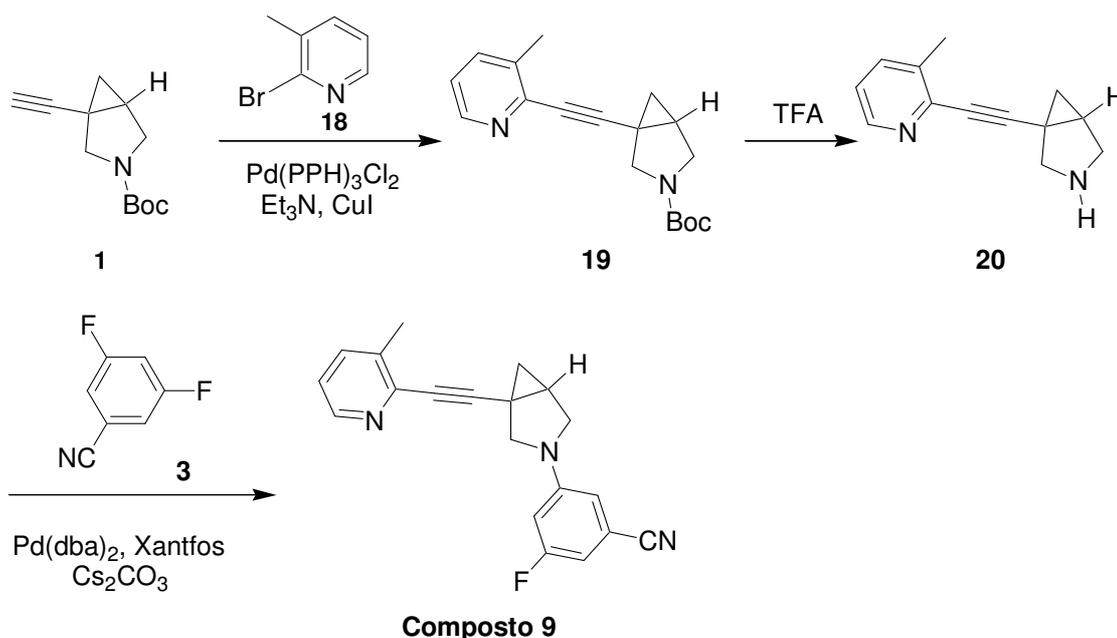
[0057] Uma mistura de **17** (150,00 mg, 809,85 μmol), **3** (400,08 mg, 1,62 mmol), Xantfos (46,86 mg, 80,98 μmol), Cs_2CO_3 (791,59 mg, 2,43 mmol) e $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (46,57 mg, 80,98 μmol) foi recolhida para dentro de um tubo de micro-ondas em tolueno (8 mL). O tubo vedado foi aquecido a 110 °C durante 1 hora sob micro-ondas. LCMS mostrou que o material de partida foi consumido completamente, após o esfriamento para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto **Composto 8** (30,00 mg, rendimento: 12,15%).

LCMS: m/z , 305,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,71-8,69 (m, 1 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 6,68-6,66 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,43-6,40 (m, 1 H), 3,75-3,73 (m, 1 H), 3,54-3,52 (m, 2 H), 3,46-3,44 (m, 1 H), 2,29-2,25 (m, 1 H), 1,53-1,49 (m, 1 H), 1,05-1,02 (m, 1 H).

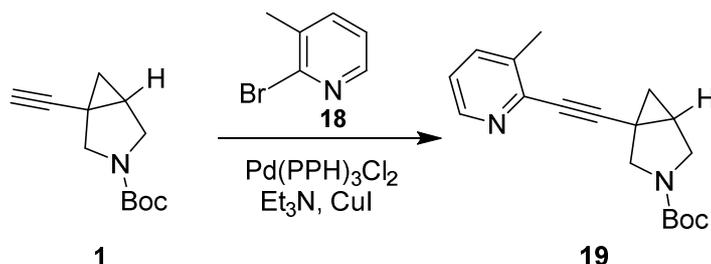
Composto Exemplificador 9

Preparação de 3-fluoro-5-(1-((3-metilpiridin-2-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzonitrila:



Seção experimental:

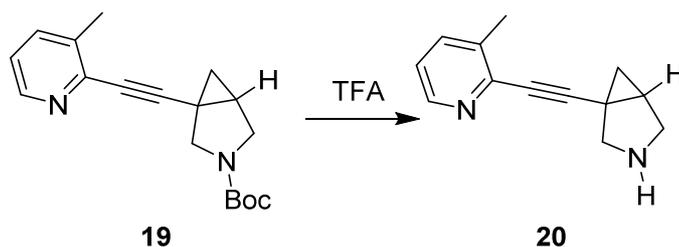
Procedimento para a preparação de 19:



[0058] Uma mistura de **1** (500,00 mg, 2,41 mmol), **18** (539,46 mg, 3,14 mmol), CuI (22,97 mg, 120,62 μmol), Et₃N (732,31 mg, 7,24 mmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (84,66 mg, 120,62 μmol) foi recolhida para dentro de um tubo de micro-ondas em THF (8 mL). O tubo vedado foi aquecido a 95 °C durante 1 hora sob micro-ondas. LCMS mostrou que o material de partida foi consumido completamente e o composto do título foi detectado. Após o esfriamento para a temperatura ambiente, EA (80 mL) e solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (20 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EA (40 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, concentradas sob vácuo para produzir o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto **19** (600,00 mg, rendimento: 83,44%).

LCMS: m/z , 299,1 (M+H)⁺.

Procedimento para a preparação de 20:

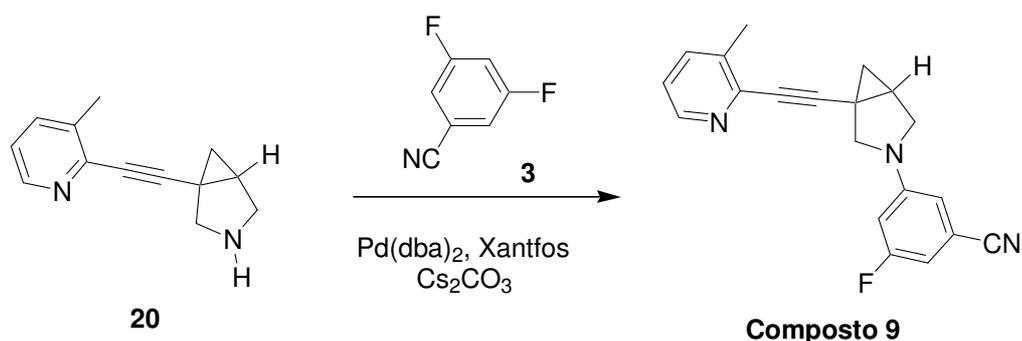


[0059] A uma solução de **19** (350,00 mg, 1,17 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado TFA (1 mL) à temperatura ambiente, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. LCMS mostrou que o material de partida foi consumido completamente e o composto do título foi detectado, então, a mistura de reação foi concentrada até a secura e diluída com água (10 mL). A fase aquosa foi basificada com solução aquosa saturada de NaHCO₃

até pH = 7, a camada aquosa foi extraída com EA (40 mL x 2), a camada orgânica foi lavada com salmoura (20 mL), secada com Na₂SO₄ anidro e evaporada sob vácuo para produzir o produto **20** (200,24 mg, bruto).

LCMS: *m/z*, 199,2 (M+H)⁺.

Procedimento para a preparação de composto 9:

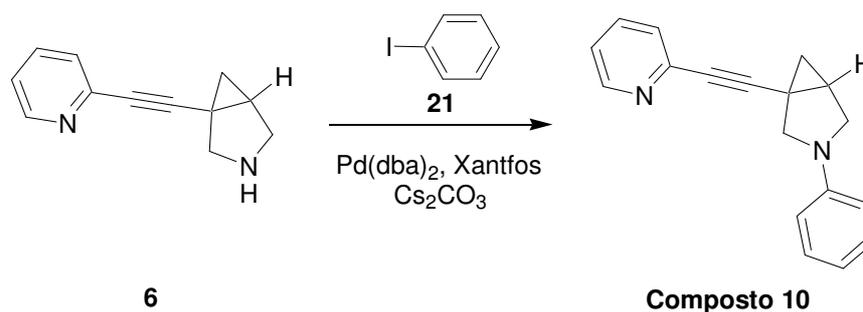


[0060] Uma mistura de **20** (150,00 mg, 756,58 μmol), **3** (224,26 mg, 907,90 μmol), Xantfos (3,61 mg, 7,57 μmol), Cs₂CO₃ (739,53 mg, 2,27 mmol) e Pd(dba)₂ (4,35 mg, 7,57 μmol) foi recolhida para dentro de um tubo de micro-ondas em DMF (8 mL). O tubo vedado foi aquecido a 120 °C durante 1 hora sob micro-ondas. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. Após o esfriamento para a temperatura ambiente, EA (80 mL) e solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (20 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EA (60 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, concentradas sob pressão reduzida para produzir o produto bruto, que foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto **Composto 9** (59,00 mg, rendimento: 24,42%).

LCMS: *m/z*, 318,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,38 (d, *J* = 4,19 Hz, 1 H), 7,51-7,47 (m, 1 H), 7,15-7,12 (m, 1 H), 6,68-6,62 (m, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,45-6,41 (m, 1 H), 3,77-3,74 (m, 1 H), 3,42-3,58 (m, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,14-2,25 (m, 1 H), 1,38-1,51 (m, 1 H), 1,00 (t, *J* = 4,96 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 10

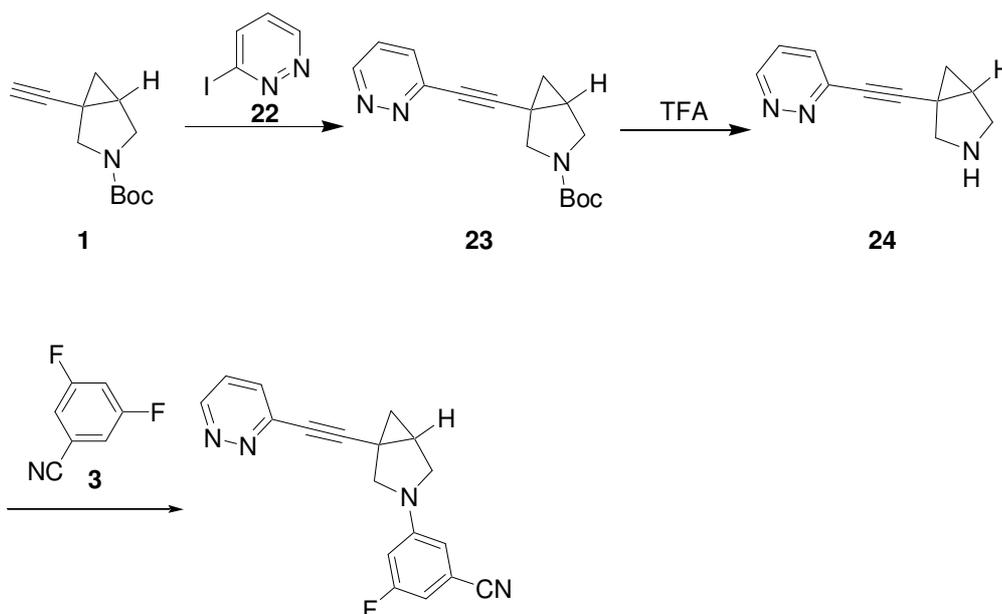
Preparação de 3-fenil-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:**Seção experimental:****Procedimento para a preparação de composto 10:**

[0061] A uma mistura de **6** (100,00 mg, 542,77 μmol) e **21** (110,73 mg, 542,77 μmol) em tolueno (5 mL) foram adicionados Pd(dba)₂ (31,21 mg, 54,28 μmol), Cs₂CO₃ (353,69 mg, 1,09 mmol) e Xantfos (31,41 mg, 54,28 μmol) em uma porção à temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. A mistura foi então aquecida para 110 °C e a solução foi agitada durante 18 horas. LCMS mostrou que a reação estava completa. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida a 60 °C. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto **Composto 10** (9,00 mg, rendimento: 6,14%).

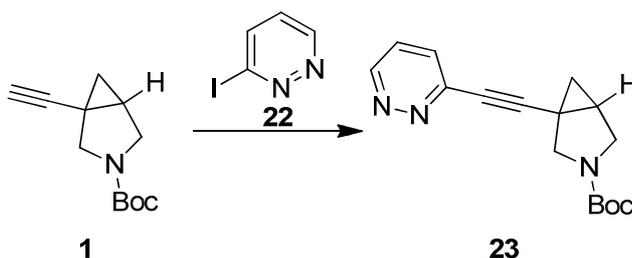
LCMS: m/z , 261,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,54 (d, $J = 4,41$ Hz, 1 H), 7,55-7,69 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,21 (d, $J = 7,72$ Hz, 3 H), 6,72 (t, $J = 7,28$ Hz, 1 H), 6,57 (d, $J = 8,16$ Hz, 2 H), 3,80 (d, $J = 8,82$ Hz, 1 H), 3,59 (d, $J = 9,26$ Hz, 1 H), 3,31 a 3,46 (m, 2 H), 2,10-2,18 (m, 1 H), 1,34 (dd, $J = 8,05, 4,52$ Hz, 1 H), 1,08 (t, $J = 4,63$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 11**Preparação de 3-fluoro-5-(1-(piridazin-3-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzonnitrila:**



Composto 11

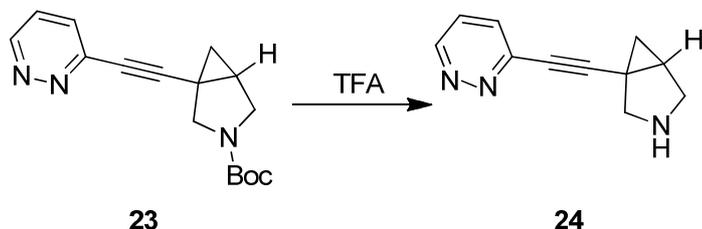
Seção experimental:**Procedimento para a preparação de 23:**

[0062] Uma mistura de **1** (300,54 mg, 1,45 mmol), **22** (448,01 mg, 2,17 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (101,78 mg, 145,00 μmol), Et₃N (293,45 mg, 2,90 mmol) e CuI (27,62 mg, 145,00 μmol) foi recolhida para dentro de um tubo de micro-ondas em THF (10 mL). O tubo vedado foi desgaseificado com N₂ duas vezes e então aquecido a 90 °C durante 1 hora sob micro-ondas. CCF mostrou que o material de partida foi consumido. Após o esfriamento para a temperatura ambiente, EA (60 mL) e água (60 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com EA (60 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (60 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, concentradas sob vácuo para produzir o produto bruto, que foi

purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto **23** (220,00 mg, rendimento: 53,17%).

LCMS: m/z , 286,1 (M+H)⁺.

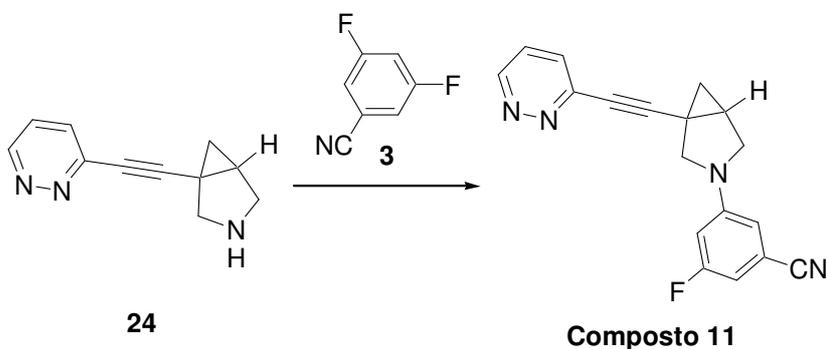
Procedimento para a preparação de 24:



[0063] A uma mistura de **23** (220,00 mg, 771,01 μmol) em DCM (8 mL) foi adicionado TFA (2 mL) em uma porção à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. LCMS mostrou que a reação estava completa. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida a 50 °C. O resíduo foi derramado em solução saturada de NaHCO_3 (30 mL) e a solução foi agitada durante 2 min. A fase aquosa foi extraída com EA (20 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura saturada (20 mL x 1), secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob vácuo para produzir o produto **24** (100,00 mg, bruto).

LCMS: m/z , 186,1 (M+H)⁺.

Procedimento para a preparação de composto 11:



[0064] A uma mistura de **24** (80,00 mg, 431,92 μmol) e **3** (160,03 mg, 647,88 μmol) em tolueno (5 mL) foram adicionados $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (24,84 mg, 43,19 μmol), Cs_2CO_3 (281,46 mg, 863,84 μmol) e Xantfos (24,99 mg, 43,19 μmol) em uma porção à temperatura ambiente sob atmosfera de N_2 . A mistura

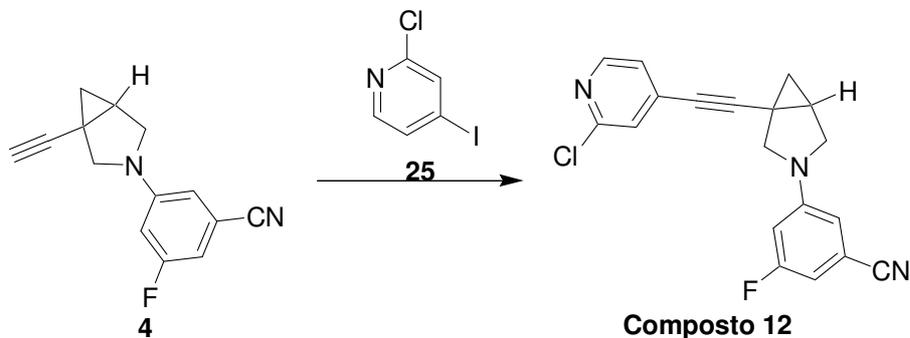
foi então aquecida para 110 °C e agitada durante 1 hora. CCF mostrou que a reação estava completa. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida a 60 °C para produzir o resíduo, que foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 11** (3,40 mg, rendimento: 2,53%).

LCMS: m/z , 305,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,05 (dd, $J = 5,01, 1,59$ Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 1 H), 7,37 (dd, $J = 8,44, 5,01$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,34-6,40 (m, 1 H), 3,67-3,74 (m, 1 H), 3,47 (s, 3 H), 2,20 (dt, $J = 8,31, 4,40$ Hz, 1 H), 1,44 (dd, $J = 8,19, 5,01$ Hz, 1 H), 1,00 (t, $J = 5,01$ Hz, 1 H).

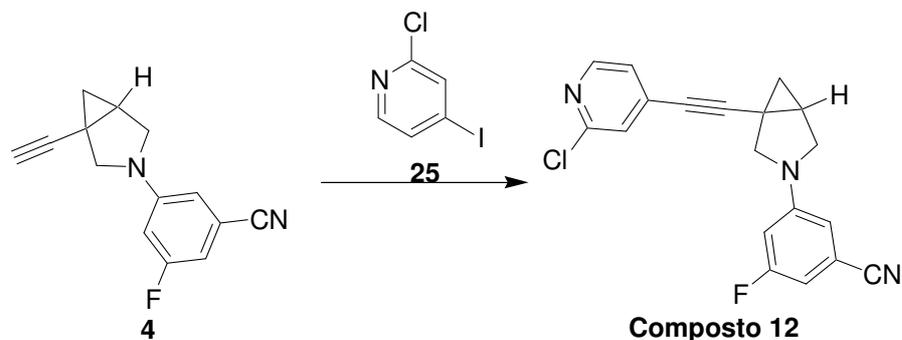
Composto Exemplificador 12

Preparação de composto 3-(1-((2-cloropiridin-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-5-fluorobenzonitrila:



Seção experimental

Procedimento para a preparação de composto 12:



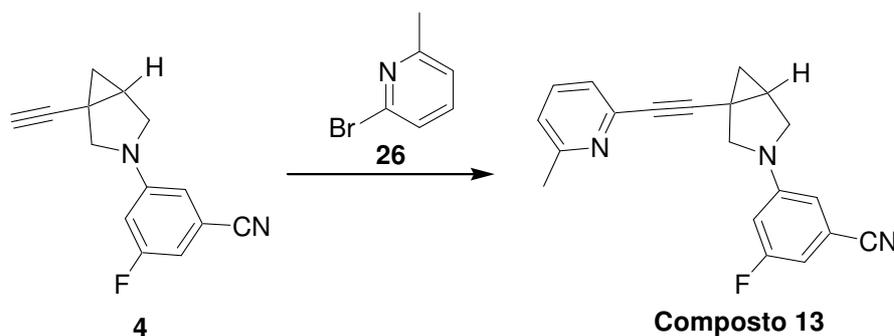
[0065] Uma mistura de composto **4** (30,0 mg, 132,6 μmol), **25** (31,7 mg, 132,6 μmol), CuI (2,5 mg, 13,2 μmol), PPh₃ (3,4 mg, 13,2 μmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4,6 mg, 6,63 μmol) em TEA (12 mL) e THF (12 mL) foi desgaseificada e purgada com N₂ 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 35~40 °C durante 16 horas sob atmosfera de N₂. LCMS mostrou que **4** foi consumido completamente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 12** (15 mg, rendimento: 33%).

LCMS: m/z , 337,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,10 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,5 (s, 1 H), 6,37 (dt, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 3,67 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,48(m, 3 H), 2,14(m, 1 H), 1,36 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 0,99 (t, $J = 10$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 13

Preparação de 3-fluoro-5-(1-((6-metilpiridin-2-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoni-trila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 13:

[0066] Uma mistura de composto **4** (70,0 mg, 309 μmol), **26** (53,0 mg, 309 μmol), CuI (5,8 mg, 30,9 μmol), PPh₃ (8,1 mg, 30,9 μmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10,8 mg, 15,4 μmol) em TEA (1 mL) e THF (1 mL) foi desgaseificada e purgada com N₂ 3 vezes, e então a mistura foi agitada à temperatura ambiente

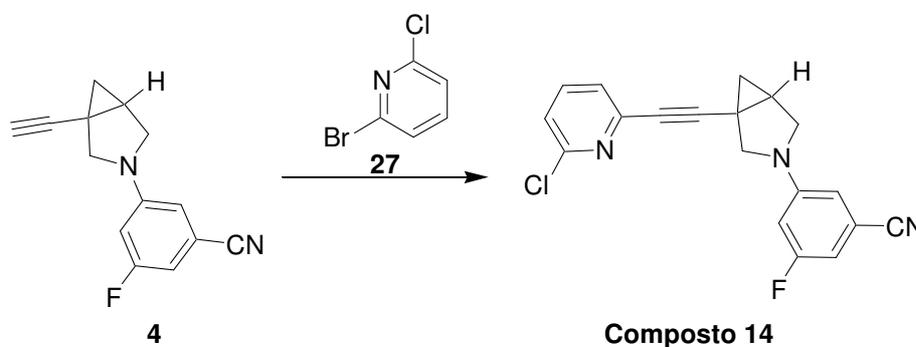
for 1hr sob atmosfera de N₂. LCMS mostrou que **4** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (10 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (15 mL) e a solução foi extraída com EA (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl (20 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 13** (23 mg, rendimento: 23%).

LCMS: m/z , 317,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,57 (s, 1 H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,45 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 3,75 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,55 (m, 3 H), 2,85 (s, 3 H), 2,23 (s, 1 H), 1,48 (s, 1 H), 1,01 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 14

Preparação de 3-(1-(6-cloropiridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-5-fluorobenzonitrila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 14:

[0067] Uma mistura de composto **4** (80,0 mg, 353 μ mol), **27** (68,0 mg, 353 μ mol), CuI (6,7 mg, 35,3 μ mol), PPh₃ (9,2 mg, 35,3 μ mol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12,4 mg, 17,6 μ mol) em TEA (1 mL) e THF (1 mL) foi degaseificada e purgada com N₂ 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 35~40 °C durante 16 horas sob atmosfera de N₂. LCMS mostrou que **4** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (10 mL)

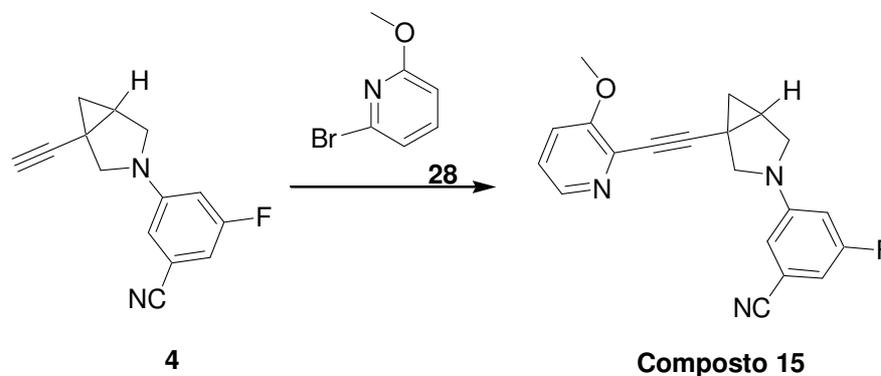
à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (15 mL) e a solução foi extraída com EA (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 14** (26 mg, rendimento: 21%).

LCMS: m/z , 337,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,57 (t, J = 16 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 18 Hz, 2 H), 6,71 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,46 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,76 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,56 (m, 3H), 2,25 (m, 1 H), 1,48 (m, 1 H), 1,04 (t, J = 10 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 15

Preparação de 3-fluoro-5-(1-((6-metoxipiridin-2-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzotrila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 15:

[0068] Uma mistura de composto **4** (80,0 mg, 353 μ mol), **28** (66,4 mg, 353 μ mol), CuI (6,7 mg, 35,3 μ mol), PPh₃ (9,2 mg, 35,3 μ mol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12,4 mg, 17,6 μ mol) em TEA (1 mL) e THF (1 mL) foi degaseificada e purgada com N₂ 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 35~40 °C durante 16 horas sob atmosfera de N₂. LCMS mostrou que **4** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (10 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (15 mL) e a solução foi

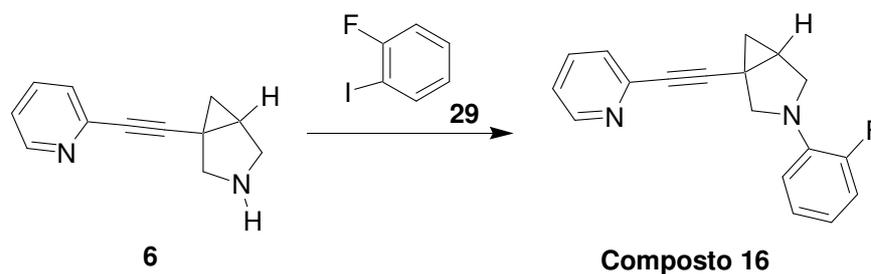
extraída com EA (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 15** (15,0, rendimento: 12%).

LCMS: m/z , 333,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,55 (t, $J = 15,6$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 6,73 (t, $J = 19,6$ Hz, 2H), 6,58 (s, 1 H), 6,46 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,55 (m, 3 H), 2,25 (m, 1 H), 1,49 (t, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 1,02 (t, $J = 10$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 16

Preparação de 3-(2-fluorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 16:

[0069] Uma mistura de **6** (60,0 mg, 325 μ mol), **29** (72,3 mg, 325 μ mol), Cs₂CO₃ (212,0 mg, 651 μ mol), Xantfos (18,8 mg, 32,5 μ mol) e Pd₂(dba)₃ (29,8 mg, 32,5 μ mol) em dioxano (4 mL) foi desgaseificada e purgada com N₂ 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 2 horas sob atmosfera de N₂. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (10 mL) e a solução foi extraída com EA (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para

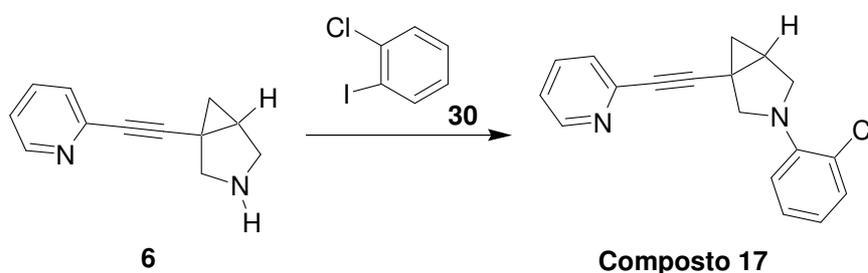
produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 16** (30 mg, rendimento: 33%).

LCMS: m/z , 304,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,48 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 6,69 (m, 2 H), 3,86 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 2,01 (m, 1 H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H).

Composto Exemplificador 17

Preparação de 3-(2-clorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 17:

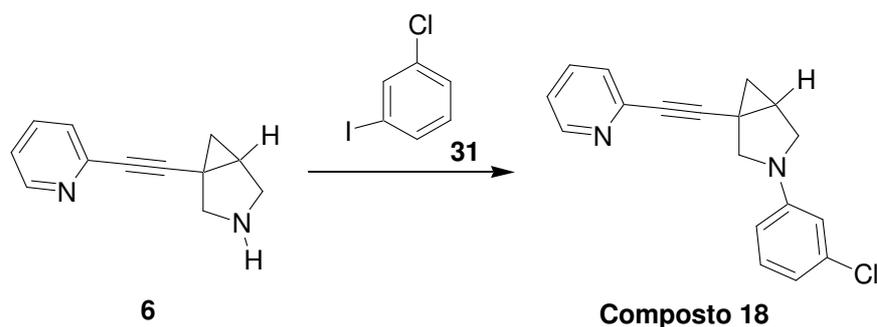
[0070] Uma mistura de composto **6** (100 mg, 542 μmol), **30** (129 mg, 542 μmol), Cs₂CO₃ (353 mg, 1,09 mmol), Xantfos (31,4 mg, 54,2 μmol) e Pd₂(dba)₃ (49,7 mg, 54,2 μmol) em dioxano (1 mL) foi desgaseificada e purgada com N₂ 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas sob atmosfera de N₂. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (15 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (30 mL) e a solução foi extraída com EA (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 17** (33 mg, rendimento: 20%).

LCMS: m/z , 278,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,55 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 6,96 (m, 2 H), 3,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,76 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,33 (m, 2 H), 2,03 (m, 1 H), 1,50 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 1,20 (m, 1 H).

Composto Exemplificador 18

Preparação de 3-(3-clorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 18:

[0071] Uma mistura de composto **6** (80 mg, 434 μmol), **31** (103 mg, 434 μmol), Cs₂CO₃ (282 mg, 868 μmol), Xantfos (24,1 mg, 43,4 μmol) e Pd₂(dba)₃ (39,7 mg, 43,4 μmol) em dioxano (4 mL) foi desgaseificada e purgada com N₂ 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas sob atmosfera de N₂. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (10 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (10 mL) e a solução foi extraída com EA (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 18** (34 mg, rendimento: 26%).

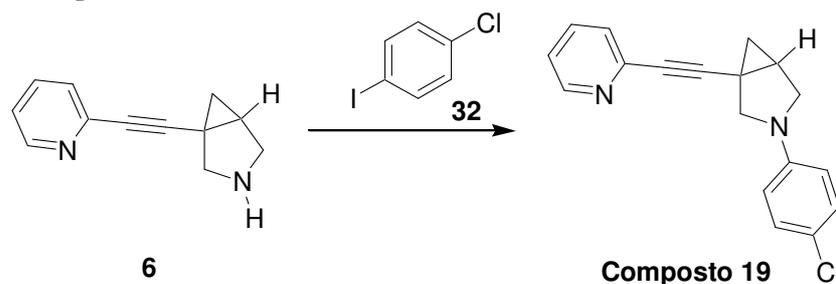
LCMS: *m/z*, 294,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,48 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,06 (t, *J* = 16 Hz, 1 H), 6,62 (d, *J* =

8 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,37 (m, 1 H), 3,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,48 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 1,32 (m, 1 H), 0,97 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 19

Preparação de 3-(4-clorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 19:

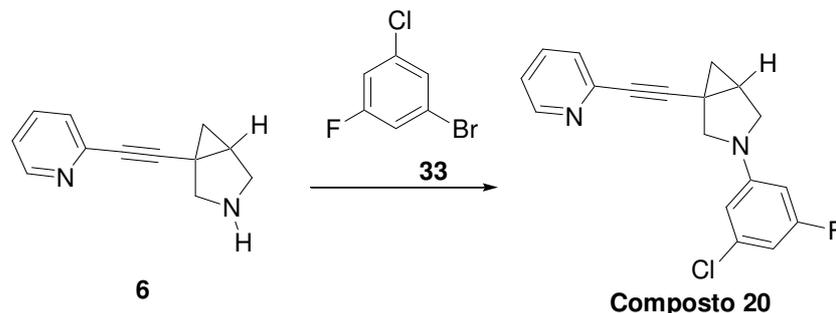
[0072] Uma mistura de **6** (100 mg, 542 μ mol), **32** (129 mg, 542 μ mol), Cs_2CO_3 (353 mg, 1,09 mmol), Xantfos (31,4 mg, 54,2 μ mol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (49,7 mg, 54,2 μ mol) em dioxano (4 mL) foi desgaseificada e purgada com N_2 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas sob atmosfera de N_2 . LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (15 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (15 mL) e a solução foi extraída com EA (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 19** (43 mg, rendimento: 26%).

LCMS: m/z , 294,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl_3): δ ppm 8,58 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,24 (m, 3H), 6,51 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,44 (m, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 1,40 (m, 1 H), 1,10 (t, $J = 9,2$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 20

Preparação de 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 20:

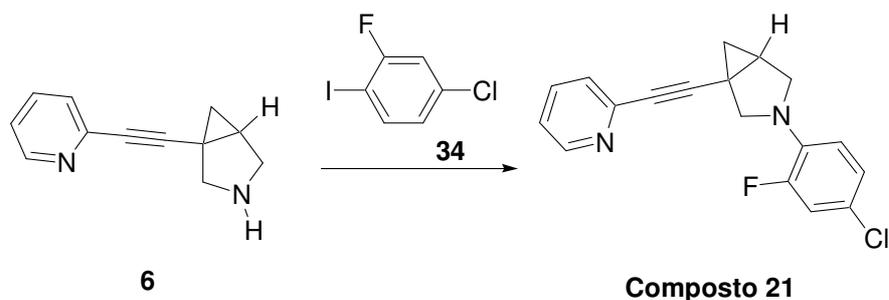
[0073] Uma mistura de **6** (100 mg, 542 μmol), **33** (113 mg, 542 μmol), Cs_2CO_3 (353 mg, 1,09 mmol), Xantfos (31,4 mg, 54,2 μmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (49,7 mg, 54,2 μmol) em dioxano (4 mL) foi desgaseificada e purgada com N_2 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas sob atmosfera de N_2 . LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (10 mL) e a solução foi extraída com EA (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 20** (35 mg, rendimento: 20%).

LCMS: m/z , 294,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ ppm 8,58 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 6,17 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 3,75 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,53 (m, 3 H), 2,20 (m, 1 H), 1,44 (m, 1 H), 1,03 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 21

Preparação de 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 21:

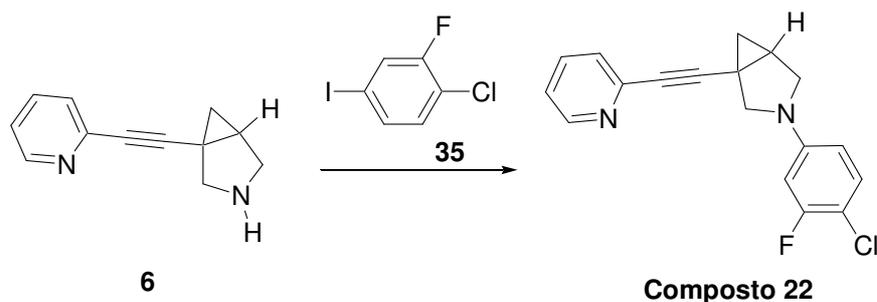
[0074] Uma mistura de **6** (100 mg, 542 μmol), **34** (139 mg, 542 μmol), Cs_2CO_3 (353 mg, 1,09 mmol), Xantfos (31,4 mg, 54,2 μmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (49,7 mg, 54,2 μmol) em dioxano (4 mL) foi desgaseificada e purgada com N_2 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas sob atmosfera de N_2 . LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (15 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (15 mL) e a solução foi extraída com EA (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 21** (43 mg, rendimento: 25%).

LCMS: m/z , 312,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl_3): δ ppm 8,58 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7,67 (t, $J = 14$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,24 (t, $J = 12$ Hz, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 6,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 2,11 (m, 3 H), 1,32 (m, 2 H).

Composto Exemplificador 22

Preparação de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 22:

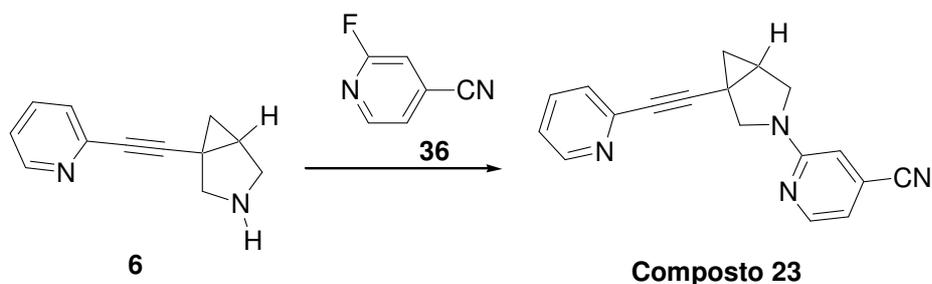
[0075] Uma mistura de **6** (100 mg, 542 μmol), **35** (139 mg, 542 μmol), Cs_2CO_3 (353 mg, 1,09 mmol), Xantfos (31,4 mg, 54,2 μmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (49,7 mg, 54,2 μmol) em dioxano (4 mL) foi desgaseificada e purgada com N_2 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas sob atmosfera de N_2 . LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (15 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (15 mL) e a solução foi extraída com EA (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 22** (30 mg, rendimento: 17%).

LCMS: m/z , 312,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl_3): δ ppm 8,58 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,67 (t, $J = 14$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 6,36 (m, 2 H), 3,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,54 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,46 (m, 2 H), 2,20 (m, 1 H), 1,43 (m, 2 H), 1,07 (t, $J = 9,2$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 23

Preparação de 2-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)isonicotinonitrila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 23:

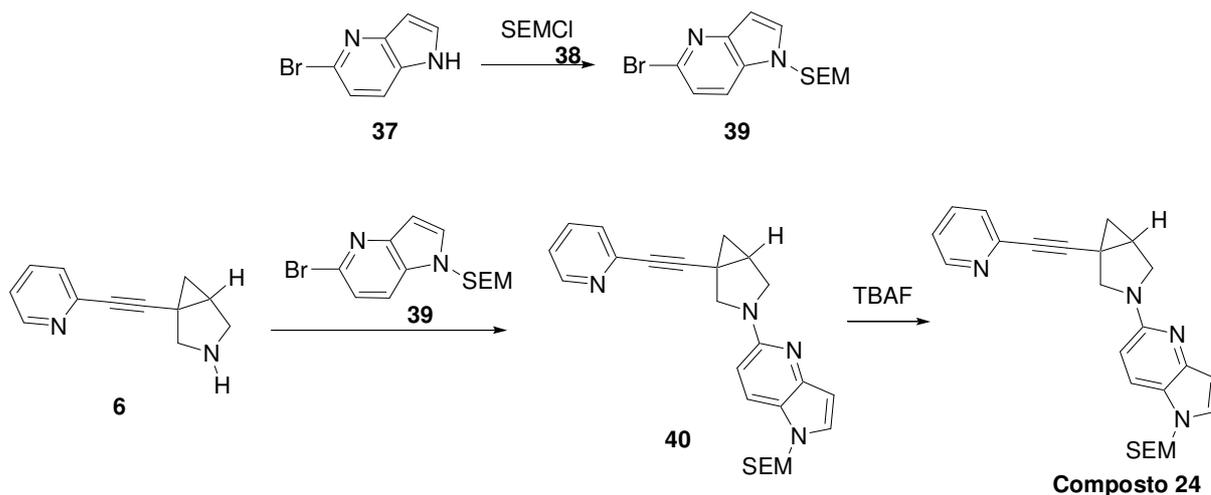
[0076] A uma solução de composto **6** (99 mg, 0,54 mmol) e **36** (99 mg, 81 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado K_2CO_3 (0,15 g, 1,09 mmol) e a mistura foi agitada a 110 °C durante 16 horas. Após a evaporação de DMF sob vácuo, o resíduo foi diluído com EA (5 mL), então a solução foi lavada com água, a camada orgânica foi purificada por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 23** (100 mg, rendimento: 64%).

LCMS: m/z , 286,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz $CDCl_3$): δ ppm 8,58 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,43(d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,25 (t, $J = 12,4$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 4,00 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,80 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 3,68 (m, 2 H), 2,23 (m, 1 H), 1,48 (m, 2 H), 0,98 (t, $J = 10$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 24

Preparação de 5-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina:



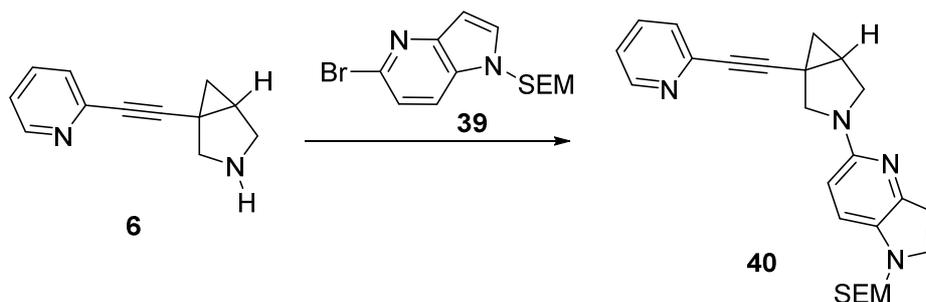
Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 39:



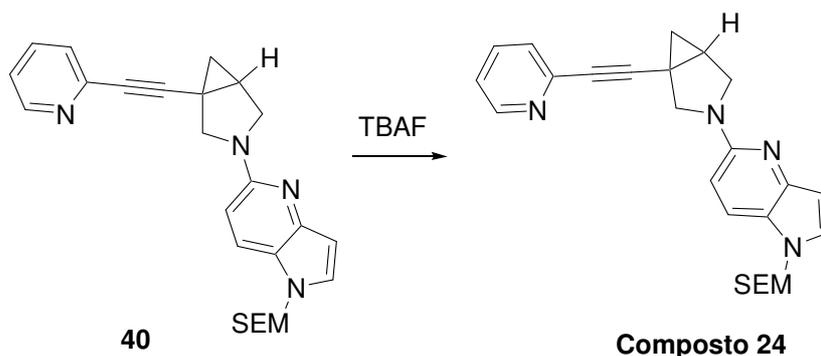
[0077] A uma solução de **37** (300 mg, 1,52 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado NaH (109 mg, 4,56 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 0,5h, então **38** (380 mg, 2,28 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada a 0~25 °C durante 4h. LCMS mostrou que **37** foi consumido completamente e foi detectado um pico principal de massa em EM desejado. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (15 mL), e então foi diluída com EA (30 mL) e a solução foi extraída com EA (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica para produzir o produto **37** (380 mg, rendimento: 76%).

Procedimento para a preparação de 40:



[0078] Uma mistura de **6** (150 mg, 814 μmol), **39** (266 mg, 814 μmol), Cs_2CO_3 (530 mg, 1,63 mmol), Xantfos (47 mg, 81 μmol), e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74 mg, 81 μmol) em dioxano (3 mL) foi desgaseificada e purgada com N_2 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas sob atmosfera de N_2 . A mistura de reação foi inativada pela adição de água (20 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (20 mL) e a solução foi extraída com EA (30 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica para produzir o produto **40** (200 mg, rendimento: 57%).

Procedimento para a preparação de composto 24:



[0079] A uma solução de **40** (200 mg, 464 μmol) em THF (2 mL) foi adicionado TBAF (1 M, 696 μL). A mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas. LCMS mostrou que **40** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (15 mL) à temperatura ambiente, e a solução foi extraída com EA (20 mL x 3), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 24** (6,02 mg, rendimento: 4,3%).

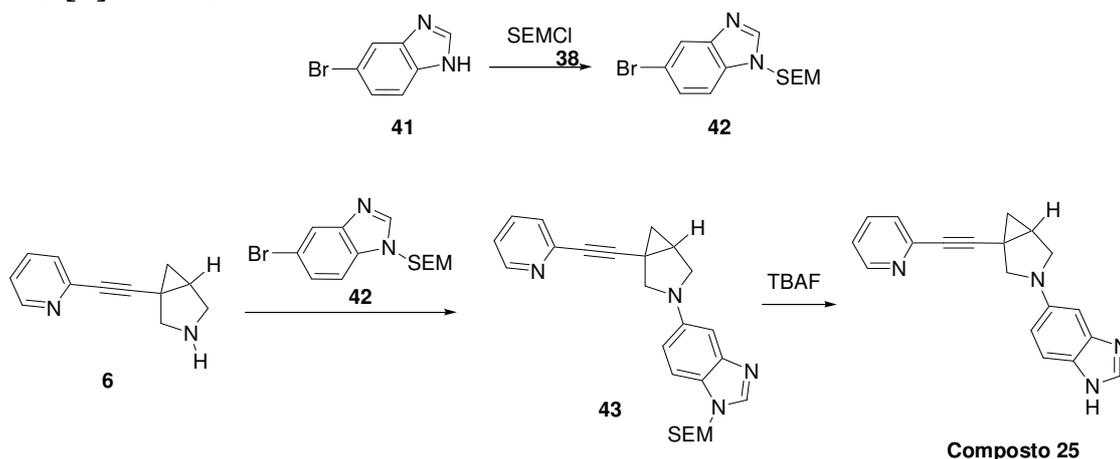
LCMS: m/z , 300,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 11,79 (s, 1 H), 8,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 8,57 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,17 (m, 2 H), 8,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H),

7,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,98 (m, 3 H), 2,63 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,30 (m, 1 H).

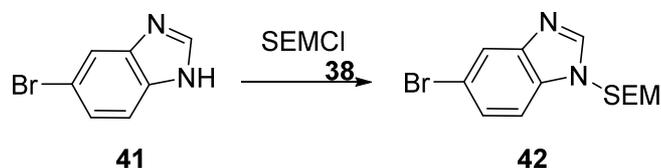
Composto Exemplificador 25

Preparação de 5-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol:



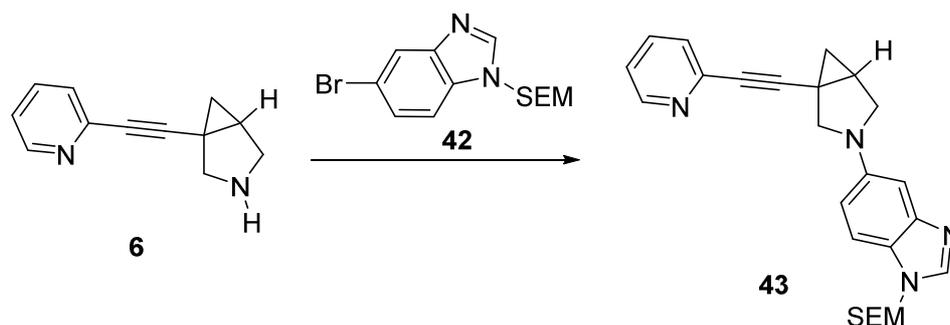
Seção experimental:

Procedimento para a preparação de 42:



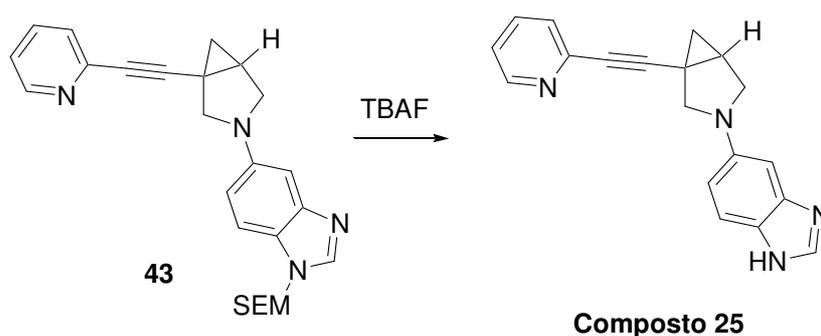
[0080] A uma solução de **41** (400 mg, 2,03 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado NaH (146 mg, 6,09 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 0,5h, então **38** (507 mg, 3,04 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada a 0~25 °C durante 4h. LCMS mostrou que **41** foi consumido completamente e foi detectado um pico principal de massa em EM desejado. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (20 mL), e então foi diluída com EA (30 mL) e a solução foi extraída com EA (30 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica para produzir o produto desejado **42** (503 mg, rendimento: 75%).

Procedimento para a preparação de 43:



[0081] Uma mistura de **6** (200 mg, 1,09 mmol), **42** (356 mg, 1,09 mmol), Xantfos (63 mg, 109 μ mol,) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (99 mg, 109 μ mol) e $t\text{-BuONa}$ (209 mg, 2,18 mmol) em dioxano (4 mL) foi desgaseificada e purgada com N_2 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas sob atmosfera de N_2 . LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (20 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (20 mL) e a solução foi extraída com EA (40 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica para produzir o produto **43** (259 mg, rendimento: 55%).

Procedimento para a preparação de composto 25:



[0082] A uma solução de **43** (227,00 mg, 527,15 μ mol) em THF (1 mL) foi adicionado TBAF (0,15 mL, TBAF 1N/THF). A mistura foi agitada à 60 °C durante 3 horas, CCF mostrou que a maior parte de **43** foi consumida, a reação foi inativada com água (5 mL), a solução foi extraída com EA (10 mL x 2), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas salmoura (5 mL),

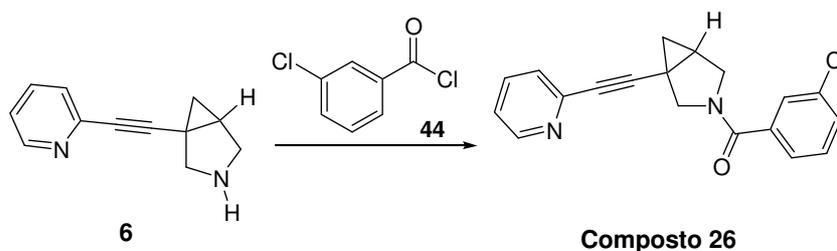
secadas, concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 25** (30,00 mg, rendimento: 18,95%).

LCMS: m/z , 300,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz MeOD): δ ppm 9,12 (s, 1 H), 8,78 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 8,58 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 4,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,30 (m, 1 H).

Composto Exemplificador 26

Preparação de (3-clorofenil)(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 26:

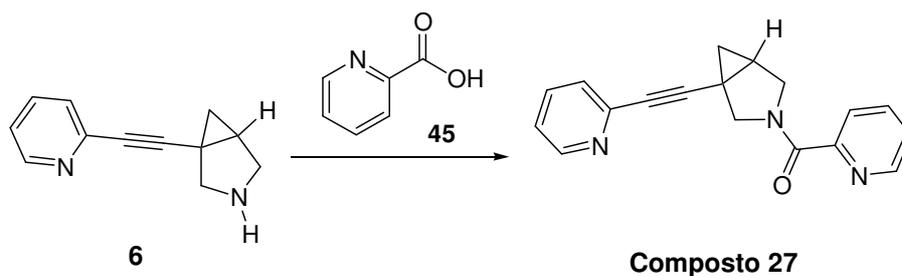
[0083] A uma solução de **6** (50,0 mg, 271 μ mol) em DCM (1 mL) foram adicionados TEA (54,9 mg, 542 μ mol) e **44** (49,8 mg, 284 μ mol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) a 0 °C, e então a solução foi extraída com DCM (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 26** (31,0 mg, rendimento: 35%).

LCMS: m/z , 322,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,56 (s, 1 H), 7,65 (t, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 7,45 (m, 4 H), 7,23 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 3,85 (m, 3 H), 2,09 (dt, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 1,39 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 0,85 (s, 1 H).

Composto Exemplificador 27

Preparação de piridin-2-il(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 27:

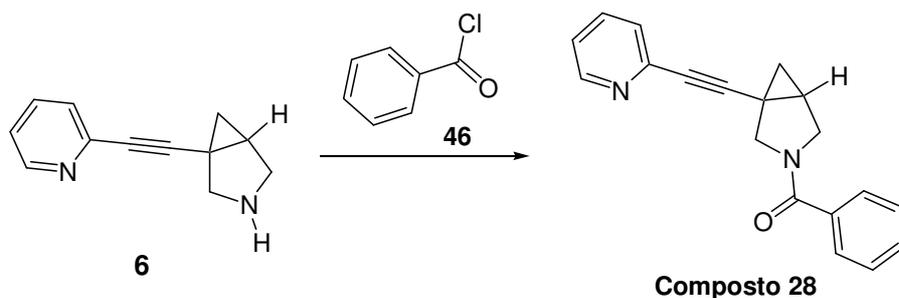
[0084] A uma solução de **6** (100 mg, 542 μmol) em DCM (1 mL) foram adicionados HATU (227 mg, 597,05 μmol), TEA (109 mg, 1,09 mmol), **45** (73,5 mg, 597 μmol) a 0 °C. A mistura foi agitada à 20 °C durante 5h. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) a 20 °C, e então a solução foi extraída com DCM (10 mL x 2). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 27** (59,0 mg, rendimento: 37%).

LCMS: m/z, 289,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,61 (m, 2 H), 7,85 (m, 2 H), 7,67 (m, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,24 (m, 1 H), 4,44 (m, 2 H), 4,10 (m, 1 H), 3,77 (t, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 0,92 (m, 1 H).

Composto Exemplificador 28

Preparação de fenil(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 28:

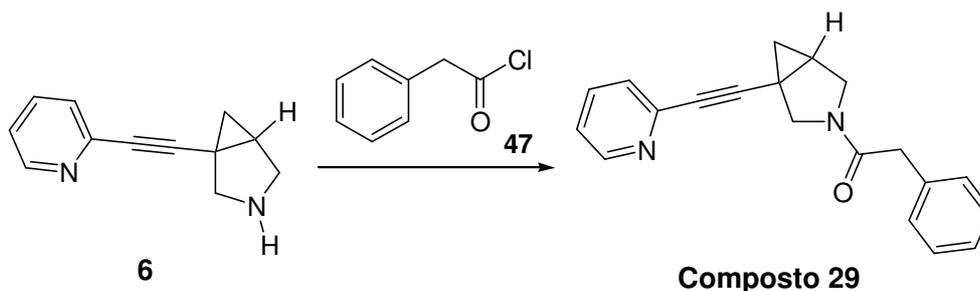
[0085] A uma solução de **6** (100 mg, 542 μmol) em DCM (2 mL) foram adicionados TEA (109 mg, 1,09 mmol), **46** (80,1 mg, 569 μmol). A mistura foi agitada a 0~20 °C durante 2 horas. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) a 20 °C, e a solução foi extraída com DCM (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 28** (67 mg, rendimento: 42%).

LCMS: m/z , 288,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,54 (s, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,45 (d, $J = 6$ Hz, 4 H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 3,85 (m, 3 H), 2,09 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 0,85 (s, 1 H).

Composto Exemplificador 29

Preparação de 2-fenil-1-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 29:

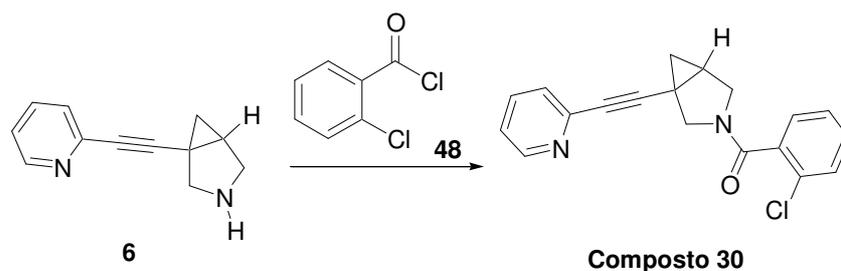
[0086] A uma solução de **6** (100 mg, 542 μmol) em DCM (2 mL), foram adicionados TEA (109 mg, 1,09 mmol) e **47** (92,3 mg, 597 μmol). A mistura foi agitada a 0~20 °C durante 2 horas. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) a 20 °C, e a solução foi extraída com DCM (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 29** (76,0 mg, rendimento: 46%).

LCMS: m/z , 302,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,55 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,34 (m, 7 H), 4,16 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 3,68 (m, 4 H), 2,03 (m, 1 H), 1,35 (m, 1 H), 0,76 (m, 1 H).

Composto Exemplificador 30

Preparação de (2-clorofenil)(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:

**Seção experimental:****Procedimento para a preparação de composto 30:**

[0087] A uma solução de **6** (50,0 mg, 271 μmol) em DCM (1 mL) foi adicionado TEA (54,9 mg, 542 μmol), e **48** (47,5 mg, 271 μmol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) a 0 °C, e então a solução foi extraída com DCM (10 mL x 2). As camadas

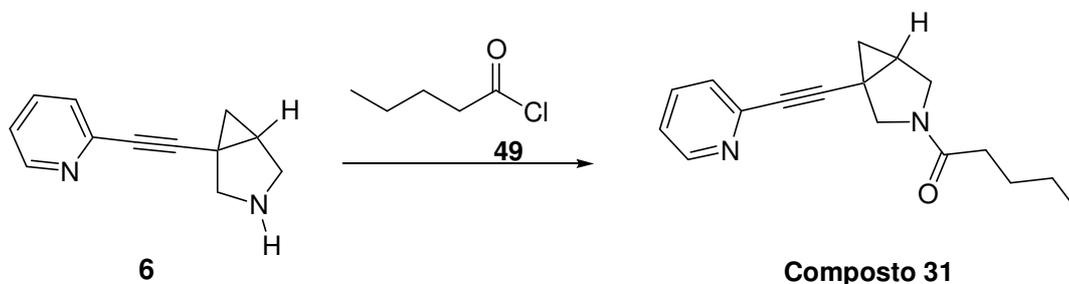
orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 30** (35,0 mg, rendimento: 39%).

LCMS: m/z , 322,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,56 (m, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 7,42 (m, 4 H), 7,34 (m, 2 H), 4,41 (m, 1 H), 3,72 (m, 2 H), 3,46 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,41 (m, 1 H), 1,00 (s, 1 H).

Composto Exemplificador 31

Preparação de 1-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pentan-1-ona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 31:

[0088] A uma solução de **6** (100 mg, 542 μ mol) em DCM (2 mL) foram adicionados TEA (109 mg, 1,09 mmol), e **49** (68,7 mg, 569 μ mol). A mistura foi agitada a 0~20 °C durante 2 horas. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) a 20 °C, e a solução foi extraída com DCM (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 31** (98 mg, rendimento: 67%).

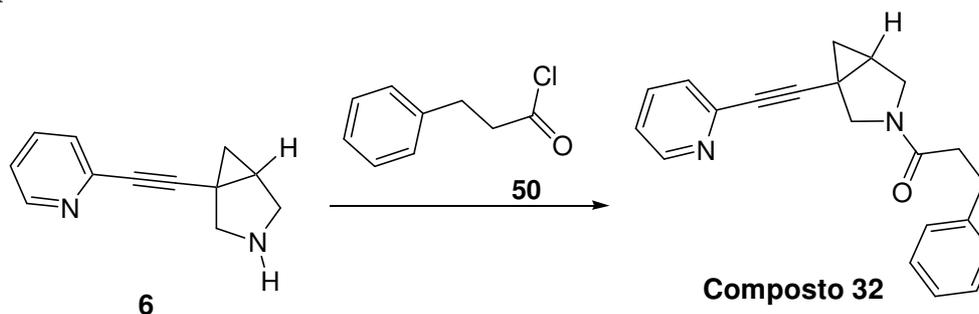
LCMS: m/z , 268,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,53 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,37 (t, J = 14 Hz, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 4,10 (d, J = 12 Hz, 1 H), 3,89 (d, J =

12 Hz, 1 H), 3,78 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 3,72 (m, 1 H), 3,56 (m, 2 H), 2,24 (m, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,36 (m, 3 H), 0,92 (m, 3 H), 0,81 (t, $J = 10$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 32

Preparação de 3-fenil-1-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 32:

[0089] A uma solução de **6** (100 mg, 542 μ mol) em DCM (2 mL), foram adicionados TEA (109 mg, 1,09 mmol) e **50** (91,5 mg, 542 μ mol). A mistura foi agitada a 0~20 °C durante 2 horas. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) a 20 °C, e a solução foi extraída com DCM (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 32** (86,0 mg, rendimento: 50%).

LCMS: m/z , 316,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,38 (m, 7 H), 4,12 (m, 1 H), 3,70 (m, 3 H), 2,98 (t, $J = 15,6$ Hz, 2 H), 2,56 (m, 2 H), 2,02 (m, 1 H), 1,34 (m, 1 H), 0,72 (m, 1 H).

Composto Exemplificador 33

Preparação de (4-clorofenil)(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:

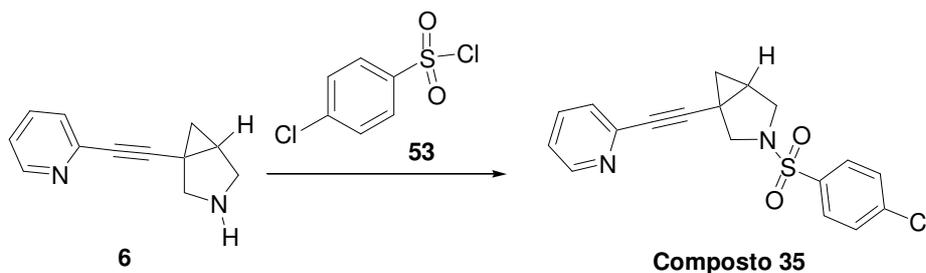
[0091] A uma solução de **6** (100 mg, 542 μmol) em DCM (2 mL) foram adicionados TEA (109 mg, 1,09 mmol), e **52** (120 mg, 569 μmol). A mistura foi agitada a 0~20 °C durante 1 hora. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) a 20 °C, e a solução foi extraída com DCM (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 34** (93,0 mg, rendimento: 47%).

LCMS: m/z , 358,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,53 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 3,81 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,64 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 1,98 (m, 1 H), 1,30 (m, 1 H), 1,17 (t, $J = 10,4$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 35

Preparação de 3-((4-clorofenil)sulfonyl)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 35:

[0092] A uma solução de **6** (100 mg, 542 μmol) em DCM (2 mL) foram adicionados TEA (109 mg, 1,09 mmol) e **53** (120 mg, 569 μmol). A mistura foi agitada a 0~20 °C durante 2 horas. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) a 20 °C, e a solução foi extraída com DCM (10 mL x 2). As

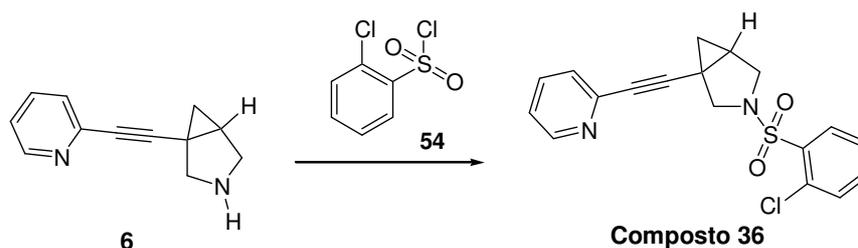
camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 35** (84,0 mg, rendimento: 43%).

LCMS: m/z , 358,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,50 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,59 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,19 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 3,75 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,58 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,16 (m, 2 H), 1,92 (m, 1 H), 1,25 (m, 1 H), 1,13 (t, $J = 10$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 36

Preparação de 3-((2-clorofenil)sulfonyl)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 36:

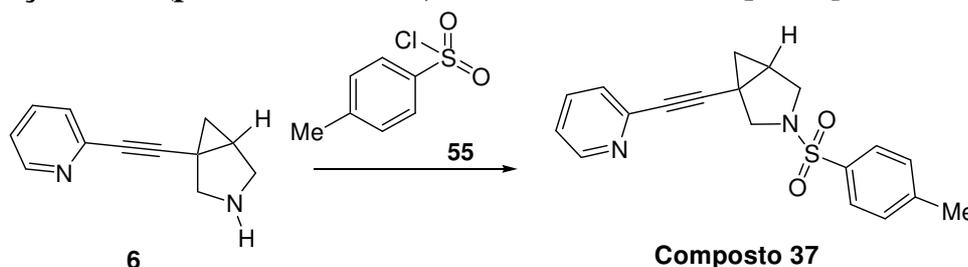
[0093] A uma solução de **6** (100 mg, 542 μmol) em DCM (2 mL) foram adicionados TEA (109 mg, 1,09 mmol) e **54** (120 mg, 569 μmol). A mistura foi agitada a 0~20 °C durante 1 hora. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) a 20 °C, e a solução foi extraída com DCM (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 36** (73,0 mg, rendimento de 37%) que foi obtido como um sólido branco.

LCMS: m/z , 358,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,55 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,43 (m, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 3,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,71 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 3,58 (m, 2 H), 2,02 (m, 1 H), 1,32 (m, 1 H), 1,15 (t, *J* = 10 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 37

Preparação de 1-(piridin-2-iletinil)-3-tosil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 37:

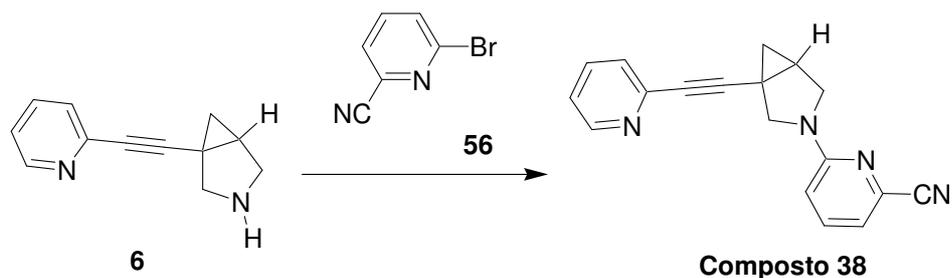
[0094] A uma solução de **6** (100 mg, 542 μmol) em DCM (2 mL) foram adicionados TEA (109 mg, 1,09 mmol) e **55** (108 mg, 569 μmol). A mistura foi agitada a 0~20 °C durante 1 hora. LCMS mostrou que **6** foi consumido completamente. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (5 mL) a 20 °C, e a solução foi extraída com DCM (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 37** (68,0 mg, rendimento: 37%).

LCMS: *m/z*, 338,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,54 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 7,71 (m, 3 H), 7,38 (t, *J* = 17,2 Hz, 3 H), 7,22 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 3,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,18 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 1,93 (m, 1 H), 1,27 (m, 2 H).

Composto Exemplificador 38

Preparação de 6-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)picolinonitrila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 38:

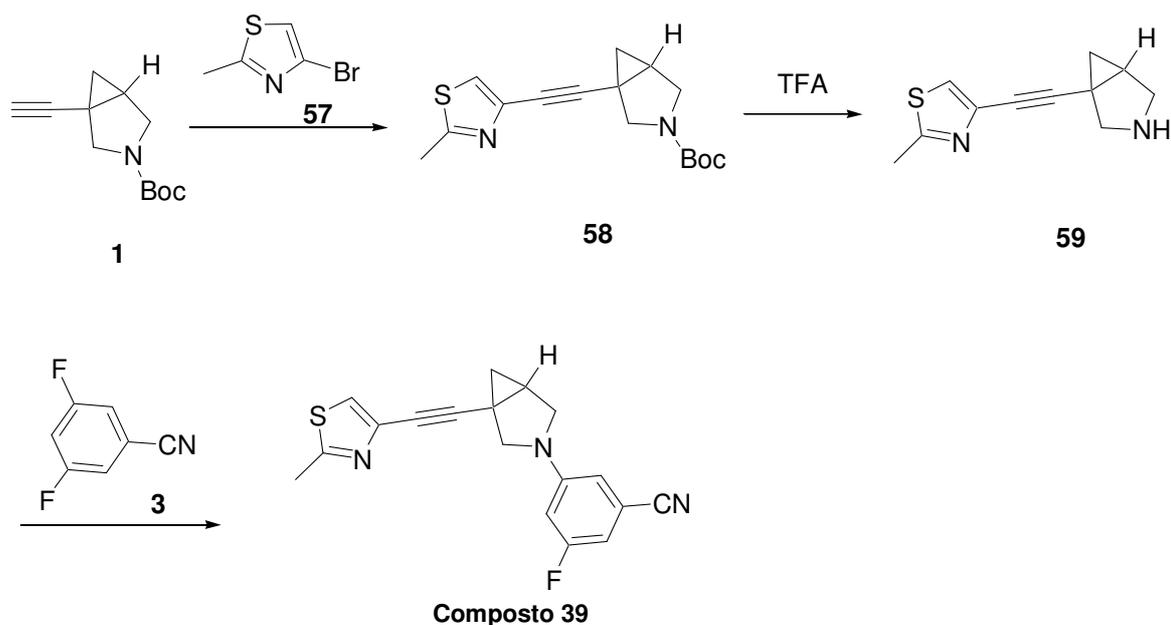
[0095] Uma mistura de composto **6** (100 mg, 542 μmol), **54** (109 mg, 597 μmol), Cs_2CO_3 (353 mg, 1,09 mmol), Xantfos (31,4 mg, 54,2 μmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (49,7 mg, 54,2 μmol) em dioxano (5 mL) foi degaseificada e purgada com N_2 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas sob atmosfera de N_2 . LCMS mostrou que 10% de reagente **6** estava restando. A mistura de reação foi inativada pela adição de H_2O (5 mL) à temperatura ambiente, e então foi diluída com EA (10 mL) e a solução foi extraída com EA (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 2), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 38** (9,00 mg, rendimento: 5%).

LCMS: m/z, 286,1 (M+H)+;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3): δ ppm 8,56 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,98 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 3,82 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,65 (m, 2 H), 2,20 (m, 1 H), 1,45 (m, 1 H), 0,96 (t, $J = 6$ Hz, 1 H).

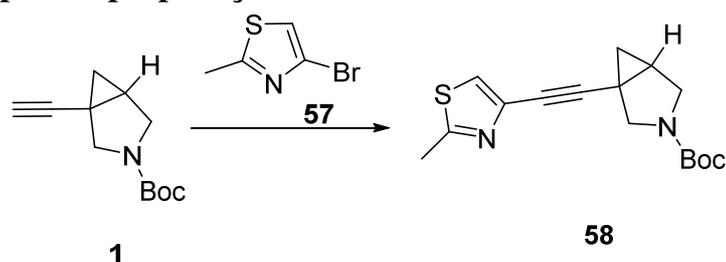
Composto Exemplificador 39

Preparação de 3-fluoro-5-(1-((2-metiltiazol-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzotrila:



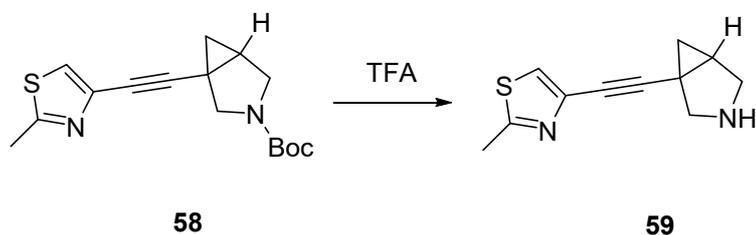
Seção experimental:

Procedimento para a preparação de 58:



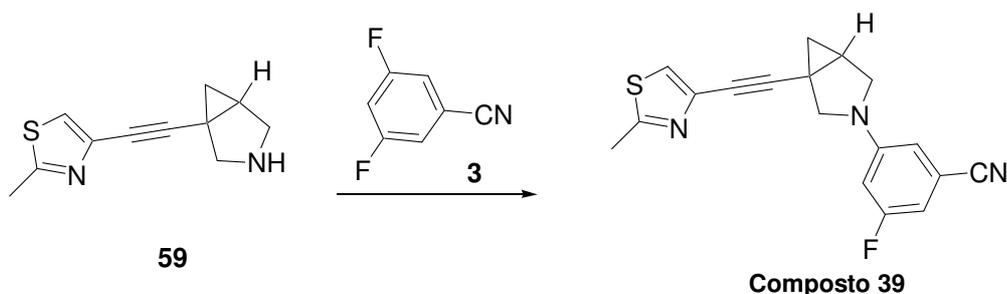
[0096] Uma mistura de **1** (1,00 g, 4,82 mmol), **57** (944 mg, 5,30 mmol), CuI (91,8 mg, 482 μ mol), PPh₃ (126 mg, 482 μ mol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (169 mg, 241 μ mol) em THF (10 mL) e TEA (10 mL) foi desgaseificada e purgada com N₂ 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 35~40 °C durante 16 horas sob atmosfera de N₂. LCMS e CCF mostraram que o reagente **1** foi consumido completamente. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo a 40 °C. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica para produzir o produto **58** (921 mg, rendimento: 62%).

Procedimento para a preparação de 59:



[0097] A uma solução de **58** (500 mg, 1,64 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado TFA (7,65 mg, 67,0 mmol). A mistura foi agitada à 20 °C durante 1 hora. LCMS mostrou que o reagente **58** foi consumido completamente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para remover o solvente. O resíduo foi dissolvido em MeOH (50 mL) então o pH foi ajustado para 8-9 pela adição de resina básica, a mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo como o produto **59** (302 mg, bruto), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS: m/z , 205,2 (M+H)⁺;

Procedimento para a preparação de composto 39:



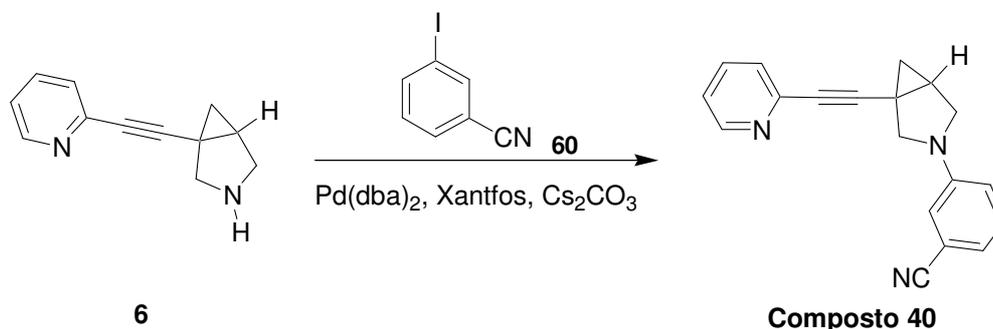
[0098] A uma solução de **59** (150 mg, 734 μmol) em DMF (1 mL) foram adicionados K₂CO₃ (202 mg, 1,47 mmol) e **3** (112 mg, 807 μmol). A mistura foi agitada a 110 °C durante 16 horas. LCMS mostrou que 28% do reagente **59** ainda permanecia. A mistura de reação foi inativada pela adição de água (10 mL) a 20 °C, e a solução foi extraída com EA (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 39** (73,0 mg, rendimento: 30%).

LCMS: m/z , 323,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 7,28 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,45 (m, 1 H), 3,73 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,54 (m, 3 H), 2,72(s, 3 H), 2,20 (m, 1 H), 1,43 (m, 1 H), 0,99 (t, J = 9,6 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 40

Preparação de 3-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzonitrila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 40:

[0099] A uma mistura de **6** (300 mg, 1,63 mmol) em dioxano anidro (10,00 mL) foram adicionados Cs_2CO_3 (1,59 g, 4,89 mmol), Xtanphos (94,32 mg, 163,00 μmol), **60** (373,30 mg, 1,63 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (149,26 mg, 163,00 μmol) a 5-10 °C. A mistura foi desgaseificada e purgada com N_2 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16h. LCMS mostrou que o material de partida foi consumido completamente e o produto desejado foi detectado. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura foi esfriada para 15 °C e concentrada para remover dioxano. A mistura foi dissolvida em EtOAc (50 mL) e H_2O (50 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (30 mL x 3), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL), secadas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 40** (44,25 mg, rendimento: 9%) como um sólido amarelo.

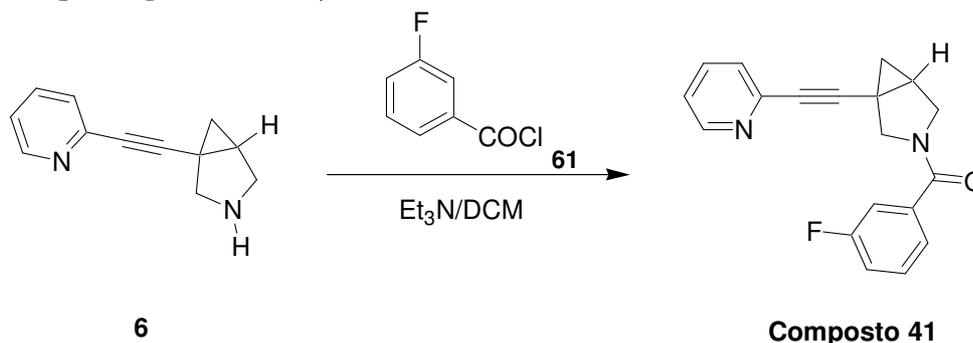
LCMS: m/z , 286,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl_3): δ ppm 8,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,64 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,20-7,29 (m, 2 H), 6,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 1

H), 6,73-6,67 (m, 2 H), 3,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,40-3,43 (m, 1 H), 2,17-2,21 (m, 1 H), 1,41 (dd, $J = 8,0, 3,2$ Hz, 1 H), 1,03 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 41

Preparação de (3-fluorofenil)-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 41:

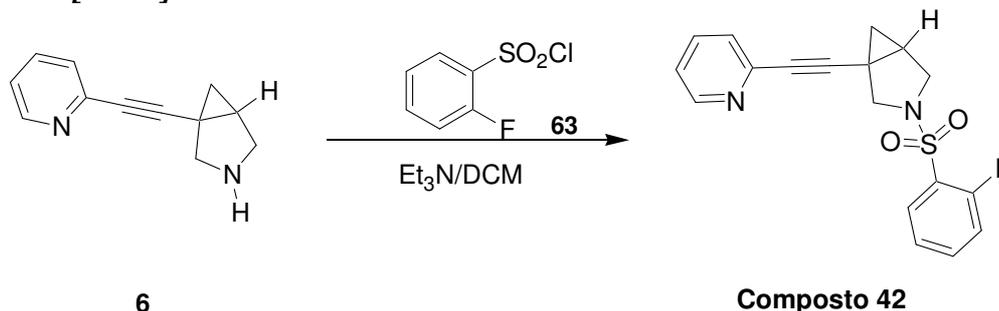
[00100] A uma solução de composto **6** (250 mg, 1,36 mmol) em DCM (1,00 mL) foi adicionada Et₃N (549 mg, 5,43 mmol) a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 15 min. Então **61** (258 mg, 1,63 mmol) foi adicionado à mistura, acima, a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 2h. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura foi derramada em H₂O (5 mL) a 5-10 °C. A camada aquosa foi extraída com DCM (5 mL x 2), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 41** (25,15 mg, rendimento: 6%) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 307,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,55 (s, 1 H), 7,61-7,67 (m, 1 H), 7,36-7,41 (m, 2 H), 7,15-7,23 (m, 4 H), 4,25-4,48 (m, 1 H), 3,50-3,85 (m, 3 H), 2,00-2,09 (m, 1 H), 1,36 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 0,84 (br.s, 1 H).

Composto Exemplificador 42

Preparação de 3-((2-fluorofenil)sulfonyl)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 42

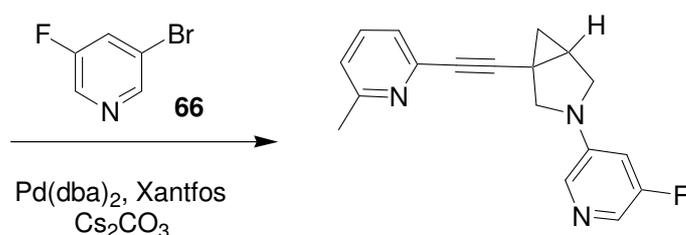
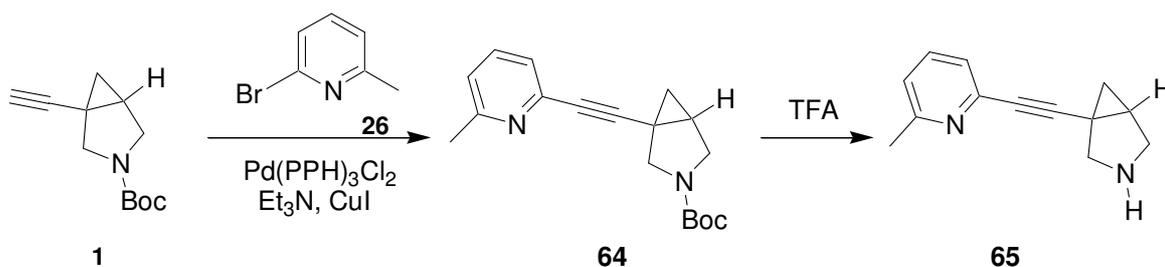
[00101] A uma solução de composto **6** (250 mg, 1,36 mmol) em DCM (1,00 mL) foi adicionada Et₃N (549 mg, 5,43 mmol) a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 15 minutos. Então foi adicionado **63** (317 mg, 1,63 mmol) à mistura, acima, a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 2h. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura foi derramada em H₂O (5 mL) a 5-10 °C. A camada aquosa foi extraída com DCM (5 mL x 2), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O produto bruto foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 42** (28,18 mg, rendimento: 6%) como um sólido amarelo.

LCMS: *m/z*, 343,1 (M+H)⁺;

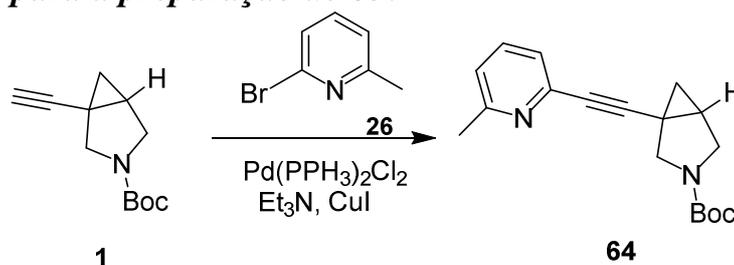
¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,51 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 7,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,59-7,61 (m, 2 H), 7,20-7,35 (m, 4 H), 3,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,39-3,42 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 1,94-2,04 (m, 1 H), 1,24-1,28 (m, 1 H), 1,08 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 43

Preparação de 3-(5-fluoropiridin-3-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



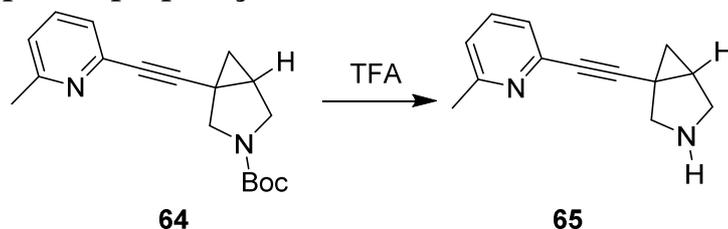
Composto 43

Seção experimental:**Procedimento para a preparação de 65:**

[00102] A uma solução de composto **1** (1,00 g, 4,82 mmol) e Et₃N (6,83 g, 67,5 mmol) em THF (3 mL) foram adicionados **26** (994,96 mg, 5,78 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (169,16 mg, 241,00 μmol), PPh₃ (126,42 mg, 482 μmol) e CuI (91,8 mg, 482 μmol) a 15 °C. A mistura foi borbulhada com N₂ a 15 °C. A mistura foi agitada à 40 °C durante 16h. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente e uma mancha principal foi detectada. A mistura foi derramada em H₂O (30 mL) a 5-10 °C. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto desejado **64** (0,65 g, rendimento: 45%) como um óleo amarelo.

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 7,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H) 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,74-3,87 (m, 1 H), 3,45-3,66 (m, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 1,94-1,95 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H), 1,31 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1 H), 0,83 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H).

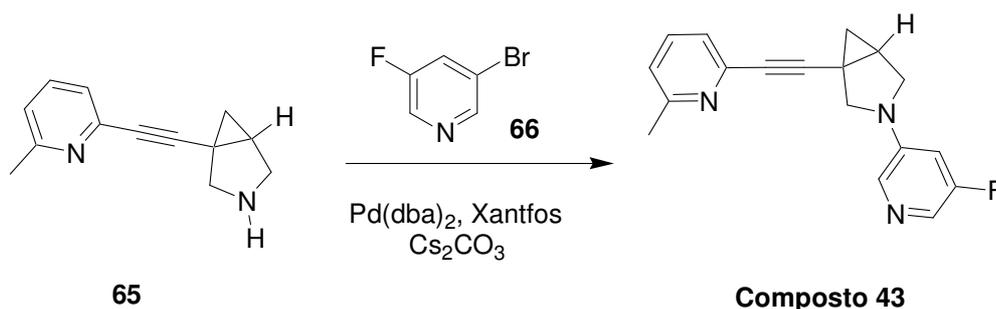
Procedimento para a preparação de 66:



[00103] A uma solução de composto **64** (650 mg, 2,18 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado TFA (4,47 g, 39,2 mmol) a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 2h. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura foi concentrada para produzir o produto **65** (1,20 g, bruto) como um óleo amarelo, que foi usado diretamente na etapa seguinte.

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,58-7,73 (m, 3 H), 3,58-3,74 (m, 4 H), 2,83 (s, 3 H), 2,39 (s, 1 H), 1,53-1,56 (m, 2 H).

Procedimento para a preparação de composto 43:



[00104] A uma solução de composto **65** (300 mg, 1,51 mmol) em dioxano anidro (10,00 mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (1,48 g, 4,53 mmol), Xtanphos (87,4 mg, 151,00 μmol), **66** (266 mg, 1,51 mmol) e Pd₂(dba)₃ (138,27 mg, 151,00 μmol) a 5-10 °C. A mistura foi desgaseificada com N₂ 3 vezes e a mistura foi agitada a 80 °C durante 16h. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente e a mancha principal foi

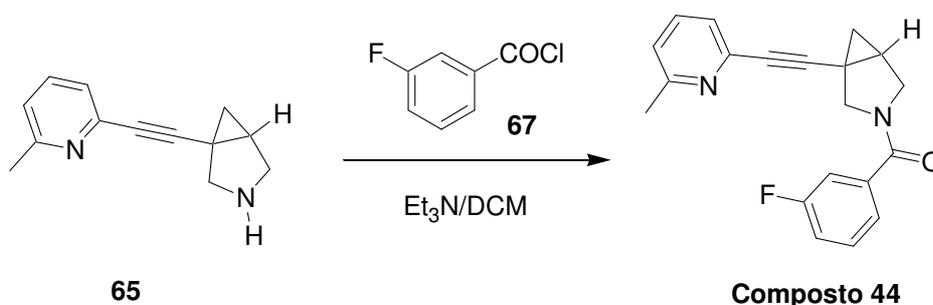
detectada. A mistura foi esfriada para 15° C. A mistura foi derramada em H₂O (50 mL) a 0-5 °C. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (25 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 43** (23,15 mg, rendimento: 5%) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 294,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,51-6,55 (m, 1 H), 3,77 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,42-3,58 (m, 3 H), 2,18-2,22 (m, 1 H), 1,42-1,45 (m, 1 H), 1,02 (t, J = 4,8 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 44

Preparação de (3-fluorofenil)-(1-((6-metilpiridin-2-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 44:

[00105] A uma solução de composto **65** (250 mg, 1,26 mmol) em DCM (2,00 mL) foi adicionada Et₃N (1,28 g, 12,6 mmol) a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 15 minutos. **67** (240 mg, 1,51 mmol) foi adicionado à mistura, acima, a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 2h. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura foi derramada em gelo-água (5 mL), a camada aquosa foi extraída

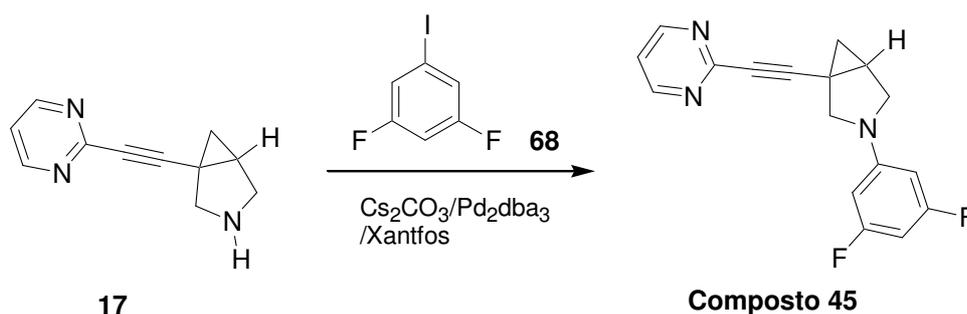
com DCM (5 mL x 2), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 44** (42,15 mg, rendimento: 10%) como um óleo amarelo.

LCMS: *m/z*, 321,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,35-7,46 (m, 1 H), 7,06-7,23 (m, 5 H), 4,21-4,44 (m, 1 H), 3,46-3,82 (m, 3 H), 2,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,96-2,08 (m, 1 H), 1,31-1,35 (m, 1 H), 0,79 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H 1 H).

Composto Exemplificador 45

Preparação de 3-(3,5-difluorofenil)-1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 45:

[00106] A uma solução de **17** (300 mg, 1,62 mmol) em dioxano anidro (10 mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (1,58 g, 4,86 mmol), composto **72** (389 mg, 1,62 mmol), Xtanphos (93,7 mg, 162 μmol) e Pd₂(dba)₃ (148 mg, 162 μmol) a 5-15 °C. A mistura foi desgaseificada com N₂ 3 vezes e agitada a 80 °C durante 16h. LCMS mostrou que o material de partida foi consumido completamente e o produto desejado foi detectado. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura foi esfriada para 15 °C e concentrada para remover dioxano. A mistura foi dissolvida em EtOAc (50 mL) e H₂O (50 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (30 mL x 3), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura

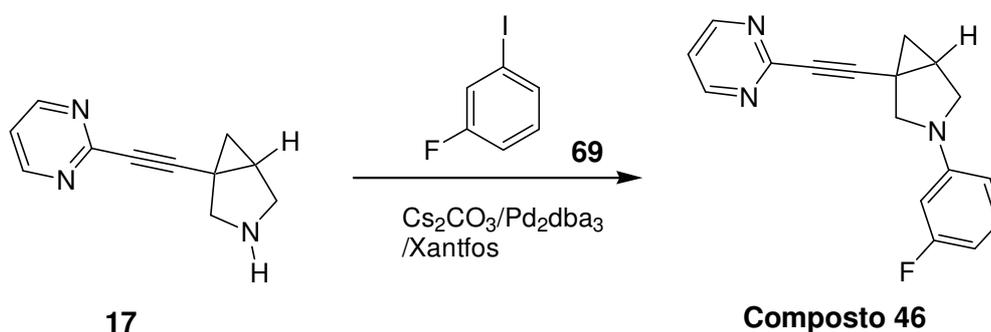
(5 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado Composto **45** (20,13 mg, rendimento: 4%) como um sólido amarelo.

LCMS: *m/z*, 298,1 (M+H)+;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,24 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 6,17 (dd, *J* = 10,4, 2,8 Hz, 1 H), 6,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 3,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,40-3,43 (m, 1 H), 2,22-2,27 (m, 1 H), 1,47-1,50 (m, 1 H), 1,07 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 46

Preparação de 3-(3-fluorofenil)-1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 46:

[00107] A uma mistura de **17** (300 mg, 1,62 mmol) em dioxano anidro (10 mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (1,58 g, 4,86 mmol), Xtanphos (93,7 mg, 162 μmol), composto **69** (359 mg, 1,62 mmol) e Pd₂(dba)₃ (148 mg, 162 μmol) a 5-10 °C. A mistura foi desgaseificada e purgada com N₂ 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16 horas sob atmosfera de N₂. LCMS mostrou que o material de partida foi consumido completamente e o produto desejado foi detectado. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura foi derramada em H₂O (50 mL). A camada aquosa

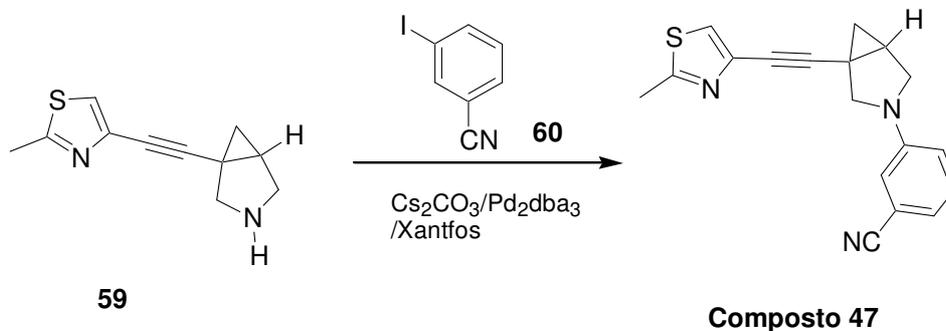
foi extraída com EtOAc (50 mL x 3) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o **Composto 46** desejado (34,29 mg, rendimento: 8%) como um sólido amarelo.

LCMS: *m/z*, 280,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 8,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,15 (q, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,42-6,43 (m, 1 H), 6,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,26 (dd, *J* = 14,0, 2,4 Hz, 1 H), 3,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,49 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,38-3,41 (m, 1 H), 2,21-2,26 (m, 1 H), 1,44-1,47 (m, 1 H), 1,11 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 47

Preparação de 3-(1-((2-metilthiazol-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzonnitrila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 47:

[00108] A uma mistura de **59** (300 mg, 1,47 mmol) em dioxano anidro (10 mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (1,44 g, 4,41 mmol), Xtanphos (85,1 mg, 147 μmol), **60** (337 mg, 1,47 mmol) e Pd₂(dba)₃ (135 mg, 147 μmol) a 5-10 °C. A mistura foi desgaseificada e purgada com N₂ 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 80 °C durante 16h. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura foi derramada em H₂O (50 mL). A

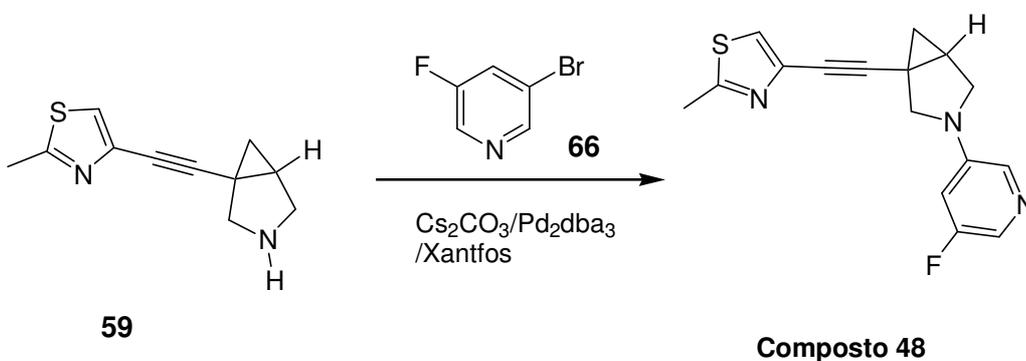
camada aquosa foi extraída com EtOAc (50 mL x 3) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 47** (42,54 mg, rendimento: 9%) como um sólido amarelo.

LCMS: m/z , 306,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 7,27-7,29 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,73-6,75 (m, 2 H), 3,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,55 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,41 a 3,46 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,13-2,17 (m, 1 H), 1,36-1,39 (m, 1 H), 1,00 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 48

Preparação de 4-((3-(5-fluoropiridin-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)etnil)-2-metiltiazol:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 48:

[00109] A uma solução de **59** (300mg, 1,47 mmol) em dioxano anidro (2,00mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (1,44 g, 4,41 mmol), Xantphos (85,0mg, 147μmol), **66** (258mg, 1,47 mmol) e Pd₂(dba)₃ (134mg, 147μmol) a 5-10°C. A mistura foi degaseificada com N₂ 3 vezes e agitada a 80°C durante 16h. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente e a mancha principal foi detectada. A mistura foi esfriada para 15°C. A mistura

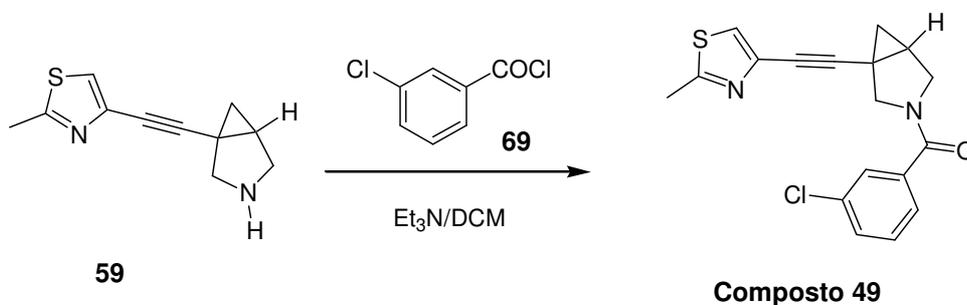
foi derramada em H₂O (50mL) a 0-5 °C. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (25mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 48** (23,06mg, rendimento: 5%) como um sólido amarelo.

LCMS: m/z , 300,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,51-6,55 (m, 1 H), 3,76 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,56 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,44-3,49 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,14-2,18 (m, 1 H), 1,37-1,41 (m, 1 H), 1,01 (t, J = 4,8 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 49

Preparação de (3-clorofenil)-(1-((2-metiltiazol-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 49:

[00110] A uma solução de **59** (250 mg, 1,22 mmol) em DCM (3,00 mL) foi adicionada Et₃N (1,23 g, 12,2 mmol) a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 15 minutos. **69** (256 mg, 1,46 mmol) foi adicionado à mistura, acima, a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 2h. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura foi derramada em gelo-água (5 mL), a camada aquosa foi extraída com DCM (5 mL x 2), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secadas

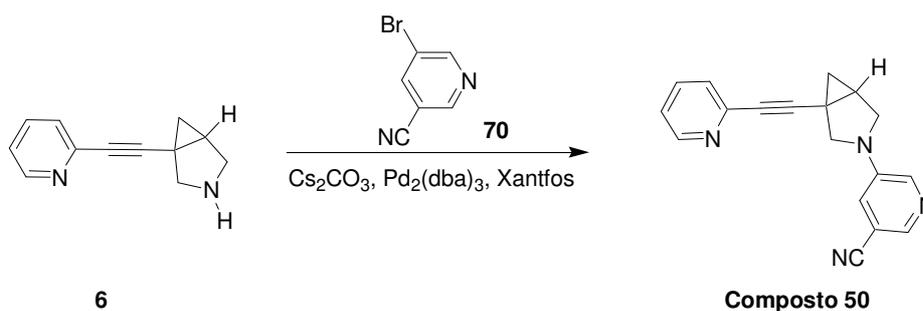
com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 49** (42,34 mg, rendimento: 10%) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 343,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl_3): δ ppm 7,37-7,43 (m, 2 H), 7,31-7,37 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 4,23-4,45 (m, 1 H), 3,50-3,81 (m, 3 H), 2,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,95-2,06 (m, 1 H), 1,30-1,33 (m, 1 H), 0,81 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 50

Preparação de 5-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)nicotinonitrila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 50:

[00111] Uma mistura de **6** (150 mg, 814 μmol), **70** (149 mg, 814 μmol), Cs_2CO_3 (796 mg, 2,44 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74,6 mg, 81,4 μmol) e Xantfos (47,1 mg, 81,4 μmol) em dioxano (5,00 mL) foi agitada sob N_2 a 45 °C durante 16 horas. CCF e LCMS mostraram que a reação foi completa. A mistura foi esfriada para 25 °C e filtrada. O filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 50** (18,0 mg, rendimento: 7,7%) como um sólido amarelo.

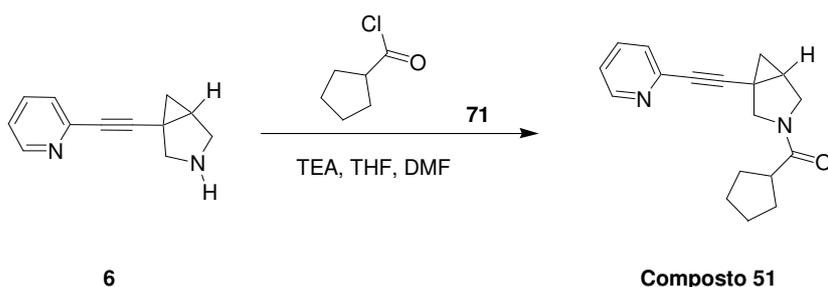
LCMS: m/z , 287,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,53 (dd, $J = 4,8, 0,8$ Hz, 1 H), 8,25 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz, 2 H), 7,79 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,48 (dt, $J = 8,0, 0,8$ Hz,

1 H), 7,44 (dd, $J = 2,8, 1,6$ Hz, 1 H), 7,33-7,39 (m, 1 H), 3,92 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,68 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,39-3,46 (m, 2 H), 2,25-2,32 (m, 1 H), 1,34 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1 H), 1,00 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 51

Preparação de ciclopentil((1R,5S)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 51:

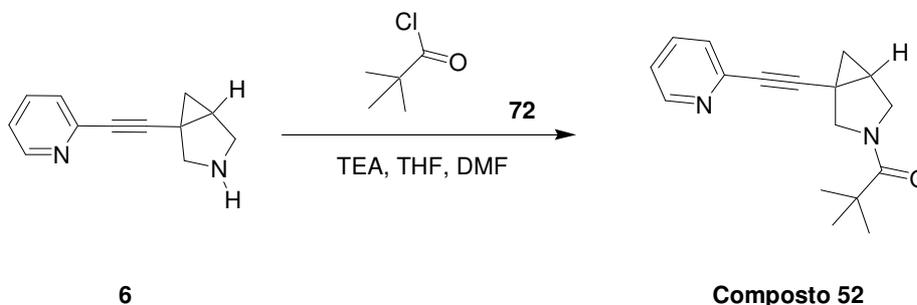
[00112] A uma mistura de **6** (150 mg, 680 μ mol) em THF (6,00 mL) e DMF (2,00 mL) foi adicionada TEA (550 mg, 5,44 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, então **71** (108 mg, 816 μ mol) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A mistura foi aquecida para 25 °C e a solução foi agitada durante 2 h. CCF mostrou que a reação foi completa. A mistura foi derramada em água (20 mL) e a solução foi extraída com EtOAc (3*20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 51** (35,0 mg, rendimento: 18%) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 281,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,49-8,55 (m, 1 H), 7,77 (tt, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1 H), 7,44-7,50 (m, 1 H), 7,35 (br. dd, $J = 6,8, 5,6$ Hz, 1 H), 3,88-4,01 (m, 1 H), 3,63-3,75 (m, 1 H), 3,63 - 3,75 (m, 2 H), 3,34-3,40 (m, 1 H), 2,71-2,84 (m, 1 H), 2,03-2,18 (m, 1 H), 1,69-1,82 (m, 2 H), 1,44-1,68 (m, 6 H), 1,24-1,31 (m, 1 H), 0,81 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 52

Preparação de 2,2-dimetil-1-((1R,5S)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ona:

**Seção experimental:****Procedimento para a preparação de composto 52:**

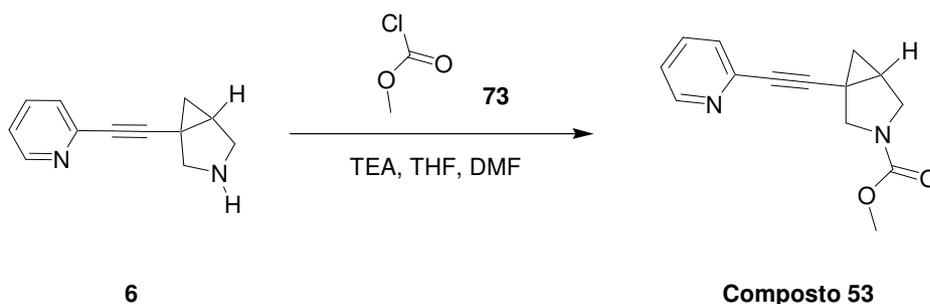
[00113] A uma mistura de **6** (150 mg, 680 μ mol) em THF (6,00 mL) e DMF (2,00 mL) foi adicionada TEA (550 mg, 5,44 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, então **52** (98,34 mg, 816 μ mol) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A mistura foi aquecida para 25 °C e a solução foi agitada durante 2h. CCF mostrou que a reação foi completa. A mistura foi derramada em água (20 mL) e a solução foi extraída com EtOAc (3*20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 52** (38,0 mg, rendimento: 21%) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 269,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,49-8,54 (m, 1 H), 7,77 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,44-7,51 (m, 1 H), 7,35 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,2$ Hz, 1 H), 4,08 (br. d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,86 (br. d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,39-3,67 (m, 2 H), 2,08 (br. s, 1 H), 1,23 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1 H), 1,14 (s, 9 H), 0,77 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 53

Preparação de 1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de metila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 53:

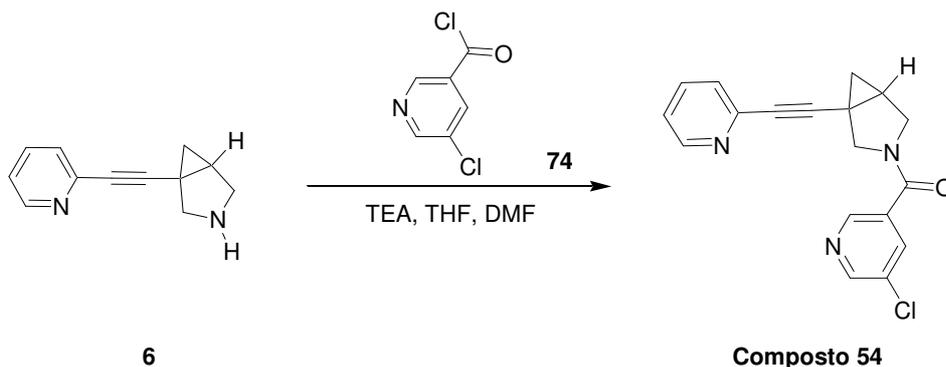
[00114] A uma mistura de **6** (150 mg, 680 μ mol) em THF (6,00 mL) e DMF (2,00 mL) foi adicionada TEA (550 mg, 5,44 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, então **73** (77,1 mg, 816 μ mol) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A mistura foi aquecida para 25 °C e a solução foi agitada durante 2h. CCF mostrou que a reação foi completa. A mistura foi derramada em água (20 mL) e a solução foi extraída com EtOAc (3*20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 53** (40,0 mg, rendimento: 24%) como um sólido amarelo.

LCMS: m/z , 243,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,49-8,54 (m, 1 H), 7,77 (td, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,35 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,2$ Hz, 1 H), 3,74 (br. d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,41 a 3,53 (m, 3 H), 2,08 (br. s, 1 H), 1,28 (dd, $J = 7,6, 5,2$ Hz, 1 H), 0,86 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 54

Preparação de (5-cloropiridin-3-il)((1R,5S)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 54:

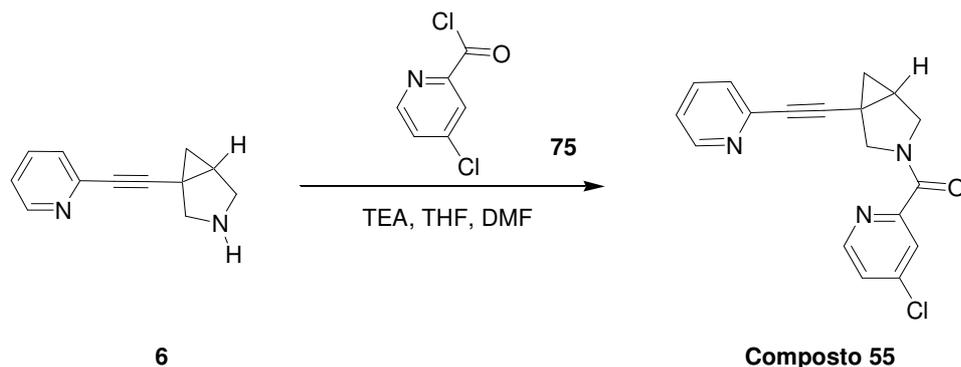
[00115] A uma mistura de **6** (150 mg, 814 μ mol) em THF (6,00 mL) e DMF (2,00 mL) foi adicionada TEA (659 mg, 6,51 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, então **74** (143 mg, 814 μ mol) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A mistura foi aquecida para 25 °C e a solução foi agitada durante 2h. CCF mostrou que a reação foi completa. A mistura foi derramada em água (20 mL) e a solução foi extraída com EtOAc (3*20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 54** (34,0 mg, rendimento: 13%) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 324,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,64 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1 H), 8,52 (br. dd, $J = 9,6, 4,8$ Hz, 1 H), 8,05 - 8,12 (m, 1 H), 7,72-7,83 (m, 1 H), 7,42-7,51 (m, 1 H), 7,31-7,39 (m, 1 H), 4,21 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 4,00 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,91 (br. d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 3,35-3,66 (m, 1 H), 3,38 (d, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 2,06-2,20 (m, 1 H), 1,28 (br. t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 0,96-1,05 (m, 1 H).

Composto Exemplificador 55

Preparação de (4-cloropiridin-2-il)-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 55:

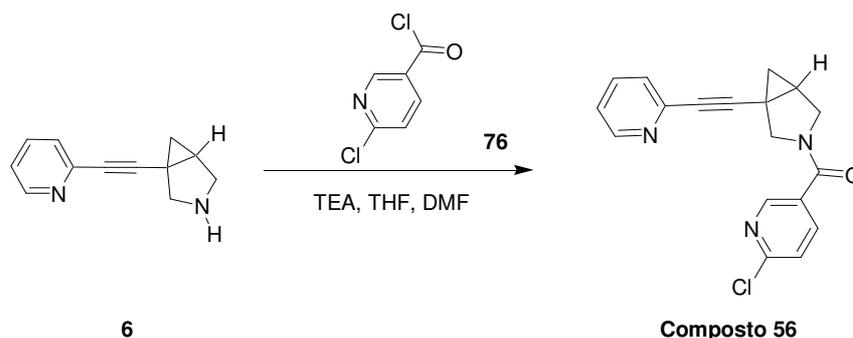
[00116] A uma mistura de **6** (150 mg, 814 μmol) em THF (6,00 mL) e DMF (2,00 mL) foi adicionada TEA (659 mg, 6,51 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, então **75** (143 mg, 814 μmol) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A mistura foi aquecida para 25 °C e a solução foi agitada durante 2h. CCF mostrou que a reação foi completa. A mistura foi derramada em água (20 mL) e a solução foi extraída com EtOAc (3*20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 55** (50,0 mg, rendimento: 19%) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 324,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,60 (dd, $J = 8,0, 5,2$ Hz, 1 H), 8,49 - 8,55 (m, 1 H), 7,74-7,82 (m, 2 H), 7,66-7,71 (m, 1 H), 7,44-7,51 (m, 1 H), 7,35 (dddd, $J = 7,6, 6,4, 4,8, 1,2$ Hz, 1 H), 4,01-4,23 (m, 1 H), 3,74-4,01 (m, 2 H), 3,57-3,68 (m, 1 H), 2,10-2,18 (m, 1 H), 1,29 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1 H), 0,89-0,95 (m, 1 H).

Composto Exemplificador 56

Preparação de (6-cloropiridin-3-il)-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 56:

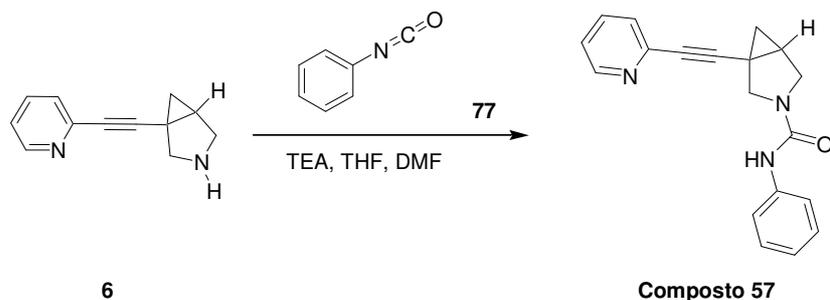
[00117] A uma mistura de **6** (150 mg, 680 μmol) em THF (6,00 mL) e DMF (2,00 mL) foi adicionada TEA (550,19 mg, 5,44 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, então **76** (144 mg, 816 μmol) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A mistura foi aquecida para 25 °C e a solução foi agitada durante 2h. CCF mostrou que a reação foi completa. A mistura foi derramada em água (20 mL) e a solução foi extraída com EtOAc (3*20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 56** (40,0 mg, rendimento: 18 %) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 324,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,48-8,57 (m, 2 H), 7,99 (br. t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,73-7,82 (m, 1 H), 7,60 (br. d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,41-7,52 (m, 1 H), 7,31-7,39 (m, 1 H), 3,96-4,26 (m, 1 H), 3,90 (br. d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 3,37-3,66 (m, 2 H), 2,06-2,19 (m, 1 H), 1,28 (br. t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 0,97 (br. d, $J = 4,4$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 57

Preparação de N-fenil-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 57:

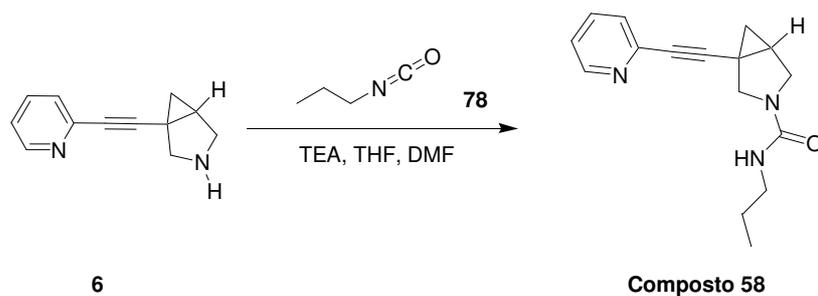
[00118] A uma mistura de **6** (150 mg, 680 μmol) em THF (6,00 mL) e DMF (2,00 mL) foi adicionada TEA (550 mg, 5,44 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, então **77** (97,2 mg, 816 μmol) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A mistura foi aquecida para 25 °C e a solução foi agitada durante 2h. CCF mostrou que a reação foi completa. A mistura foi derramada em água (20 mL) e a solução foi extraída com EtOAc (3*20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 57** (45,0 mg, rendimento: 22%) como um sólido amarelo.

LCMS: m/z , 304,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,51-8,56 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,78 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,44-7,52 (m, 3 H), 7,35 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,2$ Hz, 1 H), 7,18-7,26 (m, 2 H), 6,90-6,97 (m, 1 H), 3,95 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 3,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,49-3,56 (m, 2 H), 2,09-2,17 (m, 1 H), 1,29 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1 H), 0,91 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 58

Preparação de (1R,5S)-N-propil-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 58:

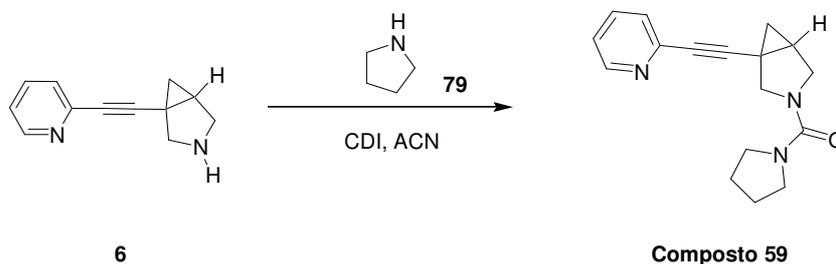
[00119] A uma mistura de **6** (150 mg, 680 μmol) em THF (6,00 mL) e DMF (2,00 mL) foi adicionada TEA (550 mg, 5,44 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, então **78** (69,4 mg, 816 μmol) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A mistura foi aquecida para 25 °C e a solução foi agitada durante 2h. CCF mostrou que a reação foi completa. A mistura foi derramada em água (20 mL) e a solução foi extraída com EtOAc (3*20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 58** (28,0 mg, rendimento: 15%) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 270,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,48-8,54 (m, 1 H), 7,77 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,46 (dt, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1 H), 7,34 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,2$ Hz, 1 H), 6,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 3,75 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,53 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 3,32-3,37 (m, 2 H), 2,90-2,99 (m, 2 H), 2,01-2,09 (m, 1 H), 1,39 (sxt, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,22 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1 H), 0,78-0,85 (m, 4 H).

Composto Exemplificador 59

Preparação de (1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona:

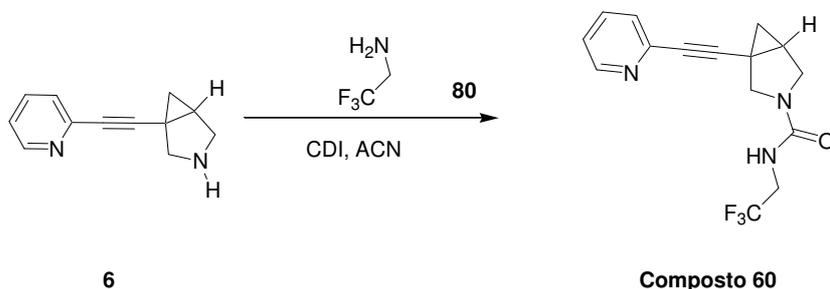


Seção experimental:**Procedimento para a preparação de composto 59:**

[00120] A uma solução de CDI (132 mg, 814 μ mol) em ACN (2,00 mL) foi adicionada uma solução de **6** (150 mg, 814 μ mol) em ACN (2,00 mL) por gotejamento sob N₂ a 0 °C. Após agitação a 25 °C durante 1h, **79** (290 mg, 4,07 mmol) foi adicionado por gotejamento a 25 °C. A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 48h. CCF mostrou que a reação foi completa. A mistura foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 59** (47,0 mg, rendimento: 20%) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 282,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,48-8,54 (m, 1 H), 7,77 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 1 H), 7,34 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,2$ Hz, 1 H), 3,89 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,67 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,40 (dd, $J = 10,4, 3,6$ Hz, 1 H), 3,36 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,20-3,28 (m, 4 H), 1,97-2,04 (m, 1 H), 1,70-1,76 (m, 4 H), 1,18 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1 H), 0,68 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 60**Preparação de 1-(piridin-2-il-etinil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida:****Seção experimental:****Procedimento para a preparação de composto 60:**

[00121] A uma solução de CDI (264 mg, 1,63 mmol) em ACN (6,00 mL) foi adicionado **80** (161 mg, 1,63 mmol) por gotejamento sob N₂ a 25 °C. Após agitação durante 1h, uma solução de **6** (300 mg, 1,63 mmol) em

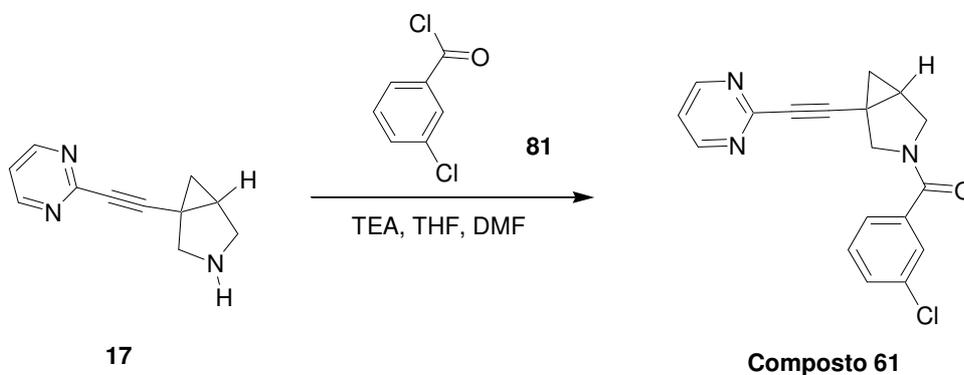
ACN (4,00 mL) foi adicionada por gotejamento. A mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 12h. CCF e LCMS mostrou que a reação foi completa. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 60** (38,0 mg, rendimento: 7,5%) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 310,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1), 7,77 (td, $J = 7,6$, 1,6 Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,35 (ddd, $J = 7,6$, 4,8, 1,2 Hz, 1 H), 6,93 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 3,72 - 3,85 (m, 3 H), 3,57 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,36 - 3,46 (m, 2 H), 2,09 (dt, $J = 8,0$, 4,4 Hz, 1 H), 1,26 (dd, $J = 8,0$, 4,8 Hz, 1 H), 0,80 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 61

Preparação de (3-clorofenil)-(1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 61:

[00122] A uma solução de **17** (114 mg, 615,48 μ mol) em DCM (2,00 mL) foi adicionada TEA (623 mg, 6,15 mmol) a 25 °C. A mistura foi agitada à 25 °C durante 30 min. **81** (129 mg, 739 μ mol) foi adicionado à mistura, acima, a 25 °C. A mistura foi agitada à 25 °C durante 2h. CCF indicou que **17** foi consumido completamente e uma nova mancha formou. A mistura foi derramada em gelo-água (50 mL), a camada aquosa foi extraída com DCM

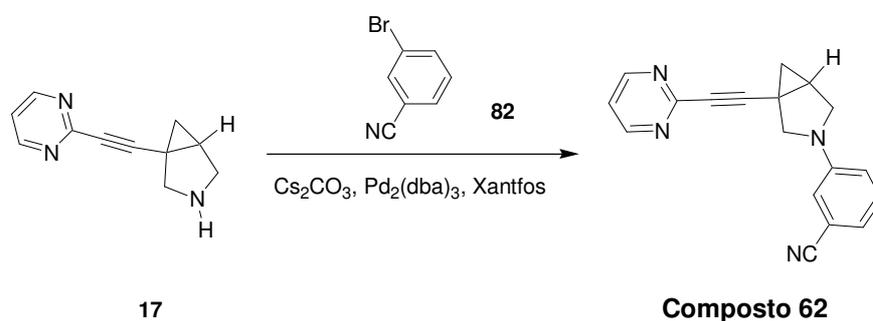
(20 mL * 2), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 61** (26,0 mg, rendimento: 13%) como um sólido amarelo.

LCMS: *m/z*, 324,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,76 (dd, *J* = 10,4, 4,8 Hz, 2), 7,52-7,57 (m, 2), 7,41-7,50 (m, 3 H), 3,97-4,27 (m, 1 H), 3,82-3,91 (m, 1 H), 3,33-3,60 (m, 2 H), 2,11-2,25 (m, 1 H), 1,31 (dd, *J* = 8,0, 5,2 Hz, 1 H), 0,98 (q, *J* = 5,2 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 62

Preparação de 3-(1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzonitrila:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 62:

[00123] A uma solução de **17** (200 mg, 1,08 mmol) em dioxano (10 mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (1,06 g, 3,24 mmol), Xantfos (62,3 mg, 108 μmol), **82** (197 mg, 1,08 mmol) e Pd₂(dba)₃ (98,9 mg, 108 μmol) a 25 °C. A mistura foi desgaseificada com N₂ 3 vezes e a mistura foi agitada a 80 °C durante 16h. CCF mostrou que **17** foi consumido completamente e a mancha principal foi detectada. A mistura foi esfriada para 15 °C. A mistura foi derramada em H₂O (50 mL) a 0-5 °C. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (25 mL*3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com

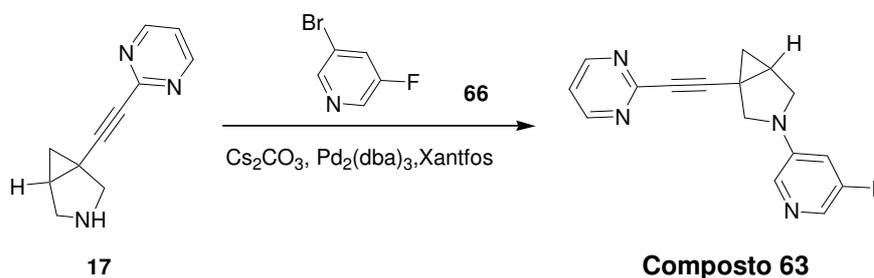
salmoura (15 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O produto bruto foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 62** (23,0 mg, rendimento: 7,4%) como um sólido amarelo.

LCMS: *m/z*, 287,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 7,47 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,31-7,38 (m, 1 H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,99 - 7,02 (m, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 3,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,33-3,39 (m, 2 H), 2,29-2,35 (m, 1 H), 1,37 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1 H), 1,05 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 63

Preparação de 3-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 63:

[00124] A uma solução de **17** (200 mg, 1,08 mmol) em dioxano (10 mL) foram adicionados Cs₂CO₃ (1,06 g, 3,24 mmol), Xantfos (62,3 mg, 108 μmol), **66** (190 mg, 1,08 mmol) e Pd₂(dba)₃ (98,9 mg, 108 μmol) a 25 °C. A mistura foi desgaseificada com N₂ 3 vezes e a mistura foi agitada a 80 °C durante 16h. CCF mostrou que **17** foi consumido completamente. A mistura foi esfriada para 25 °C. A mistura foi derramada em H₂O (50 mL) a 0-5 °C. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (25 mL*3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um

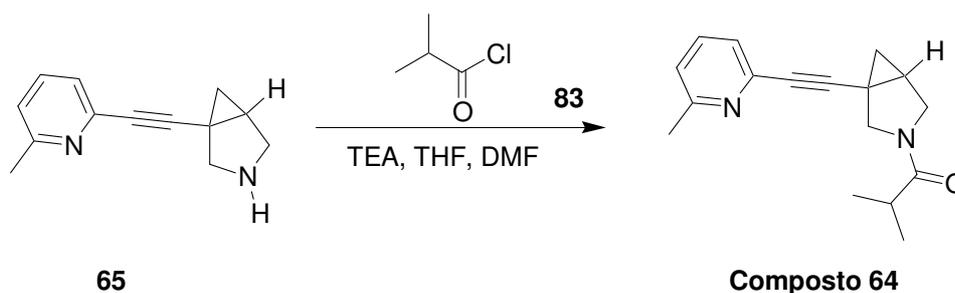
resíduo. O produto bruto foi purificado por HPLC-preparativa para fornecer o produto desejado **Composto 63** (23,0 mg, rendimento: 7,6%) que foi obtido como um sólido amarelo.

LCMS: m/z , 281,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 8,77 (br. d, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 7,86 (br. d, $J = 13,2$ Hz, 2 H), 7,47 (br. s, 1 H), 6,92 (br. d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 3,90 (br. d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,65 (br. d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,39 (br. d, $J = 9,2$ Hz, 2 H), 2,33 (br. s, 1 H), 1,38 (br. s, 1 H), 1,05 (br. s, 1 H).

Composto Exemplificador 64

Preparação de 2-metil-1-(1-((6-metilpiridin-2-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 64:

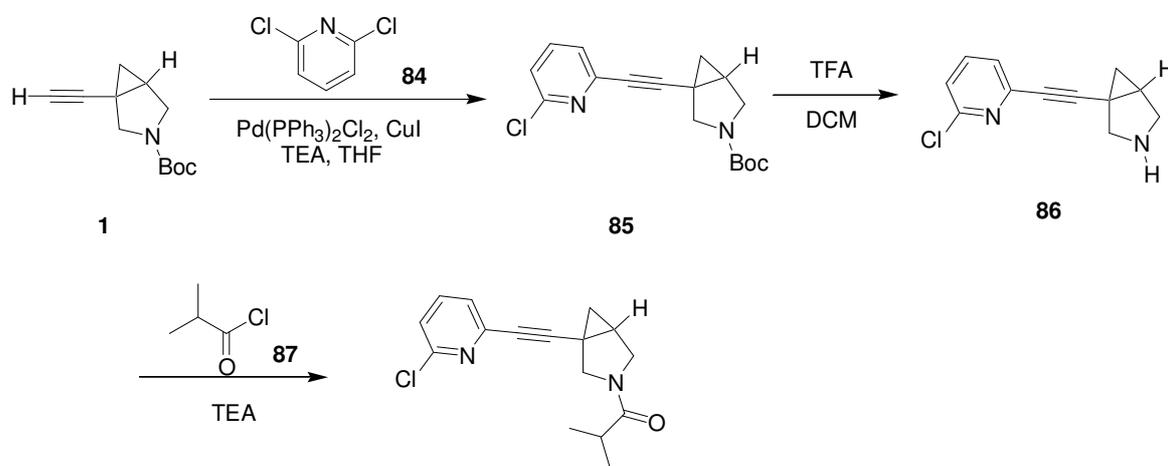
[00125] A uma mistura de **65** (200 mg, 640 μ mol) em THF (6,00 mL) e DMF (2,00 mL) foi adicionada TEA (518 mg, 5,12 mmol) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, então **83** (81,9 mg, 769 μ mol) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A mistura foi aquecida para 25 °C e a solução foi agitada durante 2h. CCF e LCMS mostrou que a reação foi completa. A mistura foi derramada em água (20 mL) e a solução foi extraída com EtOAc (3*20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-preparativa para produzir o produto desejado **Composto 64** (56,0 mg, rendimento: 33%) como um óleo amarelo.

LCMS: m/z , 269,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz DMSO): δ ppm 7,62-7,68 (m, 1 H), 7,65 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,86-3,98 (m, 1 H), 3,65-3,72 (m, 2 H), 3,33-3,39 (m, 1 H), 2,55-2,65 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,02-2,17 (m, 1 H), 1,24-1,31 (m, 1 H), 0,94 - 1,00 (m, 6 H), 0,80 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 65

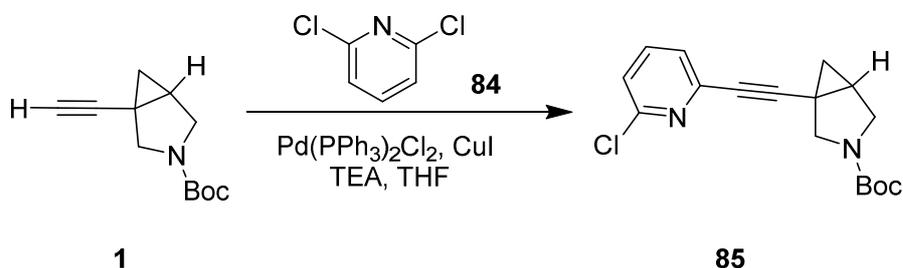
Preparação de 1-(1-((6-cloropiridin-2-il)etiniz)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-metilpropan-1-ona:



Composto 65

Seção experimental:

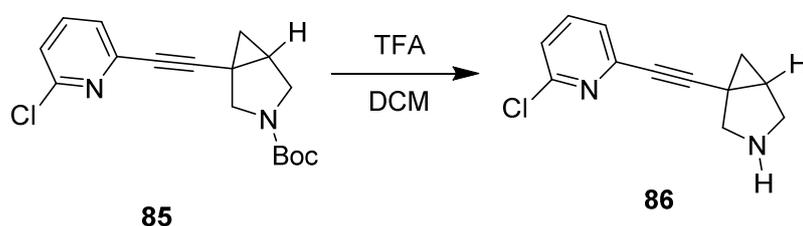
Procedimento para a preparação de 85:



[00126] A uma solução de **1** (500 mg, 2,41 mmol) em THF (5,00 mL) foram adicionados Pd(PPh₃)₂Cl₂ (84,7 mg, 120 μ mol), **84** (355 mg, 2,41 mmol) e CuI (45,9 mg, 241 μ mol), PPh₃ (63,2 mg, 241 μ mol, 0,10 eq) a 15 °C. A mistura foi borbulhada com N₂ a 15 °C. Então a mistura foi agitada à 40 °C durante 16 horas. CCF mostrou que o material de partida foi consumido

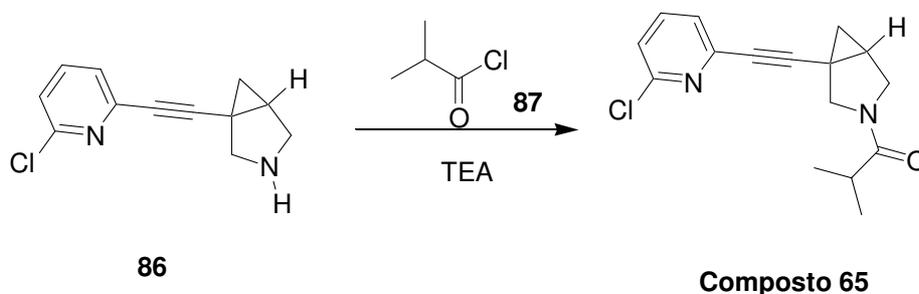
completamente e uma mancha principal foi detectada. A mistura foi derramada em H₂O (10 mL*3) a 5-10 °C. A camada aquosa foi extraída com Acetato de etila (15 mL*3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o produto desejado **85** (350 mg, rendimento: 45%) como um óleo amarelo.

Procedimento para a preparação de 86:



[00127] A uma mistura de **85** (300 mg, 941 μmol) em DCM (10,0 mL) foi adicionado TFA (1,93 g, 16,9 mmol) em uma porção a 15 °C sob N₂ durante 2 horas. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura de reação foi extraída com 30 mL de acetato de etila (10 mL*3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O (10 mL*3), secadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. A mistura foi concentrada para produzir o produto desejado **86** (310 mg, bruto, TFA) como um óleo amarelo.

Procedimento para a preparação de composto 65:



[00128] A uma solução de **86** (310 mg, 1,42 mmol) em DCM (2,00 mL) foi adicionada Et₃N (1,44 g, 14,2 mmol) a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15

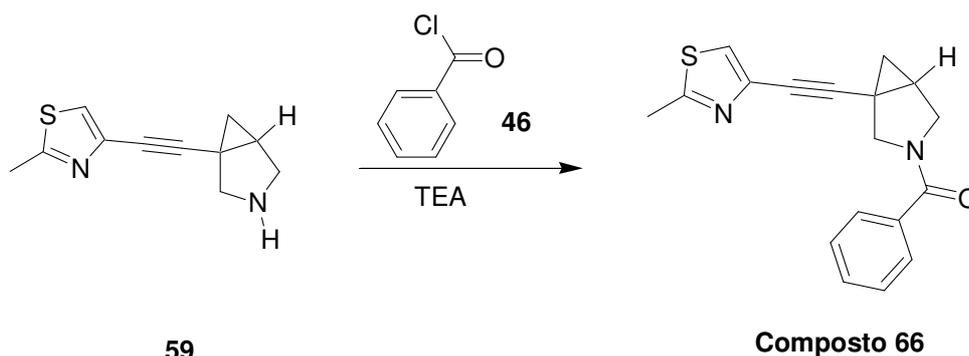
°C durante 15 min. **87** foi adicionado (181 mg, 1,70 mmol) à mistura, acima, a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 2h. CCF mostrou que o material de partida foi consumido completamente. A mistura foi derramada em gelo-água (5 mL), a camada aquosa foi extraída com DCM (5 mL*2), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por CCF-preparativa e liofilizado para produzir o produto desejado **Composto 65** (33,0 mg, rendimento: 8,0%) como um óleo branco.

LCMS: *m/z*, 275,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 7,57-7,62 (m, 1 H), 7,30-7,32 (m, 1 H), 7,25-7,28 (m, 1 H), 3,70-4,13 (m, 3 H), 3,46-3,53 (m, *m*, 1 H), 2,53-2,57 (m, 1 H), 2,02-2,07 (m, 1 H), 1,35-1,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 1,09-1,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 6 H), 0,82-0,85 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 66

Preparação de (1-((2-metilthiazol-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)(fenil)metanona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 66:

[00129] A uma solução de **59** (150 mg, 734 μmol) em DCM (10,00 mL) foi adicionada Et₃N (742,99 mg, 7,34 mmol) a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 15 minutos. **46** (123 mg, 881 μmol) foi adicionado à mistura, acima, a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 2h. LCMS mostrou

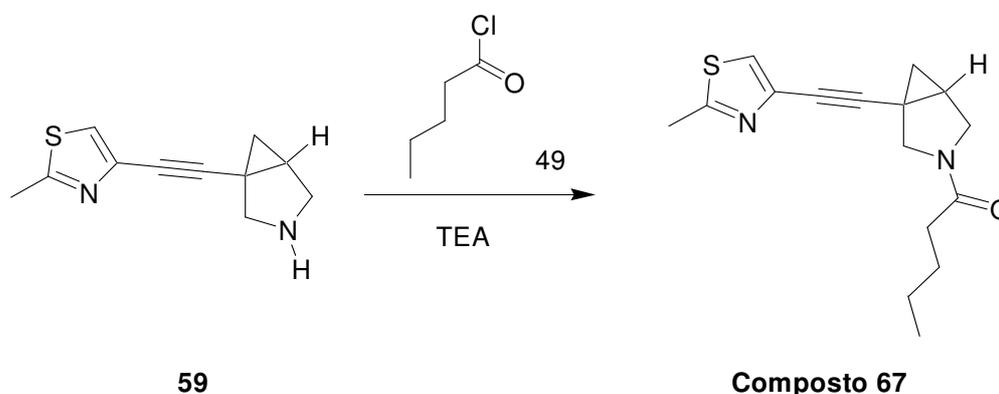
que composto **59** foi consumido completamente e foi detectado um pico principal de massa em EM desejado. A mistura foi derramada em gelo-água (5 mL), a camada aquosa foi extraída com DCM (5 mL*2), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por CCF-preparativa e liofilizado e para produzir o produto desejado **Composto 66** (35,0 mg, rendimento: 15%) como um óleo branco.

LCMS: m/z , 309,1 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 7,13 (s, 5 H), 7,19 (s, 1 H), 4,25-4,47 (m, 1 H), 3,50-3,80 (m, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 1,94-2,02 (m, 1 H), 1,26-1,29 (m, 1 H), 0,82 (s, 1 H).

Composto Exemplificador 67

Preparação de 1-(1-((2-metilthiazol-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pentan-1-ona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 67:

[00130] A uma solução de composto **59** (150 mg, 734 μmol) em DCM (10,0 mL) foi adicionada Et₃N (743 mg, 7,34 mmol) a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 15 minutos. Cloreto de pentanoíla (106 mg, 881 μmol) foi adicionado à mistura, acima, a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 2h. LCMS mostrou que **59** foi consumido completamente e foi

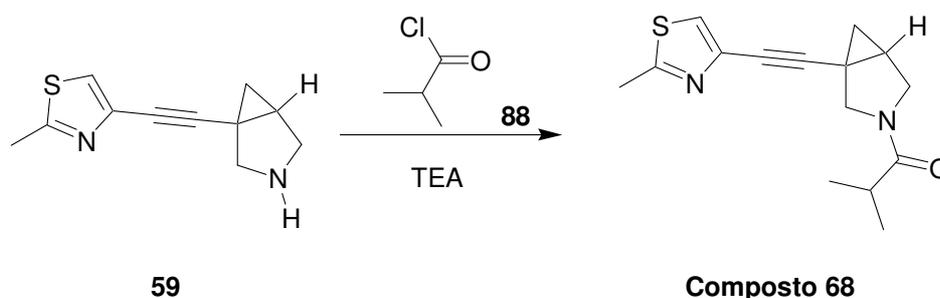
detectado um pico principal de massa em EM desejado. CCF indicou que **59** foi consumido completamente e uma nova mancha formou. A mistura foi derramada em gelo-água (5 mL) e a camada aquosa foi extraída com DCM (5 mL*2), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por CCF-preparativa e liofilizado para produzir o produto desejado **Composto 67** (27,0 mg, rendimento: 13%) como um sólido branco.

LCMS: m/z , 289,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 7,23 (s, 1 H), 3,87-4,10 (m, 1 H), 3,57-3,78 (m, 2 H), 3,48-3,51 (m, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 2,19-2,24 (m, 2 H), 1,99 (s, 1 H), 1,58-1,62 (m, 2 H), 1,32-1,38 (m, 3 H), 0,92 (t, $J = 14,4$ Hz, 3 H), 0,79 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 68

Preparação de 2-metil-1-(1-((2-metil-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 68:

[00131] A uma solução de **59** (150 mg, 734 μ mol) em DCM (10,0 mL) foi adicionada Et₃N (743 mg, 7,34 mmol) a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 15 minutos. **88** (93,9 mg, 881 μ mol) foi adicionado à mistura, acima, a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 2h. LCMS mostrou que **59** foi consumido completamente e foi detectado um pico principal de massa em EM desejado. CCF indicou que **59** foi consumido completamente e

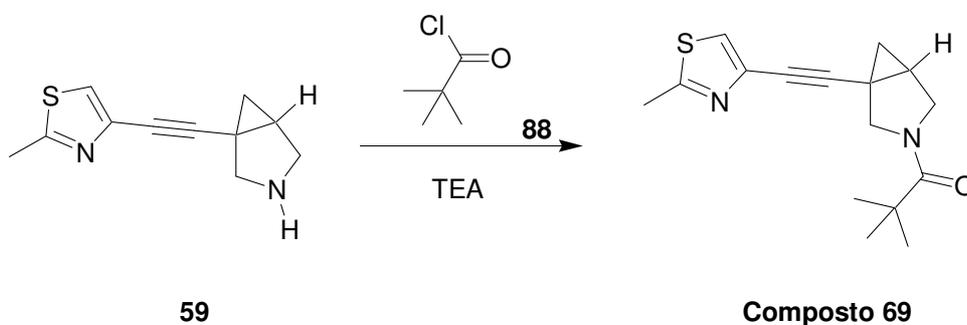
uma nova mancha formou. A mistura foi derramada em gelo-água (5 mL), a camada aquosa foi extraída com DCM (5 mL*2), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por CCF-preparativa e liofilizado para produzir o produto desejado **Composto 68** (17,0 mg, rendimento de 8,4%) como um sólido branco.

LCMS: m/z , 275,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 7,23 (s, 1H), 4,10 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,85-3,92 (m, 1 H), 3,67-3,74 (m, 2 H), 3,45-3,51 (m, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 2,53-2,69 (m, 1 H), 1,97-2,03 (m, 1 H), 1,32 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 0,79 (t, J = 6,0 Hz, 1 H).

Composto Exemplificador 69

Preparação de 2,2-dimetil-1-(1-((2-metiltiazol-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ona:



Seção experimental:

Procedimento para a preparação de composto 69:

[00132] A uma solução de **59** (150 mg, 734 μmol) em DCM (10,0 mL) foi adicionada Et₃N (742,99 mg, 7,34 mmol,) a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 15 minutos. **88** (106 mg, 881 μmol) foi adicionado à mistura, acima, a 5-10 °C. A mistura foi agitada a 15 °C durante 2h. LCMS mostrou que **59** foi consumido completamente e foi detectado um pico principal de massa em EM desejado. A mistura foi derramada em gelo-água (5 mL), a

camada aquosa foi extraída com DCM (5 mL*2), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por CCF-preparativa e liofilizado para produzir o produto desejado **Composto 69** (17,0 mg, rendimento: 8,0%) como um sólido branco.

LCMS: m/z , 275,0 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ ppm 7,23 (s, 1 H), 4,16 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 3,98 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 1,95 (s, 1 H), 1,23 (s, 10 H), 0,76-0,78 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

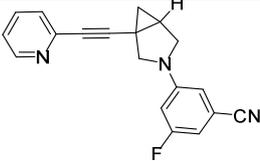
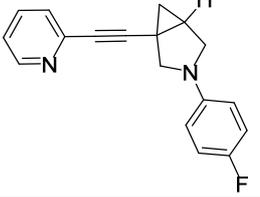
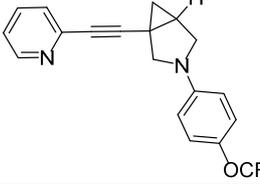
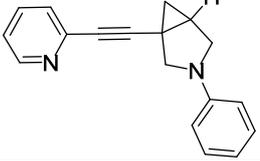
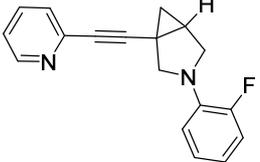
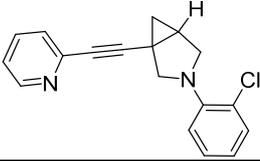
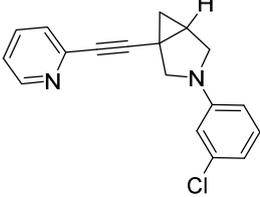
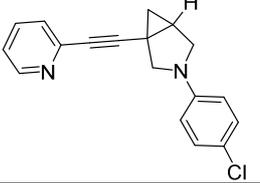
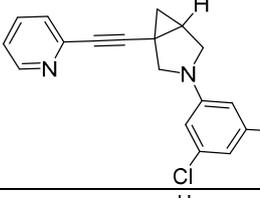
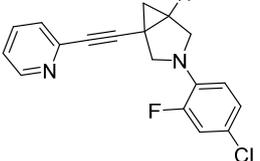
Metodologia de ensaio de fluxo de cálcio funcional

[00133] Para os ensaios funcionais, células HEK293 estavelmente expressando mGluR5 recombinante de rato foram semeadas em placas de 384 poços e coradas usando Fluo-8. As células foram então lavadas para remover o corante não incorporado. Avaliação antagonista foi realizada após uma incubação de 15 min do composto de teste seguida pela adição de concentração submáxima de glutamato. Medições de cálcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) foram realizadas usando um leitor de placa de imageamento fluorométrico (FLIPR, “Fluorometric Imaging Plate Reader”, Molecular Devices). O aumento de $[Ca^{2+}]_i$ induzido por glutamato na presença dos compostos de teste foi comparado com a resposta ao glutamato sozinho (o controle positivo). Curvas de inibição de antagonista foram ajustadas com uma equação logística de 4 parâmetros que fornecem valores de CI₅₀, e coeficientes de Hill usando um algoritmo de ajuste de curva não linear.

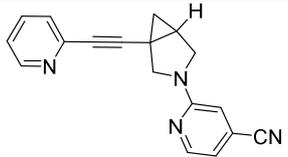
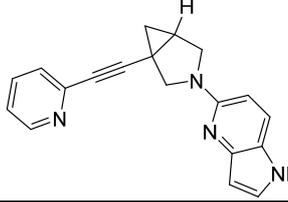
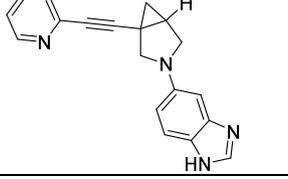
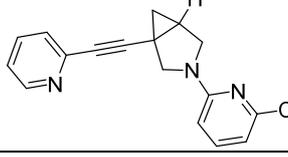
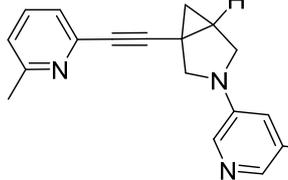
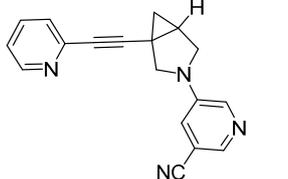
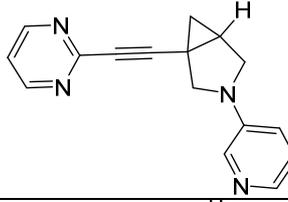
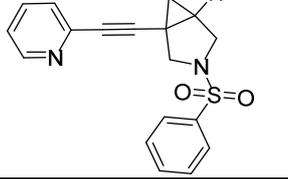
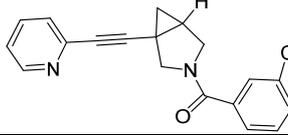
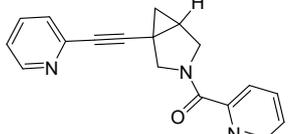
[00134] As tabelas abaixo fornecem dados de CI₅₀ neste ensaio. Na coluna de atividade, A = CI₅₀ >1.000 e ≤ 5.000 nM; B = CI₅₀ >500 e ≤1.000 nM e C = CI₅₀ ≤500 nM.

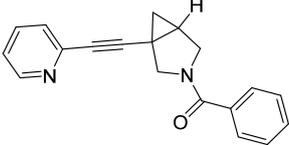
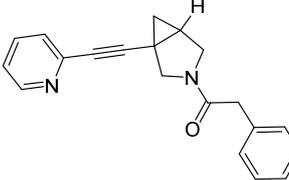
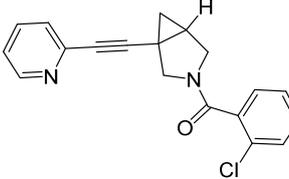
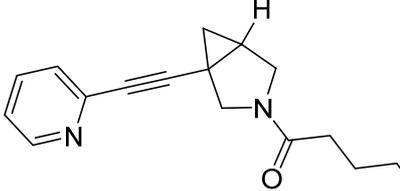
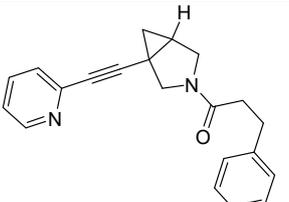
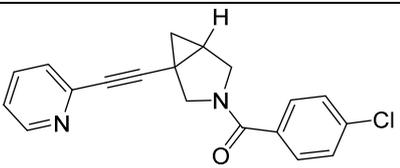
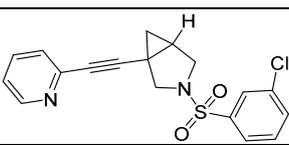
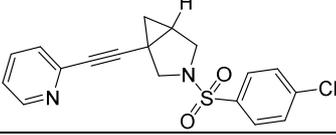
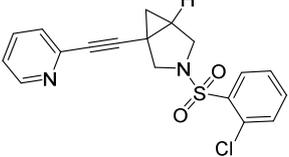
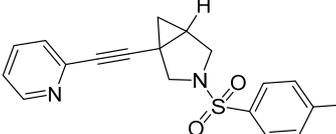
Tabela 1

n°	Composto Exemplificador	Estrutura	Valor de CI ₅₀ (ensaio FLIPR)
----	-------------------------	-----------	--

1	1		C
2	2		C
3	3		A
4	10		C
5	16		C
6	17		C
7	18		C
8	19		B
9	20		C
10	21		B

11	22		B
12	40		C
13	45		C
14	46		C
15	47		C
16	48		C
17	62		C
18	4		C
19	6		C

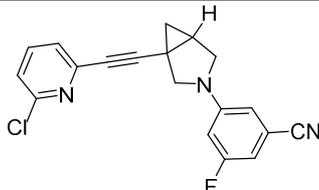
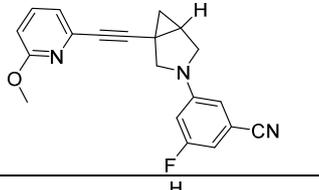
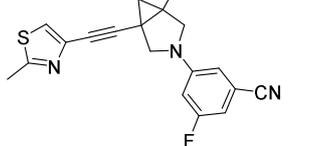
20	23		C
21	24		A
22	25		A
23	38		C
24	43		C
25	50		C
26	63		C
27	5		C
28	26		C
29	27		C

30	28		C
31	29		C
32	30		C
33	31		C
34	32		C
35	33		C
36	34		C
37	35		C
38	36		C
39	37		C

40	41		C
41	42		C
42	44		C
43	49		C
44	51		C
45	52		C
46	53		C
47	54		C
48	55		C

49	56		C
50	61		B
51	64		C
52	65		C
53	66		C
54	67		C
55	68		C
56	69		C
57	57		B

58	58		C
59	59		C
60	60		C
61	7		C
62	8		C
63	9		A
64	11		C
65	12		C
66	13		C

67	14		C
68	15		C
69	39		C

Exemplo 11

Ensaio de ligação de radioligante usando as preparações de membrana que expressam mGluR5 de rato

[00135] O antagonista alostérico radiomarcado [^3H]-2-Metil-6-(feniletinil)piridina (MPEP, American Radiolabeled Chemical) foi usado para avaliar a capacidade dos compostos de teste para interagirem com o sítio MPEP em mGluR5 conforme descrito em Rodriguez *et al.* [*Mol. Pharmacol.* 78:1105-1123, 2010]. Foram preparadas membranas a partir de células HEK293 que expressam mGluR5 de rato. Os ensaios de ligação de radioligante foram realizados em placas de 96 poços (Corning) contendo agente tamponante de ligação (Tris 15 mM pH 7,4, NaCl 120 mM, KCl 100 mM, MgCl₂ 25 mM, CaCl₂ 25 mM) com um volume de ensaio final de 250 μL e 40 μg de membranas/poço.

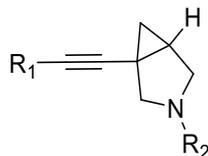
[00136] Isotermas de saturação foram determinadas por incubação na presença de 12 concentrações crescentes de [^3H]-MPEP (0,1-100nM), enquanto que os experimentos de competição foram realizados com uma concentração fixa (4 nM) de [^3H]-MPEP na presença de 12 concentrações crescentes de composto de teste (1 a 30.000 nM). As incubações foram realizadas a 4 °C durante 1h. Ligação não específica foi avaliada usando MTEP 100 μM . No término da incubação, as membranas foram filtradas sobre placas de filtro GF/C (Perkin Elmer) pré-embebidas em BSA 0,1%

durante 2h à temperatura ambiente. As placas de filtro foram então lavadas 5 vezes com agente tamponante gelado (Tris 15 mM, pH 7,4 + BSA 0,1%) usando o “Packard Filtermate Harvester” e secadas de um dia para o outro em forno a 37 °C. Cinquenta µL de *microscint 20* (PerkinElmer) foram adicionados a cada poço e as placas foram incubadas em um agitador orbital durante 15 min antes da contagem em um “Microbeta Trilux” durante 2 min/poço.

[00137] É para ser entendido que a invenção não é limitada às modalidades específicas da invenção descritas acima, porque variações das modalidades específicas podem ser realizadas e ainda caírem dentro do escopo das reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula I



(I)

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

R_1 é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio e enxofre, em que a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros está opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CF₃, -O-CF₃, -O-alquila, -O-arila, -S-alquila, -S-arila, -S(O)-alquila, -S(O)-arila, -S(O)₂-alquila, -S(O)₂-arila, -CH₂-arila, arila, heteroarila, -O-CH₂-arila, -N(CH₃)₂, cicloalquila, heterocicloalquila, -C(O)-alquila, -C(O)cicloalquila, -C(O)heterocicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)O-alquila, -C(O)O-cicloalquila, -C(O)O-heterocicloalquila, -C(O)O-arila, -C(O)O-heteroarila, -C(O)NH-alquila, -C(O)NH-cicloalquila, -C(O)NH-heteroarila, -C(O)NH-arila e -C(O)NH-heteroarila; e

R_2 é C(O)-alquila, -C(O)-arilalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -S(O)₂-arila, -S(O)₂-heteroarila, -C(O)O-alquila, -C(O)O-arila, -C(O)O-arilalquila, ou -C(O)-NH₂, em que as porções arila ou heteroarila da -C(O)-arilalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -S(O)₂-arila, -S(O)₂-heteroarila, -C(O)O-arila, e -C(O)O-arilalquila são opcionalmente substituídas com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -O-alquila, -O-arila, -S-alquila, -S-arila, -S(O)-alquila, S(O)-arila, -S(O)₂-alquila, -S(O)₂-arila, -CH₂-arila, heteroarila, -O-CH₂-arila, -N(CH₃)₂, cicloalquila, heterocicloalquila, -C(O)-alquila, -C(O)-cicloalquila, -C(O)-

heterocicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)O-alquila, -C(O)O-cicloalquila, -C(O)O-heterocicloalquila, -C(O)O-arila, -C(O)O-heteroarila, -C(O)NH-alquila, -C(O)NH-cicloalquila, -C(O)NH-heteroalquila, -C(O)NH-arila e -C(O)NH-heteroarila; ou

R₂ é uma heteroarila monocíclica ou bicíclica de 5 a 10 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio e enxofre, em que a heteroarila monocíclica ou bicíclica de 5 a 10 membros é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consistem em alquila, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CF₃, -O-CF₃, -O-alquila, -O-arila, -S-alquila, -S-arila, -S(O)-alquila, -S(O)-arila, -S(O₂)-alquila, -S(O₂)-arila, -CH₂-arila, arila, heteroarila, -O-CH₂-arila, -N(CH₃)₂, cicloalquila, heterocicloalquila, -C(O)-alquila, -C(O)-cicloalquila, -C(O)heterocicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)O-alquila, -C(O)O-cicloalquila, -C(O)O-heterocicloalquila, -C(O)O-arila, -C(O)O-heteroarila, -C(O)NH-alquila, -C(O)NH-cicloalquila, -C(O)NH-heteroalquila, -C(O)NH-arila e -C(O)NH-heteroarila; ou

R₂ é uma arila monocíclica, em que a arila monocíclica é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, halogênio, -OH, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -O-alquila, -O-arila, -S-alquila, -S-arila, -S(O)-alquila, S(O)-arila, -S(O)₂-alquila, -S(O)₂-arila, -CH₂-arila, arila, heteroarila, -O-CH₂-arila, -N(CH₃)₂, cicloalquila, heterocicloalquila, -C(O)-alquila, -C(O)cicloalquila, -C(O)-heterocicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)O-alquila, -C(O)O-cicloalquila, -C(O)O-heterocicloalquila, -C(O)O-arila, -C(O)O-heteroarila, -C(O)NH-alquila, -C(O)NH-cicloalquila, -C(O)NH-heteroalquila, -C(O)NH-arila, -C(O)NH-heteroarila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R_1 é uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio e enxofre, opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes; e

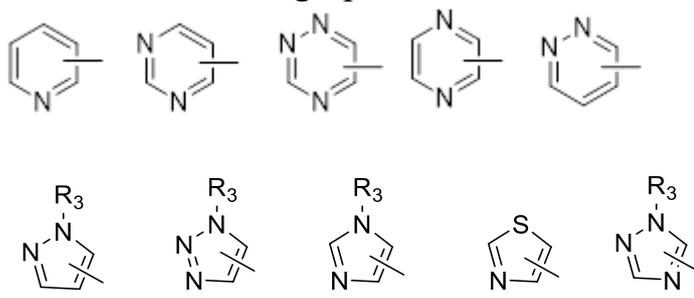
R_2 é C-(O)-C₁-C₅-alquila, C-(O)-C₁-C₅-alquilarila, C-(O)-arila, C-(O)-heteroarila, C-(O)-O-C₁-C₅-alquila, C-(O)-O-C₁-C₅-alquilarila ou S-(O)₂-fenila, em que a porção arila, fenila ou heteroarila do -C-(O)-C₁-C₅-alquilarila, -C-(O)-arila, -C-(O)-heteroarila, -C-(O)O-C₁-C₅-arilalquila e -S-(O)₂-fenila é opcionalmente substituída; ou

R_2 é uma heteroarila monocíclica ou bicíclica de 5 a 10 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio e enxofre, em que a heteroarila monocíclica ou bicíclica de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes; ou

R_2 é uma arila monocíclica, em que a arila monocíclica é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R_1 é selecionado do grupo consistindo de:



R_3 é -H ou alquila inferior.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R_1 é tiazolila opcionalmente substituída, 4-piridinila opcionalmente substituída, piridazinila opcionalmente substituída, pirimidinila opcionalmente substituída ou pirazinila opcionalmente substituída.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R₁ é piridin-2-ila opcionalmente substituída.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo em:

3-fluoro-5-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoni-trila,

3-(4-fluorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

1-(piridin-2-iletinil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

3-fenil-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

3-(2-fluorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

3-(2-clorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

3-(3-clorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

3-(4-clorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

3-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

3-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoni-trila,

3-(3,5-difluorofenil)-1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano,

3-(3-fluorofenil)-1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano,

3-(1-((2-metiltiazol-4-il)etnil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzonitrila,

4-(3-(5-fluoropiridin-3-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-1-il)etnil)-2-metiltiazol, e

3-(1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzonitrila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, o dito composto caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo em:

3-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano,

3-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano,

2-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)isonicotinonitrila,

5-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina,

5-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol,

6-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)picolinonitrila,

3-(5-fluoropiridin-3-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)etnil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano,

5-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)nicotinonitrila,

3-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, o dito composto caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo em:

3-(fenilsulfonil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,
 (3-clorofenil)(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
 piridin-2-il(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
 fenil(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
 2-fenil-1-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etanona,
 (2-clorofenil)(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
 1-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pentan-1-ona,
 3-fenil-1-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ona,
 (4-clorofenil)(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
 3-((3-clorofenil)sulfonil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,
 3-((4-clorofenil)sulfonil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,
 3-((2-clorofenil)sulfonil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

1-(piridin-2-iletinil)-3-tosil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,
(3-fluorofenil)(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
3-((2-fluorofenil)sulfonil)-1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,
(3-fluorofenil)(1-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
(3-clorofenil)(1-((2-metiltiazol-4-il)etinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
ciclopentil(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
2,2-dimetil-1-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ona,
1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de metila,
(5-cloropiridin-3-il)-(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
(4-cloropiridin-2-il)(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
(6-cloropiridin-3-il)(1-(piridin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
(3-clorofenil)(1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona,
2-metil-1-(1-((6-metilpiridin-2-il)etinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ona,
1-(1-((6-cloropiridin-2-il)etinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-metilpropan-1-ona,
(1-((2-metiltiazol-4-il)etinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)(fenil)metanona,

1-(1-((2-metiltiazol-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pentan-1-ona,

2-metil-1-(1-((2-metiltiazol-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ona, e

2,2-dimetil-1-(1-((2-metiltiazol-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ona.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, o dito composto caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo em:

3-fluoro-5-(1-(pirazin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzotriazina,

3-fluoro-5-(1-(pirimidin-2-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzotriazina,

3-fluoro-5-(1-((3-metilpiridin-2-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzotriazina,

3-fluoro-5-(1-(piridazin-3-iletinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzotriazina,

3-(1-((2-cloropiridin-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-5-fluorobenzotriazina,

3-fluoro-5-(1-((6-metilpiridin-2-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzotriazina,

3-(1-(6-cloropiridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-5-fluorobenzotriazina,

3-fluoro-5-(1-((6-metoxipiridin-2-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzotriazina,

3-fluoro-5-(1-((2-metiltiazol-4-il)etnil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)benzotriazina.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1

a 9 ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

11. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou da composição como definida na reivindicação 10, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para prevenir ou tratar uma doença selecionada do grupo que consiste em doenças agudas e/ou crônicas do sistema nervoso, comprometimento cognitivo e perda de memória, dor aguda e crônica, dano ou insuficiência hepática induzida por fármaco ou doença, e inconsistência urinária em um indivíduo.

12. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de do composto ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

N-fenil-1-(piridin-2-iletinil) -3-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carboxamida,

N-propil-1- (piridin-2-iletinil) -3-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carboxamida,

(1- (piridin-2-iletinil) -3-azabicyclo [3.1.0] hexan-3-il) (pirrolidin-1-il) metanona, e

1- (piridin-2-iletinil) -N- (2,2,2-trifluoroetil) -3-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carboxamida.

13. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 12 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

14. Uso de um composto como definido na reivindicação 12 ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou da composição como definida na reivindicação 13, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para prevenir ou tratar uma doença selecionada do grupo

que consiste em doenças agudas e/ou crônicas do sistema nervoso, comprometimento cognitivo e perda de memória, dor aguda e crônica, dano ou insuficiência hepática induzida por fármaco ou doença, e inconsistência urinária em um indivíduo.